

農薬評価書

スピロテトラマト (第2版)

2011年8月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 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.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット.....	9
(2) 畜産動物（ヤギ）.....	15
(3) 畜産動物（ニワトリ）.....	17
(4) 固定化肝細胞を用いた <i>in vitro</i> 代謝に関する種間差の検討.....	18
(5) 生理学的薬物動態の解析（薬物動態 PK-Slim を用いたシミュレーション）＜参考データ＞.....	18
2. 植物体内運命試験.....	19
(1) りんご.....	19
(2) レタス.....	20
(3) ばれいしょ.....	20
(4) わた.....	21
(5) りんご培養細胞を用いた植物体内運命試験 (<i>in vitro</i>).....	22
3. 土壌中運命試験.....	22
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	22
(2) 好氣的土壌中運命試験（屋外試験）.....	22
(3) 好氣的-嫌氣的土壌中運命試験.....	23
(4) 土壌表面光分解試験.....	24
(5) M1 を用いた好氣的土壌中運命試験.....	24
(6) M27 を用いた好氣的土壌中運命試験.....	25
(7) 土壌吸脱着試験.....	25

(8) M1 を用いた土壌吸着試験	25
(9) M5 を用いた土壌吸脱着試験①	25
(10) M5 を用いた土壌吸着試験②	26
4. 水中運命試験	26
(1) 加水分解試験	26
(2) 水中光分解試験 (緩衝液)	26
(3) 水中光分解試験 (自然水)	26
(4) M1 を用いた加水分解試験	27
(5) M1 を用いた水中光分解試験 (緩衝液)	27
(6) M5 を用いた加水分解試験	27
5. 土壌残留試験	28
6. 作物残留試験	28
7. 乳汁移行試験	29
8. 一般薬理試験	29
9. 急性毒性試験	30
(1) 急性毒性試験	30
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	31
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	31
11. 亜急性毒性試験	32
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	32
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	32
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	33
(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	33
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	33
(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)	33
(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	34
(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)	35
(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)	35
13. 生殖発生毒性試験	36
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	36
(2) 発生毒性試験 (ラット) ①	37
(3) 発生毒性試験 (ラット) ②	37
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	38
14. 遺伝毒性試験	38
15. その他の試験	39
(1) 雄ラットを用いた連続経口投与による繁殖毒性の評価	39
(2) 雄ラットを用いた代謝物 M1 の連続経口投与による繁殖毒性の評価	40

Ⅲ. 食品健康影響評価.....	41
・別紙1：代謝物/分解物略称.....	44
・別紙2：検査値等略称.....	46
・別紙3：作物残留試験.....	47
・別紙4：推定摂取量.....	153
・参照.....	154

<審議の経緯>

－第1版関係－

2008年	7月	11日	インポートトレランス設定の要請（ばれいしょ、はくさい、トマト等）
2008年	8月	18日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0818002号）、関係書類の接受（参照1～69）
2008年	8月	21日	第251回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年	10月	22日	第20回農薬専門調査会確認評価第一部会
2008年	11月	12日	インポートトレランス設定の要請（たまねぎ、わた、マンゴー及びかんきつ類）
2008年	11月	18日	追加資料受理（参照70）
2009年	2月	24日	第48回農薬専門調査会幹事会
2009年	3月	19日	第278回食品安全委員会（報告）
2009年	3月	19日	から4月17日まで 国民からの御意見・情報の募集
2009年	5月	12日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2009年	5月	14日	第285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71）
2010年	10月	20日	残留農薬基準告示（参照72）

－第2版関係－

2010年	11月	29日	農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：きゅうり、なす、ピーマン等）
2010年	12月	1日	インポートトレランス設定の要請（だいず、あずき類、えんどう等）
2011年	1月	20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0120第4号）
2011年	1月	24日	関係書類の接受（参照73～78）
2011年	1月	27日	第364回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年	8月	11日	第395回食品安全委員会（審議） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(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
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

(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

(2011年1月7日から)

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年3月31日まで)

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

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

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
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殺虫剤である「スピロテトラマト」(CAS No. 203313-25-1)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。また、今回土壌残留試験、加水分解試験、土壌吸着試験及びばれいしょ、ミニトマト、ピーマン等の作物残留試験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、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(りんご、レタス、ばれいしょ及びわた)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、スピロテトラマト投与による影響は、主に肝臓(絶対及び比重量増加)、腎臓(尿細管拡張)、肺(肺泡マクロファージ集簇等)及び精巣(精細管変性等)に認められた。神経毒性、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うち最小値は、ラットを用いた2年間発がん性試験における12.5 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0.12 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：スピロテトラマト

英名：spirotetramat (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：シス-4-(エトキシカルボニルオキシ)-8-メトキシ-3-(2,5-キシリル)-1-アザスピロ[4.5]デカ-3-エン-2-オン

英名：cis-4-(ethoxycarbonyloxy)-8-methoxy-3-(2,5-xylyl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-one

CAS (No. 203313-25-1)

和名：シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-2-オキシ-1-アザスピロ[4.5]デカ-3-エン-4-イル エチルカルボナート

英名：cis-3-(2,5-dimethylphenyl)-8-methoxy-2-oxo-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-4-yl ethyl carbonate

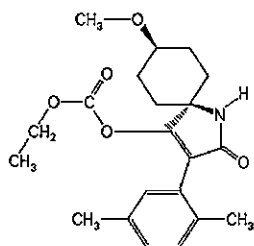
4. 分子式

$C_{21}H_{27}NO_5$

5. 分子量

373.45

6. 構造式



7. 開発の経緯

スピロテトラマトはバイエル クロップサイエンス社によって開発された環状ケトエノール構造を有する殺虫剤であり、作用機作は昆虫のアセチル CoA カルボキシラーゼ阻害と考えられている。海外では北米、豪州及び欧州の各国で農薬登録されており、国内ではインポートトレランス設定（ばれいしょ、はくさい、トマト等）

がなされている。今回、農薬取締法に基づく新規登録申請（きゅうり、なす、ピーマン等）に伴う基準値設定の要請及びインポートトレランス設定（だいず、あずき類、えんどう等）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]に用いたスピロテトラマト、代謝物M1、M1 グルコシド、M5 及び M27 の放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。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テトラマトに換算した。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。

略称	標識位置
[aza-3- ¹⁴ C] スピロテトラマト	スピロテトラマトのアザスピロデセニル環の 3 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[aza-5- ¹⁴ C] スピロテトラマト	スピロテトラマトのアザスピロデセニル環の 5 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[aza-3- ¹⁴ C]M1	M1 のアザスピロデセニル環の 3 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[aza-5- ¹⁴ C]M1	M1 のアザスピロデセニル環の 5 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[aza-3- ¹⁴ C]M1 グルコシド	M1 グルコシドのアザスピロデセニル環の 3 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[aza-3- ¹⁴ C]M5	M5 のアザスピロデセニル環の 3 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[met- ¹⁴ C]M27	M27 のメトキシ基の炭素を ¹⁴ C で標識したもの

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① スピロテトラマト

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを 2 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「低用量」という。）若しくは 100 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は低用量で反復経口投与（非標識スピロテトラマトを 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回投与）して、体内運命試験が実施された。

a. 吸収

(a) 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

投与量や投与方法（回数）に関係なく雌の方が速やかに T_{max} に達した。低用量単回投与群では $T_{1/2}$ の α 相が雄で速やかであったが、 β 相では性差はみられなかった。高用量群及び反復投与群では、高用量群の β 相を除いて雌の方が速やかに消失する傾向がみられた。（参照 2）

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法		単回経口				反復経口	
投与量 (mg/kg 体重)		2		100		2	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)		0.89	0.09	2.03	0.77	0.45	0.35
C _{max} (µg/g)		4.41	4.15	210	117	5.21	2.98
T _{1/2} (hr)	α相	0.31	4.79	1.70	0.06	3.62	0.47
	β相	20.1	29.7	17.5	27.2	92.7	13.2
AUC (hr・µg/g)		16.4	10.2	1,380	451	14.6	7.46

(b) 吸収率

排泄試験[1. (1)①d.]から得られた投与後 48 時間の尿中排泄率が 87.9%TAR 以上であったことから、吸収率は 87.9%以上であると考えられた。(参照 2)

b. 分布

投与 48 時間後の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。

肝臓及び腎臓に分布する傾向が認められたが、いずれの投与群においても組織内残留は低かった。(参照 2)

表 2 投与 48 時間後の主要組織における残留放射能濃度 (ng/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	組織中残留放射能濃度
単回経口	2	雄	肝臓(7.6)、血漿(1.1)、赤血球(1.0)
		雌	腎臓(4.0)、肝臓(3.5)、血漿(1.5)、赤血球(1.3)
単回経口	100	雄	肝臓(179)、腎臓(107)、血漿(70.3)、赤血球(38.5)
		雌	腎臓(60.9)、肝臓(50.2)、血漿(26.7)、赤血球(25.0)
反復経口	2	雄	肝臓(9.4)、腎臓(2.4)、血漿(0.9)、赤血球(0.7)
		雌	腎臓(2.7)、肝臓(1.9)、血漿(1.0)、赤血球(0.7)

また、Wistar ラット (一群雌雄各 8 匹) に[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを 3 mg/kg 体重で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

投与 1 及び 4 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

雌雄とも腎臓及び肝臓で高い残留放射能が認められた。いずれの臓器及び組織内においても投与 4 時間後には投与 1 時間後に比べて残留放射能濃度が減少した。

(参照 3)

表3 投与1及び4時間後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与1時間後	投与4時間後
3	雄	腎髄質(12.7)、腎皮質(10.6)、肝臓(7.44)、血液(2.71)	腎髄質(7.61)、肝臓(5.44)、腎皮質(4.81)、血液(1.29)
	雌	腎髄質(7.31)、腎皮質(5.15)、肝臓(4.50)、血液(1.20)	腎髄質(2.62)、腎皮質(1.49)、肝臓(1.32)、血液(0.37)

c. 代謝

排泄試験[1. (1)①d.]における尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中における代謝物は表4に示されている。

親化合物はいずれの投与群からも認められず、主要代謝物としてM1及びM2が認められた。尿中ではM1が全投与群において最も多く認められ、糞中では低用量群の雌を除いてM2が最も多く認められた。M1の生成量は雄と比較して雌の方が高く、M2の生成量は雌と比較して雄の方が高い傾向にあった。他には微量代謝物としてM3、M4、M5及びM6が認められたが、生成量はいずれの投与群においても1.6%TAR未満であった。

ラット体内におけるスピロテトラマトの主要代謝経路は、アザスピロデセニル環側鎖の炭酸エステル結合の開裂を受けてM1に変換され、さらにO-脱メチル化によりM2へと変換されると推察された。その他、エノール体のグルクロン酸抱合化によるM3の生成、エノール体のピラミジン環の水酸化によるM5の生成、エノール体のメチル基の酸化によるM4の生成が認められた。(参照2)

表4 尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	代謝物
単回経口	2	雄	尿	M1(62.5)、M2(24.4)、M5(0.81)、M4(0.80)、M3(0.44)、M6(0.15)
			糞	M2(2.6)、M1(0.55)、M4(0.46)、M6(0.15)、M3(0.07)、M5(0.06)
		雌	尿	M1(79.7)、M2(4.4)、M5(0.77)、M4(0.30)、M3(0.16)、M6(0.05)
			糞	M1(0.83)、M2(0.58)、M5(0.33)、M6(0.16)、M4(0.11)
単回経口	100	雄	尿	M1(51.4)、M2(32.4)、M4(0.90)、M3(0.69)、M5(0.28)、M6(0.18)
			糞	M2(4.7)、M1(1.6)、M4(0.68)、M6(0.47)、M3(0.11)、M5(0.21)
		雌	尿	M1(82.7)、M2(9.1)、M5(0.41)、M4(0.27)、M3(0.18)
			糞	M2(0.96)、M1(0.67)、M4(0.15)、M5(0.09)、M6(0.06)

反復 経口	2	雄	尿	M1(65.6)、M2(21.5)、M4(0.72)、M5(0.53)、M3(0.36)、 M6(0.13)
			糞	M2(3.2)、M4(0.48)、M1(0.44)、M6(0.23)、M3(0.07)、 M5(0.06)
		雌	尿	M1(86.5)、M2(4.7)、M5(0.75)、M4(0.55)、M3(0.15)、 M6(0.05)
			糞	M2(0.65)、M4(0.26)、M1(0.19)、M6(0.06)、M5(0.04)

注) いずれの投与群においても投与後 48 時間の試料を用いて分析した。

d. 排泄

投与後 24 及び 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

いずれの投与量及び投与方法においても、投与後 24 時間で 88%TAR 以上が糞尿中に排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。(参照 2)

表 5 投与後 24 及び 48 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口				単回経口				反復経口			
	2				100				2			
投与量 (mg/kg 体重)	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
性別	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	93.0	4.9	85.7	2.3	88.3	10.0	93.0	2.8	90.9	5.9	93.2	1.4
投与後 48 時間	93.3	5.1	87.9	3.3	89.1	10.5	93.8	3.0	91.5	6.6	94.8	1.8

② M5

Wistar ラット (雄 4 匹) に [aza-3-¹⁴C]M5 を低用量で単回経口投与して、体内運命試験が実施された。

a. 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 6 に示されている。

スピロテトラマトの血中濃度推移検討試験 [1. (1) ①a. (a)] で得られた値と比較すると、T_{max} に関しては同様な傾向が認められたが、消失に関しては M5 の方が速やかであつた。(参照 6)

表 6 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	2	
性別	雄	
T _{max} (hr)	0.81	
C _{max} (μg/g)	1.26	
T _{1/2} (hr)	α相	0.30
	β相	4.23
AUC (hr・μg/g)	4.76	

b. 分布

投与 48 時間後の主要組織中における残留放射能濃度は表 7 に示されている。雄における組織内残留は低く、肝臓等で比較的高い残留放射能が認められた。(参照 6)

表 7 投与 48 時間後の主要組織中における残留放射能濃度 (ng/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	組織中残留放射能濃度
2	雄	肝臓(18)、消化管(10)、甲状腺(7)、腎臓(4)、精巣(4)、副腎(3)、骨格筋(2)、赤血球(2)、皮膚(2)、脾臓(1)、心臓(1)、肺(1)、大腿骨(1)、血漿(1)

c. 代謝

尿及び糞中において未変化の M5 は認められなかった。主要代謝物はいずれも M6 であり、他に M6 の代謝物が認められた。

ラット体内における M5 の主要代謝経路は、O-脱メチル化による M6 の生成、M6 は酸化反応を受けて水酸体へと変換され、さらに脱水素によりケト体へと変換する経路が推察された。また、M6 のアザスピロデカン環の開裂により脱メチルグリオキシル酸アミド体及び脱メチルアミド体へと変換する経路も認められた。(参照 6)

d. 排泄

投与後 24 及び 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。98.6% TAR が排泄物試料から回収された。投与放射能の体外への排泄は投与後 24 時間以内にほぼ終了した。(参照 6)

表 8 投与後 24 及び 48 時間までの尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	2	
性別	雄	
試料	尿	糞
投与後 24 時間	53.7	41.5
投与後 48 時間	54.5	44.1

③ M1 グルコシド

Wistar ラット (雄 1 匹) に [aza-3-¹⁴C]M1 グルコシドを 0.1 mg/kg 体重で単回経口投与して、体内運命試験が実施された。

a. 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 9 に示されている。

スピロテトラマト及び M5 の血中濃度推移検討試験[1. (1)①a. (a) 及び 1. (1)②a.] で得られた値と比較すると、M1 グルコシドの方が緩やかに T_{max} に達することが認められた。消失に関してはスピロテトラマト及び M5 は二相性の減衰を示したが、M1 グルコシドは一相性の減衰を示した。(参照 7)

表 9 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	0.1
性別	雄
T _{max} (hr)	4.32
C _{max} (µg/g)	0.02
T _{1/2} (hr)	2.94
AUC (hr · µg/g)	0.268

b. 代謝

尿及び糞中における主要代謝物として、M1 が 63.5%TAR 認められた。微量代謝物として M2 及び M5 がそれぞれ 5.2 及び 3.1%TAR 認められた。未変化の M1 グルコシドは 21.2%TAR 認められ、その大部分 (20.7%TAR) が糞中から回収された。

ラット体内における M1 グルコシドの主要代謝経路は、加水分解による M1 の生成、M1 はさらに O-脱メチル化及びピラミジン環の水酸化を受けてそれぞれ M2 及び M5 へと代謝される経路が推察された。(参照 7)

c. 排泄

投与後 24 及び 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

97%TAR が排泄物試料から回収された。投与放射能は投与後 24 時間以内にほ

とんどが対外へ排泄された。(参照 7)

表 10 投与後 24 及び 48 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	0.1	
性別	雄	
試料	尿	糞
投与後 24 時間	52.5	42.7
投与後 48 時間	53.3	43.7

(2) 畜産動物 (ヤギ)

泌乳ヤギ (雌 1 頭) に [aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを 2.22 mg/kg 体重/日で反復経口 (朝の採乳後の第一胃にかん流シリンジを用いて 4 日間反復) 投与して、体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 11 に示されている。

ラットにおける血中濃度推移検討試験 [1. (1) ①a. (a)] で得られた値と比較すると、 T_{max} に関してはラットと同様な傾向が認められたが、消失に関しては泌乳ヤギの方が速やかであった。(参照 8)

表 11 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法		反復経口
投与量 (mg/kg 体重/日)		2.22
性別		雌
T_{max} (hr)		0.82
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)		0.38
$T_{1/2}$ (hr)	α 相	0.28
	β 相	6.75
AUC (hr \cdot $\mu\text{g/g}$)		3.75

② 分布

投与 96 時間後の主要組織及び乳汁中における残留放射能濃度は表 12 に示されている。

腎臓、肝臓等で比較的高い残留放射能が認められたが、泌乳ヤギにおける組織内残留性は低いと考えられた。(参照 8)

表 12 投与 96 時間後の主要組織及び乳汁中における残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	性別	組織中残留放射能濃度
反復経口	2.22	雌	腎臓(0.184)、肝臓(0.050)、筋肉(0.011)、乳汁(0.008)、脂肪(0.003)

③ 代謝

尿及び糞中における代謝物は表 13、乳汁及び主要組織中における代謝物は表 14 に示されている。

尿、糞、乳汁及び組織中に親化合物は認められなかった。乳汁及び組織中における主要代謝物はいずれも M1 及び M3 であり、尿及び糞中における主要代謝物は M1 であった。

泌乳ヤギ体内におけるスピロテトラマトの主要代謝経路は、アザスピロデセニル環側鎖の炭酸エステル結合の開裂を受けて M1 に変換され、さらにグルクロン酸抱合による M3 の生成であると推察された。また、M1 の O-脱メチル化による M2 の生成、M1 のピラミジン環の水酸化による M5 の生成、M1 のテトラミン酸部分の二重結合の還元による M7 の生成が認められた。(参照 8)

表 13 尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	性別	試料	代謝物
反復経口	2.22	雌	尿	M1(68.7)、M3(5.0)、M2(2.6)、M5(0.2)、未同定代謝物 1~4(1.9)
			糞	M1(7.9)、M5(1.8)、M2(0.5)、M3(0.1)、未同定代謝物 4~5(0.5)

表 14 乳汁及び主要組織中における代謝物 (%TRR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	性別	試料	代謝物
反復経口	2.22	雌	乳汁	M1(48.8)、M3(23.9)、M2(7.9)、M5(2.3)、M7(0.9)、未同定代謝物 1~5(14)
			筋肉	M1(72.4)、M5(9.7)、M2(7.4)
			脂肪	M1(59.9)、M3(19.4)
			肝臓	M3(37.4)、M1(33.7)、M2(6.6)、M7(4.1)、M5(2.7)、未同定代謝物 1~6(0.008*)
			腎臓	M1(78.4)、M3(14.2)、M2(4.4)、M5(2.1)、未同定代謝物 2(0.9)

*未同定代謝物 4 及び 6 が<0.001

④ 排泄

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 15 に示されている。

尿中への排泄率が糞中より高く、ラットで認められた結果と同様な傾向が認め

られた。(参照 8)

表 15 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	反復経口	
投与量 (mg/kg 体重/日)	2.22	
性別	雌	
試料	尿	糞
投与後 96 時間	78.4	10.8

(3) 畜産動物 (ニワトリ)

白色レグホーン種産卵鶏 (雌 6 羽) に [aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを 1.01 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与して、体内運命試験が実施された。

① 分布

14 日間反復経口投与後の主要組織における残留放射能濃度は表 16 に示されている。

腎臓、卵巣及び卵管内の卵、肝臓等で比較的高い残留放射能が認められたが、ニワトリにおける組織内残留性は低いと考えられた。(参照 9)

表 16 14 日間反復経口投与後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	性別	組織中残留放射能濃度
反復経口	2.22	雌	腎臓(0.039)、卵巣及び卵管内の卵(0.019)、肝臓(0.017)、皮膚(0.009)、脂肪(0.004)、筋肉(0.003)

② 代謝

排泄物及び主要組織中における代謝物は表 17 に示されている。

排泄物及び組織中に親化合物は認められなかった。組織中における主要代謝物はいずれも M1 であり、筋肉及び肝臓では M3 も認められた。排泄物中における主要代謝物は M1 であった。

ニワトリ体内におけるスピロテトラマトの主要代謝経路は、炭酸エステル結合開裂による M1 の生成及び M1 のグルクロン酸抱合による M3 の生成であると推察された。また、M1 の O-脱メチル化による M2 の生成、M1 のピラミジン環の水酸化による M5 の生成が認められた。(参照 9)

表 17 排泄物及び主要組織中における代謝物 (%TRR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	性別	試料	代謝物
反復 経口	2.2	雌	排泄物	M1(72.4)、M3(4.6)、M5(4.2)、M2(3.7)、未同定代謝物 1~4(13.5)
			卵	M1(83.9)、M3(6.9)、未同定代謝物 2(4.7)
			筋肉	M1(64.4)、M3(4.2)、未同定代謝物 2(6.9)
			脂肪	M1(18.4)、未同定代謝物 1(56.5)
			肝臓	M1(50.0)、M3(15.1)、未同定代謝物 2(3.6)

(4) 固定化肝細胞を用いた *in vitro* 代謝に関する種間差の検討

Wistar ラット (雄)、ICR マウス (雄) 及びヒト (男性) から採取された固定化肝細胞 (アルギン酸基質に封入されたもの) を、グルコース (25 mM) を添加した Hank's 平衡塩類溶液を用いて培養し、[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを 50 又は 520 µM 処理して、*in vitro* 代謝に関する種間差について検討された。

いずれの処理群においても親化合物は認められなかった。50 µM 処理群のラット固定化肝細胞における主要代謝物は M1 (87%TRR) で、次いで M2 (7%TRR) であった。ほかに M4 (4%TRR) 及び M5 (3%TRR) が認められた。ラットでは、M1 の O-脱メチル化を含む酸化的代謝反応が主要解毒経路と考えられ、M1 の酸化代謝物 (M12、M4 及び M5) の生成が認められた。同群のマウス固定化肝細胞における主要代謝物は M1 (66%TRR) で、次いで M3 (30%TRR) であった。M2、M4 及び M5 はそれぞれ 1~2%TRR 認められたのみであった。同群のヒト固定化肝細胞における主要代謝物は M1 (92%TRR) で、次いで M3 (6%TRR) であった。ほかには M2 が 1%TRR 認められたのみであった。

520 µM 処理群では、50 µM 処理群と比較してラット、マウス及びヒトとも検出代謝物数の減少及び主要代謝物生成量の変動が認められ、M1 代謝能の飽和が推察された。すなわち、いずれの動物の固定化肝細胞においても、50 µM 処理群で認められた結果と比較すると M1 が高い比率で検出され、ラット固定化肝細胞では他の代謝物が検出されず、マウス及びヒト固定化肝細胞においても、他の代謝物の生成量が著しく少量であった。(参照 4)

(5) 生理学的薬物動態の解析 (薬物動態 PK-Slim を用いたシミュレーション) <参考データ>

雄ラットに高用量のスピロテトラマトを投与した場合を仮定し、スピロテトラマト及び代謝物 M1 の全身暴露に対する薬物動態の飽和の影響を明らかにするため、生理学的薬物動態 (physiology based pharmacokinetic : PBPK) モデルに基づく市販ソフト PK-Slim を用いてシミュレーションを行った。

その結果、腎能動輸送 (取り込み及び排泄) プロセスの飽和により、高用量に

おける血漿中濃度曲線の形状が大きく変化することが示唆された。

反復投与時の全身中濃度上昇を示す血漿中薬物濃度の $C_{\max}/C_{(24h)}$ ¹ は、投与量の増加に伴って顕著に変化した。投与量 2 mg/kg 体重の $C_{\max}/C_{(24h)}$ は、1,820 (腎取り込みの飽和) ~1,873 (腎排泄の飽和) であった。一方、高用量での $C_{\max}/C_{(24h)}$ は約 5 に低下し、同投与量の反復投与により全身薬物濃度が連続的に増加し得ることが示唆された。

28 日間反復経口投与時の血漿中濃度の用量依存性に関するシミュレーションでは、500 mg/kg 体重以上の投与量で血漿中濃度が上昇した。高用量では、約 15 日後の定常状態まで 1 日の平均濃度が約 2 倍ずつ高くなった。この現象が、AUC の高い非線形性を引き起こし、投与量を 2 mg/kg 体重から 1,000 mg/kg 体重に増やすことにより、 AUC_{norm} ² が単回投与時の 5 から 7 倍に増加した。(参照 5)

2. 植物体内運命試験

(1) りんご

温室内で生育させたりんご樹 (品種: Elstar) に [aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを 576 g ai/ha で 2 回散布 (20 日間隔、最終散布日: 収穫 63 日前) し、植物体内運命試験が実施された。

果実の総残留放射能濃度は 0.61 mg/kg であった。また、ジクロロメタンにより果実表面の残留放射能 (48.5%TRR) を洗浄して回収した結果、全量が親化合物であった。洗浄後の果実から 49.5%TRR が抽出され、抽出残渣が 2.1%TRR であった。果実抽出液中の親化合物は 2.8%TRR のみであった。果実における主要代謝物として、M7 が 15.6%TRR (0.10 mg/kg)、M5 が 7.7%TRR (0.05 mg/kg) 認められた。また M1 及び M1 グルコシドもそれぞれ 2.1%TRR (0.01 mg/kg) 及び 5.1%TRR (0.03 mg/kg) 認められた。微量代謝物として M6 及び M8 並びに M6 及び M9 の各配糖体が認められたが、個々の生成量は 3.8%TRR (0.02 mg/kg) 以下であった。

葉の総残留放射能濃度は 36.6 mg/kg であり、94.6%TRR が抽出され、5.4%TRR が抽出されなかった。抽出成分として親化合物及び M1 がそれぞれ 72.0%TRR (26.4 mg/kg) 及び 11.6%TRR (4.26 mg/kg) 認められた。微量代謝物として、果実でも認められた M6 及び M9 の各配糖体が認められ、その生成量は合計で 8.0%TRR (2.92 mg/kg) であった。また、M5 も 3.0%TRR (1.09 mg/kg) が認められた。

りんごにおけるスピロテトラマトの主要代謝経路は、炭酸エステル結合の加水分解による M1 の生成であると推察された。主要代謝物である M1 は、果実にお

¹ $C_{(24h)}$: 投与 24 時間後における血漿中放射能濃度

² AUC_{norm} : 投与量で相対化した薬物濃度曲線下面積

いてテトラミン酸部分の二重結合が還元された M7 へと代謝され、また、グルコシド抱合も認められた。果実及び葉に共通して、M1 のテトラミン酸部分の水酸化により M5 が生成した。なお、M5 のメトキシ基の酸化により、M9 が生成した。また、M1 の O-脱メチル化により、M2 の生成が想定され、さらに M2 が水酸化を受けた M6 の生成が認められた。(参照 10)

(2) レタス

温室内で生育させたレタス(品種: Alexandrina)に[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを 72 g ai/ha で 2 回散布(収穫 21 及び 7 日前)し、植物体内運命試験が実施された。

レタスにおける総残留放射能濃度は 3.13 mg/kg であった。96%TRR が抽出され、そのうち親化合物が 55.9%TRR (1.75 mg/kg) と最も多く認められた。代謝物として M1、M1 グルコシド及び M5 が認められ、生成量は M1 が 17.8%TRR (0.56 mg/kg)、M1 グルコシドが 11.4%TRR (0.36 mg/kg) 及び M5 が 6.2%TRR (0.20 mg/kg) であった。

レタスにおけるスピロテトラマトの主要代謝経路は、炭酸エステル結合の加水分解による M1 の生成であると推察された。M1 はレタス体内において糖抱合反応を受けて M1 グルコシドとなるほか、テトラミン酸部分の水酸化により M5 の生成が認められた。(参照 11)

(3) ばれいしょ

温室内で生育させたばれいしょ(品種: Grata)に[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを 96 g ai/ha で 3 回散布(14 日間隔)し、最終散布 14 日後の収穫期に塊茎及び茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

塊茎における総残留放射能濃度は 0.24~0.26 mg/kg であり、茎葉では 11.1 mg/kg であった。塊茎において、親化合物は検出されなかった。塊茎の主要代謝物として、M1 が 65.8%TRR (0.17 mg/kg) 認められた。また、M1 グルコシドも 2.5%TRR (0.006 mg/kg) 認められた。塊茎での微量代謝物として、M2、M4、M5、M8 及び M10 が認められ、その生成量はいずれも 6.8%TRR (0.018 mg/kg) 以下であった。また、M2 配糖体及び M10 配糖体が、それぞれ 1.5%TRR (0.004 mg/kg) 及び 0.5%TRR (0.001 mg/kg) 認められた。

茎葉での主要代謝物は、親化合物及び M5 であり、それぞれ 49.4%TRR (5.46 mg/kg) 及び 24.8%TRR (2.75 mg/kg) を占めた。また、M1 及び M1 グルコシドもそれぞれ 7.8%TRR (0.87 mg/kg) 及び 3.6%TRR (0.40 mg/kg) 認められた。茎葉での微量代謝物として、M2 及びその配糖体、M4 及びその配糖体が認められ、いずれも 1.1%TRR (0.12 mg/kg) 以下であった。

ばれいしょにおけるスピロテトラマトの主要代謝経路は、エステル結合の加水分解による M1 の生成、M1 のテトラミン酸部分の水酸化による M5 の生成、又

は抱合化及び O-脱メチル化による M2 の生成であると推察された。微量代謝物として、メチル基が水酸化された M4 及び M10、M8、M1 グルコシド、M2 及び M10 の各配糖体がそれぞれ認められた。(参照 12)

(4) わた

温室内で生育させたわた(品種: Cocker 315)の第5葉展開期に[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを 96 g ai/ha で散布(第1回散布)し、次いで綿花の50%開花時に 216 g ai/ha で散布(第2回散布)し、最終散布 39 日後の成熟期にわた試料[リント(長繊維)、綿毛除去種子及びわた残体]を採取して、植物体内運命試験が実施された。

成熟前植物体の総残留放射能濃度は 2.38 mg/kg であり、成熟期のわた試料ではそれぞれ 1.08 mg/kg (リント)、1.61 mg/kg (わた残体)及び 0.12 mg/kg (綿毛除去種子)であった。成熟前植物体における主要成分は親化合物であり、46.9%TRR (1.11 mg/kg) を占めた。そのほかに認められた代謝物の生成量はいずれも 10%TRR 未満であった。成熟期の綿毛除去種子において、親化合物は 0.4%TRR (<0.001 mg/kg) と微量であった。主要代謝物は M1 で、39.8%TRR (0.047 mg/kg) 認められ、M1 グルコシドは 3.5%TRR (0.004 mg/kg) 認められた。M1 に次ぐ代謝物として、M5 が 9.0%TRR (0.011 mg/kg) 認められた。家畜の飼料となりうるわた残体では、10%TRR 以上認められた成分として親化合物が 19.8%TRR (0.32 mg/kg)、M1 が 12.1%TRR (0.20 mg/kg) 及び M5 が 29.7%TRR (0.48 mg/kg) であり、M1 グルコシドも 4.0%TRR (0.064 mg/kg) 認められた。ほかには M2 グルコシド、M6 及び M6 異性体のグルコシド体並びに M11、M12、M14 及び M15 (2種類の異性体) が認められたが、生成量はいずれも 10%TRR 未満であった。リントにおいて 10%TRR 以上認められた成分は、親化合物が 32.3%TRR (0.35 mg/kg)、M5 が 10.5%TRR (0.11 mg/kg)、M12 が 11.9%TRR (0.13 mg/kg) であった。また、M1 及び M1 グルコシドもそれぞれ 9.5%TRR (0.10 mg/kg) 及び 0.2%TRR (0.002 mg/kg) 認められた。微量代謝物として、M11 及び M15 (2種類の異性体) がそれぞれ 4.4%TRR (0.05 mg/kg) 以下認められ、これら微量代謝物は M12 の前駆体であると推察された。

わたにおけるスピロテトラマトの主要代謝経路は、炭酸エステル結合の加水分解による M1 の生成、M1 はピロリジン環の水酸化による M5 の生成、さらに環開裂による M11 の生成であると推察された。また、M1 の O-脱メチル化により、想定代謝物である M2 を介した M6 の生成が推察された。なお、M5 の O-脱メチルによる M6 の生成も推察された。M11 は、加水分解により M15 を介した M12 及び M13 へと代謝されたほか、開環したピロリジン環のモルホリン環への閉環により M14 が生成した。また、水酸基を有する代謝物 (M1、M2 及び M6) は、その一部が糖抱合された。(参照 13)

(5) りんご培養細胞を用いた植物体内運命試験 (*in vitro*)

りんご果実 (品種: Boskop) 由来細胞を、改良 MS (Murashige & Skoog) 培地を用いて従属栄養的に培養し、その細胞懸濁液 40 mL に [aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを 747 μg 処理して、植物体内運命試験が実施された。処理 7 日後に植物細胞及び培養液を採取して、分析試料として使用した。

培養液抽出物の酢酸エチル相から、代謝物として M1、M5、M5 グルコシド及び M16 が認められ、水相からは M1 配糖体、M5 グルコシド、M16 配糖体 (3 種類) 及び M2 配糖体が認められた。植物細胞抽出物の酢酸エチル相からは、代謝物として M16 が認められた。いずれの試料からも親化合物は認められず、また、新たな代謝物は認められなかった。(参照 14)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを米国土壌 (砂壤土) に 0.13 mg ai/kg、ドイツ土壌 (砂壤土、シルト質壤土及びシルト土) に 0.74 mg ai/kg となるように添加し、20±1°C で米国土壌は 360 日間、ドイツ土壌は 50 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。

好氣的条件下でスピロテトラマトの分解は速やかであり、推定半減期は 2.0~7.8 時間であった。各供試土壌において、経時的な揮発性放射能の増加が認められた。培養期間が 360 日間の米国土壌では、揮発性放射能は培養開始後 86 日に 15.7% TAR (最高値) を示し、その大部分は ¹⁴CO₂ (15.5% TAR) であり、その後培養終了時 (360 日) まで 12.1~15.4% TAR の水準で認められた。培養期間が 50 日間であったドイツ土壌では、揮発性放射能は培養終了時点でそれぞれ最高値 12.2% TAR (砂壤土) 及び 19.4% TAR (シルト土) を示し、その大部分は ¹⁴CO₂ であった。また、培養開始直後から急速な土壌結合型残留が認められ、培養開始後 1~3 日にかけて土壌結合型残留の最高値 (21.0~35.2% TAR) が認められた。

各供試土壌を通じて、主要分解物は M1 及び M5 であった。なお米国土壌と比較して、ドイツ土壌では M18 及び M19 の生成量が多かった。

好氣的土壌におけるスピロテトラマトの主要分解経路は、炭酸エチルエステル結合の加水分解による M1 の生成、M1 のベンジル炭素の酸化による M5 の生成、M5 の加水分解的な開環による M11 の生成、最終的には CO₂ までの分解が推察された。ほかには、M1 が O-脱メチル化された M2 の生成、M2 の酸化による M17 の生成が推察された。また、M1 の酸化的二量化により M18 及び M19 が生成された。これらはさらに分解され、土壌結合型残留及び CO₂ へ至ると推察された。(参照 15)

(2) 好氣的土壌中運命試験 (屋外試験)

[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを 2 種類の海外土壌 [砂壤土 (米国) 及びシルト

質壤土（ドイツ）] に 288 g ai/ha となるように散布し、開放条件かつ降雨の影響がない栽培エリア（ガラス屋根下）で 127 日間インキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。

米国及びドイツ土壤において、親化合物は処理 1 日後にそれぞれ 72.2 及び 53.6% TAR 検出され、127 日後にそれぞれ 1% TAR のみが残存した。親化合物の推定半減期は米国土壤で 1.2 日、ドイツ土壤で 2.9 日であり、速やかに分解された。

屋外の好氣的土壤におけるスピロテトラマトの主要分解経路は、親化合物の急速な加水分解による M1 の生成、M1 のベンジル炭素の酸化による M5 の生成であった。M1 及び M5 の最高生成量は、砂壤土では 7.8 及び 25.3% TAR、シルト質壤土では、5.9 及び 23.6% TAR であった。M5 は加水分解による環開裂を受け、M11 及び M20 へと分解された。M20 は分子開裂により M21 に分解され、最終的には CO₂ まで分解されると考えられた。また、M1 の副分解経路として、M2 の生成が推察され、M2 は M17 又は想定分解物 M6 を経て M22 へ分解されると推察された。他の副分解経路として、M1 は、二量体化による M18 及び M19 の生成が推察され、これらの二量体は開裂後に再度 M1 の分解経路に入ると推察された。（参照 16）

（3）好氣的—嫌氣的土壤中運命試験

[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを砂壤土（ドイツ）に 0.77 mg ai/kg となるように添加し、20°C、暗所、好氣的条件下で 4.8 時間インキュベートした。その後、酸素除去脱イオン水 130 mL で湛水して水深 3 cm とし、窒素ガスで 15 分間充填して嫌氣的条件に誘導した。嫌氣的条件で 20°C、暗所で 180 日間インキュベートして好氣的—嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

本試験系におけるスピロテトラマトの推定半減期は、0.06 日（1.4 時間）であった。

好氣的条件下では、試験開始 4.8 時間後に親化合物が 85% TAR に減少した。嫌氣的条件下の試験開始 0.6 日（14.4 時間）後で 9.4% TAR、6 日後に 1.4% TAR、180 日後に検出限界未満に減少した。親化合物はほとんどが土壤相に存在した。主要分解物として、M1 が 180 日後の水相に 43% TAR、土壤相に 11.7% TAR 分布した。そのほか、M5 が 1 日後の試験系全体で 19.3% TAR 生成し、180 日後に 7.7% TAR に減少した。また、M8、M11、M18 及び M19 が土壤相及び水相のいずれからも検出されたが、全試験系を通して 8% TAR 未満であった。¹⁴CO₂ は、全試験系を通して 0.2% TAR 認められた。土壤への結合型残留放射能は、嫌氣的条件に誘導後 0.6 日で最大 17.5% TAR に達したが、180 日後には 7.9% TAR に減少した。（参照 17）

(4) 土壤表面光分解試験

[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマト又は[aza-5-¹⁴C]スピロテトラマトを2種類の海外土壤〔砂壤土（米国）、壤土（ドイツ）〕にそれぞれ 1.9 mg ai/kg となるように添加し、20±1°Cで7日間キセノンランプ光（[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマト処理群 光強度：1,120 W/m²、測定波長：300～800 nm、[aza-5-¹⁴C]スピロテトラマト処理群 光強度：1,130 W/m²、測定波長：300～800 nm）を連続照射して土壤表面光分解試験が実施された。

親化合物の分解は、光照射区よりも暗所対照区でより速やかであった。親化合物の残留は、7日後に光照射区で31～37%TAR、暗所対照区で7～9%TAR認められた。また主要分解物としてM1及びM5が認められ、M5は暗所対照区の7日後に33～34%TAR、光照射区では12～17%TAR認められた。M1は、暗所対照区の7日後に13～14%TAR認められたが、光照射区では7日後に4～5%TARと微量であった。これは、生成されたM1が、M5、M20、M21、M27等へ光分解されることが要因であると推察された。スピロテトラマトの光照射下での推定半減期は2.4～5.0日であった。また、暗所対照区でもスピロテトラマトの分解が認められ、推定半減期は0.6～1.2日であった。暗所対照区での分解が速やかであった理由として、光照射による土壤微生物活性の抑制が推察された。

光照射下において、10%TAR以上認められた分解物はM1、M5及びM27であった。そのほかにM19、M20及びM21が認められたが、その生成量は10%TAR未満であった。（参照18）

(5) M1を用いた好氣的土壤中運命試験

[aza-3-¹⁴C]M1又は[aza-5-¹⁴C]M1を砂壤土（米国）に0.13 mg ai/kg、砂壤土、シルト質壤土及びシルト土（ドイツ）に0.31 mg ai/kgとなるように添加し、20±1°C、暗所で119日間インキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。

M1は好氣的条件下において二相性の分解を示した。処理後1日以内の第一相で80%TAR以上が分解し、さらに試験終了時（119日）までの第二相では6.0%TARが分解した。推定半減期は0.02～0.2日（0.48～4.8時間）であった。

経時的な¹⁴CO₂の増加が試験終了時まで認められ、¹⁴CO₂以外の揮発性有機物質の発生は認められなかった。また、土壤からの抽出放射能は徐々に低下し、試験終了時には25%TAR未満となった。土壤結合型残留は、シルト質壤土を除く全土壤において処理1日後に最高値となり、試験終了時まで同水準の数値で推移した。シルト質壤土の土壤結合型残留は、処理32日後に最高値となり、以降は他の土壤と同様に、試験終了時まで同水準の数値で推移した。

M1の推定半減期は2.0～22.0日（平均8.2日）であり、いずれの土壤においても10%TAR以上認められた主要分解物はM5であり、ほかにM2、M11、M18、M19及びM22が認められたが、その生成量はいずれも10%TAR未満であった。

好氣的土壤におけるM1の主要分解経路は、ベンジル炭素の酸化によるM5の

生成であると推察された。M5 は加水分解による環開裂により M11 となり、最終的に結合型残留物及び CO₂ にまで分解されると推察された。また、M5 から想定分解物である M6 を経て M22 となり、結合型残留物となる反応も推察された。ほかには、脱メチル化による M2 の生成の後、CO₂ までの分解、又は M1 の酸化的二量化による M18 及び M19 の生成が推察された。これらの二量体は開裂後に再度 M1 の分解経路に入ると推察された。（参照 19）

(6) M27 を用いた好氣的土壤中運命試験

[met-¹⁴C]M27 を 3 種類の海外土壌 [シルト質壤土及び壤土 (ドイツ)、壤質砂土 (米国)] に 0.13 mg ai/kg となるように添加し、20±1°C、暗所で 14 日間インキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壌において M27 は急速に分解した。¹⁴CO₂ を除いて 5%TAR 以上生成した分解物は認められなかった。主要分解物は ¹⁴CO₂ であり、その生成量は 66.3~75.8%TAR であった。また、土壌結合型残留物は最大で約 20%TAR 認められた。（参照 20）

(7) 土壌吸脱着試験

[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマトを用いて、5 種類の海外土壌 [壤質砂土、砂壤土及びシルト質壤土 (ドイツ)、砂壤土 (米国)、壤土 (カナダ)] における土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 3.70~4.80、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 159~435 であった。また、Freundlich の脱着係数 K_{des} は 14.2~40.7、有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K_{des_{oc}}$ は 610~3,620 であった。吸着係数と比較して脱着係数が高く、土壌に吸着されたスピロテトラマトは溶脱しにくいと推察された。（参照 21）

(8) M1 を用いた土壌吸着試験

[aza-3-¹⁴C]M1 を用いて、5 種類の海外土壌 [2 種類のシルト質壤土及び砂壤土 (ドイツ)、砂壤土 (米国)、壤土 (カナダ)] における土壌吸着試験が実施された。48 時間の平衡化時間においても吸着平衡に到達せず、急速な分解による M5 の生成が認められた。その結果、物質収支の経時的な低下が生じ、現行のガイドラインに従った吸着係数の算出は不可能であった。（参照 22）

(9) M5 を用いた土壌吸脱着試験①

[aza-3-¹⁴C]M5 を用いて、5 種類の海外土壌 [2 種類のシルト質壤土及び砂壤土 (ドイツ)、砂壤土 (米国)、埴壤土 (カナダ)] における土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.52~2.21、有機炭素含有率により補正した吸

着係数 K_{oc} は 41.0~99.1 であった。また、Freundlich の脱着係数 K^{des} は 0.67~2.84、有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K^{des_{oc}}$ は 61.2~167 であった。
(参照 23)

(10) M5 を用いた土壌吸着試験②

[aza-3-¹⁴C]M5 を用いて、国内土壌 [火山灰・砂壤土 (茨城)] における土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 4.23、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 98 であった。(参照 74)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマト又は[aza-5-¹⁴C]スピロテトラマトを pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (トリス緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液にそれぞれ 1 mg/L となるように添加し、25°C、暗件下で pH 4 及び 7 は 29~31 日間、pH 9 は 30 時間インキュベートして加水分解試験が実施された。

スピロテトラマトの推定半減期は pH 4 で 32.5 日、pH 7 で 8.6 日、pH 9 で 7.6 時間であった。本試験条件下において、スピロテトラマトの加水分解により M1 の生成が認められた。(参照 24)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液)

[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマト又は[aza-5-¹⁴C]スピロテトラマトを滅菌緩衝液 (酢酸緩衝液: pH 5) に 1 mg/L の濃度で添加し、25±1°C で 7 日間キセノンランプ光 (光強度: 989.5 W/m²、測定波長: 300~800 nm) を連続照射して水中光分解試験が実施された。

スピロテトラマトの推定半減期は 2.7 日、東京における春の太陽光下に換算すると 27.0 日であった。光照射区では、親化合物のほかに、10%TAR 以上生成した光分解物として、M23、M24、M25 及び M26 が同定された。また暗所対照区では親化合物及び M1 が認められた。(参照 25)

(3) 水中光分解試験 (自然水)

[aza-3-¹⁴C]スピロテトラマト又は[aza-5-¹⁴C]スピロテトラマトを滅菌自然水 (河川水、ドイツ、pH 7.93) に 1 mg/L の濃度で添加し、25±1°C で 10 日間キセノンランプ光 (光強度: 700 W/m²、測定波長: 300~800 nm) を連続照射して水中光分解試験が実施された。

10%TAR 以上生成した主要分解物として M1、M27 及び M28 が認められた。スピロテトラマトの推定半減期は 0.19 日 (4.56 時間)、東京における春の太陽光下に換算すると 1.35 日であった。(参照 26)