

農薬評価書

スピロトラマト  
(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

奥語靖洋

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

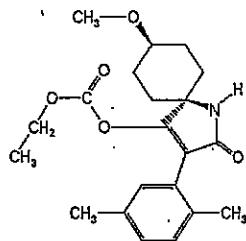
### 4. 分子式

$C_{21}H_{27}NO_5$

### 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- <sup>14</sup> 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 <sup>14</sup> C で標識したもの
[aza-5- <sup>14</sup> 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 <sup>14</sup> C で標識したもの
[aza-3- <sup>14</sup> C]M1	M1 のアザスピロデセニル環の 3 位の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
[aza-5- <sup>14</sup> C]M1	M1 のアザスピロデセニル環の 5 位の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
[aza-3- <sup>14</sup> 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 <sup>14</sup> C で標識したもの
[aza-3- <sup>14</sup> C]M5	M5 のアザスピロデセニル環の 3 位の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
[met- <sup>14</sup> C]M27	M27 のメトキシ基の炭素を <sup>14</sup> 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-<sup>14</sup>C]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  $\alpha$  相が雄で速やかであったが、 $\beta$  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  $\beta$  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 <sub>max</sub> (hr)		0.89	0.09	2.03	0.77	0.45	0.35
C <sub>max</sub> (μg/g)		4.41	4.15	210	117	5.21	2.98
T <sub>1/2</sub> (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. (i) 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-<sup>14</sup>C] 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. (i)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	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-<sup>14</sup>C]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 <sub>max</sub> (hr)	0.81	
C <sub>max</sub> (μg/g)	1.26	
T <sub>1/2</sub> (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-<sup>14</sup>C]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 は三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
$C_{max}$ ( $\mu$ g/g)	0.02
$T_{1/2}$ (hr)	2.94
AUC (hr · $\mu$ g/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 時間以内にはほ

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-<sup>14</sup>C]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	
$C_{max}$ ( $\mu$ g/g)	0.38	
$T_{1/2}$ (hr)	$\alpha$ 相	0.28
	$\beta$ 相	6.75
AUC (hr · $\mu$ 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(1.4)
			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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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 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  $C_{max}/C_{(24h)}$ <sup>1</sup> 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、 $AUC_{norm}$ <sup>2</sup> 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-<sup>14</sup>C]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

<sup>1</sup>  $C_{(24h)}$ : 投与 24 時間後における血漿中放射能濃度

<sup>2</sup>  $AUC_{norm}$ : 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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> (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 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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 CO<sub>2</sub> 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 CO<sub>2</sub> 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-<sup>14</sup>C]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 CO<sub>2</sub> 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-<sup>14</sup>C]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 で灌水して水深 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。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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-<sup>14</sup>C]スピロテトラマト又は[aza-5-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]スピロテトラマト処理群 光強度: 1,120 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 300~800 nm、[aza-5-<sup>14</sup>C]スピロテトラマト処理群 光強度: 1,130 W/m<sup>2</sup>、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-<sup>14</sup>C]M1 又は[aza-5-<sup>14</sup>C]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<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の増加が試験終了時まで認められ、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>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 CO<sub>2</sub> 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、CO<sub>2</sub> 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-<sup>14</sup>C]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。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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-<sup>14</sup>C]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  $K_{desoc}$  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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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)、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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]スピロテトラマト又は[aza-5-<sup>14</sup>C]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、暗条件下で 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-<sup>14</sup>C]スピロテトラマト又は[aza-5-<sup>14</sup>C]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/m<sup>2</sup>、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、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-<sup>14</sup>C]スピロテトラマト又は[aza-5-<sup>14</sup>C]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/m<sup>2</sup>、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)

#### (4) M1 を用いた加水分解試験

[aza-3-<sup>14</sup>C]M1 又は [aza-5-<sup>14</sup>C]M1 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℃、暗条件下で 31 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

M1 は加水分解に安定であり、各緩衝液における推定半減期は 1 年以上と推察された。(参照 27)

#### (5) M1 を用いた水中光分解試験 (緩衝液)

非標識 M1 を滅菌緩衝液 (リン酸緩衝液: pH 7) に 5.03 mg/L の濃度で添加し、25±1℃で 500 分間水銀ランプ (測定波長: 295~400 nm) を連続照射して水中光分解試験が実施された。

M1 の推定半減期は 26.8~39.9 時間であった。(参照 28)

#### (6) M5 を用いた加水分解試験

[aza-3-<sup>14</sup>C]M5 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、試験①では 50℃、暗条件下で pH 4 は 7 日間、pH 7 は 72 時間、pH 9 は 240 分間、試験②では 25℃、暗条件下でいずれの緩衝液も 30 日間、試験③では pH 7 及び 9 の緩衝液を 20℃、暗条件下で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各試験条件下における M5 の推定半減期は表 18 に示されている。

M5 は酸性 (pH 4) で安定であった。加水分解性には pH 依存性が認められ、アルカリ域 (pH 9) で最も分解された。主要分解物は M11 であった。(参照 75)

表 18 M5 の推定半減期

	試験温度	pH	推定半減期
試験①	50℃	4	安定
		7	32.7 時間
		9	71.3 分
試験②	25℃	4	安定
		7	82.7 日
		9	4.9 日
試験③	20℃	7	333 日
		9	15.6 日

## 5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土（茨城）及び沖積・埴壤土（高知）を用いて、スピロテトラマト、分解物 M1 及び M5 を分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場）が実施された。

スピロテトラマト及び分解物の総和の推定半減期は表 19 に示されている。（参照 76）

表 19 土壌残留試験成績

濃度 ※	土壌	推定半減期（日）	
		スピロテトラマト+M1+M5	
672 g ai/ha	火山灰・軽埴土	約 30（作図法）	約 48（最小自乗法）
	沖積・埴壤土	約 10（作図法）	約 68（最小自乗法）

※：フロアブル剤を使用

## 6. 作物残留試験

国内圃場において、ばれいしょ、ミニトマト、ピーマン、なす、ししとう、甘長とうがらし、きゅうり、すいか、メロン及びいちごを用いて、スピロテトラマト、代謝物 M1、M5、M7 及び M1 グルコシド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。スピロテトラマトの最高値は、処理 1 日後に収穫したししとうの 2.68 mg/kg、M1 は処理 1 日後のいちごの 2.48 mg/kg、M5 は処理 7 日後のピーマンの 0.345 mg/kg、M7 は処理 14 日後のいちごの 0.009 mg/kg、M1 グルコシドは処理 14 日後のピーマンの 0.202 mg/kg であり、スピロテトラマト及び代謝物の合計の最高値は、処理 1 日後のししとうの 4.07 mg/kg であった。

海外圃場において、あぶらな科葉菜類（ブロッコリー、カリフラワー、キャベツ及びからしな）、うり科野菜類（きゅうり、メロン及びスカッシュ）、うり科を除く果実野菜類（トマト、ピーマン及びとうがらし類）、非あぶらな科葉菜類（レタス、リーフレタス、セロリ及びほうれんそう）、ばれいしょ、かんきつ類（オレンジ、レモン及びグレープフルーツ）、仁果類（りんご及びなし）、核果類（おうとう、もも及びすもも）、ぶどう、ナッツ類（アーモンド及びペカン）、ホップ、わた、たまねぎ、かんきつ類（オレンジ及びマンダリン）及びマンゴーを用いて、スピロテトラマト、代謝物 M1、M5、M7 及び M1 グルコシド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。スピロテトラマト及び代謝物の合計の最高値は、処理 7 日後に収穫したホップの 5.82 mg/kg であった。（参照 29、70、77）

作物残留試験成績に基づき、スピロテトラマト（親化合物）、代謝物 M1、M5、M7 及び M1 グルコシドを暴露評価対象物質として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量が表 20 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テトラマト及び代謝物の合計が最大の残留を示す使用条件で、すべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 20 食品中より摂取されるスピロテトラマト及び代謝物の推定摂取量

	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 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	69.5	41.0	58.2	57.7

### 7. 乳汁移行試験

乳牛（処理群：1群3頭、無処理群：1頭）にスピロテトラマトを29日間カプセル経口（0、3、9及び30 mg/kg 体重/日）投与し、スピロテトラマト、代謝物 M1 及び M3 を分析対象化合物として、乳汁移行試験が実施された。乳汁試料は、投与開始前日、投与開始日及び投与開始 1、3、5、7、10、17、21、24、26 及び 28 日後の各日朝夕に 2 回搾乳し、同一日の試料を混合して分析試料とした。また、26 日後の乳汁試料を乳脂肪と乳清に分離し、それぞれ分析試料とした。

乳汁、乳脂肪及び乳清試料において、スピロテトラマト及び代謝物は全て定量限界（0.005 mg/kg）未満であった。スピロテトラマトは、乳汁へ移行することはないと考えられた。（参照 30）

### 8. 一般薬理試験

ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 21 に示されている。（参照 31）

表 21 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)	Wistar ラット	雄 5 0.80, 400 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
	自発 運動量	ICR マウス	雄 6 0.80, 400 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
	痙攣 誘発作用	ICR マウス	雄 6 0.80, 400 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
体温	Wistar ラット	雄 5	0, 80, 400 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
自律 神経系	Wistar ラット	雄 5	0, 80, 400 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
循環 器系	Wistar ラット	雄 5	0, 80, 400 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
腎 機能	Wistar ラット	雄 5	0, 80, 400 2,000 (経口)	400	2,000	2,000 mg/kg 体 重投与群で尿 浸透圧の増加

注) 検体は、0.4%Tween80 添加 0.5%MC 溶液に懸濁して用いた。  
—: 最小作用量は設定できなかった。

## 9. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

スピロテトラマト原体のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 22 に示されている。(参照 32~34)

表 22 急性毒性試験結果概要(原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌 5 匹	/		症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	鼻部の赤色汚れ、生殖器付近 の湿気及び黄色汚れ 死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		体重増加抑制(一過性) 粗毛、立毛、緩徐呼吸、努力 性呼吸、鼻汁、喘鳴、運動性 低下、反射への影響 死亡例なし
		>4.18	>4.18	

スピロテトラマトの代謝物 M5、M6、M7 及び M8 のラットを用いた急性毒性

試験が実施された。結果は表 23 に示されている。(参照 35~38)

表 23 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
M5	経口	Wistar ラット 雌 3 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
M6	経口	Wistar ラット 雌 3 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
M7	経口	Wistar ラット 雌 3 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
M8	経口	Wistar ラット 雌 3 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし

#### (2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、50、100、200、500 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒: 0.4% Tween80 添加 0.5% MC 溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

投与に関連した死亡例は認められなかった。一般状態の変化として、500 mg/kg 体重以上投与群の雄で肛門周囲の汚れが、200 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で尿着色が認められた。

2,000 mg/kg 体重投与群の雌及び 500 mg/kg 体重以上投与群の雄で運動能低下が、2,000 mg/kg 体重投与群の雌及び 200 mg/kg 体重以上投与群の雄で移動運動能低下が認められた。

脳重量及び神経病理組織学的検査に関して、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 100 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 39)

#### 10. 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。その結果、眼に対する刺激性が観察された。皮膚刺激性は認められなかった。(参照 40、41)

DH モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陽性であった。(参照 42)



## 1.1. 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、150、600、2,500 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、対照群及び 10,000 ppm 投与群は、別に一群ずつを設け、90 日間検体投与後、4 週間の回復期間をおいた。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	600 ppm	2,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.9	35.9	148	616
	雌	11.4	46.1	188	752

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で肺泡マクロファージ集簇等が認められたので、無毒性量は雌雄で 2,500 ppm（雄：148 mg/kg 体重/日、雌：188 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 43）

表 25 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・精巣絶対重量減少</li> <li>・精巣上体異常精子</li> <li>・精巣上体精子減少</li> <li>・精細管変性及び上皮脱落</li> <li>・肺泡マクロファージ集簇</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肺泡マクロファージ集簇</li> </ul>
2,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、70、350、1,700 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	350 ppm	1,700 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.8	59.6	300	1,300
	雌	16.0	72.4	389	1,520

本試験において、いずれの投与群にも投与に関連した毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 7,000 ppm（雄：1,300 mg/kg 体重/日、雌：1,520 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 44）

### (3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、150、300、1,200 及び 4,000/2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	300 ppm	1,200 ppm	4,000/ 2,500 ppm*
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5	9	33	81
	雌	6	10	32	72

\* : 最高用量群は、4,000 ppm で開始したが、重度の体重減少が認められたため、投与開始 2 週間後から 2,500 ppm とした。

4,000 ppm で投与を開始した群の雌雄で、体重減少及び摂餌量減少が認められたため、投与量を 2,500 ppm に変更したところ、雄では体重増加及び摂餌量が回復したが、雌では回復が認められず、2,500 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

2,500 ppm 投与群の雌雄で  $T_3$  減少、1,200 ppm 以上投与群の雌雄で  $T_4$  の減少が認められたが、甲状腺重量増加及び甲状腺の病理組織学的変化は認められなかったことから、 $T_3$  及び  $T_4$  の変化は毒性影響ではないと考えられた。

本試験において、雄で投与に関連した毒性所見が認められず、2,500 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少並びに RBC、Hb 及び Ht 減少が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 2,500 ppm (81 mg/kg 体重/日)、雌で 1,200 ppm (32 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 45)

### (4) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも投与に関連した毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 46)

## 1.2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1年間慢性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、250、3,500、7,500 及び 12,000 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 28 1年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	3,500 ppm	7,500/12,000 ppm*
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.2	189	414
	雌	18.0	255	890

\*: 最高用量群は、雄に 7,500 ppm、雌に 12,000 ppm を投与した。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、3,500 ppm 以上投与群の雄及び 12,000 ppm 投与群の雌で肺胞マクロファージ集簇等が認められたので、無毒性量は雄で 250 ppm (13.2 mg/kg 体重/日)、雌で 3,500 ppm (255 mg/kg 体重/日) であると考えられた。  
(参照 47)

表 29 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
7,500/12,000 ppm*	・肝絶対及び比重量 <sup>3</sup> 増加	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・生殖器周辺及び尾の汚れ ・肺に退色域 ・肺胞マクロファージ集簇
3,500 ppm 以上	・肺胞マクロファージ集簇	3,500 ppm 以下毒性所見なし
250 ppm	毒性所見なし	

\*: 最高用量群は、雄に 7,500 ppm、雌に 12,000 ppm を投与した。

## (2) 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、200、600、1,800 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 30 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	600 ppm	1,800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6	20	55
	雌	5	19	48

甲状腺への影響として、600 ppm 以上投与群の雌雄で  $T_4$  が減少し、1,800 ppm 投与群の雄で  $T_3$  が減少したが、いずれも TSH に変動が無く、甲状腺重量、病理組織学的変化等への影響が認められなかったことから、毒性所見とは判断されなかった。

本試験において、1,800 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞径の縮小が認められ、同群の雌では投与に関連した毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雄で

<sup>3</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

600 ppm (20 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 1,800 ppm (48 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 48)

### (3) 2 年間発がん性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 55 匹) を用いた混餌 (原体: 0、250、3,500、7,500 及び 12,000 ppm: 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 31 2 年間発がん性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	3,500 ppm	7,500/12,000 ppm*
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.5	169	373
	雌	16.8	229	823

\*: 最高用量群は、雄に 7,500 ppm、雌に 12,000 ppm を投与した。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、3,500 ppm 以上投与群の雌雄で腎絶対及び比重量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄で 250 ppm (雄: 12.5 mg/kg 体重/日、雌: 16.8 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 49)

表 32 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
7,500/12,000 ppm*	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・生殖器及び尾の汚れ</li> <li>・後肢に鱗屑</li> <li>・肺絶対及び比重量増加</li> <li>・肺胞マクロファージ集簇/間質性肺炎</li> <li>・精細管変性及び精巣上体に脱落精細胞/細胞残屑</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・生殖器及び尾の汚れ</li> <li>・後肢に鱗屑</li> <li>・肺絶対及び比重量増加</li> <li>・肺胞マクロファージ集簇/間質性肺炎</li> <li>・肝に胆管線維化/過形成の増加</li> </ul>
3,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎絶対及び比重量減少</li> <li>・尿細管拡張</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎絶対及び比重量減少</li> <li>・尿細管拡張</li> </ul>
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

\*: 最高用量群は、雄に 7,500 ppm、雌に 12,000 ppm を投与した。

### (4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 55 匹) を用いた混餌 (原体: 0、70、1,700 及び 7,000 ppm: 平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 33 18 カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	1,700 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.9	263	1,020
	雌	13.7	331	1,320

本試験において、いずれの投与群にも投与に関連した毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 7,000 ppm（雄：1,020 mg/kg 体重/日、雌：1,320 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 50）

### 13. 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 30 匹）を用いた混餌（原体：0、250、1,000 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 34 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			250 ppm	1,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	17.2	70.7	419
		雌	20.0	82.5	485
	F <sub>1</sub> 世代	雄	19.3	79.5	487
		雌	21.7	90.3	540

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

F<sub>1</sub> 世代親動物で、6,000 ppm 投与群の雄に異常精子の増加が認められた。これは、異常精子が著しく増加した雄 1 例によるものと考えられた。この雄と交配した雌は妊娠しなかった。この 1 例を除くと、この群における異常精子の発生頻度は対照群とほぼ同等であり、また、繁殖能に対する影響も認められなかった。したがって、F<sub>1</sub> 世代親動物の 6,000 ppm 投与群で認められた異常精子数の増加は、検体投与との関連性は否定できないものの、軽微な影響であると考えられた。

本試験において、親動物及び児動物とも、6,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄で 1,000 ppm（P 雄：70.7 mg/kg 体重/日、P 雌：82.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：79.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：90.3 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 51）

表 35 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	6,000 ppm	・体重増加抑制、 摂餌量減少	・摂餌量減少	・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・腎髄質多中心性 尿細管拡張 ・異常精子増加	・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・腎髄質多中心性 尿細管拡張
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	6,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	・毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

### (2) 発生毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、20、140 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群において体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、胎盤重量の減少、低体重、骨化遅延（指節骨、胸骨分節、椎骨及び頭蓋骨）及び骨格変異（波状肋骨、第 14 肋骨の増加等）が認められた。また、1,000 mg/kg 体重/日投与群で奇形（口蓋裂 1 例、小眼球 1 例、心房中隔欠損 1 例、前肢骨の形成不全 4 例、第一仙椎骨の腰椎化 3 例等）の総発生数（合計 12 例）が対照群（小眼球 1 例、心房中隔欠損 1 例、前肢骨の形成不全 1 例等、合計 7 例）に比べて増加したが、統計学的な有意差はなく、群単位の発生率（対照群 2.83%、1,000 mg/kg 体重/日投与群 4.44%）及び母体単位の発生率（対照群 20.0%、1,000 mg/kg 体重/日投与群 40.9%）は背景データの範囲内（群単位の発生率 6.9%、母体単位の発生率 40.0%）であった。また、認められた所見は自然発生的に見られる非特異的なものであったことから、検体が特異的な奇形を誘発することを示すものではないと考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 140 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 52）

### (3) 発生毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、10、35 及び 140 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、35 mg/kg 体重/日投与群で小眼球症の発生増加、35 mg/kg 体重/日

以上投与群で甲状腺の一葉の欠損等、奇形の増加が認められたが、ラットを用いた前述の試験[13. (2)]も併せて考えると用量相関性が認められず、また、小眼球症については背景データの範囲内 [小眼球症の発生増加：胎児単位 (35 mg/kg 体重投与群：1.8%、背景データ：～1.8%)、母動物単位 (35 mg/kg 体重投与群：22%、背景データ：～20%) ] にあることから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 140 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 53)

#### (4) 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、10、40 及び 160 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、160 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が死亡、5 例が瀕死状態のため切迫と殺され、2 例が流産した。死亡、切迫と殺又は流産した個体では、糞量の減少、下痢又は軟便、飲水量の減少、尿量の変化、赤色排泄物、耳介の冷感及び脱毛、体重及び摂餌量の減少が認められた。160 mg/kg 体重/日投与群の死亡動物では、盲腸内のガス状又は液体状の貯留物、胆嚢の斑点、肝臓の淡明化が認められた。

胎児では、160 mg/kg 体重/日投与群で肝小葉の明瞭化が認められた。

本試験において、母動物では 160 mg/kg 体重/日投与群で流産等、胎児では 160 mg/kg 体重/日投与群で肝小葉の明瞭化が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 40 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 54)

#### 14. 遺伝毒性試験

スピロテトラマト原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及び *Hgpert* 遺伝子突然変異試験、ラットを用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、マウスを用いた小核試験及び *in vivo* 染色体異常試験が実施された。結果は表 36 に示されている。*in vitro* 染色体異常試験の弱陽性の結果には再現性が認められず、スピロテトラマトに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 55～62)

表 36 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	16~5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	16~5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験①	チャイニーズハムスター V79 細胞	①10~50 µg/mL (-S9) 20~80 µg/mL (+S9) ②12~48 µg/mL (-S9)	弱陽性
	染色体異常試験② (再試験)	チャイニーズハムスター V79 細胞	70 µg/mL (-S9) 120 µg/mL (+S9)	陰性
	<i>Hgp</i> r <sub>t</sub> 遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	①2.5~80 µg/mL (-S9) ②20~70 µg/mL (-S9) ③20~140 µg/mL (+S9) ④92~140 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	UDS 試験	Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	125, 250, 500 mg/kg 体重 (2 回腹腔内投与)	陰性
	染色体異常試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	125, 250, 500 mg/kg 体重 (2 回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

スピロテトラマトの代謝物 M5、M6、M7 及び M8 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 37 に示されており、いずれも陰性であったので、これらに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 63~66)

表 37 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 M5	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	16~5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
代謝物 M6				陰性
代謝物 M7				陰性
代謝物 M8				陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

## 15. その他の試験

### (1) 雄ラットを用いた連続経口投与による繁殖毒性の評価

Wistar ラット (一群雄 8 匹) にスピロテトラマトを、3、10、21 及び 41 日間強制経口 (原体 : 0 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与して、繁殖毒性の評価が実施された。各投与期間終了後、順次全動物をと殺し、前立腺、精巣及び精巣上体の重量を測定し、病理組織学的検査を実施した。また、



精巣上体から精子を採取し、精子数の計測及び形態観察を実施した。

本試験において、一般状態の変化として体重増加抑制が認められた。精子検査では、21 及び最終日に異常精子の増加が認められ、最終日には精子数の減少も認められた。また、最終日には精巣及び精巣上体の絶対及び比重量減少が認められた。病理組織学的検査では、21 及び最終日に精巣に円形精子細胞変性、伸長精子細胞変性/消失、精巣上体に内腔異常細胞の増加が認められた。最終日にはさらに精巣にセルトリ細胞の空胞化、精巣上体に精子数減少が認められた。(参照 67)

## (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

Wistar ラット (一群雄 5 匹) に代謝物 M1 を 21 日間強制経口 (原体: 0 及び 800 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与して、繁殖毒性の評価が実施された。

試料として、投与期間終了後、肝臓、精巣及び精巣上体の重量を測定し、病理組織学的検査を実施した。また、精巣上体から精子を採取し、精子数の計測及び形態観察を実施した。

本試験において、一般状態の変化として体重増加抑制が認められた。病理組織学的検査では、精巣に伸張精子細胞変性ととも脱落した精細胞、精巣上体では、精巣での変化と関連して脱落した精細胞が認められた。また、精子検査では、形態的に異常な精子の発生率が増加した。(参照 68)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「スピロテトラマト」の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。

ラットにおける動物体内運命試験の結果、スピロテトラマトは約 90%TAR が尿中から排泄された。体内では腎臓、肝臓等で比較的高い分布が認められた。畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、ラットに類似した傾向が認められた。

植物体内運命試験の結果、スピロテトラマトの残留性は低く、可食部への移行性は低いと考えられた。植物体内でスピロテトラマトは広範に代謝され、りんごでは M7、レタスでは M1 及び M1 グルコシド、ばれいしょでは M1、わたでは M1 及び M5 が 10%TRR 以上認められた。また、スピロテトラマト、代謝物 M1、M5、M7 及び M1 グルコシドを分析対象化合物とした作物残留試験が、国内及び海外圃場で実施されており、スピロテトラマト及び代謝物の合計の最高値は、国内圃場では処理 1 日後のししとうの 4.07 mg/kg、海外圃場では処理 7 日後に収穫したホップの 5.82 mg/kg であった。

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（肺胞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及び遺伝毒性は認められなかった。発生毒性試験において、ラットでは骨格変異が認められたが、奇形の増加は認められなかった。ウサギでは、奇形又は変異の発生は認められなかった。これらのことから、スピロテトラマトに催奇形性はないと考えられた。

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テトラマト（親化合物）、代謝物 M1、M5、M7 及び M1 グルコシドと設定した。

各試験における無毒性量等は表 38 に示されている。

表 38 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	無毒性量 (mg/kg体重/日)	最小毒性量 (mg/kg体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、150、600、2,500、 10,000 ppm ----- 雄：0、89、35.9、148、616 雌：0、114、46.1、188、752	雄：148 雌：188	雄：616 雌：752	雌雄：肺胞マクロフ ァージ集簇等
	1年間 慢性毒性 試験	0、250、3,500、 7,500(雄)/12,000(雌) ppm ----- 雄：0、13.2、189、414 雌：0、18.0、255、890	雄：13.2 雌：255	雄：189 雌：890	雌雄：肺胞マクロフ ァージ集簇等
	2年間 発がん性 試験	0、250、3,500、 7,500(雄)/12,000(雌) ppm ----- 雄：0、12.5、169、373 雌：0、16.8、229、823	雄：12.5 雌：16.8	雄：169 雌：229	雌雄：腎絶対及び比 重量減少等  (発がん性は認め られない)
	2世代 繁殖試験	0、250、1,000、6,000 ppm ----- P雄：0、172、70.7、419 P雌：0、200、82.5、485 F <sub>1</sub> 雄：0、193、79.5、487 F <sub>1</sub> 雌：0、217、90.3、540	親動物及び 児動物 P雄：70.7 P雌：82.5 F <sub>1</sub> 雄：79.5 F <sub>1</sub> 雌：90.3	親動物及び 児動物 P雄：419 P雌：485 F <sub>1</sub> 雄：487 F <sub>1</sub> 雌：540	親動物 雌雄：体重増加抑制 等 児動物 雌雄：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①	0、20、140、1,000	母動物：140 胎児：140	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：体重増加抑 制及び摂餌量減少 胎児：胎盤重量の 減少等
	発生毒性 試験②	0、10、35、140	母動物：140 胎児：140	母動物：— 胎児：—	母動物及び胎児：毒 性所見なし
	マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、70、350、1,700、7,000 ppm ----- 雄：0、12.8、59.6、300、1,300 雌：0、16.0、72.4、389、1,520	雄：1,300 雌：1,520	雄：— 雌：—
18カ月間 発がん性 試験		0、70、1,700、7,000 ppm ----- 雄：0、10.9、263、1,020 雌：0、13.7、331、1,320	雄：1,020 雌：1,320	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認め られない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、40、160	母動物：40 胎児：40	母動物：160 胎児：160	母動物：流産等 胎児：肝小葉の明 瞭化

					(催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、150、300、1,200、 4,000/2,500 <sup>2)</sup> ppm ----- 雄：0、5、9、33、81 雌：0、6、10、32、72	雄：81 雌：32	雄：— 雌：72	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制及 び摂餌量減少
	1年間 慢性毒性 試験	0、200、600、1,800 ppm ----- 雄：0、6、20、55 雌：0、5、19、48	雄：20 雌：48	雄：55 雌：—	雄：甲状腺ろ胞径の 縮小 雌：毒性所見なし

1)：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示した。

2)：4,000 ppm で重度の体重減少が認められたため、投与開始2週間後から2,500 ppm に引き下げられた。

—：最小毒性量は設定できなかった。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値が、ラットを用いた2年間発がん性試験の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ADIと設定した。

ADI	0.12 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	12.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M1	エノール体	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-アザスピロ[4,5]デカ-3-エン-2-オン
M2	脱メチルエノール体	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-4,8-ジヒドロキシ-1-アザスピロ[4,5]デカ-3-エン-2-オン
M3	エノールグルクロン酸抱合体	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-4,8-ジヒドロキシ-1-アザスピロ[4,5]デカ-3-エン-2-オン グルクロン酸抱合体
M4	エノールアルコール体	シス-4-ヒドロキシ-3-[5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェニル]-8-メトキシ-1-アザスピロ[4,5]デカ-3-エン-2-オン
M5	ケトヒドロキシ体	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-3-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-アザスピロ[4,8]デカン-2,4-ジオン
M6	脱メチルケトヒドロキシ体	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-3,8-ジヒドロキシ-1-アザスピロ[4,5]デカン-2,4-ジオン
M7	モノヒドロキシ体	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-アザスピロ[4,5]デカン-2-オン
M8	ジヒドロキシ体	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-3,4-ジヒドロキシ-8-メトキシ-1-アザスピロ[4,5]デカン-2-オン
M9	ケトヒドロキシギ酸体	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-3-(ヘキソピラノシルオキシ)-2,4-ジオキソ-1-アザスピロ[4,5]デカ-8-イル=ホルマート
M10	ケトヒドロキシアアルコール体	シス-3-ヒドロキシ-3-[5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェニル]-8-メトキシ-1-アザスピロ[4,5]デカン-2,4-ジオン
M11	MA アミド体	シス-1-[[2,5-ジメチルフェニル](ヒドロキシ)アセチル]アミノ]-4-メトキシシクロヘキサン-カルボン酸
M12	マンデル酸アミド	2-(2,5-ジメチルフェニル)-2-ヒドロキシアセトアミド
M13	マンデル酸	(2,5-ジメチルフェニル)(ヒドロキシ)酢酸
M14	ヒドロキシモルホリンジオン体	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-3-ヒドロキシ-9-メトキシ-4-オキサ-1-アザスピロ[5.5]ウンデカン-2,5-ジオン
M15	オレフィン体	2-(2,5-ジメチルフェニル)-2-ヒドロキシ-N(4-メトキシシクロヘキサ-1-エン-1-イル)アセトアミド 又は 2-(2,5-ジメチルフェニル)-2-ヒドロキシ-N(4-メトキシシクロヘキシリデン)アセトアミド
M16	ヒドロキシ-ケトヒドロキシ体	同定できず
M17	オクソエノール体	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-アザスピロ[4,5]デカ-3-エン-2,8-ジオン
M18	エノール二量体1	シス-3-(2,5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-8-メトキシ-1-アザスピロ[4,5]デカ-3-エン-2-オンの二量体
M19	エノール二量体2	同定できず
M20	グリオキシル酸アミド	(1s, 4s)-1-[[2,5-ジメチルフェニル]オキサアセチル]アミノ]-4-メトキシシクロヘキサンカルボン酸
M21	2,5-ジメチル安息香酸	2,5-ジメチル安息香酸
M22	オクソケトヒドロキシ体	3-(2,5-ジメチルフェニル)-3-ヒドロキシ-1-アザスピロ[4,5]デカン-2,4,8-トリオン

M23	シクロペンチル体	(1s,4s)-8'-ヒドロキシ-4-メトキシ-5'-メチル-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,1'-インデノ[1,2-c]ピロール]-3'(8'H)-オン
M24	2-ヒドロキシメチル体	(5s,8s)-3-[2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルフェニル]-8-メトキシ-1-アザスピロ[4.5]デカ-3-エン-2-オン
M25	2-ホルミル体	2-[(5s,8s)-8-メトキシ-2-オキシ-1-アザスピロ[4.5]デカ-3-イル]-4-メチルベンズアルデヒド
M26	2-炭酸メチル体	炭酸 2-[(5s,8s)-8-メトキシ-2-オキシ-1-アザスピロ[4.5]デカ-3-エン-3-イル]-4-メチルベンジルエチル
M27	4-メトキシシクロヘキサノン	4-メトキシシクロヘキサノン
M28	メトキシシクロヘキシルアミノカルボン酸	1-アミノ-4-メトキシシクロヘキサノンカルボン酸

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
AUC	薬物濃度曲線下面積
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MC	メチルセルロース
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシシ
TAR	総投与 (処理) 放射能
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン