

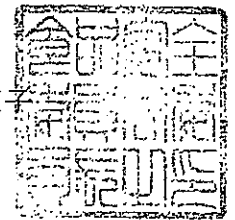


府食第 523 号
平成 24 年 5 月 24 日

厚生労働大臣
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 23 年 11 月 15 日付け厚生労働省発食安 1115 第 4 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4版)

2012年5月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 動物体内運命試験.....	11
(1) 動物体内運命試験.....	11
(2) 定量的全身オートラジオグラフィー.....	14
(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.....	15
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) トマト.....	16
(2) りんご.....	17
(3) レタス.....	17
(4) わた.....	17
3. 土壌中運命試験.....	18
(1) 好氣的土壌中運命試験 ([dhy- ¹⁴ C]スピロメシフェン).....	18
(2) 好氣的土壌中運命試験 ([phe- ¹⁴ C]スピロメシフェン).....	19
(3) 好氣的土壌中運命試験 ([cyc- ¹⁴ C]スピロメシフェン).....	19
(4) 土壌表面光分解試験.....	20
(5) 土壌吸着試験.....	20
4. 水中運命試験.....	21
(1) 加水分解試験 (滅菌緩衝液).....	21
(2) 水中光分解試験 (自然水/[dhy- ¹⁴ C]スピロメシフェン).....	21
(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).....	22
(4) 水中光分解試験 (緩衝液/[dhy- ¹⁴ C]スピロメシフェン).....	22
5. 土壌残留試験.....	23

6. 作物等残留試験.....	23
(1) 作物残留試験.....	23
(2) 後作物残留試験.....	23
(3) 魚介類における最大推定残留量.....	24
(4) 推定摂取量.....	24
7. 一般薬理試験.....	24
8. 急性毒性試験.....	25
(1) 急性毒性試験.....	25
(2) 急性神経毒性試験(ラット).....	26
10. 亜急性毒性試験.....	26
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	26
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)①.....	27
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②.....	28
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	29
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	29
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	29
(2) 1年間慢性毒性試験(ラット).....	30
(3) 2年間発がん性試験(ラット).....	31
(4) 18か月間発がん性試験(マウス).....	32
12. 生殖発生毒性試験.....	33
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	33
(2) 発生毒性試験(ラット).....	34
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	34
13. 遺伝毒性試験.....	35
III. 食品健康影響評価.....	37
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称.....	41
・別紙2: 検査値等略称.....	42
・別紙3: 作物残留試験成績(国内).....	44
・別紙4: 作物残留試験成績(海外).....	49
・別紙5: 後作物残留試験(海外).....	52
・別紙6: 推定摂取量.....	53
・参照.....	54

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 2005年 8月 12日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（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）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照50）
- 2006年 7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追加要請（厚生労働省発食安第0718017号）、関係書類の接受（参照51）
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 11月 27日 追加資料受理（参照52）
- 2007年 3月 7日 第9回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2007年 3月 28日 第14回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 5月 17日 第190回食品安全委員会（報告）
- 2007年 5月 17日 から6月15日まで 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から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53）
- 2007年 12月 28日 残留農薬基準告示（参照54）、初回農薬登録

－第2版関係－

- 2008年 12月 22日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：なす、もも等）
- 2009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（厚生労働省発食安第0120004号）、関係書類の接受（参照55～57）
- 2009年 1月 22日 第270回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2009年 6月 12日 第52回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 6月 23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 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）（参照58）
- 2010年 11月 9日 残留農薬基準告示（参照59）

—第3版関係—

- 2010年 6月 25日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び
基準値設定依頼（適用拡大：ぶどう）並びに基準設定依頼（魚
介類）
- 2010年 8月 11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0811第6号）、関係書類の
接受（参照60～62）
- 2010年 8月 19日 第344回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 5月 13日 第72回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 6月 28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
- 2011年 6月 30日 第388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67）

—第4版関係—

- 2011年 6月 21日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び
基準値設定依頼（適用拡大：とうがらし類）
- 2011年 9月 27日 インポートトレランス申請（セロリ、未成熟いんげん等）
- 2011年 11月 15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1115第4号）
- 2011年 11月 18日 関係書類の接受（参照68～71）
- 2011年 11月 24日 第408回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 5月 24日 第432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＞

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)	(2011年1月7日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）

見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*: 2009年7月9日から

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

*: 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>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

廣瀬雅雄 (座長代理)

石井康雄

江馬 眞

太田敏博

小澤正吾

高木篤也

武田明治

津田修治*

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

林 眞

平塚 明

吉田 緑

*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

廣瀬雅雄 (座長代理)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎

布柴達男

根岸友惠

林 眞

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 眞 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

三枝順三

佐々木有

代田眞理子****

高木篤也

玉井郁巳

西川秋佳**

布柴達男

根岸友惠

平塚 明

藤本成明

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

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***

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

(2010年3月31日まで)

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
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

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清

浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
白井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三

田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

堀本政夫
本間正充
増村健一**
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

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1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。なお、今回、国内作物残留試験成績 (ししとう及び甘長とうがらし)、海外作物残留試験成績 (セロリ、未成熟いんげん等) 等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命 (ラット)、植物体内運命 (トマト、わた等)、作物残留、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

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 (重量増加等)、甲状腺 (ろ胞細胞肥大)、副腎 (皮質細胞質好酸性化等) 並びに十二指腸及び空腸 (粘膜上皮細胞質空胞化) 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うち最小値は、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。

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

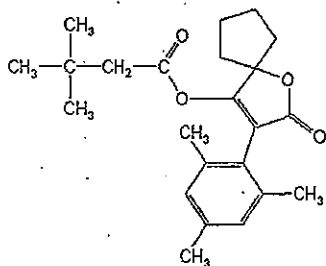
4. 分子式

$C_{23}H_{30}O_4$

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。

2007年12月に初回農薬登録がなされた。今回、インポートトレランス設定の要請（セロリ、未成熟いんげん等）及び農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：とうがらし類）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ノン環の炭素を¹⁴Cで標識したもの(以下「[dhy-¹⁴C]スピロメシフェン」という。)、フェニル基の炭素を¹⁴Cで標識したもの(以下「[phe-¹⁴C]スピロメシフェン」という。)、及びシクロペンチル環の炭素を¹⁴Cで標識したもの(以下「[cyc-¹⁴C]スピロメシフェン」という。)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合は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 匹又は雄 12 匹) に[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを 2 mg/kg 体重 (以下[1.]において「低用量」という。) 若しくは 500 mg/kg 体重 (以下[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。

薬物動態学的パラメータは表 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 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 薬物動態学的パラメータ

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	
	血漿		全血		血漿		全血		血漿	全血
試験料	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	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} (hr)	10.5	16.0	15.5	11.4	18.0	7.4	9.9	8.1	8.7	6.6
AUC (µg·hr/g)*	10.9	5.9	7.5	4.1	16.1	6.9	9.6	4.6	508	280

*: 最終サンプリング時点までで算出

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]から得られた尿及び胆汁中排泄率並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匹又は雄4匹) に[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを低用量若しくは高用量で単回経口投与又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)

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、投与量又は雌雄間で多少異なっていた。糞中か

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

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、グルクロン酸又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(8.9)、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)、M5/M7(5.5)、M3(5.4)、 M6(3.1)、M1(2.5)
反復経口	雌	糞	37.6	M1(2.8)	
		尿	—	M1(8.1)、M2(5.5)、M5/M7(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若しくは高用量で単回経口投与又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 89.4~102%TAR 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僅かに低く、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			
投与方法	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	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		
投与方法	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ーが実施された。

投与された放射能は、投与後 72 時間で尿及び糞を経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、甲状腺等の組織で強い黒化は認められなかった。

以上から、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低用量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 : MoneyMaker) 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保護した果実中の残留放射能は 0.021 mg/kg であり、移行はごく僅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) が検出されたほか、M1 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。りんご果実中では、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)又は標準施用量の0.75倍若しくは1.25倍で2回散布処理し、最終処理7日後に採取して植物体内運命試験が実施された。

標準施用区では、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倍施用区の残留成分の分布は、標準施用区での分布と類似し、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並びに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。薬液が付着しないように

保護した綿花から採取された種子からは 0.0046 mg/kg を検出されたが、移行性は少ないことが示唆された。

茎葉及び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、ペクチナーゼ及びβ-グルコシダーゼ処理後に酸及びアルカリによる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。茎葉及び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) の放射能が遊離された。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. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験 ([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壇壤土 (Claude 土壤 : 米国)、砂壤土 (Fresno 土壤 : 米国)、シルト (Hoefchen 土壤 : ドイツ) 及び砂壤土 (Laacherhof 土壤 : ドイツ) に 0.32 mg/kg 乾土となるように添加し、20°C の暗条件下で 120 日間 (Claude 土壤及び Fresno 土壤については 365 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。

抽出性放射能はいずれの土壤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、いずれの土壤でも処理 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 種類の土壤における親化合物の残存量は、120 又は 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 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、分解物を多量に得る目的で 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又はシクロペンチル環の水酸化とそれに続く酸化による M3 (4-カルボン酸体) 又は M5 (ペンタノン) の生成、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) の生成であり、最終的に CO₂ まで完全に無機化されると考えられた。(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 0.4 mg/kg 乾土 (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又はシクロペンチル環の水酸化とそれに続く酸化による M3 又は 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 0.401 mg/kg 乾

土 (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壤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¹⁴C₂ 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壤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又はシクロペンチル環の水酸化又は酸化による M3 又は M5 の生成を経て、最終的に CO₂ まで完全に無機化される経路と考えられた。(参照 11)

(4) 土壤表面光分解試験

[dhy-¹⁴C]スピロメシフェンを砂壤土 (Fresno 土壤: 米国) に 2 µg/g 乾土となるように加えた後、20±1°C でフィルター付のキセノンランプ (光強度: 680 W/m², 波長: 300~800 nm) を 10 日間連続照射し、土壤表面光分解試験が実施された。なお、土壤中の微生物活性を維持するため土壤の水分含量は 1/3 バール容水量の 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壤での分解に光は寄与しないことが示唆された。(参照 12)

(5) 土壤吸着試験

4 種類の土壤 [砂壤土 (青森、埼玉及び茨城) 及びシルト質砂土 (Lufa Speyer 土壤: ドイツ)] を用いた [dhy-¹⁴C]スピロメシフェンの土壤吸着試験並びに 4 種類の土壤 [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 の土壤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- ^{14}C]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 又は 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 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- ^{14}C]スピロメシフェン)

[dhy- ^{14}C]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 の揮発性成分及び 0.3% TAR の $^{14}CO_2$ 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 $^{14}\text{CO}_2$ も生成した。(参照 16)

(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)

[phe- ^{14}C]スピロメシフェン及び[cyc- ^{14}C]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 7.9) に 0.06 mg/L となるように加えた後、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 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。

スピロメシフェ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 $^{14}\text{CO}_2$ 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、スピロメシフェンは M13 及び M14 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生成した M1 から、光分解により分解物 M12 が生成した。また少量の $^{14}\text{CO}_2$ も生成した。(参照 17)

(4) 水中光分解試験 (緩衝液/[dhy- ^{14}C]スピロメシフェン)

[dhy- ^{14}C]スピロメシフェンを pH 4 の酢酸緩衝液に 0.065 mg/L となるように加えた後、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 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、スピロメシフェ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ェンの推定半減期は 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、スピロメシフェンは 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・軽埴土（茨城）及び沖積・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・軽埴土	1.2 mg/kg	10	39
	沖積・埴壤土		11	45
圃場 試験	火山灰・軽埴土	1,050 g ai/ha	8	16
	沖積・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. 作物等残留試験

(1) 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 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、4 に示されている。国内で栽培される農産物におけるスピロメシフェン、代謝物 M1 及び M2+M9（含量）の最大残留値は、それぞれ最終散布 7 日後に収穫された茶（荒茶）の 14.8 mg/kg、8.05 mg/kg、及び最終散布 14 日後に収穫された茶（荒茶）の 12.0 mg/kg であった。海外の試験におけるスピロメシフェン及び代謝物 M1 の最大残留値は、それぞれ最終散布 7 日後に収穫したミントの 17.1 mg/kg 及び最終散布 7 日後に収穫したセロリの 3.71 mg/kg であった。（参照 20、21、61、70、71）

(2) 後作物残留試験

海外において、たまねぎ及びねぎを用いて、スピロメシフェン及び代謝物 M1 を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

結果は別紙5に示されている。スピロメシフェン及び代謝物 M1 の最大残留値は、いずれもたまねぎにおける前作収穫後期間 (PBI) 30 日の 0.0061 mg/kg 及び 0.0479 mg/kg であった。

(3) 魚介類における最大推定残留量

スピロメシフェンの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度 (水産 PEC) 及び生物濃縮係数 (BCF: 親化合物+代謝物 M1) を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

スピロメシフェンの水産 PEC は 0.017 µg/L、BCF は 616 (試験魚種: ニジマス)、魚介類における最大推定残留値は 0.052 mg/kg であった。(参照 62)

(4) 推定摂取量

作物残留試験成績の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、スピロメシフェン及び代謝物 M1 を暴露評価対象物質として国内の農産物及び魚介類から摂取される推定摂取量が表 9 に示されている (別紙 6 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法からスピロメシフェン及び代謝物 M1 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、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、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 食品中から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)	167	108	152	183

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かった。

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、それ以外に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)

10. 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

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

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 ・脾臓へ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 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) ①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 µM) 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) ①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) ②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)	98.4	173
	雄	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) ②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、 	<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

び慢性肝細胞肥大	<ul style="list-style-type: none"> 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	・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)