

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：スピネトラム

英名：spinetoram (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：スピネトラム-Jとスピネトラム-Lの混合物

<スピネトラム-J>

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

<スピネトラム-L>

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

英名：mixture of spinetoram-J and spinetoram-L

<spinetoram-J>

(2*R*,3*aR*,5*aR*,5*bS*,9*S*,13*S*,14*R*,16*aS*,16*bR*)-2-(6-deoxy-3-*O*-ethyl-2,4-di-*O*-methyl- α -L-mannopyranosyloxy)-13-[(2*R*,5*S*,6*R*)-5-(dimethylamino)tetrahydro-6-methylpyran-2-yloxy]-9-ethyl-2,3,3*a*,4,5,5*a*,5*b*,6,9,10,11,12,13,14,16*a*,16*b*-hexadecahydro-14-methyl-1*H*-as-indaceno[3,2-*d*]oxacyclododecine-7,15-dione

<spinetoram-L>

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

CAS (No.187166-40-1, 187166-15-0)

和名：スピネトラム-Jとスピネトラム-Lの混合物

<スピネトラム-J>

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

<スピネトラム-L>

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

英名：mixture of spinetoram-J and spinetoram-L

<spinetoram-J>

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

<spinetoram-L>

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

4. 分子式

スピネトラム-J : C₄₂H₆₉NO₁₀

スピネトラム-L : C₄₃H₆₉NO₁₀

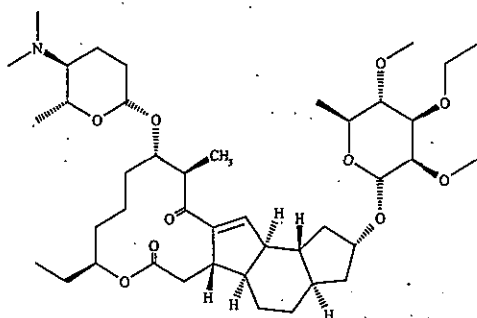
5. 分子量

スピネトラム-J : 748.02

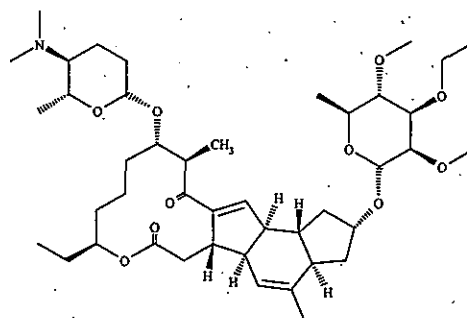
スピネトラム-L : 760.03

6. 構造式

スピネトラム-J



スピネトラム-L



7. 開発の経緯

スピネトラムは、米国ダウ・アグロサイエンス社がスピノシン誘導体の一連の探索研究から開発したマクロライド系殺虫剤である。土壌放線菌 (*Saccharopolyspora spinosa*) が産生する活性物質 (スピノシン) に由来し、昆虫の神経伝達系に関与すると考えられている。すなわち、シナプス後膜に存在するアセチルコリン受容体とGABA受容体のイオンチャンネルに作用し、神経の異常興奮を引き起こすと考えられている。野菜類、茶、果樹及び水稻に寄生する鱗翅目、双翅目及びハモグリバエ類の害虫に対して防除効果を示す。

スピネトラムは、スピネトラム-J及びスピネトラム-Lの混合物で、原体中にはそれぞれ58.1及び8.4%以上 (2成分の合計で83.0%以上) 含まれる。海外においては、2008年にニュージーランド及び米国で登録されている。日本においては、2005年からダウ・アグロサイエンス社と住友化学の共同開発が進められてきた。

今回、住友化学株式会社より農薬取締法に基づく農薬登録申請 (新規：稲、りんご、なし等) がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II.1~4]は、表1及び2に示す標識体又は混合物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ネトラムに換算した。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。

表1 標識体の略号及び標識位置

| | 略称 | 標識位置 |
|---|------------------------------|---|
| ① | ¹⁴ C-スピネトラム-J | スピネトラム-Jのマクロライド環の炭素を均一に ¹⁴ Cで標識したもの |
| ② | ¹⁴ C-スピネトラム-J(D5) | スピネトラム-Jのマクロライド環の炭素を均一に ¹⁴ Cで標識し、さらにマンノピラノシドの3位のエトキシ基を重水素で標識したもの |
| ③ | ¹⁴ C-スピネトラム-J(D2) | スピネトラム-Jのマクロライド環の炭素を均一に ¹⁴ Cで標識し、さらにインダセン環の4及び5位を重水素で標識したもの |
| ④ | ¹⁴ C-スピネトラム-L | スピネトラム-Lのマクロライド環の炭素を均一に ¹⁴ Cで標識したもの |
| ⑤ | ¹⁴ C-スピネトラム-L(D5) | スピネトラム-Lのマクロライド環の炭素を均一に ¹⁴ Cで標識し、さらにマンノピラノシドの3位のエトキシ基を重水素で標識したもの |
| ⑥ | ¹⁴ C-スピネトラム-L(D2) | スピネトラム-Lのマクロライド環の炭素を均一に ¹⁴ Cで標識し、さらにインダセン環の4及び5位を重水素で標識したもの |

表2 投与及び処理に用いた混合物の組成

| 略号 | 組成 |
|------------------------------|-----------------------|
| ¹⁴ C-スピネトラム-J(I) | ① : ② : ③ = 1 : 1 : 1 |
| ¹⁴ C-スピネトラム-J(II) | ① : ② = 1 : 1 |
| ¹⁴ C-スピネトラム-L(I) | ④ : ⑤ : ⑥ = 1 : 1 : 1 |
| ¹⁴ C-スピネトラム-L(II) | ④ : ⑤ = 1 : 1 |

1. 動物体内運命試験

(1) スピネトラム-J

① 吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に ¹⁴C-スピネトラム-J(I) を 10 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「低用量」という。) 若しくは 100 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「高用量」という。) で単回経口投与し、又は低用量で静脈内投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表 3 に示されている。

単回経口投与したスピネトラム-J は速やかな吸収及び消失を示した。血漿

中における T_{max} 及び $T_{1/2}$ に性差は認められなかった。(参照 2)

表 3 血漿中放射能濃度推移

| 投与方法 投与量(mg/kg 体重) | 単回経口投与 | | | | 静脈内投与 | |
|--------------------------------|--------|-----|-----|------|-------|-----|
| | 10 | | 100 | | 10 | |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| T_{max} (時間) | 1.4 | 1.5 | 2.0 | 1.7 | / | / |
| C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | 0.2 | 0.3 | 2.0 | 1.7 | 19.0 | 9.5 |
| $T_{1/2}$ (時間) | 3.9 | 3.9 | 8.7 | 10.7 | 7.4 | 6.8 |

/ : 適用せず

b. 吸収率

排泄試験 [1. (1)④] における静脈内投与での糞中排泄率は 77.4~85.1% であり、そのうち親化合物は 6.9~16.6% であった。経口投与後の糞中の親化合物と代謝物の割合は、静脈内投与と類似していたことから、経口投与されたスピネトラムの一部は、吸収された後、未変化の親化合物として排泄されたと考えられた。

したがって、尿中総放射能、投与後 24 時間に排泄された糞中の代謝物由来の放射能及び投与後 24~168 時間に排泄された糞中の総放射能の合計から、低用量投与群における経口吸収率は、雄で 72%、雌で 77% と推定された。

(参照 2)

② 分布

a. 分布①

血中濃度推移検討試験 [1. (1)①a.] 及び排泄試験 [1. (1)④] で得られた組織及び臓器を用いた体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

投与 168 時間後の組織中放射能濃度は、いずれの投与群においても、雄では脂肪、腎臓、肝臓、リンパ節及び胃腸管で高く、雌ではそれらに加え卵巣で高かった。しかし、いずれの投与群の組織においても投与 168 時間後には 2% TAR を超えず、スピネトラム-J 及び代謝物に残留性はないと考えられた。低用量群と高用量群の組織中放射能濃度を比較すると、雌雄ともにほぼ 10 倍の差が認められた。単回経口投与群と反復経口投与群の組織中放射能濃度はほぼ同じであった。静脈内投与群の組織中放射能濃度は、多くの組織で、単回経口投与群よりも約 3 倍高かった。(参照 2)

表 4 主要組織中の残留放射能濃度 (μg/g)

| 投与方法 | 投与量 (mg/kg 体重) | 性別 | 投与 168 時間後 |
|------|-------------------|----|---|
| 単回経口 | 10 | 雄 | 腎臓(0.36)、脂肪(0.29)、肝臓(0.16)、リンパ節(0.12)、胃腸管(0.11)、その他(0.1 未満) |
| | | 雌 | 脂肪(0.43)、腎臓(0.37)、肝臓(0.14)、胃腸管(0.12)、卵巣(0.12)、リンパ節(0.10)、子宮(0.10)、その他(0.1 未満) |
| | 100 | 雄 | 脂肪(11.8)、腎臓(4.06)、リンパ節(2.73)、副腎(1.89)、胃腸管(1.62)、脾臓(1.36)、肝臓(1.09)、その他(1.0 未満) |
| | | 雌 | 脂肪(12.2)、腎臓(3.54)、卵巣(2.53)、胃腸管(2.23)、リンパ節(2.13)、膀胱(1.89)、副腎(1.74)、皮膚(1.69)、脾臓(1.54)、肝臓(1.53)、その他(1.0 未満) |
| 反復経口 | 10 | 雄 | 脂肪(0.30)、腎臓(0.28)、肝臓(0.17)、リンパ節(0.11)、胃腸管(0.10)、その他(0.1 未満) |
| | | 雌 | 脂肪(0.49)、腎臓(0.27)、肝臓(0.14)、リンパ節(0.12)、胃腸管(0.11)、その他(0.1 未満) |
| 静脈内 | 10 | 雄 | 腎臓(0.89)、脂肪(0.88)、肝臓(0.41)、脾臓(0.33)、骨髄(0.26)、副腎(0.23)、リンパ節(0.19)、胃腸管(0.18)、皮膚(0.15)、その他(0.1 未満) |
| | | 雌 | 脂肪(2.37)、腎臓(0.74)、肝臓(0.37)、卵巣(0.35)、脾臓(0.31)、胃腸管(0.25)、リンパ節(0.24)、副腎(0.23)、膀胱(0.23)、子宮(0.18)、甲状腺(0.15)、肺(0.15)、脾臓(0.10)、その他(0.1 未満) |

b. 分布②

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に ^{14}C -スピネトラム-J(II) を低用量又は高用量で単回経口投与し、 C_{\max} 時 (投与 2 時間後) 及び $1/2C_{\max}$ 時 (投与 7 時間後) にと殺して得られた組織及び臓器を用いた体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 5 に示されている。

C_{\max} 時における組織中放射能濃度は、雌雄いずれの投与群においても、消化管、リンパ節、肝臓、肺、副腎及び脾臓で高かった。 $1/2C_{\max}$ 時における消化管、脂肪、リンパ節、肺及び副腎では、 C_{\max} 時と同等かそれ以下の濃度で残存していたが、肝臓では減少していた。

低用量群と高用量群の組織中放射能濃度を比較すると、ほとんどの組織中放射能濃度はほぼ用量に比例し 10 倍の差が認められた。

低用量群において、 $1/2C_{\max}$ 時の組織中放射能濃度は、平均して C_{\max} 時の 60% であった。このことから、ほとんどの組織において投与 7 時間後以前に放射能濃度は最高値に達し、投与 7 時間後より減少し始めたことが示された。高用量群においては C_{\max} 時と $1/2C_{\max}$ 時の組織中放射能濃度の差は、低用量群で認められた差より小さく、100 mg/kg 体重の用量で飽和が生じたことが示された。(参照 3)

表 5 主要組織中の残留放射能濃度 (μg/g)

| 投与量 (mg/kg 体重) | 性別 | C _{max} 時 (投与2時間後) | 1/2C _{max} 時 (投与7時間後) |
|-------------------|----|---|---|
| 10 | 雄 | 消化管(152)、リンパ節(37.2)、肝臓(14.0)、肺(12.7)、副腎(7.26)、脾臓(6.43)、骨髄(5.68)、膀胱(5.53)、その他(5.0未満) | 消化管(157)、リンパ節(9.16)、肺(5.70)、副腎(4.29)、膀胱(4.24)、脂肪(4.0)、その他(4.0未満) |
| | 雌 | 消化管(119)、リンパ節(32.3)、肝臓(22.4)、肺(21.6)、副腎(16.0)、脾臓(11.6)、骨髄(10.6)、膵臓(7.86)、腎臓(7.38)、脂肪(5.56)、甲状腺(5.12)、その他(5.0未満) | 消化管(122)、肺(10.5)、リンパ節(9.38)、脂肪(8.19)、骨髄(7.84)、脾臓(6.32)、膵臓(5.26)、副腎(4.98)、肝臓(4.96)、その他(4.0未満) |
| 100 | 雄 | 消化管(1,270)、肝臓(170)、リンパ節(135)、肺(92.6)、副腎(76.9)、脾臓(51.4)、骨髄(50.5)、その他(50.0未満) | 消化管(834)、リンパ節(128)、肺(62.2)、骨髄(60.6)、副腎(46.4)、脂肪(45.3)、その他(40.0未満) |
| | 雌 | 消化管(1,160)、肝臓(172)、リンパ節(140)、肺(133)、副腎(114)、骨髄(83.8)、脾臓(74.0)、膵臓(65.6)、甲状腺(51.9)、その他(50.0未満) | 消化管(803)、リンパ節(170)、骨髄(149)、肺(112)、副腎(91.5)、脂肪(72.2)、脾臓(67.8)、肝臓(67.6)、卵巣(49.5)、胸腺(40.6)、その他(40.0未満) |

③ 代謝

排泄試験[1. (1)④]で得られた尿及び糞並びに体内分布試験②[1. (1)② b.]で得られた血漿、肝臓、腎臓及び甲状腺を用いて代謝試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 6 に示されている。

全投与群の代謝物プロファイルには、投与量、性別又は投与回数による大きな差は認められなかった。尿中において、親化合物は、低用量単回経口投与群の雌雄及び反復経口投与群では認められず、高用量単回経口投与群の雌で 0.06% TAR、静脈内投与群から 0.05~0.29% TAR 認められた。糞中からは、親化合物はいずれの投与群でも認められた (6.9~40.0% TAR)。尿中の主要代謝物はスピネトラム-J のグルタチオン抱合体であり、2.0~5.4% TAR 認められた。糞中の主要代謝物はスピネトラム-J のシステイン抱合体であり、26.7~57.1% TAR 認められた。

血漿、肝臓、腎臓及び甲状腺中において、親化合物は C_{max} 群では 4 種の組織全部から、1/2C_{max} 群では血漿を除く全組織から検出された。親化合物は肝臓で最も多く認められ、C_{max} 群では 1.4~3.1% TAR であった。代謝物は 7 種類認められたが、5% TAR を超えるものはなかった。最も多く認められたのは親化合物のグルタチオン抱合体であり、肝臓で 1.2~2.1% TAR であった。その他に F 及び F のグルタチオン抱合体が主に肝臓及び腎臓で 1% TAR 以下認められた。

スピネトラム-J の主要代謝経路は、親化合物のグルタチオン抱合化、N-脱メチル化、O-脱エチル化及び水酸化により生じた代謝物のグルタチオン抱合化及びグルタチオン抱合体からシステイン抱合体への変換が考えられた。(参照 2、3)

表 6 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

| 投与方法 | 投与量 (mg/kg体重) | 性別 | 試料 | スピネトラム -J | 代謝物 |
|------|------------------|----|----|--------------|---|
| 単回経口 | 10 | 雄 | 尿 | 0.0 | スピネトラム-J-Glu(2.1)、F-Glu(1.1)、M-Glu(0.27)、B-Glu(0.21)、J-Ace(0.14)、F-CysI(0.02)、N-Glu(0.01)、未同定代謝物(0.17) |
| | | | 糞 | 20.9 | スピネトラム-J-Cys(29.1)、F-CysI(12.4)、F-CysII(11.7)、F(6.6)、N-Glu(4.4)、M-Cys(1.8) |
| | | 雌 | 尿 | 0.0 | スピネトラム-J-Glu(2.4)、F-Glu(1.2)、M-Glu(0.30)、B-Glu(0.24)、J-Ace(0.15)、F-CysI(0.06)、N-Glu(0.02)、未同定代謝物(0.21) |
| | | | 糞 | 14.7 | スピネトラム-J-Cys(45.8)、F-CysII(7.6)、F-CysI(7.2)、F(3.9)、N-Glu(2.4)、M-Cys(1.1)、未同定代謝物(1.6) |
| | 100 | 雄 | 尿 | 0.0 | スピネトラム-J-Glu(3.4)、B-Glu(0.34)、F-Glu(0.24)、M-Glu(0.06)、J-Ace(0.05)、F-CysI(0.04)、N-Glu(0.02)、未同定代謝物(0.05) |
| | | | 糞 | 40.0 | スピネトラム-J-Cys(30.8)、F-CysI(5.5)、F-CysII(2.2)、N-Glu(1.9)、M-Cys(0.33)、未同定代謝物(3.0) |
| | | 雌 | 尿 | 0.06 | スピネトラム-J-Glu(3.6)、B-Glu(0.36)、F-Glu(0.33)、J-Ace(0.10)、M-Glu(0.08)、F(0.04)、F-CysI(0.03)、N-Glu(0.01)、未同定代謝物(0.15) |
| | | | 糞 | 15.6 | スピネトラム-J-Cys(57.1)、F-CysI(6.9)、N-Glu(2.4)、F-CysII(1.7)、M-Cys(0.25) |
| 反復経口 | 10 | 雄 | 尿 | 0.0 | スピネトラム-J-Glu(2.0)、F-Glu(0.80)、B-Glu(0.20)、M-Glu(0.19)、F-CysI(0.04)、N-Glu(0.01)、未同定代謝物(0.10) |
| | | | 糞 | 22.0 | スピネトラム-J-Cys(38.5)、F-CysII(6.4)、F(6.3)、J-Ace(5.3)、F-CysI(4.8)、N-Glu(1.7)、M-Cys(0.95) |
| | | 雌 | 尿 | 0.0 | スピネトラム-J-Glu(2.6)、F-Glu(0.78)、B-Glu(0.26)、M-Glu(0.19)、F-CysI(0.06)、J-Ace(0.06)、N-Glu(0.02)、未同定代謝物(0.11) |
| | | | 糞 | 22.2 | スピネトラム-J-Cys(47.7)、F-CysI(6.2)、F-CysII(4.6)、F(4.3)、N-Glu(2.2)、M-Cys(0.69)、未同定代謝物(1.70) |
| 静脈内 | 10 | 雄 | 尿 | 0.05 | スピネトラム-J-Glu(5.2)、F-Glu(2.2)、M-Glu(0.53)、B-Glu(0.52)、J-Ace(0.32)、F-CysI(0.03)、N-Glu(0.01)、未同定代謝物(0.10) |

| 投与方法 | 投与量 (mg/kg体重) | 性別 | 試料 | スピネトラム -J | 代謝物 |
|------|------------------|----|----|--------------|--|
| | | | 糞 | 6.9 | スピネトラム-J-Cys(26.7)、F-CysII(15.0)、 F(11.5)、F-CysI(11.1)、N-Glu(3.9)、M-Cys(2.3) |
| | | 雌 | 尿 | 0.29 | スピネトラム-J-Glu(5.4)、F-Glu(2.1)、 B-Glu(0.54)、M-Glu(0.51)、J-Ace(0.50)、 F-CysI(0.06)、N-Glu(0.02)、未同定代謝物(0.13) |
| | | | 糞 | 16.6 | スピネトラム-J-Cys(27.3)、F(14.4)、 F-CysII(12.8)、F-CysI(9.0)、N-Glu(3.2)、 M-Cys(1.9) |

-Glu : グルタチオン抱合体、-Cys : システイン抱合体、-Ace : アセチルシステイン抱合体
F-CysI : Fのシステイン抱合体 異性体 I、 F-CysII : Fのシステイン抱合体 異性体 II

④ 排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に非標識スピネトラム-J を低用量で 14 日間経口投与し、15 日目に ¹⁴C-スピネトラム-J を低用量で投与した反復経口投与群並びに血中濃度推移検討試験 [1. (1) ①a.] で用いた単回経口投与群及び静脈内投与群から得られた、投与後 168 時間の尿及び糞を用いた排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

単回経口投与群では、投与後 168 時間の尿中に 4%TAR 以上、糞中に 80%TAR 以上が排泄され、そのほとんどが投与後 24 時間に排泄された。主要排泄経路は糞中であつた。投与量、性別及び投与回数の違いによる差は認められなかつた。また、投与経路にかかわらず、同量の放射能 (約 90%TAR) が糞及び尿に排泄された。静脈内投与においては、経口投与した場合より尿中に排泄された割合が高かつたが (9~10%TAR)、主要排泄経路は糞中であつた。(参照 2)

表 7 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与方法 | 単回経口 | | | | | | | |
|-------------|-------------|------|-----|------|--------------|------|-----|------|
| | 10 mg/kg 体重 | | | | 100 mg/kg 体重 | | | |
| 性別 | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 試料 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 |
| 投与後 168 時間* | 4.8 | 86.9 | 4.6 | 84.6 | 4.3 | 83.3 | 4.8 | 83.9 |
| 投与方法 | 反復経口 | | | | 静脈内 | | | |
| | 10 mg/kg 体重 | | | | 10 mg/kg 体重 | | | |
| 性別 | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 試料 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 |
| 投与後 168 時間* | 3.7 | 85.8 | 4.1 | 89.6 | 9.1 | 77.4 | 9.8 | 85.1 |

注) 尿中排泄率の値はケージ洗浄液を含む。

* : 反復投与試験については、標識体投与後 168 時間。

(2) スピネトラム-L

① 吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に ^{14}C -スピネトラム-L(II)を低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で静脈内投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表 8 に示されている。

単回投与したスピネトラム-Lは速やかな吸収及び消失を示した。血漿中における T_{\max} 、 C_{\max} 及び $T_{1/2}$ に性差は認められなかった。(参照 4)

表 8 血漿中放射能濃度推移

| 投与方法 | 単回経口投与 | | | | 静脈内投与 | |
|---------------------------------|--------|-----|------|------|-------|------|
| | 10 | | 100 | | 10 | |
| 投与量(mg/kg 体重) | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| T_{\max} (時間) | 3.5 | 1.3 | 4.0 | 3.0 | / | / |
| C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$) | 0.3 | 0.4 | 2.3 | 2.9 | 23.3 | 9.5 |
| $T_{1/2}$ (時間) | 7.8 | 7.3 | 22.8 | 23.9 | 12.0 | 11.6 |

/ : 適用せず

b. 吸収率

排泄試験 [1. (2) ④] における静脈内投与での糞中排泄率は 78.5~80.7% であり、そのうち親化合物は 16.9~22.5% であった。経口投与後の糞中の親化合物と代謝物の割合は、静脈内投与と類似していたことから、経口投与されたスピネトラムの一部は、吸収された後、未変化の親化合物として排泄されたと考えられた。

したがって、尿中総放射能、投与後 24 時間に排泄された糞中の代謝物由来の放射能及び投与後 24~168 時間に排泄された糞中の総放射能の合計から、低用量投与群における経口吸収率は、雄で 74%、雌で 83% と推定された。

(参照 4)

② 分布

a. 分布①

血中濃度推移検討試験 [1. (2) ①a.] の及び排泄試験 [1. (2) ④] で得られた組織及び臓器を用いて体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後の主要組織中の残留放射能濃度は表 9 に示されている。

投与 168 時間後の組織中放射能濃度は、いずれの投与群においても、雄では脂肪、リンパ節、副腎、胃腸管及び脾臓で高く、雌ではそれらに加え卵巣及び子宮で高かった。しかし、いずれの投与群の組織においても 6% TAR を超えず、スピネトラム-L 及び代謝物に残留性はないと考えられた。低用量群

と高用量群の組織中放射能濃度を比較すると、雌雄ともに 10 倍以上の差が認められた。単回経口投与群と反復経口投与群の組織中放射能濃度はほぼ同じであった。静脈内投与群の組織中放射能濃度は、多くの組織で、単回経口投与群よりも約 3 倍高かった。(参照 4)

表 9. 主要組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

| 投与方法 | 投与量 (mg/kg 体重) | 性別 | 投与 168 時間後 |
|------|----------------|----|--|
| 単回経口 | 10 | 雄 | 脂肪(2.18)、リンパ節(1.16)、副腎(0.63)、肝臓(0.63)、胃腸管(0.40)、腎臓(0.34)、脾臓(0.26)、膀胱(0.21)、その他(0.2 以下) |
| | | 雌 | 脂肪(2.81)、リンパ節(0.72)、皮膚(0.64)、副腎(0.53)、胃腸管(0.43)、卵巣(0.39)、脾臓(0.36)、子宮(0.32)、膀胱(0.30)、腎臓(0.27)、肝臓(0.24)、その他(0.2 以下) |
| | 100 | 雄 | 脂肪(56.5)、リンパ節(18.5)、皮膚(13.7)、副腎(13.1)、胃腸管(7.51)、腎臓(7.51)、脾臓(5.84)、肝臓(5.10)、その他(5.0 未満) |
| | | 雌 | 脂肪(58.1)、卵巣(15.4)、リンパ節(13.9)、子宮(11.4)、皮膚(11.1)、副腎(8.83)、胃腸管(8.80)、腎臓(7.72)、脾臓(5.91)、膀胱(5.36)、その他(5.0 未満) |
| 反復経口 | 10 | 雄 | 脂肪(2.37)、リンパ節(0.94)、胃腸管(0.74)、副腎(0.60)、皮膚(0.46)、肝臓(0.39)、腎臓(0.37)、骨髄(0.33)、脾臓(0.32)、その他(0.2 未満) |
| | | 雌 | 脂肪(2.31)、リンパ節(0.91)、卵巣(0.75)、副腎(0.50)、胃腸管(0.47)、子宮(0.45)、膀胱(0.38)、腎臓(0.27)、骨髄(0.27)、脾臓(0.25)、その他(0.2 未満) |
| 静脈内 | 10 | 雄 | 脂肪(6.73)、リンパ節(2.38)、副腎(1.50)、胃腸管(1.08)、肝臓(1.06)、腎臓(0.79)、脾臓(0.78)、膀胱(0.55)、皮膚(0.51)、甲状腺(0.44)、脾臓(0.39)、その他(0.3 未満) |
| | | 雌 | 脂肪(7.01)、皮膚(2.21)、リンパ節(2.18)、脾臓(1.21)、副腎(1.15)、膀胱(0.89)、腎臓(0.74)、胃腸管(0.73)、卵巣(0.57)、骨髄(0.46)、肝臓(0.46)、その他(0.4 未満) |

b. 分布②

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に ^{14}C -スピネトラム-L(II)を低用量又は高用量で単回経口投与し、 C_{\max} 及び $1/2C_{\max}$ 時¹⁾にと殺して得られた組織及び臓器を用いて体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 10 に示されている。

C_{\max} 時における組織中放射能濃度は、雌雄いずれの投与群においても、消化管、リンパ節、肝臓、肺、副腎及び脾臓で高かった。 $1/2C_{\max}$ 時における消化管、脂肪、リンパ節、肺及び副腎では、 C_{\max} 時と同等かそれ以下の濃度

¹⁾ C_{\max} 時：低用量群の雄は投与 3 時間後、雌は投与 2 時間後、高用量群の雄は投与 4 時間後、雌は投与 3 時間後。 $1/2C_{\max}$ 時：低用量群の雄は投与 10 時間後、雌は投与 8 時間後、高用量群の雄は投与 21 時間後、雌は投与 10 時間後。

で残存していたが、肝臓では減少していた。

低用量群と高用量群の組織中放射能濃度を比較すると、ほとんどの組織でほぼ用量に比例した差が認められた (C_{max} 時で 17 倍、 $1/2C_{max}$ 時で 9~13 倍)。

雄における $1/2C_{max}$ 時の組織中放射能濃度は、平均して C_{max} 時の 80% (低用量群) 又は 40% (高用量群) であった。一方、雌における $1/2C_{max}$ 時の組織中放射能濃度は、平均して C_{max} 時の 130% (低用量群) とほぼ同等 (高用量群) であった。(参照 5)

表 10 主要組織中の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

| 投与方法 | 投与量 (mg/kg 体重) | 性別 | C_{max} 時 ¹⁾ | $1/2C_{max}$ 時 ²⁾ |
|------|-------------------|----|---|--|
| 単回経口 | 10 | 雄 | 消化管(112)、リンパ節(25.2)、肝臓(22.9)、肺(21.4)、副腎(14.6)、脾臓(11.7)、骨髄(9.71)、腎臓(7.99)、膵臓(7.93)、下垂体(7.21)、脂肪(5.56)、甲状腺(5.30)、その他(5.0未満) | 消化管(67.2)、肺(24.6)、リンパ節(17.0)、副腎(11.5)、骨髄(10.4)、脂肪(8.24)、肝臓(6.65)、甲状腺(5.52)、胸腺(5.36)、その他(5.0未満) |
| | | 雌 | 消化管(108)、肝臓(34.9)、リンパ節(33.4)、肺(19.0)、副腎(16.1)、脾臓(10.6)、腎臓(8.02)、膵臓(7.40)、骨髄(5.59)、下垂体(5.28)、その他(5.0未満) | 消化管(73.6)、肺(26.3)、リンパ節(21.5)、骨髄(16.1)、副腎(15.3)、脾臓(11.8)、肝臓(9.77)、甲状腺(6.87)、脂肪(6.50)、下垂体(6.44)、腎臓(6.09)、膵臓(5.80)、卵巣(5.71)、胸腺(5.57)、その他(5.0未満) |
| | 100 | 雄 | 消化管(934)、リンパ節(434)、肺(303)、肝臓(270)、副腎(236)、骨髄(174)、脾臓(153)、膵臓(128)、脂肪(124)、甲状腺(116)、腎臓(110)、下垂体(97.0)、胸腺(79.7)、心臓(53.5)、皮膚(52.9)、その他(50.0未満) | 消化管(371)、リンパ節(217)、脂肪(156)、骨髄(91.9)、副腎(77.8)、脾臓(57.1)、肺(51.3)、胸腺(50.2)、その他(50.0未満) |
| | | 雌 | 消化管(903)、リンパ節(300)、肝臓(284)、肺(224)、副腎(175)、骨髄(168)、脾臓(123)、甲状腺(118)、膵臓(106)、腎臓(95.2)、下垂体(78.2)、卵巣(73.5)、脂肪(71.7)、その他(50.0未満) | 消化管(602)、リンパ節(338)、骨髄(249)、副腎(199)、脂肪(169)、肺(117)、脾臓(117)、肝臓(109)、卵巣(92.8)、胸腺(75.0)、下垂体(65.8)、甲状腺(64.0)、腎臓(62.2)、膵臓(58.9)、皮膚(58.9)、その他(50.0未満) |

1) 低用量群の雄は投与 3 時間後、雌は投与 2 時間後、高用量群の雄は投与 4 時間後、雌は投与 3 時間後。

2) 低用量群の雄は投与 10 時間後、雌は投与 8 時間後、高用量群の雄は投与 21 時間後、雌は投与 10 時間後。

③ 代謝

排泄試験[1. (2)④]で得られた尿及び糞並びに体内分布試験②[1. (2)②]

で得られた血漿、肝臓、腎臓及び甲状腺を用いて代謝試験が実施された。

尿及び糞の代謝物は表 11 に示されている。

全投与群の代謝物プロファイルには、投与量、性別又は投与回数による大きな差は認められなかった。親化合物は、尿中では最大で 0.07% TAR、糞中では 6.5~26.1% TAR 認められた。主要代謝物は、尿中ではスピネトラム-L のグルタチオン抱合体 (1.3~2.4% TAR)、糞中ではスピネトラム-L のシステイン抱合体 (49.2~64.0% TAR) であった。

血漿、肝臓、腎臓及び甲状腺中において、親化合物は C_{max} 群及び $1/2C_{max}$ 群ともに検出された。親化合物は肝臓で最も多く認められ、 C_{max} 群では 3.4~6.0% TAR であった。代謝物は 8 種類認められたが、5% TAR を超えるものはなかった。最も多く認められた代謝物は C であり、 C_{max} 群の肝臓で 0.8~2.3% TAR であった。スピネトラム-L のグルタチオン抱合体は、 C_{max} 群の肝臓で 0.8~1.2% TAR であった。

スピネトラム-L の主要代謝経路は、親化合物のグルタチオン抱合化、N-脱メチル化、O-脱エチル化により生じた代謝物のグルタチオン抱合化及びグルタチオン抱合体からシステイン抱合体への変換が考えられた。(参照 4、5)

表 11 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

| 投与方法 | 投与量 (mg/kg 体重) | 性別 | 試料 | スピネトラム-L | 代謝物 |
|------|----------------|----|----|----------|---|
| 単回経口 | 10 | 雄 | 尿 | 0.00 | スピネトラム-L-Glu(1.6)、G-Cys(0.20)、C-Glu(0.19)、K-Sul(0.16)、未同定代謝物(0.04~0.23) |
| | | | 糞 | 16.9 | スピネトラム-L-Cys(51.5)、C(6.5)、I-Glu(5.2)、K-Sul(4.5) |
| | | 雌 | 尿 | 0.00 | スピネトラム-L-Glu(1.6)、G-Cys(0.21)、K-Sul(0.18)、C-Glu(0.18)、未同定代謝物(0.08~0.28) |
| | | | 糞 | 6.50 | スピネトラム-L-Cys(58.3)、K-Sul(6.7)、I-Glu(4.5)、C(3.9)、未同定代謝物(4.08) |
| | 100 | 雄 | 尿 | 0.00 | スピネトラム-L-Glu(2.1)、C-Glu(0.25)、G-Cys(0.14)、K-Sul(0.11)、未同定代謝物(0.05~0.32) |
| | | | 糞 | 18.4 | スピネトラム-L-Cys(64.0) |
| | | 雌 | 尿 | 0.05 | スピネトラム-L-Glu(2.0)、C-Glu(0.24)、K-Sul(0.16)、G-Cys(0.13)、未同定代謝物(0.07~0.37) |
| | | | 糞 | 21.8 | スピネトラム-L-Cys(55.7)、C(5.9) |
| 反復経口 | 10 | 雄 | 尿 | 0.00 | スピネトラム-L-Glu(1.6)、C-Glu(0.19)、K-Sul(0.16)、G-Cys(0.13)、未同定代謝物(0.05~0.19) |

| 投与方法 | 投与量 (mg/kg 体重) | 性別 | 試料 | スピネトラム -L | 代謝物 |
|------|-------------------|----|----|--------------|---|
| 静脈内 | 10 | | 糞 | 21.5 | スピネトラム-L-Cys(50.9)、C(7.7)、 K-Sul(3.6)、未同定代謝物(3.0) |
| | | | 雌 | 尿 | 0.00 |
| | | | 糞 | 26.1 | スピネトラム-L-Cys(49.2)、C(4.9)、 K-Sul(3.0)、G-cys(1.1)、未同定代謝物(2.0) |
| | | | 雄 | 尿 | 0.07 |
| | | | 糞 | 22.5 | スピネトラム-L-Cys(52.6)、未同定代謝物(5.4) |
| | | | 雌 | 尿 | 0.18 |
| | | | 糞 | 16.9 | スピネトラム-L-Cys(55.4)、K-Sul(3.6)、未同 定代謝物(2.6) |

-Sul : 硫酸抱合体 -Glu : グルタチオン酸抱合体 -Cys : システイン抱合体

④ 排泄

Fischer ラット (雌雄各 4 匹) に非標識スピネトラム-L を低用量で 14 日間経口投与し、15 日目に ¹⁴C-スピネトラム-L を低用量で投与した反復投与群並びに血中濃度推移検討試験 [1. (2) ①a.] で用いた単回経口投与群及び静脈内投与群から得られた尿及び糞を用いて、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 12 に示されている。

経口投与群では、投与後 168 時間の尿中に 2.3%TAR 以上、糞中に 80%TAR 以上が排泄され、そのほとんどが投与後 24 時間に排泄された。投与量、性別及び投与回数の違いによる差は認められなかった。また、静脈内投与群においても、尿及び糞中への排泄の割合は経口投与群と同様であった。(参照 4)

表 12 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与方法 | 単回経口 | | | | | | | |
|-------------|-------------|------|-----|------|--------------|------|-----|------|
| | 10 mg/kg 体重 | | | | 100 mg/kg 体重 | | | |
| 性別 | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 試料 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 |
| 投与後 168 時間* | 3.2 | 84.6 | 2.9 | 84.0 | 3.4 | 82.5 | 3.5 | 83.3 |
| 投与方法 | 反復経口 | | | | 静脈内 | | | |
| | 10 mg/kg 体重 | | | | 10 mg/kg 体重 | | | |
| 性別 | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 試料 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 |
| 投与後 168 時間* | 2.9 | 86.7 | 2.3 | 86.4 | 4.4 | 80.7 | 3.7 | 78.5 |

注) 尿中排泄率の値はケージ洗浄液を含む。

* : 反復投与試験については、標識体投与後 168 時間。

2. 植物体内運命試験

(1) レタス

砂壤土を充填したポットにレタス（品種名：New Fire Red MI）の種子を播き、 ^{14}C -スピネトラム-J(I) を 900 g ai/ha 又は ^{14}C -スピネトラム-L(II) を 300 g ai/ha の用量で 1 回（3 回処理試料の 3 回目処理日と同じ日に全量を 1 度に処理）又は 3 回（1/3 量ずつを収穫予定日の 2 週間前より開始して、7 日間隔で処理）茎葉に散布し、植物体内運命試験が実施された。1 回処理を行ったポットからは、処理 0（処理約 1 時間後）、0.25、1、3 及び 7 日後に、3 回処理を行ったポットからは最終処理 3 及び 7 日後に、植物の土壤表面より約 2~3 cm 上をハサミで切り取るにより試料採取された。なお、処理 7 日後の試料には一部乾燥したものがあったことから、処理 7 日後のデータは評価に用いられなかった。

レタス中の親化合物及び代謝物の放射能濃度は表 13 に示されている。

植物体の残留放射能は、いずれの試料においても、そのほとんどが有機溶媒による洗浄液及び抽出液中に存在し、抽出残渣に 5.2%TRR 以下、水溶性画分には 3.4%TRR 以下しか認められなかった。また、処理 3 日後の残留放射能濃度は 3 回処理試料（スピネトラム-J：6.1 mg/kg、スピネトラム-L：3.4 mg/kg）の方が、1 回処理試料（スピネトラム-J：36.4 mg/kg、スピネトラム-L：10.8 mg/kg）よりも顕著に低かった。

スピネトラム-J 1 回処理試料において、主要成分は親化合物であった（17.6~63.6%TRR、6.4~31.7 mg/kg）。主要代謝物として、B（8.9~19.6%TRR、4.4~11.6 mg/kg）及び D（6.6~11.2%TRR、3.3~5.9 mg/kg）が認められた。3 回処理試料では、これらの成分はいずれも 1 mg/kg 未満であった。

スピネトラム-L 処理試料においても、親化合物と、主要代謝物として C 及び E が認められたが、残留濃度はスピネトラム-J 処理試料と比べ、かなり低かった。スピネトラム-L 試料では、放射能の大部分が多成分の極性混合物であった。

レタスにおける主要代謝経路として、forosamine 糖部分が変化し、*N*-脱メチル化及び *N*-formyl 化代謝物が生成される経路及び親化合物やこれら代謝物のマクロライド骨格が開裂又は開環し、多数の極性成分を生成する経路が考えられた。スピネトラム-J については、forosamine 糖の変化を含む経路の方が、マクロライド骨格の変化を含む経路よりやや優位であり、スピネトラム-L ではその逆であった。この違いは、スピネトラム-J のマクロライド骨格の 5,6 位に二重結合がないことによるものと推察された。（参照 6）

表 13 レタス中の親化合物及び代謝物の放射能濃度

| スピネトラム-J 処理試料 | | | | | | | | |
|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|---------------|--------------|
| | スピネトラム-J | | B | | D | | 多成分混合物 | |
| | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg |
| 1 回処理* | 17.6~ 63.6 | 6.4~ 31.7 | 8.9~ 19.6 | 4.4~ 11.6 | 6.6~ 11.2 | 3.3~ 5.0 | 16.0~ 36.5 | 8.0~ 13.6 |
| 3 回処理** | 8.5 | 0.5 | 7.2 | 0.4 | 14.8 | 0.9 | 51.1 | 3.1 |
| スピネトラム-L 処理試料 | | | | | | | | |
| | スピネトラム-L | | C | | E | | 多成分混合物 | |
| | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg |
| 1 回処理* | 5.1~ 52.4 | 0.6~ 6.2 | 3.5~ 17.6 | 0.4~ 2.1 | 2.0~ 5.9 | 0.2~ 0.7 | 13.4~ 74.6 | 1.6~ 8.0 |
| 3 回処理** | 2.8 | 0.1 | 1.5 | 0.1 | 1.1 | 0.04 | 77.5 | 2.6 |

* : 処理 0~3 日後の値、** : 最終処理 3 日後の値

(2) かぶ

砂壤土を充填したポットで栽培したかぶ（品種名：Purple Top White Globe）に、¹⁴C-スピネトラム-J(I) を 900 g ai/ha 又は ¹⁴C-スピネトラム-L(II) を 300 g ai/ha の用量で 1 回（全量を 1 度に処理）又は 3 回（1/3 量ずつを収穫予定日の 2 週間前より開始して、7 日間隔で処理）茎葉処理し、植物体内運命試験が実施された。1 回処理を行ったポットからは、処理 0（処理約 1 時間後）、0.25、1、3 及び 7 日後に、3 回処理を行ったポットからは最終処理 3 及び 7 日後に植物を採取し、かぶの茎葉部を塊根のすぐ上で切り取り、茎葉部と根部に分けて試料とした。

かぶ茎葉部及び根部試料中の親化合物及び代謝物の放射能濃度は表 14 及び 15 に示されている。

茎葉部試料では、スピネトラム-J 処理試料で 86.3~99.3%TRR、スピネトラム-L 処理試料で 73.5~97.3%TRR が有機溶媒による洗浄液及び抽出液中に存在し、水溶性画分では 8.6%TRR を超えることはなかった。処理 7 日後までの残留放射能濃度は 3 回処理試料（スピネトラム-J：4.9~7.2 mg/kg、スピネトラム-L：1.1~2.2 mg/kg）の方が、1 回処理試料（スピネトラム-J：7.6~11.8 mg/kg、スピネトラム-L：2.0~5.3 mg/kg）よりも低かった。

根部試料では、スピネトラム-J 処理試料で 87%TRR 以上、スピネトラム-L 試料で 75%TRR 以上が有機溶媒による洗浄液及び抽出液中に存在した。処理 7 日後までの残留放射能濃度は 3 回処理試料（スピネトラム-J：0.03~0.098 mg/kg、スピネトラム-L：0.015~0.016 mg/kg）と、1 回処理試料（スピネトラム-J：0.004~0.123 mg/kg、スピネトラム-L：0.004~0.031 mg/kg）とで顕著な差はなかった。

スピネトラム-J を 1 回処理した茎葉部試料において、処理 3 日後に親化合物（9.4%TRR、1.1 mg/kg）、B（8.5%TRR、1.0 mg/kg）及び D（11.2%TRR、1.3 mg/kg）が認められ、合計で 29%TRR を占めていた。3 回処理試料では

これらの3成分が合計で20%TRRを占め、Dが主要代謝物であった。スピネトラム-Lを処理した茎葉部試料においては、親化合物、C及びEの残留放射能濃度はスピネトラム-J処理試料よりもかなり低く、処理3日後で、合計4.6%TRRであった。スピネトラム-L処理試料においては、放射能の大部分が多成分の極性混合物であった。

根部試料では、スピネトラム-Jの1回処理3日後に、親化合物、B及びDが合計で約50%TRRを占めていた。スピネトラム-Lの1回処理3日後では親化合物及びEが合計で17.8%TRRを占めていた。

かぶにおける主要代謝経路として、レタスにおける代謝経路と同様に、forosamine糖部分に変化しN-脱メチル化及びN-formyl化代謝物が生成される経路及び親化合物やこれら代謝物のマクロライド骨格が開裂又は開環し、多数の極性成分を生成する経路が考えられた。(参照7)

表14 かぶ茎葉部試料中の親化合物及び代謝物の放射能濃度

| 処理回数 | スピネトラム-J 処理試料 | | | | | | | |
|-------|---------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | スピネトラム-J | | B | | D | | 多成分混合物 | |
| | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg |
| 1回処理* | 9.4 | 1.1 | 8.5 | 1.0 | 11.2 | 1.3 | 51.0 | 6.0 |
| 3回処理* | 4.9 | 0.4 | 4.1 | 0.3 | 11.4 | 0.8 | 53.3 | 3.8 |
| 処理回数 | スピネトラム-L 処理試料 | | | | | | | |
| | スピネトラム-L | | C | | E | | 多成分混合物 | |
| | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg |
| 1回処理* | 2.9 | 0.06 | 1.0 | 0.02 | 0.6 | 0.01 | 73.8 | 1.6 |
| 3回処理* | 3.0 | 0.07 | 1.1 | 0.02 | 0.5 | 0.01 | 68.8 | 1.5 |

*: 処理3日後(1回処理)及び最終処理3日後(3回処理)の値

表15 かぶ根部試料中の親化合物及び代謝物の放射能濃度

| 処理回数 | スピネトラム-J 処理試料 | | | | | | | |
|-------|---------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | スピネトラム-J | | B | | D | | 多成分混合物 | |
| | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg |
| 1回処理* | 22.3 | 0.03 | 10.0 | 0.01 | 16.6 | 0.02 | 9.9 | 0.01 |
| 処理回数 | スピネトラム-L 処理試料 | | | | | | | |
| | スピネトラム-L | | C | | E | | 多成分混合物 | |
| | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg |
| 1回処理* | 14.8 | 0.01 | - | - | 3.0 | 0.001 | 13.1 | 0.004 |

*: 処理3日後の値 - : 検出されず

(3) りんご

戸外で栽培したりんご樹（品種名：Granny Smith）に、 ^{14}C -スピネトラム-J(I) を 1,810 g ai/ha 又は ^{14}C -スピネトラム-L(II) を 1,110 g ai/ha の用量で 1 回葉面処理し、植物体内運命試験が実施された。処理前に、りんご果樹の処理する 1 本の枝以外のすべての枝をプラスチックで覆い、移行性確認用試料とされた。未成熟期のりんご果実及び葉が処理 0（処理約 5 時間後）、1、3、7 及び 14 日後に、成熟期のりんご果実が処理 30 日後に、処理 3 日後に覆いをした果実が処理 7 日後に採取された。

果実の残留放射能は、試験期間を通して 96%TRR 以上が表面洗浄液と果皮に存在し、果肉には 4.0%TRR 未満が存在した。移行性確認用果実試料の残留放射能は定量限界未満であり、移行性確認用葉試料の残留放射能が処理葉の 0.2%未満であったことから、親化合物及び代謝物ともに枝を介して容易に移行しないことが示された。

果実試料において、親化合物は処理 0 日後にスピネトラム-J 処理試料の 82.2%TRR (0.72 mg/kg) 及びスピネトラム-L 処理試料の 42.6%TRR (0.18 mg/kg) 認められたが、処理 30 日後にはスピネトラム-J 処理試料の 22.2%TRR (0.16 mg/kg)、処理 14 日後にはスピネトラム-L 処理試料の 0.9%TRR (0.005 mg/kg) に減少した。主要代謝物として、スピネトラム-J 処理試料では B（処理 7 日後で最大 13.5%TRR、0.16 mg/kg）及び D（処理 3 日後で最大 4.9%TRR、0.07 mg/kg）、スピネトラム-L 処理試料では C（処理 0 日後で最大 8.0%TRR、0.03 mg/kg）及び E（処理 3 日後の暗所で最大 2.7%TRR、0.04 mg/kg）が検出された。スピネトラム-J 処理試料では、その他に微量代謝物として F 及び H が検出された。

葉試料において、親化合物は処理 0 日後にスピネトラム-J 処理試料の 80.2%TRR (105 mg/kg) 及びスピネトラム-L 処理試料の 26.8%TRR (18.6 mg/kg) から、処理 30 日後にはスピネトラム-J 処理試料の 19.9%TRR (27.8 mg/kg) 及びスピネトラム-L 処理試料の 0.2%TRR (0.12 mg/kg) に減少した。主要代謝物として、スピネトラム-J 処理試料では B（処理 3 日後で最大 13.9%TRR、23.3 mg/kg）及び D（処理 3 日後で最大 4.1%TRR、6.91 mg/kg）、スピネトラム-L 処理試料では C（処理 1 日後で最大 3.2%TRR、1.53 mg/kg）及び E（処理 3 日後の暗所で最大 2.5%TRR、1.47 mg/kg）が検出された。

りんごにおける主要代謝経路として、forosamine 糖部分が変化し *N*-脱メチル化及び *N*-formyl 化代謝物が生成される経路、ラムノース部分が変化し F 及び H を生成する経路及び親化合物やこれら代謝物のマクロライド骨格が開裂又は開環し、多数の極性成分を生成する経路が考えられた。（参照 8）

(4) 水稻

¹⁴C-スピネトラム-J(I)又は¹⁴C-スピネトラム-L(II)を100 g ai/haの用量で植穴の有効成分を含まない粒剤に添加し、2~4葉期の水稻(品種名: Japonica M202)を定植後湛水し栽培した。処理7、14、28、72(青刈り稲)、149(もみ、もみ殻及び玄米)及び162(稲わら)日後に植物を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料における総残留放射能濃度は表16、水稻試料中の親化合物及び代謝物の放射能濃度は表17に示されている。

スピネトラム-J及びスピネトラム-Lを処理した水稻の両方において、残留放射能濃度は速やかに減少した。処理162日後の稲わらにおける残留量は、処理72日後の青刈り稲における量より2~4倍高かったが、これは乾燥した稲わら中の水分含量が青刈り稲中の水分含量より低かったためと考えられた。玄米及びもみ殻中の残留量が低かったことから、スピネトラム-J及びスピネトラム-Lが稲のもみ中に移行して残留する可能性は低いことが示された。

稲植物体において、スピネトラム-Jは処理7日後に63.2%TRRであったが、処理162日後には11.3%TRRまで減少した。スピネトラム-Lは処理7日後に54.5%TRRであったが、処理162日後に3.3%TRRまで減少した。

スピネトラム-J及びスピネトラム-Lとも同様の代謝を受け、それぞれの*N*-demethyl体(B及びC)及び*N*-formyl体(D及びE)が生成された。それぞれの最大検出量は、Bが25.5%TRR(5.23 mg/kg)、Dが10.6%TRR(0.009 mg/kg)、Cが10.7%TRR(1.12 mg/kg)、Eが1.7%TRR(0.057 mg/kg)であった。成熟期の稲わらではいずれの代謝物も3.4%TRR以下に減少していた。

水稻における主要代謝経路として、レタスと同様に、forosamine糖部分が変化し*N*-脱メチル化及び*N*-formyl化代謝物が生成される経路及び親化合物やこれら代謝物のマクロライド骨格が開裂又は開環し、多数の極性成分を生成する経路が考えられた。(参照9)

表16 各試料における総残留放射能濃度 (mg/kg)

| 処理化合物 | スピネトラム-J | | | | | |
|---------|----------|--------|---------|---------|--------|--------|
| 採取時期 | 処理7日後 | 処理72日後 | 処理162日後 | 処理149日後 | | |
| 試料 | 全体 | 青刈り稲 | 稲わら | もみ | もみ殻 | 玄米 |
| 残留放射能濃度 | 20.5 | 0.09 | 0.21 | 0.004 | 0.015 | 0.001* |
| 処理化合物 | スピネトラム-L | | | | | |
| 採取時期 | 処理7日後 | 処理72日後 | 処理162日後 | 処理149日後 | | |
| 試料 | 全体 | 青刈り稲 | 稲わら | もみ | もみ殻 | 玄米 |
| 残留放射能濃度 | 10.4 | 0.02 | 0.08 | 0.002* | 0.004* | 0.002* |

*: 検出限界(スピネトラム-J: 0.001 mg/kg、スピネトラム-L: 0.002 mg/kg)と定量限界(スピネトラム-J: 0.003 mg/kg、スピネトラム-L: 0.006 mg/kg)の間の値であった。

表 17 稲試料中の親化合物及び代謝物の放射能濃度

| 処理後日数 及び試料 | スピネトラム-J 処理試料 | | | | | | | |
|------------------|---------------|-------|----------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | 総残留放射能 | | スピネトラム-J | | B | | D* | |
| | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg |
| 処理 7 日後 | 96.1 | 19.7 | 63.2 | 13.0 | 25.5 | 5.2 | 3.3 | 0.66 |
| 処理 72 日後 青刈り稲 | 52.6 | 0.05 | 27.8 | 0.03 | 5.2 | 0.005 | 10.6 | 0.01 |
| 処理 162 日後 稲わら | 38.1 | 0.08 | 11.3 | 0.02 | 3.4 | 0.007 | 2.1 | 0.005 |
| 処理後日数 及び試料 | スピネトラム-L 処理試料 | | | | | | | |
| | 総残留放射能 | | スピネトラム-L | | C** | | E** | |
| | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg | TRR(%) | mg/kg |
| 処理 7 日後 | 92.9 | 9.7 | 54.5 | 5.7 | 10.7 | 1.12 | 1.6 | 0.17 |
| 処理 14 日後 | 72.1 | 2.4 | 29.3 | 0.99 | 6.0 | 1.7 | 1.8 | 0.06 |
| 処理 162 日後 稲わら | 15.5 | 0.01 | 3.3 | 0.003 | — | — | 0.30 | 0.00 |

*: D は検出されたピークの約 91% を占めていたので、総残留放射能の 91% の値を示した。

** : C は検出されたピークの約 74%、E は約 23% を占めていたので、それぞれの総残留放射能の 74 及び 23% の値を示した。

— : 放射能は検出されず。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

¹⁴C-スピネトラム-J(I)又は¹⁴C-スピネトラム-L(II)を水深約 1.0 cm の湛水状態にした非滅菌土壌 [砂質埴壤土 (茨城)] に乾土あたり 1 mg/kg の用量で水相に混和し、25℃、暗条件下で 180 日間インキュベートして好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

各抽出相における放射能分布は表 18 に示されている。

スピネトラム-J を処理した土壌試料において、アルカリ性及び酸性溶媒抽出液中の放射能は処理 0 日後の 24% TAR から、処理 30 日後の 84% TAR に増加した後、試験終了時には 82% TAR に減少した。土壌残渣中の放射能は、処理 0 日後の 1% TAR から、試験終了時には 14% TAR に増加した。親化合物は、水相中では処理 0 日後の 66% TAR から、試験終了時に 0.2% TAR まで減少し、土壌中では処理 0 日後の 24% TAR から、処理 30 日後に 76% TAR に増加した後、試験終了時には 45% TAR に減少した。分解物として、B が水相中に最大 1.3% TAR、土壌中に最大 30% TAR 認められた。

スピネトラム-L を処理した土壌試料において、アルカリ性及び酸性溶媒抽出液中の放射能は処理 0 日後の 32% TAR から、処理 30 日後に 87% TAR に増加した後、試験終了時には 78% TAR に減少した。土壌残渣中の放射能は、処理 0 日後の 1% TAR から、試験終了時には 14% TAR に増加した。親化合物は、水相中では処理 0 日後の 56% TAR から、試験終了時に 0.3% TAR まで減少し、土壌中では試験 0 日後の 31% TAR から、処理 30 日後に 79% TAR に増加した後、試験終了時には 65% TAR に減少した。分解物として、C が水相中に最大

2.6%TAR、土壤中に最大 11%TAR 認められた。

スピネトラム-J の推定半減期は 193 日、スピネトラム-L の推定半減期は 456 日であった。(参照 10)

表 18 各抽出相における放射能分布 (%TAR)

| スピネトラム-J 処理試料 | | | | | |
|---------------|----------|-----------|------|------|------|
| 抽出相 | 抽出物 | 処理後日数 (日) | | | |
| | | 0 | 30 | 180 | |
| 水相 | スピネトラム-J | 66.2 | 3.6 | 0.2 | |
| | B | 1.3 | 0.9 | 1.3 | |
| 土壌抽出相* | 抽出物合計 | 24.4 | 83.9 | 81.9 | |
| | スピネトラム-J | 23.8 | 75.8 | 44.7 | |
| | B | nd | 4.9 | 29.6 | |
| 土壌残渣 | | 0.7 | 9.5 | 14.3 | |
| スピネトラム-L 処理試料 | | | | | |
| 抽出相 | 抽出物 | 処理後日数 | | | |
| | | 0 | 30 | 100 | 180 |
| 水相 | スピネトラム-L | 55.8 | 1.8 | 0.5 | 0.3 |
| | C | 2.6 | 0.9 | 0.4 | 0.5 |
| 土壌抽出相* | 抽出物合計 | 31.6 | 87.3 | 83.1 | 78.4 |
| | スピネトラム-L | 30.5 | 78.6 | 65.4 | 65.0 |
| | C | nd | 6.3 | 11.0 | 8.9 |
| 土壌残渣 | | 0.9 | 8.2 | 11.4 | 13.8 |

*: アルカリ性溶媒抽出相と酸性溶媒抽出相の合計、nd: 検出されず

(2) 好氣的土壤中運命試験

¹⁴C-スピネトラム-J(I)又は¹⁴C-スピネトラム-L(II)を4種類の米国土壤[壤土(ミシシッピ州及びバージニア州)、シルト質壤土(アイオワ州)、砂壤土(カリフォルニア州)]に乾土あたり 0.2 mg/kg の用量で土壤混和し、25°C の暗条件下で 12 カ月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。

スピネトラム-J及びスピネトラム-Lは、4種類のいずれの土壤においても経時的に分解し、試験終了時には 3%TAR 以下に減少した。スピネトラム-J 処理土壤からは、主要分解物として B が4種類の土壤について最大 45.2~68.1%TAR 検出されたが、試験終了時には 6.3~44.5%TAR に減少した。スピネトラム-L 処理土壤からは、主要分解物として C が4種類の土壤について最大 12.2~41.0%TAR 検出されたが、試験終了時には 9.1%TAR 以下に減少した。その他に 2%TAR 以下の微量分解物が多数認められた。揮発性放射能として ¹⁴CO₂ が認められ、試験終了時にはスピネトラム-J 処理土壤で 5.0~35.2%TAR、スピネトラム-L 処理土壤で 9.5~36.2%TAR に達した。

推定半減期はスピネトラム-J で 8~29 日、スピネトラム-L で 3~17 日であった。(参照 11)

(3) 土壤表面光分解試験

¹⁴C-スピネトラム-J(I)又は¹⁴C-スピネトラム-L(II)を壤土（ミシシッピ州）に乾土あたり 20 mg/kg の用量で土壤表面に均一に処理し、25℃の暗条件下で 15 日間（スピネトラム-J）又は 18 日間（スピネトラム-L）キセノンランプ光 [光強度：44 W/m²（波長：300～400 nm）及び 399 W/m²（波長：290～800 nm）] を連続照射する土壤表面光分解試験が実施された。

スピネトラム-Jは光照射により経時的に減少し、処理直後の 97.1% TAR から試験終了時には 58.2% TAR まで減少した。分解物は多数認められたが、いずれも 5% TAR 未満であった。

スピネトラム-Lは光照射により経時的に減少し、処理直後の 93.2% TAR から、試験終了時には 25.7% TAR まで減少した。分解物は多数認められたが、いずれも 7% TAR 未満であった。

暗所対照区において、試験終了時に 87.7% TAR（スピネトラム-J）及び 82.9% TAR（スピネトラム-L）が親化合物として残存していた。

スピネトラム-Jの推定半減期は 63 日、北緯 35 度（東京）、春の自然太陽光換算で 170 日、スピネトラム-Lの推定半減期は 15 日、北緯 35 度（東京）、春の自然太陽光換算で 63 日であった。（参照 12）

(4) 土壤吸着試験

7 種類の土壤 [埴壤土（英国）、壤土（イタリア）、壤質砂土（ドイツ及び英国）、砂質埴壤土（ドイツ）及び砂壤土（日本及び英国）] を用い、スピネトラム（スピネトラム-J及びスピネトラム-L）、代謝物 B 及び C の土壤吸着試験が実施された。結果は表 19 に示されている。（参照 13）

表 19 土壤吸着試験結果概要

| 化合物 | Freundlich の吸着係数 (K _{ads}) | 有機炭素含有率により補正した吸着係数 (K _{oc}) |
|----------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| スピネトラム-J | 21～55 | 1,200～3,438 |
| スピネトラム-L | 15～121 | 1,100～7,563 |
| 代謝物 B | 24～65 | 1,233～4,063 |
| 代謝物 C | 17～76 | 1,278～4,750 |

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（トリスアミノメタン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に¹⁴C-スピネトラム-J（D5）又は¹⁴C-スピネトラム-L（D5）を 0.5 µg/mL となるように添加し、25℃の恒温槽中で 30 日間、暗条件下でインキュベートして、加水分解試験が実施された。

スピネトラム-Jは、pH 5及び7の緩衝液中ではほとんど分解せず、安定であった。pH 9の緩衝液中では徐々に分解した(処理30日後に89.1% TAR)。分解物としてBが検出された(処理30日後に最大6.7% TAR)。

スピネトラム-Lは、pH 5及び7の緩衝液中ではほとんど分解せず、安定であった。pH 9の緩衝液中では徐々に分解した(処理30日後に81.6% TAR)。分解物としてCが検出された(処理30日後に最大11.9% TAR)。

スピネトラム-JのpH 9の緩衝液中における推定半減期は、算出不能であった。スピネトラム-Lの推定半減期は154日であると考えられた。(参照14)

(2) 水中光分解試験(滅菌緩衝液)

^{14}C -スピネトラム-J(I)又は ^{14}C -スピネトラム-L(II)を滅菌緩衝液(pH 7、トリスアミノメタン酸緩衝液)に $0.3\ \mu\text{g}/\text{mL}$ (スピネトラム-J)又は $0.5\ \mu\text{g}/\text{mL}$ (スピネトラム-L)の用量で添加し、 $25\pm 2^\circ\text{C}$ で19日間キセノンランプ光(光強度： $454\ \text{W}/\text{m}^2$ 、波長：290~800 nm)を連続照射する水中光分解試験が実施された。

スピネトラム-Jは光照射により経時的に減少し、処理直後の98.4% TARから、処理4日後には検出限界未満となった。主要分解物として、未同定のMW813が処理7日後に最大11% TAR 検出されたが、試験終了時(処理19日後)には約1% TARに減少した。他にBが検出された(処理0.33日後に最大7% TAR)。

スピネトラム-Lは光照射により経時的に減少し、処理直後の94.9% TARから処理2日後には検出限界未満となった。主要分解物としてCが処理0.17日後に最大12% TAR 検出されたが、処理2日後には1% TAR 未満に減少した。

暗所対照区では、試験終了時に90% TAR以上が親化合物として残存しており、分解物は認められなかった。

スピネトラム-Jの推定半減期は0.38日、北緯35度(東京)、春の自然太陽光換算で2.21日、スピネトラム-Lの推定半減期は4.1時間(0.17日)、北緯35度(東京)、春の自然太陽光換算で23.8時間(0.99日)であった。(参照15)

(3) 水中光分解試験(滅菌自然水)

^{14}C -スピネトラム-J又は ^{14}C -スピネトラム-Lを滅菌自然水(米国アイオワ州、河川水、pH 8.5)に $1\ \mu\text{g}/\text{mL}$ (スピネトラム-J)又は $2\ \mu\text{g}/\text{mL}$ (スピネトラム-L)の用量で添加し、 $25\pm 2^\circ\text{C}$ で16日間キセノンランプ光(光強度： $482\ \text{W}/\text{m}^2$ 、波長：290~800 nm)を連続照射する水中光分解試験が実施された。

スピネトラム-Jは光照射により経時的に減少し、処理直後の96.5% TARから処理4日後には検出限界未満となった。主要分解物として、Bが処理0.33

日後に最大28%TAR検出されたが、処理4日後には検出限界未満に減少した。

スピネトラム-Lは光照射により経時的に減少し、処理直後の98.1%TARから処理1日後には検出限界未満となった。主要分解物として、Lが処理0.33日後に最大23%TAR検出されたが、処理8日後には検出限界未満に減少した。その他にCが検出された（処理0.13日後に最大8.8%TAR）。

暗所対照区では、試験終了時に94%TAR以上が親化合物として残存しており、分解物は認められなかった。

スピネトラム-Jの推定半減期は0.13日、北緯35度（東京）、春の自然太陽光換算で0.94日、スピネトラム-Lの推定半減期は0.07日、北緯35度（東京）、春の自然太陽光換算で12時間（0.50日）であった。（参照16）

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）、砂質埴壤土（大分）及び風積土・砂土（宮崎）を用い、スピネトラム（スピネトラム-J及びスピネトラム-L）及び分解物（B及びC）を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場試験）が実施された。結果は表20に示されている。（参照17）

表20 土壌残留試験成績

| 試験 | 状態 | 濃度* | 土壌 | 推定半減期（日） | |
|-----------|-----|---------------------------|----------|----------|--------------------|
| | | | | スピネトラム | スピネトラム +分解物 B、C |
| 容器内 試験 | 湛水 | 0.21 mg/kg | 火山灰土・軽埴土 | 203 | 222 |
| | | | 砂質埴壤土 | 226 | 227 |
| | 畑水分 | 0.34 mg/kg | 火山灰土・軽埴土 | 25 | 126 |
| | | | 風積土・砂土 | 82 | 361 |
| 圃場 試験 | 水田 | 250 g ai/ha ¹⁾ | 火山灰土・軽埴土 | 1(1) | 1(1) |
| | | | 砂質埴壤土 | 95(116) | 105(161) |
| | 畑地 | 360 g ai/ha ²⁾ | 火山灰土・軽埴土 | 14(13) | 108(96) |
| | | | 風積土・砂土 | 9(9) | 17(17) |

*：容器内試験では原体、圃場試験では1)0.5%粒剤、2)12%水和剤を使用。

()：計算式から求められた推定半減期。

6. 作物残留試験

(1) 作物残留試験

① 作物残留試験（国内）

水稻、茶、野菜及び果物を用い、スピネトラム-J及びスピネトラム-L並びに代謝物 B、C、D 及び E 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。最高値は、スピネトラム-J 及びスピネトラム-L ではそれぞれ最終散布 1 日後に収穫したサラダ菜の 3.35 及び 0.96 mg/kg、B 及び C ではそれぞれ最終散布 1 日後に収穫したレタスの 0.643 及び 0.061 mg/kg、D では最終散布 7 日後の茶（荒茶）の 0.725 mg/kg、E では最終散布 1 日後に収穫したサラダ菜の 0.029 mg/kg であった。（参照 18）

② 作物残留試験（海外）

a. 比較試験

スピノサド²の残留データをスピネトラムに読み替えることが適切か検討するため、比較試験が実施された。フロアブル剤を複数回、茎葉処理した後のりんご、てんさい、芝草、リーフレタス、オレンジ及びトマトにおけるスピネトラム、スピノサド及びそれらの代謝物の残留量を測定した。

結果は別紙 4 に示されている。最高値及び平均値は、芝草以外のすべての作物で、スピネトラムの方がスピノサドよりも低かった。芝草の最高値は、スピネトラムとスピノサドで同等であった。したがって、スピノサドの残留データをスピネトラムに読み替えることが適切であることが示された。（参照 19）

b. 作物残留試験

りんご、オレンジ、グレープフルーツ及びレモンを用い、スピノシン A、スピノシン D、代謝物であるスピノシン B、スピノシン K 及び *N*-demethyl spinosyn D を分析対象化合物とした米国における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。分析対象化合物の合計の最高値は、最終散布 1 日後に収穫したグレープフルーツの 0.152 mg/kg であった。（参照 20）

（2）後作物残留試験

水田後作物として小麦（玄麦）及びだいこん（葉及び根部）、畑地後作物としてかぶ（葉及び根部）及びきゅうりを用い、スピネトラム-J、スピネトラム-L、代謝物 B、C、D 及び E を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

スピネトラム-J、スピネトラム-L 及び代謝物は、すべての試験において定量限界未満であった。（参照 21）

² スピノサドは、ダウ・アグロサイエンス社が開発した殺虫剤であり、スピネトラムと同じマクロライド骨格を有する。スピノサドは、スピノシン A 及びスピノシン D の混合物で、原体中にはそれぞれ 72 及び 4% 以上含まれる。なお、日本では 1999 年に初回農薬登録され、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

(3) 推定摂取量

国内における作物残留試験[6. (1)①]の分析値における最大推定残留値を用いて、スピネトラムを暴露評価対象化合物として食品中から摂取される推定摂取量が表 21 に示されている。詳細は別紙 5 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法からスピネトラム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、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 21 食品中から摂取されるスピネトラムの推定摂取量

| | 国民平均 (体重：53.3 kg) | 小児(1~6 歳) (体重：15.8 kg) | 妊婦 (体重：56.6 kg) | 高齢者(65 歳以上) (体重：54.2 kg) |
|-------------|----------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------------|
| 摂取量(μg/人/日) | 61.3 | 25.3 | 48.8 | 40.0 |

7. 一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 22 に示されている。(参照 22)

表 22 一般薬理試験概要

| 試験の種類 | 動物種 | 動物数 匹/群 | 投与量* (mg/kg 体重) (投与経路) | 最大 無作用量 (mg/kg 体重) | 最小作用量 (mg/kg 体重) | 結果の概要 | |
|-------|---|------------|------------------------------|--|---------------------|-------|---|
| 中枢神経系 | 一般状態 (Irwin 法) | SD ラット | 雌雄 各 3 | 0, 200, 600, 2,000 (経口) | 2,000 | — | 投与による影響なし |
| | 自発運動量 | SD ラット | 雄 5 | 0, 200, 600, 2,000 (経口) | 600 | 2,000 | 自発運動量減少 |
| | 痙攣誘発 及び 抑制作用 (ベンテトラゾール誘発痙攣) | SD ラット | 雄 10 | 0, 200, 600, 2,000 (経口) | 2,000 | — | 投与による影響なし |
| 腎機能 | 尿量、 Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ 濃度、 Na ⁺ /K ⁺ 比、 浸透圧 | SD ラット | 雄 10 | 0, 200, 600, 2,000 追加試験： 0, 50, 100, 150 (経口) | 50 | 100 | 100 mg/kg 体重以上で尿 中 K ⁺ 排泄量の減少 200 mg/kg 体重以上投与 群で尿量の減少、600 mg/kg 体重以上投与群で 尿中 Cl ⁻ 排泄量の減少、 2,000 mg/kg 体重投与群 で Na ⁺ 排泄量の減少及び 浸透圧の増加 |
| 呼吸器系 | 呼吸数、 1 回換気量、 分時換気量 | SD ラット | 雄 6 | 0, 200, 600, 2,000 (経口) | 2,000 | — | 投与による影響なし |