

スピノサド

1. 品目名：スピノサド (Spinosad)

2. 用途：殺虫剤

3. 構造式及び物性

スピノサド A

分子式： $C_{41}H_{65}NO_{10}$

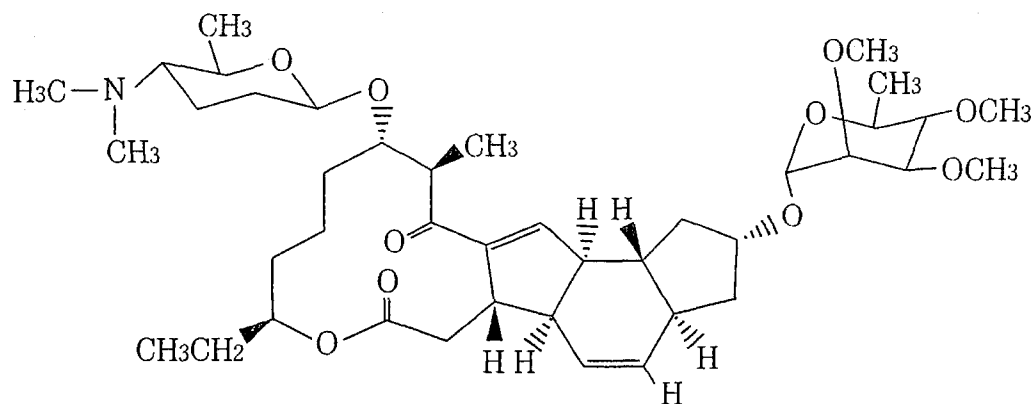
分配係数： $\log P_{ow} = 3.9$ (23℃)

分子量：731.98

蒸気圧： 3.0×10^{-11} kPa (25℃)

水溶解度：0.0894 g/L (20℃)

(メーカー提出資料より)



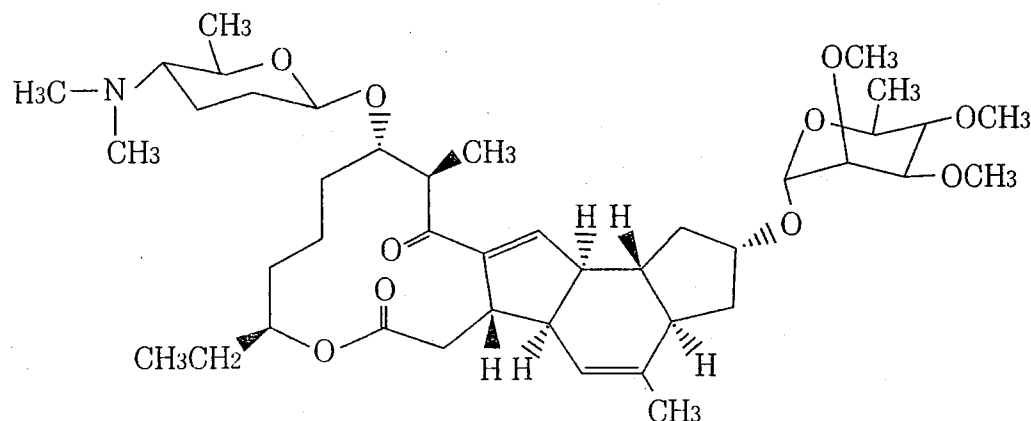
スピノサドD

分子式: $C_{42}H_{67}NO_{10}$

分子量: 746.00

水溶解度: 0.0005 g/L (20°C , $\text{pH} 8.0 \sim 8.6$)分配係数: $\log P_{\text{ow}} = 4.4$ (23°C)蒸気圧: $2.0 \times 10^{-11} \text{ kPa}$ (25°C)

(メーカー提出資料より)



1. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

F344 ラットを用いたスピノシンAの経口 (10 mg/kg) 投与による試験において、血漿中濃度の T_{max} は1時間、 C_{max} は $0.57 \sim 0.84 \mu\text{g eq./g}$ 、 $T_{1/2}$ は10時間程度と考えられる。 T_{max} 時の組織内濃度は、肝、肺で特に高く、それぞれ $29.4 \sim 38.1$, $21.4 \sim 28.4 \mu\text{g eq./g}$ であり、全般的に血液より高い。投与168時間後の組織内濃度は、腎、腎周囲脂肪、肝で高く、それぞれ $0.375 \sim 0.520$, $0.416 \sim 0.620$, $0.125 \sim 0.270 \mu\text{g eq./g}$ であり、その他の組織は同程度又はそれ以下である。胆汁排泄試験から求めた吸収率は $70 \sim 71\%$ である。投与168時間以内に尿中に $8 \sim 10\%$ 、糞中に $82 \sim 84\%$ 排泄される。

糞中の主要代謝物はO-脱メチル化スピノシンAのグルタチオン抱合体である代謝物である。

スピノシンAの主要代謝経路は、アミノ糖鎖のN-脱メチル化、マンノース糖鎖のO-脱メチル化、アグリコン環のグルタチオン抱合体化及び水酸化である。

F344 ラットを用いたスピノシンD (4-メチルスピノシンA) の経口 (100 mg/kg) 投与による試験において、投与後168時間までに糞中に投与量の $84 \sim 92\%$ 、尿中に $3 \sim 5\%$ 排泄される。スピノシンDの主要代謝経路はスピノシンAと同様であ

り、主要代謝物はグルタチオン抱合体、システイン抱合体、N-脱メチル体及びそのグルタチオン抱合体である。

(2) 植物

キャベツを用いたスピノシンA及びスピノシンDの代謝試験において、散布処理34日後の葉中の残留放射能は、 $0.8 \mu\text{g eq./g}$ 、 $0.9 \mu\text{g eq./g}$ である。主要代謝物はN-脱メチル化物、水酸化物及びそれらの抱合体並びにさらに代謝された高極性の残留物である。

キャベツを用いたスピノシンAの代謝試験において、土壌処理69日後には葉中からは、残留放射能は検出されない。

かぶを用いた代謝試験において、茎葉処理48日後の残留放射能は葉中で約 $0.3 \mu\text{g eq./g}$ 、根部で $0.09 \sim 0.18 \mu\text{g eq./g}$ である。根部では代謝物として未変化体、N-脱メチル化物、O-脱メチル体等が認められる。

りんごを用いた代謝試験において、散布処理42日後の果実中の残留放射能はスピノシンA、スピノシンDそれぞれ $1.3 \mu\text{g eq./g}$ 、 $0.5 \mu\text{g eq./g}$ である。主要代謝物はN-脱メチル化物、水酸化物及びそれらの抱合体並びにさらに代謝された高極性の残留物である。

植物体における主要な代謝反応は、N-脱メチル化、O-脱メチル化、水酸化及びこれらの反応により生成した物質の抱合体化と考えられる。

(3) その他

上記を含め、別添1（省略）に示した試験成績が提出されている。

5. 安全性

(1) 単回投与試験

急性経口LD₅₀は、マウスで $6,124 \text{ mg/kg} \sim 7,119 \text{ mg/kg}$ 、ラットで $5,268 \text{ mg/kg} \sim 7,500 \text{ mg/kg}$ 超と考えられる。

(2) 反復投与／発がん性試験

CD-1マウスを用いた混餌（25, 80, 360 ppm）投与による18カ月間の反復投与／発がん性併合試験において、360 ppm投与群の雌雄で外陰部の汚れ、体重増加抑制、摂餌量低下、血色素量、Ht値の低下、白血球数増加、アルブミンの低下、肝比重量増加、脾重量増加、雄で尿細管変性、肺泡マクロファージの集簇、脾及び上皮小体の細胞質空胞化、腺胃粘膜過形成及び炎症、雌で死亡率の増加（投与54週時に死亡率が60%以上であったため65週時に屠殺）、流涙、削瘦が認められる。

前試験において、360 ppm投与群の雌で死亡率が高いため途中解剖し群数が不

足したことから追加実施したCD-1マウスを用いた混餌（8,240 ppm）投与による18カ月間の反復投与／発がん性併合試験において、240 ppm投与群の雌雄で肝比重量の増加，雄で体重増加抑制，雌でGPTの増加が認められる。その結果，肺胞マクロファージの集簇，上皮小体の細胞質空胞化，腺胃粘膜過形成及び炎症が認められる。

上記2試験を併せた結果，マウスの反復投与／発がん性併合試験において発がん性は認められず，無毒性量は80 ppm（11.4 mg/kg/day）と考えられる。

F344ラットを用いた混餌（50, 200, 500, 1,000 ppm）投与による24カ月間の反復投与／発がん性併合試験において，1,000 ppm群の雌雄で死亡率の増加（雄で投与102週，雌で88週時に死亡率が60%以上であったため屠殺），消瘦，呼吸速迫，体重増加抑制，GOTの増加，雄でALP，グロブリンの増加が認められる。500 ppm以上群の雌雄で甲状腺重量増加，雌でグロブリンの増加，腎重量増加，肺炎，甲状腺の壊死巣，200 ppm以上群の雌雄で甲状腺のろ胞上皮細胞空胞化，雌で肝の類洞拡張が認められる。発がん性は認められない。本試験の無毒性量は50 ppm（2.4 mg/kg/day）と考えられる。

ビーグル犬を用いた混餌（50→60, 100→120, 300→360 ppm）投与（制限給餌）による12カ月間の反復投与試験において，300→360 ppm投与群の雌雄で口蓋扁桃，リンパ節等の空胞細胞集簇，雄でGOTの増加，上皮小体の細胞質空胞化，雌で甲状腺重量の増加が認められる。本試験の無毒性量は100 ppm（2.68 mg/kg/day）と考えられる。

(3) 繁殖試験

SDラットを用いた混餌（3, 10, 100 mg/kg）投与による2世代繁殖試験において，親動物に関しては，100 mg/kg投与群のF₀の雌で2例，F₁の雄で1例，雌で3例の死亡，F₀, F₁の雌雄で腎，脾，甲状腺の実重量ないし比重量の増加（F₀は雄のみ），リンパ節の洞組織球症，甲状腺の変性・ろ胞上皮細胞の細胞質空胞化，雌で会陰部被毛汚染，膣出血，難産（F₁のみ），体重増加抑制が認められる。児動物に関しては，100 mg/kg投与群のF₁, F₂で体温低下，生存児数減少，体重増加抑制（F₂は雄のみ）が認められる。本試験の無毒性量は9.5 mg/kg/day（実測値）と考えられる。

(4) 催奇形性試験

SDラットを用いた強制経口（10, 50, 200 mg/kg）投与による催奇形性試験において，母動物では200 mg/kg投与群で体重増加抑制が認められる。胎児動物では本薬投与に関連した影響は認められない。本試験の無毒性量は母動物で50 mg/kg/day，胎児動物で200 mg/kg/dayと考えられる。催奇形性は認められない。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口 (2.5, 10, 50 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では50 mg/kg投与群で糞便量の減少、体重増加抑制、流産が2例、死亡が1例が認められる。胎児動物では本薬投与に関連した影響は認められない。本試験の無毒性量は母動物で10 mg/kg/day, 胎児動物で50 mg/kg/dayと考えられる。催奇形性は認められない。

(5) 遺伝毒性試験

Rec-assay, 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培養細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験, ラット肝初代培養細胞を用いた不定期DNA合成試験及びマウスを用いた小核試験が行われている。結果は全て陰性であり、遺伝毒性はないものと考えられる。

(6) その他

上記を含め、別添1 (省略) に示した試験成績が提出されている。

6. ADIの設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

無毒性量	2.4 mg/kg/day
動物種	ラット
投与量／投与経路	50 ppm (2.4 mg/kg)／混餌
試験期間	2年間
試験の種類	反復投与／発がん性併合試験
安全係数	100
ADI	0.024 mg/kg/day

7. 基準値案

別添2の基準値のとおりである。

各農産物について基準値の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量の本農薬が残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される1日当たり摂取する農薬の量^{注)} (推定一日摂取量) のADIに対する比率は79.2%以下である。

注) 国民平均並びに乳幼児 (1～6 yo), 高齢者 (65yo以上) 及び妊産婦について試算したもの

(別添 2)

農 産 物 名	基準値 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留 試験成績 ppm
			登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国基準値 ppm	
小麦	0.02				0.02 アメリカ	
大麦	0.02				0.02 アメリカ	
ライ麦	0.02				0.02 アメリカ	
とうもろこし	0.02				0.02 アメリカ	
そば	0.02				0.02 アメリカ	
上記以外の穀類	1				1 アメリカ	
大豆	0.02				0.02 アメリカ	
小豆類 (いんげん, ささげを含む※)	0.02				0.02 アメリカ	
えんどう	0.02				0.02 アメリカ	
そらまめ	0.02				0.02 アメリカ	
上記以外の豆類	0.02				0.02 アメリカ	
ばれいしょ	0.02				0.02 アメリカ	
さといも類 (やつがしらを含む)	0.02				0.02 アメリカ	
かんしょ	0.02				0.02 アメリカ	
やまいも (長いものをいう)	0.02				0.02 アメリカ	
上記以外のいも類	0.02				0.02 アメリカ	
だいこん類 (ラディッシュを含む)の根	0.2	○	0.2			最大残留値0.23
だいこん類 (ラディッシュを含む)の葉	1	○	5			
クレソン	8				8 アメリカ	
はくさい	8	○	1		8 アメリカ	
キャベツ	2	○	1		2 アメリカ	
ケール	10				10 アメリカ	
こまつな	5				5 オーストラリア	
きょうな	5				5 オーストラリア	
カリフラワー	2				2 アメリカ	
ブロッコリー	2				2 アメリカ	
上記以外のあぶらな科野菜	2				2 アメリカ	
チコリ	8				8 アメリカ	
エンダイブ	8				8 アメリカ	
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む)	8	○	5		8 アメリカ	
上記以外のきく科野菜	8				8 アメリカ	
パセリ	8				8 アメリカ	最大残留値0.14
セロリ	8				8 アメリカ	
トマト	0.5	○	2		0.4 アメリカ	
ピーマン	2	○	2		0.4 アメリカ	
なす	2	○	2		0.4 アメリカ	
上記以外のなす科野菜	0.4				0.4 アメリカ	

農産物名	基準値 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留 試験成績 ppm
			登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国基準値 ppm	
きゅうり(ガーキンを含む)	0.5	予定	0.5		0.3 アメリカ	
かぼちゃ(スカッシュを含む)	0.3				0.3 アメリカ	
しろうり	0.3				0.3 アメリカ	
すいか	0.3				0.3 アメリカ	
メロン類果実	0.3				0.3 アメリカ	
まくわうり	0.3				0.3 アメリカ	
上記以外のうり科野菜	0.3				0.3 アメリカ	
ほうれん草	8				8 アメリカ	
しょうが	0.02				0.02 アメリカ	
未成熟えんどう	0.3				0.3 アメリカ	
未成熟いんげん	0.3				0.3 アメリカ	
えだまめ	0.3				0.3 アメリカ	
みかん	0.3				0.3 アメリカ	
なつみかんの果実全体	0.3				0.3 アメリカ	
レモン	0.3				0.3 アメリカ	
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	0.3				0.3 アメリカ	
グレープフルーツ	0.3				0.3 アメリカ	
ライム	0.3				0.3 アメリカ	
上記以外のかんきつ類果実	0.3				0.3 アメリカ	
りんご	0.5	○	0.5		0.2 アメリカ	
もも	0.2	○	0.2		0.2 アメリカ	
ネクタリン	0.2				0.2 アメリカ	
あんず(アブリコットを含む)	0.2				0.2 アメリカ	
すもも(プルーンを含む)	0.2				0.2 アメリカ	
うめ	0.2				0.2 アメリカ	
おうとう(チェリー)	0.2				0.2 アメリカ	
パパイア	0.3				0.3 アメリカ	
アボカド	0.3				0.3 アメリカ	
グアバ	0.3				0.3 アメリカ	
マンゴー	0.3				0.3 アメリカ	
パッションフルーツ	0.3				0.3 アメリカ	
上記以外の果実	0.3				0.3 アメリカ	
綿実	0.02				0.02 アメリカ	
アーモンド	0.02				0.02 アメリカ	
上記以外のナッツ類	0.02				0.02 アメリカ	
茶	2	○	2			

※いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。