

農薬評価書

スピロピジオン

令和7年（2025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.....	4
○ 食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 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. 物理的化学的性状.....	8
8. 開発の経緯.....	8
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 9
1. 土壤中動態試験.....	9
(1) 好気的土壤中動態試験	9
(2) 嫌気的土壤中動態試験	10
(3) 土壤表面光分解試験	10
(4) 土壤吸脱着試験	11
2. 水中動態試験.....	11
(1) 加水分解試験	11
(2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）	12
3. 土壤残留試験.....	12
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	13
(1) 植物代謝試験	13
(2) 作物残留試験	16
(3) 家畜代謝試験	17
(4) 畜産物残留試験	22
5. 動物体内動態試験.....	23
(1) ラット①	23
(2) ラット②	26
(3) ラット③	30
(4) ラット（全身オートラジオグラフィー）	32
(5) 肝ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> 比較代謝試験（ラット及びヒト）	34

6. 急性毒性試験等.....	35
(1) 急性毒性試験（経口投与）	35
7. 亜急性毒性試験.....	36
(1) 28日間亜急性毒性試験（ラット）	36
(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	37
(3) 28日間亜急性毒性試験（マウス）	39
(4) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	40
(5) 28日間亜急性毒性試験（イヌ）	41
(6) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	42
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	44
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	44
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	44
(3) 80週間発がん性試験（マウス）	45
9. 神経毒性試験.....	46
(1) 急性神経毒性試験（ラット）	46
10. 生殖発生毒性試験.....	46
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	46
(2) 発生毒性試験（ラット）	47
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	48
11. 遺伝毒性試験.....	48
12. 経皮投与、吸入ばく露等試験.....	51
(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）	51
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	52
(3) 28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）	52
13. その他の試験.....	53
(1) 甲状腺ペルオキシダーゼ活性への影響に関する試験（ラット）	53
(2) 肝ミクロソーム UDPGTへの影響に関する試験（ラット）	53
 III. 安全性に係る試験の概要（代謝物）	54
1. 急性毒性試験等.....	54
(1) 急性毒性試験（経口投与、代謝物）	54
2. 定量的構造活性相關（QSAR）による毒性評価.....	54
 IV. 食品健康影響評価.....	55
・別紙1：代謝物/分解物略称.....	63
・別紙2：検査値等略称.....	65
・別紙3：作物残留試験成績.....	66

・別紙4：畜産物残留試験成績（ウシ）	76
・参照	78

<審議の経緯>

2024年 2月 28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：かんきつ、ばれいしょ等）

2024年 11月 27日 内閣総理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（消食基第352号）、関係書類の接受（参照1～79）

2024年 12月 3日 第964回食品安全委員会（要請事項説明）

2025年 1月 28日 追加資料受理（参照83）

2025年 2月 3日 追加資料受理（参照84）

2025年 2月 6日 第35回農薬第五専門調査会

2025年 4月 18日 第36回農薬第五専門調査会

2025年 6月 3日 第985回食品安全委員会（報告）

2025年 6月 4日 から 7月 3日まで 国民からの意見・情報の募集

2025年 7月 22日 農薬第五専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2025年 7月 29日 第993回食品安全委員会（報告）
(8月4日付け内閣総理大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2024年7月1日から)

山本茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
祖父江友孝（委員長代理 第二順位）
頭金正博（委員長代理 第三順位）
小島登貴子
杉山久仁子
松永和紀

<食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿>

(2024年4月1日から)

本間正充（座長）	籠橋有紀子	玉井郁巳
美谷島克宏（座長代理）	川口博明	古濱彩子
乾 秀之	久米利明	松下幸平
宇田川潤	高橋祐次	與語靖洋

<第35回農薬第五専門調査会専門参考人名簿>

加藤美紀（名城大学薬学部准教授）

<第36回農薬第五専門調査会専門参考人名簿>

加藤美紀（名城大学薬学部准教授）

要 約

環状ケトエノール骨格を有する殺虫剤「スピロピジオン」（CAS No.1229023-00-0）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、植物代謝（トマト、ばれいしょ等）、作物残留、家畜代謝（ヤギ及びニワトリ）、畜産物残留（ウシ）、動物体内動態（ラット）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、急性神経毒性（ラット）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、スピロピジオン投与による影響は、主に体重（増加抑制）に認められた。発がん性、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中のはく露評価対象物質をスピロピジオン及び代謝物 B と設定した。

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 4.7 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 0.047 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、スピロピジオンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量 10 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に毒性影響が認められない用量における胸骨剣状突起軟骨不完全及び第2頸椎軟骨性背板不完全であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参考用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた発生毒性試験及びイヌを用いた 28 日間亜急性毒性試験の無毒性量 30 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重を ARfD 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：スピロピジオン

英名：spiropidion (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-エン-4-イル=エチル=カルボナート

英名：3-(4-chloro-2,6-dimethylphenyl)-8-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-4-yl ethyl carbonate

CAS (No. 1229023-00-0)

和名：3-(4-クロロ-2,6-ジメチルフェニル)-8-メトキシ-1-メチル-2-オキソ-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカ-3-エン-4-イル=エチル=カルボナート

英名：3-(4-chloro-2,6-dimethylphenyl)-8-methoxy-1-methyl-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-4-yl ethyl carbonate

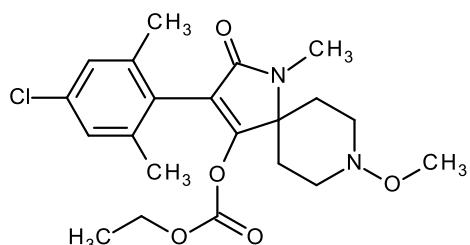
4. 分子式

C₂₁H₂₇ClN₂O₅

5. 分子量

422.9

6. 構造式



7. 物理的化学的性状

融点	: 134°C
沸点	: 約 187°Cから熱分解
密度	: 1.28 g/cm ³ (20±0.5°C)
蒸気圧	: <5.0×10 ⁻⁶ Pa (20°C) <5.0×10 ⁻⁶ Pa (25°C)
外観(色調及び形状)、臭氣	: 類白色固体 (粉末) (25°C) 、無臭
水溶解度	: 46 mg/L (25°C)
オクタノール/水分配係数	: log P _{ow} =3.2 (25°C)
解離定数 (pKa)	: 解離せず

8. 開発の経緯

スピロピジオンは、シンジェンタ社により開発された環状ケトエノール骨格を有する殺虫剤である。昆虫のアセチル CoA カルボキシラーゼを阻害することによって、殺虫活性を示すと考えられている。

海外では豪州、韓国等で登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：かんきつ、ばれいしょ等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験 [II. 1、2、4及び5] は、スピロピジオンのベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]スピロピジオン」という。）及びスピロ環の5位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[spi- ^{14}C]スピロピジオン」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比放射能（質量放射能）からスピロピジオンの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

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。

1. 土壤中動態試験

(1) 好気的土壤中動態試験

[phe- ^{14}C]スピロピジオン又は[spi- ^{14}C]スピロピジオンを用いて、好気的土壤中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表1に示されている。（参照2～4）

表1 好気的土壤中動態試験の概要及び結果

標識体	試験条件	土壤	認められた分解物	推定半減期 ^a
[phe- ^{14}C] スピロピジオン	0.4 mg/kg 乾土、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 、土壤水分量 pF 2、暗所、6又は7日間 プレインキュベート後、最長120日間インキュベート	シルト質埴土 (フランス)	B、C、D、E、F、I、J、O、 $^{14}\text{CO}_2$	0.5日
		砂質埴壌土 (英国)	B、C/J、D、E、F、I、O、 $^{14}\text{CO}_2$	1.3日
		壤土 (スイス)	B、C/J、D、E、F、I、O、 $^{14}\text{CO}_2$	0.5日
		シルト質壤土 (米国)	B、C/J、D、E、F、I、O、 $^{14}\text{CO}_2$	1.1日
		埴壤土 (米国)	B、C、D、E、F、I、J、O、 $^{14}\text{CO}_2$	1.0日
[spi- ^{14}C] スピロピジオン		シルト質埴土 (フランス)	B、C、D、E、F、O、 $^{14}\text{CO}_2$	0.5日
		砂質埴壌土 (英国)	B、C、D、E、F、O、 $^{14}\text{CO}_2$	1.3日
		壤土 (スイス)	B、C、D、E、F、O、 $^{14}\text{CO}_2$	0.5日
		シルト質壤土 (米国)	B、C、D、E、F、O、 $^{14}\text{CO}_2$	1.1日
		埴壤土 (米国)	B、C、D、E、F、O、 $^{14}\text{CO}_2$	1.0日

^a：土壤ごとに[phe- ^{14}C]スピロピジオン及び[spi- ^{14}C]スピロピジオンの結果を合わせて算出された。

(2) 嫌気的土壤中動態試験

[phe-¹⁴C]スピロピジオン又は[spi-¹⁴C]スピロピジオンを用いて、嫌気的土壤中動態試験が実施された。試験の概要及び結果については表2に示されている。(参照2、4、5)

表2 嫌気的土壤中動態試験の概要及び結果

標識体	試験条件	土壤	認められた分解物	推定半減期 ^a	
[phe- ¹⁴ C] スピロピ ジオン	0.4 mg/kg 乾 土、20± 2°C、土壤水 分量 pF 2、 暗所、6又は 7日間プレイ ンキュベート 後、最長 120 日間インキュ ベート ^b	シルト質埴土 ^c (フランス)	B、C、D、 ¹⁴ CO ₂	0.4 日	
		砂質埴壤土(英国)	B、C、D、E、 ¹⁴ CO ₂	0.6 日	
		壤土(スイス)	B、C、D、E、 ¹⁴ CO ₂	0.5 日	
		シルト質埴土/シルト質埴 壤土(米国)	B、C、D、E、Q、 ¹⁴ CO ₂	1.1 日	
[spi- ¹⁴ C] スピロピ ジオン		シルト質埴土(フランス)	B、C、D、 ¹⁴ CO ₂	0.4 日	
		砂質埴壤土(英国)	B、C、D、E、 ¹⁴ CO ₂	0.6 日	
		壤土(スイス)	B、C、D、E、 ¹⁴ CO ₂	0.5 日	
		シルト質埴土/シルト質埴 壤土(米国)	B、C、D、E、Q、 ¹⁴ CO ₂	1.1 日	

^a : 土壤ごとに[phe-¹⁴C]スピロピジオン及び[spi-¹⁴C]スピロピジオンの結果を合わせて算出された。

^b : 好気的条件下でインキュベート(シルト質埴土:3時間、砂質埴壤土:24時間、壤土:1時間、シルト質壤土/シルト質埴壤土:21時間)後、嫌気的条件下でインキュベート。

^c : ¹⁴CO₂の発生量は0.1%TAR未満

スピロピジオンの土壤における主要分解経路は、カルボナートの加水分解による分解物Bの生成とそれに続くN脱メチル化による分解物C、N脱メトキシ化による分解物D、酸化による分解物E又は開環による分解物F、I及びJの生成と考えられた。

(3) 土壤表面光分解試験

[phe-¹⁴C]スピロピジオン又は[spi-¹⁴C]スピロピジオンを用いて、土壤表面光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表3に示されている。(参照2、4、6)

表3 土壤表面光分解試験の概要及び結果

標識体	試験条件 ^a	土壤	試験区	認められた分解物	推定半減期 ^b
[phe- ¹⁴ C] スピロビ ジオン	17.0～25.5 mg/kg 乾土、 20±1°C、キ セノンランプ (光強度：50 W/m ²)、最長 15日間照射	壤土又は シルト質 壤土(ス イス)	乾燥 光照射区	B、C/K、E、L、 ¹⁴ CO ₂	29.7日
			暗所対照区 ^c	B、C/K、D、E、L、 ¹⁴ CO ₂	19.1日
			湿潤 光照射区	B、C、E、F、J、 K、L、O、P、 ¹⁴ CO ₂	0.597日
			暗所対照区	B、C、E、F、G/P、 J、L、O、 ¹⁴ CO ₂	0.29日
			乾燥 光照射区	B、C、E、L、 ¹⁴ CO ₂	29.7日
			暗所対照区 ^c	B、C、E、 ¹⁴ CO ₂	19.1日
[spi- ¹⁴ C] スピロビ ジオン			湿潤 光照射区	B、C、E、F、L、 M、O、P、 ¹⁴ CO ₂	0.597日
			暗所対照区	B、C、E、F、G/P、 L、O、 ¹⁴ CO ₂	0.29日

^a : 乾燥土壤は風乾により水分を除去、湿潤土壤は土壤水分量が pF 2

^b : 試験区ごとに [phe-¹⁴C] スピロビジョン及び [spi-¹⁴C] スピロビジョンの結果を合わせて算出された。

^c : ¹⁴CO₂ の発生量は 0.1%TAR 未満

(4) 土壤吸脱着試験

[phe-¹⁴C] スピロビジョンを用いて、土壤吸脱着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表4に示されている。(参照2、4、7)

表4 土壤吸脱着試験の概要及び結果

供試土壤	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 _{ads_{oc}}	Freundlich の脱着係数 K _{des}	有機炭素含有 率により補正 した脱着係数 K _{des_{oc}}
シルト質埴土(フランス)、 シルト質壤土(スイス)、シ ルト質壤土(米国)、砂質埴 壤土(英国)、壤質砂土(米 国)、埴壤土(米国)	0.8～2.3	38～268	0.8～3.6	94～259
火山灰土・壤土(群馬)、埴 土(英国)	3.52～9.84	70～91	/	/

/ : 実施せず

2. 水中動態試験

(1) 加水分解試験

[phe-¹⁴C] スピロビジョンを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表5に示されている。(参照2、9)

表5 加水分解試験の概要及び結果

試験条件	緩衝液	温度	認められた分解物	推定半減期 ^a
2 mg/L、暗所、最長30日間インキュベート	pH 4 (滅菌酢酸緩衝液)	25°C	B	11.4 日
		35°C		6.23 日
		50°C		2.51 日
	pH 7 (滅菌リン酸緩衝液)	15°C	B	16.5 日
		25°C		5.48 日
		35°C		1.89 日
	pH 9 (滅菌ホウ酸緩衝液)	15°C	B	0.36 日
		25°C		0.10 日
		35°C		0.04 日

^a : アレニウス式を用いて算出した25°Cにおける推定半減期は、pH 4で12日、pH 7で5.16日、pH 9で0.12日であった。

(2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）

[phe-¹⁴C]スピロビジオノン及び[spi-¹⁴C]スピロビジオノンを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表6に示されている。（参照2、4、10）

表6 水中光分解試験の概要及び結果

標識体	試験条件	供試水	試験区	認められた分解物	推定半減期 ^a
[phe- ¹⁴ C]スピロビジオノン	1.0 mg/L、25±1°C、キセノンランプ(光強度：20.8~24.4 W/m ²)、最長14日間照射	滅菌リン酸緩衝液(pH 5.0)	光照射区	B、L、 ¹⁴ CO ₂	12.8 日(34日)
[spi- ¹⁴ C]スピロビジオノン			暗所対照区	B、 ¹⁴ CO ₂	11.7 日
[phe- ¹⁴ C]スピロビジオノン			光照射区	B、L、 ¹⁴ CO ₂	12.8 日(34日)
[spi- ¹⁴ C]スピロビジオノン			暗所対照区	B、 ¹⁴ CO ₂	11.7 日
[phe- ¹⁴ C]スピロビジオノン	1.0 mg/L、25±1°C、キセノンランプ(光強度：20.8~24.4 W/m ²)、最長20日間照射	滅菌自然水(池水、英國、pH 6.1)	光照射区	B、L、 ¹⁴ CO ₂	2.24 日(5.5日)
[spi- ¹⁴ C]スピロビジオノン			暗所対照区	B	2.44 日
[phe- ¹⁴ C]スピロビジオノン			光照射区	B、L、M、 ¹⁴ CO ₂	2.24 日(5.5日)
[spi- ¹⁴ C]スピロビジオノン			暗所対照区	B、 ¹⁴ CO ₂	2.44 日

^a : 試験区ごとに[phe-¹⁴C]スピロビジオノン及び[spi-¹⁴C]スピロビジオノンの結果を合わせて算出された。括弧内は、東京(北緯35度)の春季自然太陽光換算値。

スピロビジオノンの水中光分解における主要分解経路は、カルボナートの加水分解による分解物Bの生成とそれに続くフェニル基における酸化的脱塩素化による分解物Lの生成、スピロ環の開裂による分解物Mの生成と考えられた。

3. 土壤残留試験

スピロビジオノン並びに分解物B、D、K、O及びPを分析対象化合物とした土壤

残留試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 7 に示されている。 (参照 2、11)

表 7 土壤残留試験の概要及び結果

試験	濃度 ^a	土壤	推定半減期			
			スピロピジオン		スピロピジオン +分解物 ^b	
			土壤深度 0~10 cm	土壤深度 0~20 cm	土壤深度 0~10 cm	土壤深度 0~20 cm
ほ場試験 (畑地)	2,090 g ai/ha	火山灰土・埴壌土 (埼玉)	2.0 日	1.9 日	2.5 日	2.6 日
		沖積土・壤土 (高知)	5.2 日	5.4 日	5.8 日	6.1 日

注) 分解物 K 及び P は、試験期間をとおして全て定量限界未満であった。

^a : 300 g/L 水和剤を使用

^b : スピロピジオン並びに分解物 B、D 及び O のスピロピジオン換算値の合量値による半減期

4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

(1) 植物代謝試験

① トマト

トマト（品種：F1 Shirley）を砂壌土の入った容器に定植後、温室内で栽培し、フロアブル剤に調製した[phe-¹⁴C]スピロピジオン又は[spi-¹⁴C]スピロピジオンを 273~302 g ai/ha の用量で茎葉展開期 (BBCH16)、開花始期 (BBCH61) 及び果実成熟期 (BBCH85) にそれぞれ茎葉散布し、3回目散布 1 日後に果実並びに 3 回目散布 21 日後に果実及び茎葉を採取して、植物代謝試験が実施された。

トマト試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 8 に示されている。

残留放射能濃度は 3 回目散布 1 日後及び 21 日後の果実で 0.073~0.174 mg/kg、3 回目散布 21 日後の茎葉で 0.502~2.48 mg/kg であった。いずれの標識体においても、果実及び茎葉中における残留放射能の主要成分は、未変化のスピロピジオンであり、果実で 28.0%TRR ~ 54.9%TRR、茎葉で 35.4%TRR ~ 44.4%TRR 認められた。このほかに代謝物 B 及び D が果実及び茎葉でいずれも 10%TRR を超えて認められた。また、果実で代謝物 C、茎葉で代謝物 E、F、G 及び H が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。 (参照 2、12)

表8 トマト試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

標識体	採取時期	試料	総残留放射能 ^a (mg/kg)	表面洗浄液及び抽出画分			抽出残渣
				スピロビジオン		代謝物	
[phe- ¹⁴ C] スピロビジオン	3回目 散布 1日後	果実	0.117	88.8 (0.114)	28.0 (0.037)	D[18.6(0.024)]、B[8.5(0.011)]、C[7.0(0.009)]、未同定 ^c [5.8(0.007)]	11.1 (0.014)
	3回目 散布 21日後	果実	0.174	97.9 (0.174)	54.9 (0.098)	B[17.3(0.031)]、D[10.4(0.018)]、C[2.2(0.004)]、未同定[4.4(0.008)]	2.1 (0.004)
		茎葉	0.502	94.8 ^b (0.554)	35.4 (0.207)	B[9.9(0.058)]、D[7.2(0.042)]、E[1.6(0.009)]、G[0.4(0.002)]、F[<LOQ]、H[<LOQ]、未同定 ^c [6.8(0.040)]	5.2 (0.030)
[spi- ¹⁴ C] スピロビジオン	3回目 散布 1日後	果実	0.153	90.7 (0.154)	32.3 (0.055)	D[16.5(0.028)]、B[9.3(0.015)]、C[6.7(0.012)]、未同定 ^c [6.1(0.010)]	9.3 (0.016)
	3回目 散布 21日後	果実	0.073	97.1 (0.070)	37.8 (0.028)	B[25.8(0.019)]、D[15.4(0.011)]、C[5.2(0.004)]、未同定 ^{c, d} [10.2(0.007)]	2.8 (0.002)
		茎葉	2.48	96.5 ^b (2.22)	44.4 (1.02)	D[13.8(0.318)]、B[10.3(0.237)]、E[0.4(0.010)]、G[0.3(0.007)]、F[<LOQ]、H[<LOQ]、未同定 ^c [2.8(0.064)]	3.5 (0.080)

(): mg/kg、<LOQ: 定量限界未満

^a: 直接燃焼法での値^b: 表面洗浄は実施されなかったため、抽出画分のみの値^c: 未同定代謝物のうち単一成分の最大値^d: 代謝物 B の酸化物と推定された。

② ばれいしょ

ばれいしょ（品種：Maris Bard）を砂壌土の入った容器に播種後、温室内で栽培し、フロアブル剤に調製した[phe-¹⁴C]スピロビジオン又は[spi-¹⁴C]スピロビジオンを192～200 g ai/haの用量で茎葉展開期（BBCH16）、塊茎20%成熟期（BBCH42）及び塊茎成熟期（BBCH48）にそれぞれ茎葉散布し、2回目散布23日後に未成熟塊茎及び未成熟茎葉を、3回目散布7日後に塊茎及び茎葉を採取して、植物代謝試験が実施された。

ばれいしょ試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表9に示されている。

残留放射能濃度は塊茎で0.061～0.074 mg/kg、茎葉で13.3～23.1 mg/kgであった。塊茎中では未変化のスピロビジオンは検出されず、主要代謝物としてB及びCが10%TRRを超えて認められた。茎葉中では未変化のスピロビジオンが58.9%TRR～67.6%TRR検出されたほか、代謝物Bが10%TRRを超えて認められた。ほかに、塊茎で代謝物D及びE、茎葉で代謝物D、E及びGが認めら

れたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、13）

表9 ばれいしょ試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

標識体	採取時期	試料	総残留放射能 ^a (mg/kg)	抽出画分	代謝物		抽出残渣
					スピロビジオノン		
[phe- ¹⁴ C] スピロビジオノン	2回目散布 23日後	未成熟塊茎	0.033	94.8 (0.028)	ND	B[35.9(0.011)]、C[25.0(0.007)]、D[2.5(0.001)]、E[0.5(<0.001)]、未同定 ^b [4.3(0.001)]	5.1 (0.002)
		未成熟茎葉	2.86	95.9 (2.32)	83.0 (2.01)	B[5.7(0.138)]、未同定 ^b [1.7(0.042)]	4.1 (0.099)
	3回目散布 7日後	塊茎	0.074	84.3 (0.053)	ND	B[33.3(0.021)]、C[24.7(0.016)]、D[4.3(0.003)]、E[0.6(<0.001)]、未同定 ^b [2.9(0.002)]	15.7 (0.010)
		茎葉	23.1	99.7 (21.4)	58.9 (12.7)	B[18.1(3.89)]、E[1.9(0.415)]、G[0.5(0.110)]、D[0.4(0.089)]、未同定 ^b [2.5(0.541)]	0.2 (0.043)
[spi- ¹⁴ C] スピロビジオノン	2回目散布 23日後	未成熟塊茎	0.032	87.3 (0.028)	ND	B[35.4(0.011)]、C[21.7(0.007)]、D[2.2(0.001)]、E[1.4(<0.001)]、未同定 ^b [3.0(0.001)]	12.8 (0.004)
		未成熟茎葉	2.94	95.0 (2.36)	79.3 (1.97)	B[4.4(0.110)]、C[1.3(0.033)]、E[1.1(0.028)]、未同定 ^b [1.7(0.041)]	4.9 (0.122)
	3回目散布 7日後	塊茎	0.061	79.8 (0.052)	ND	B[27.3(0.018)]、C[22.0(0.014)]、D[7.8(0.005)]、E[0.4(<0.001)]、未同定 ^b [1.7(0.001)]	20.3 (0.013)
		茎葉	13.3	96.1 (13.5)	67.6 (9.48)	B[10.7(1.50)]、E[1.4(0.193)]、D[0.6(0.091)]、G[0.3(0.043)]、未同定 ^b [1.3(0.187)]	3.8 (0.533)

() : mg/kg、ND : 検出されず

^a : 直接燃焼法での値

^b : 未同定代謝物のうち単一成分の最大残留値

③ わた

わた（品種：Millennium）を砂壤土の入った容器に移植後、温室内で栽培し、フロアブル剤に調製した[phe-¹⁴C]スピロビジオノン又は[spi-¹⁴C]スピロビジオノンを149～156 g ai/ha の用量で、展葉期（BBCH16）、開花初期（BBCH60）及びわた70%開花期（BBCH87）にそれぞれ茎葉散布し、2回目散布27日後に未成熟茎葉（地上部全体）、3回目散布14日後に成熟種子及び収穫副産物（果皮、葉、茎及び未成熟種子）を採取して、植物代謝試験が実施された。

わた試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表10に示されている。

残留放射能濃度は、未成熟茎葉で0.537～1.74 mg/kg、成熟種子で0.029～

0.034 mg/kg、収穫副産物で 2.67～3.43 mg/kg であった。成熟種子中において未変化のスピロピジオニンはごく少量 (0.3%TRR～0.6%TRR) 認められた。成熟種子中の主要成分は代謝物 B で 18.1%TRR～23.2%TRR 認められた。未成熟茎葉では代謝物 H が、収穫副産物では代謝物 B 及び H が 10%TRR を超えて認められた。(参照 2、14)

表 10 わた試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

標識体	試料	総残留放射能 ^a (mg/kg)	抽出画分	スピロ ピジオニン	代謝物		抽出残渣
[phe- ¹⁴ C] スピロ ピジオニン	未成熟 茎葉	1.74	96.5 (1.62)	35.1 (0.589)	B[8.7(0.146)]、H[7.7(0.130)]、 F[3.6(0.060)]、D[3.0(0.050)]、 未同定 ^b [4.3(0.072)]	3.6 (0.061)	
	成熟 種子	0.029	75.3 (0.026)	0.6 (≤0.001)	B[23.2(0.008)]、D[2.5(0.001)]、 未同定 ^b [5.2(0.002)]	24.7 (0.008)	
	収穫 副産物	3.43	93.2 (3.14)	28.6 (0.964)	B[14.1(0.477)]、H[8.6(0.291)]、 F[7.2(0.243)]、D[1.6(0.054)]、 未同定 ^b [2.7(0.090)]	6.7 (0.226)	
[spi- ¹⁴ C] スピロ ピジオニン	未成熟 茎葉	0.537	88.0 (0.537)	9.6 (0.059)	H[11.9(0.072)]、B[7.9(0.048)]、 F[7.3(0.045)]、D[3.1(0.019)]、 未同定 ^b [4.1(0.025)]	11.9 (0.073)	
	成熟 種子	0.034	69.0 (0.023)	0.3 (≤0.001)	B[18.1(0.006)]、D[3.3(0.001)]、 未同定 ^b [3.3(0.001)]	30.9 (0.011)	
	収穫 副産物	2.67	93.4 (2.49)	21.0 (0.561)	B[12.9(0.343)]、H[12.0(0.320)]、 F[9.8(0.262)]、D[2.0(0.053)]、 未同定 ^b [3.0(0.081)]	6.5 (0.174)	

() : mg/kg

^a : 直接燃焼法での値

^b : 未同定代謝物のうち単一成分の最大値

スピロピジオニンの植物における主要代謝経路は、カルボナートの加水分解による代謝物 B の生成とそれに続く N 脱メチル化による代謝物 C、N-脱メトキシ化による代謝物 D 又は開環による代謝物 F の生成、代謝物 F の N-脱メチル化による代謝物 H の生成と考えられた。

(2) 作物残留試験

ばれいしょ、てんさい等を用いて、スピロピジオニン並びに代謝物 B、C、D、F 及び H 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。

スピロピジオニンの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫されたみかん（果皮）の 6.96 mg/kg であった。代謝物の最大残留値は B では散布 7 日後に収穫された

茶（荒茶）の 52.4 mg/kg、C では散布 14 日後に収穫された茶（浸出液）の 5.70 mg/kg、D では散布 14 日後に収穫された茶（荒茶）の 0.94 mg/kg、F では散布 7 日後に収穫された茶（浸出液）の 0.27 mg/kg、H では散布 7 日後に収穫された茶（浸出液）の 0.06 mg/kg であった。（参照 2、15~33）

（3）家畜代謝試験

① ヤギ

泌乳ヤギ（ザーネン種及びアルパイン種の交雑種、一群雌 1 頭）に、[phe-¹⁴C]スピロピジオンを 0.8 mg/kg 体重/日（37.3 mg/kg 乾燥飼料相当）又は[spi-¹⁴C]スピロピジオンを 0.7 mg/kg 体重/日（31.0 mg/kg 乾燥飼料相当）の用量で 1 日 1 回、8 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回、尿及び糞は 1 日 1 回、臓器及び組織は最終投与 12 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度は表 11 に、代謝物は表 12 に示されている。

投与放射能は、尿中に 50.8%TAR ~ 58.6%TAR、糞中に 16.3%TAR ~ 29.1%TAR 排泄され、乳汁中には 0.062%TAR ~ 0.101%TAR 移行した。

乳汁中の残留放射能濃度の最大値は、[phe-¹⁴C]スピロピジオン投与群で投与 7 日午後の 0.036 μg/g、[spi-¹⁴C]スピロピジオン投与群で投与 9 日午前の 0.024 μg/g であった。乳汁試料を脱脂乳及び乳脂肪に分離した結果、各残留放射能濃度は、脱脂乳が 0.014 ~ 0.032 μg/g、乳脂肪が 0.010 ~ 0.019 μg/g であった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は腎臓及び肝臓で高く、最大で 2.48 μg/g（腎臓）認められた。

乳汁、臓器及び組織中に、未変化のスピロピジオンは検出されず、10%TRR を超える主要成分として、代謝物 B（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）、D（乳汁、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）及び B-glu（肝臓）が認められた。（参照 2、34）

表 11 各試料中の残留放射能濃度

試料	試料採取 時期	[phe- ¹⁴ C]スピロピジオン		[spi- ¹⁴ C]スピロピジオン	
		μg/g	%TAR	μg/g	%TAR
乳汁	1 日 午後	0.011	0.006	0.006	0.004
	午前		0.014		0.008
	2 日 午後	0.023	0.016	0.013	0.021
	午前		0.029		0.018
	3 日 午後	0.025	0.026	0.012	0.019
	午前		0.025		0.016
	4 日 午後	0.024	0.025	0.015	0.013
	午前		0.023		0.016
	5 日 午後	0.029	0.028	0.015	0.017
	午前		0.029		0.017
	6 日 午後	0.032	0.029	0.017	0.013
	午前		0.033		0.015
	7 日 午後	0.030	0.036	0.016	0.019
	午前		0.027		0.015
	8 日 午後	0.021	0.018	0.007	0.023
	午前		0.025		0.024
	9 日 午前				
1~9 日		0.101		0.062	
肝臓	最終投与 12 時間後	1.58		0.667	
腎臓		2.48		1.55	
筋肉		0.078		<0.1	
側腹部		0.066		0.082	
腰部		<0.1		<0.1	
脂肪		0.020		0.014	
腎周囲		0.020		<0.1	
皮下	投与 1~8 日	0.009		<0.1	
大網膜		1.4		0.010	
消化管及び内容物		58.6		<0.1	
尿	投与 1~8 日	29.1		0.007	
糞		5.9		1.1	
ケージ洗浄液		50.8		16.3	

/: 該当なし

表 12 各試料中の代謝物 (%TRR)

標識体	試料	試料採取時期	総残留放射能(μg/g)	抽出画分	スピロピジオニン	代謝物		抽出残渣
[phe- ¹⁴ C] スピロピジオン	乳	最終投与 12 時間後	投与 6 日 午前	0.033	91.3 (0.030)	ND	D[81.1(0.027)]、B[1.9(0.001)]、未同定[1.9(0.001)]	8.7 (0.003)
	肝臓			1.58	88.6 (1.49)	ND	D[46.8(0.785)]、B[26.6(0.446)] ^c 、N[10.0(0.168)]、未同定[1.5(0.025)]	11.4 ^d (0.191)
	腎臓			2.48	97.3 (2.47)	ND	D[50.0(1.27)]、B[37.3(0.949)]、N[3.5(0.089)]、未同定[0.6(0.015)]	2.7 (0.069)
	筋肉 ^a			0.070	97.2 (0.069)	ND	B[47.4(0.034)]、D[39.3(0.028)]、未同定[2.0(0.001)]	2.8 (0.002)
	脂肪 ^b			0.021	100 (0.022)	ND	D[42.9(0.009)]、B[29.8(0.007)]、未同定[4.2(0.001)]	<LOQ
[spi- ¹⁴ C] スピロピジオン	乳	最終投与 12 時間後	投与 5 日 午前	0.017	94.2 (0.015)	ND	D[77.4(0.012)]、B[7.3(0.001)]、未同定[0.7(0.001)]	5.8 (0.001)
	肝臓			0.667	92.2 (0.647)	ND	B[44.8(0.314)] ^e 、D[34.2(0.240)]、N[3.4(0.024)]、未同定[0.6(0.004)]	7.7 (0.054)
	腎臓			1.55	98.6 (1.64)	ND	D[40.3(0.670)]、B[37.3(0.620)]、N[1.7(0.028)]、未同定[2.1(0.035)]	1.5 (0.025)
	筋肉 ^a			0.074	97.2 (0.073)	ND	B[57.4(0.044)]、D[26.7(0.020)]、未同定[5.9(0.004)]	2.8 (0.002)
	脂肪 ^b			0.012	100 (0.011)	ND	B[53.4(0.006)]、D[19.9(0.002)]、未同定[9.6(0.001)]	<LOQ

(): μg/g、ND: 検出されず、<LOQ: 定量限界未満

未同定: 未同定代謝物のうち単一成分の最大値

^a: 側腹部筋肉: 腰部筋肉の 1 : 2(w/w)の混合物^b: 腎周囲脂肪: 皮下脂肪の 1 : 1.2(w/w)の混合物^c: 代謝物 B-glu の 10.2%TRR(0.171 μg/g)を含んだ値^d: 抽出残渣を更にプロテアーゼ処理することにより 9.4%TRR が、また別途、ドデシル硫酸ナトリウム処理することにより 6.2%TRR が可溶化された。^e: 代謝物 B-glu の 7.9%TRR(0.055 μg/g)を含んだ値

② ニワトリ

産卵鶏 (Novogen brown 種、一群雌 6 羽¹) に [phe-¹⁴C]スピロピジオンを 1.0 mg/kg 体重/日 (16.4 mg/kg 乾燥飼料相当) 又は [spi-¹⁴C]スピロピジオンを 0.8 mg/kg 体重/日 (14.5 mg/kg 乾燥飼料相当) の用量で 1 日 1 回、14 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。卵は 1 日 2 回、排泄物は 1 日 1 回、臓器及び組織は最終投与 12 時間後に採取された。

¹ [spi-¹⁴C]スピロピジオン投与群の 1 羽が自分の卵をついばみ、卵が採取されなかったことから、試験から除外された。そのため、[spi-¹⁴C]スピロピジオン投与群は 5 羽で実施された。

各試料中の残留放射能濃度は表 13 に、卵中の残留放射能濃度は表 14 に、各試料中の代謝物は表 15 に示されている。

投与放射能は、排泄物中に 83.8%TAR～88.2%TAR が排泄された。

全卵中の残留放射能濃度は [phe^{-14}C] スピロピジオン投与群では投与 13 日に最大 (0.039 $\mu\text{g/g}$) 、 [spi^{-14}C] スピロピジオン投与群では投与 7 日に最大 (0.032 $\mu\text{g/g}$) となった。卵、臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓 (0.175～0.229 $\mu\text{g/g}$) で最も高く、次いで卵黄、卵白、筋肉、脂肪の順であった。

卵、臓器及び組織中において、未変化のスピロピジオンは検出されず、10%TRR を超える代謝物として、B 及び D が認められた。未同定代謝物は複数認められ、单一成分では卵白において最大で 13.0%TRR、皮膚及び脂肪において最大で 14.5%TRR 検出されたものの、いずれも 0.005 mg/kg 未満であった。

(参照 2、35)

表 13 各試料中の残留放射能濃度

試料	[phe- ¹⁴ C] スピロピジオン		[spi- ¹⁴ C] スピロピジオン	
	$\mu\text{g/g}$	%TAR	$\mu\text{g/g}$	%TAR
卵黄 ^a	0.032	<0.1	0.029	<0.1
卵白 ^a	0.032	<0.1	0.025	<0.1
肝臓	0.229	<0.1	0.175	<0.1
未成熟卵		<0.1		<0.1
筋肉	0.018 ^b	<0.1	0.013 ^b	<0.1
胸部		<0.1		<0.1
脚部/大腿部				
皮膚及び脂肪 ^c	0.017	<0.1	0.012	<0.1
腹膜脂肪		<0.1		<0.1
排泄物		83.8		88.2
ケージ洗浄液		7.7		6.2

/ : 該当なし

^a : [phe^{-14}C] スピロピジオン投与群は投与 8～13 日、 [spi^{-14}C] スピロピジオン投与群は投与 9～13 日の試料

^b : 胸部及び脚部/大腿部の混合試料

^c : 皮膚を含む皮下脂肪の試料

表 14 卵中の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

試料採取時期	[phe- ^{14}C]スピロビジオൺ			[spi- ^{14}C]スピロビジオൺ		
	卵白	卵黄	全卵 ^a	卵白	卵黄	全卵 ^a
投与 1 日	0.032	0.004	0.023	0.026	0.003	0.019
投与 2 日	0.047	0.009	0.035	0.029	0.006	0.022
投与 3 日	0.043	0.015	0.034	0.023	0.009	0.019
投与 4 日	0.041	0.023	0.035	0.025	0.016	0.022
投与 5 日	0.036	0.030	0.034	0.025	0.020	0.023
投与 6 日	0.039	0.036	0.038	0.030	0.026	0.029
投与 7 日	0.034	0.039	0.036	0.032	0.031	0.032
投与 8 日	0.027 ^b	0.041 ^b	0.031	0.025 ^c	0.033 ^c	0.027
投与 9 日	0.024 ^b	0.039 ^b	0.029	0.025 ^d	0.035 ^d	0.028
投与 10 日	0.032	0.038	0.034	0.027	0.033	0.029
投与 11 日	0.034	0.038	0.035	0.028	0.032	0.029
投与 12 日	0.029	0.040	0.032	0.019	0.034	0.024
投与 13 日	0.038	0.041	0.039	0.024	0.034	0.027
投与 14 日	0.028 ^e	0.030 ^e	0.029	0.018 ^e	0.030 ^e	0.021

注) [phe- ^{14}C]スピロビジオൺ投与群は 6 羽、[spi- ^{14}C]スピロビジオൺ投与群は 5 羽の平均値

a : 計算値

b : 5 羽の平均値

c : 4 羽の平均値

d : 3 羽の平均値

e : 1 羽の値

表 15 各試料中の代謝物 (%TRR)

標識体	試料	総残留放射能(μg/g)	抽出画分	スピロビジオン	代謝物		抽出残渣
[phe- ¹⁴ C] スピロビ ジオン	卵黄 ^a	0.032	66.6 (0.025)	ND	D[18.6(0.007)]、B[10.1(0.004)]、 未同定[7.4(0.003)]	33.5 (0.013)	
	卵白 ^a	0.032	100 (0.031)	ND	B[65.4(0.020)]、D[9.6(0.003)]、 未同定[12.5(0.004)]	<LOQ	
	肝臓	0.229	67.2 (0.161)	ND	B[23.2(0.056)]、D[13.4(0.032)]、 N[6.5 (0.016)]、未同定[4.8(0.012)]	32.8 ^d (0.079)	
	筋肉 ^b	0.018	89.6 (0.017)	ND	B[39.3(0.007)]、D[21.2(0.004)]、 未同定[3.4(0.001)]	10.5 (0.002)	
	皮膚及 び脂肪 ^c	0.017	71.8 (0.013)	ND	B[34.0(0.006)]、D[12.9(0.002)]、 未同定[10.9(0.002)]	28.2 (0.005)	
[spi- ¹⁴ C] スピロビ ジオン	卵黄 ^a	0.029	60.2 (0.018)	ND	D[14.1(0.004)]、B[9.0(0.003)]、 未同定[5.7(0.002)]	39.8 (0.012)	
	卵白 ^a	0.025	98.2 (0.023)	ND	B[73.1(0.017)]、D[5.9(0.001)]、 未同定[13.0(0.003)]	1.8 (<0.001)	
	肝臓	0.175	64.0 (0.119)	ND	B[22.4(0.042)]、D[8.0(0.015)]、 N[6.1 (0.011)]、未同定[6.8(0.013)]	36.0 ^d (0.067)	
	筋肉 ^b	0.013	86.3 (0.012)	ND	B[42.2(0.006)]、D[19.1(0.003)]、 未同定[3.6(0.001)]	13.7 (0.002)	
	皮膚及 び脂肪 ^c	0.012	69.7 (0.008)	ND	B[24.6(0.003)]、D[14.2(0.002)]、 未同定[14.5(0.002)]	30.3 (0.004)	

(): μg/g、ND: 検出されず、<LOQ: 定量限界未満

未同定: 未同定代謝物のうち単一成分の最大値

^a: [phe-¹⁴C]スピロビジオン投与群は投与 8~13 日、[spi-¹⁴C]スピロビジオン投与群は投与 9~13 日の試料^b: 胸部及び脚部/大腿部の混合試料^c: 皮膚を含む皮下脂肪の試料^d: 抽出残渣を更にプロテアーゼ処理することにより 26.8%TRR~33.2%TRR が、また別途、ドデシル硫酸ナトリウム処理することにより 16.7%TRR~19.5%TRR が可溶化された。

スピロビジオンの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）における主要代謝経路は、カルボナートの加水分解による代謝物 B の生成とそれに続く N 脱メトキシ化による代謝物 D の生成と考えられた。

(4) 畜産物残留試験

① ウシ

泌乳牛（ホルスタイン種、投与群：一群雌 3 頭、対照群：雌 1 頭）にスピロビジオンを 3.07 (予想飼料最大負荷量)、9.21 (3 倍量) 及び 30.8 (10 倍量) mg/kg 乾燥飼料相当の用量で 1 日 1 回、29 日間カプセル経口投与して、スピロビジオン並びに代謝物 B、D 及び N を分析対象化合物とした畜産物残留試験が

実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

乳汁、脱脂乳及び乳脂肪中において、いずれの分析対象化合物も定量限界(0.01 μg/g) 未満であった。

臓器及び組織中で、スピロピジオンは、いずれの組織においても定量限界(0.01 μg/g) 未満であった。代謝物の最大残留値は B では 1.77 μg/g (スピロピジオン換算値² : 2.14 μg/g、腎臓) 、D では 0.12 μg/g (腎臓) 、N では 0.03 μg/g (肝臓) であった。(参照 2、36)

5. 動物体内動態試験

(1) ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 1 匹) に、[phe-¹⁴C]スピロピジオン若しくは[spi-¹⁴C]スピロピジオンを 5 mg/kg 体重 (以下 [5.(1)] において「低用量」という。) 若しくは[spi-¹⁴C]スピロピジオンを 250 mg/kg 体重若しくは [phe-¹⁴C]スピロピジオンを 1,000 mg/kg 体重 (以下 [5.(1)] において「高用量」という。) で単回経口投与し、又は[phe-¹⁴C]スピロピジオン若しくは[spi-¹⁴C]スピロピジオンを 1 mg/kg 体重の用量で単回静脈内投与して、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 16 に示されている。

経口投与された[phe-¹⁴C]スピロピジオン又は[spi-¹⁴C]スピロピジオンは、全血中で、高用量投与群の雄における投与 6 時間後を除き、投与 1~2.22 時間後に C_{max} に達した。血漿中では、低用量投与群の雌雄及び高用量投与群の雌で投与 1~2.22 時間後に、高用量投与群の雄では、投与 0.5 時間後又は 24 時間後に C_{max} に達した。T_{1/2} は、全血中で 11.2~49.4 時間、血漿中で 8.14~33.8 時間と算出された。静脈内投与群の T_{1/2} は、経口投与群とほぼ同様であった。(参照 2、37)

² 換算係数：代謝物 B : 1.21

表 16 血中薬物動態学的パラメータ

標識体	試料	投与方法	経口				静脈内	
		投与量	5 mg/kg 体重		250 又は 1,000 mg/kg 体重 ^{a, b}		1 mg/kg 体重	
		性別	雄	雌	雄	雄	雄	雌
[phe- ¹⁴ C] スピロビジョン	全血	T _{max} (hr)	2	2	6	2	/	/
		C _{max} (μg/g)	2.71	3.14	90.7	76.7	0.887 ^c	0.869 ^c
		T _{1/2} (hr)	31.5	22.1	49.4	12.6	38.1	14.0
		AUC _{0→t} (hr·μg/g) ^d	15.1	13.9	3,510	1,080	2.19	3.01
		AUC _{0→∞} (hr·μg/g)	16.5	14.5	7,950	1,400	2.52	3.09
	血漿	T _{max} (hr)	2	2	24	2	/	/
		C _{max} (μg/g)	3.53	4.51	99.4	101	/	/
		T _{1/2} (hr)	17.4	16.8	33.8	8.14	/	/
		AUC _{0→t} (hr·μg/g) ^d	16.0	19.3	3,270	1,270	/	/
		AUC _{0→∞} (hr·μg/g)	16.3	19.6	5,930	1,400	/	/
[spi- ¹⁴ C] スピロビジョン	全血	T _{max} (hr)	1	2.22	6	2.22	/	/
		C _{max} (μg/g)	3.22	2.99	60.9	48.9	1.92 ^c	1.19 ^c
		T _{1/2} (hr)	11.2	25.3	37.9	17.4	18.2	8.77
		AUC _{0→t} (hr·μg/g) ^d	15.5	14.2	703	698	3.82	3.52
		AUC _{0→∞} (hr·μg/g)	16.1	15.3	796	713	3.95	3.55
	血漿	T _{max} (hr)	2.00	2.22	0.500	1.00	/	/
		C _{max} (μg/g)	1.23	3.47	147	83.4	/	/
		T _{1/2} (hr)	13.8	22.7	10.2	8.60	/	/
		AUC _{0→t} (hr·μg/g) ^d	10.1	18.1	838	682	/	/
		AUC _{0→∞} (hr·μg/g)	11.4	18.6	847	688	/	/

^a : 該当なし^a : [phe-¹⁴C]スピロビジョン投与群は 1,000 mg/kg 体重投与、[spi-¹⁴C]スピロビジョン投与群は 250 mg/kg 体重投与^b : [phe-¹⁴C]スピロビジョン 1,000 mg/kg 体重投与群では切迫と殺のため、雄は投与 48 時間後、雌は投与 30 時間後の試料が最終採取試料^c : ゼロ時点に外挿した放射能濃度 C₀^d : 定量可能な最終採取時点までの AUC

b. 吸収率

排泄試験 [5.(1)③] において得られた尿、呼気、カーカス³及びケージ洗浄液中の残留放射能の合計から、単回経口投与後 168 時間の吸収率は、低用量投与群で 64.0%~72.6%、高用量投与群で 41.0%~67.0% と算出された。

② 代謝

排泄試験 [5.(1)③] において得られた尿及び糞を用いて、代謝物同定・定

³ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表 17 に示されている。

経口及び静脈内投与されたスピロピジオンは速やかに代謝され、未変化のスピロピジオンは 1,000 mg/kg 体重投与群の雌雄の糞中に僅かに認められるのみであった。主な代謝物として、B 及び D が認められた。標識体、投与量及び性別による代謝物プロファイルに顕著な差は認められなかった。

表 17 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

投与方法	標識体	投与量	試料	採取時間 (hr)	スピロピジオン	代謝物	
経口	[phe- ¹⁴ C]スピロピジオン	5 mg/kg 体重	雄	尿	0~48	ND	D(62.0)、B2(4.8)、B-glu(0.8)
				糞	0~72	ND	D(10.3)
			雌	尿	0~48	ND	D(59.1)、B2(3.7)、B-glu(1.1)
				糞	0~72	ND	D(18.1)
		1,000 mg/kg 体重	雄	尿	0~48	ND	D(27.8)、B2(1.6)、B(1.0)
				糞	0~48	1.3	B(20.0)、D(6.9)
			雌	尿	0~48	ND	D(16.6)、B-glu(1.0)、B(0.5)
				糞	0~24	0.4	D(1.8)、B(3.7)、B-glu(0.2)
	[spi- ¹⁴ C]スピロピジオン	5 mg/kg 体重	雄	尿	0~48	ND	D(55.3)、B2(4.7)
				糞	0~72	ND	D(22.3)
			雌	尿	0~72	ND	D(55.6)
				糞	0~72	ND	D(18.5)、B(1.2)
		250 mg/kg 体重	雄	尿	0~48	ND	D(31.4)、B2(19.4)
				糞	0~72	ND	D(19.9)
			雌	尿	0~72	ND	D(55.0)、B(4.6)
				糞	0~72	ND	D(18.7)、B(2.5)
静脈内	[phe- ¹⁴ C]スピロピジオン	1 mg/kg 体重	雄	尿	0~48	ND	D(67.5)
				糞	0~48	ND	D(16.7)
		雌	尿	0~48	ND	D(64.8)	
			糞	0~72	ND	D(16.8)	
	[spi- ¹⁴ C]スピロピジオン	1 mg/kg 体重	雄	尿	0~24	ND	D(63.2)
				糞	0~48	ND	D(16.1)
		雌	尿	0~48	ND	D(65.6)、B(3.3)	
			糞	0~48	ND	D(15.3)	

ND : 検出されず

③ 排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 1 匹）に、[phe-¹⁴C]スピロピジオン若しくは[spi-¹⁴C]スピロピジオンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は[phe-¹⁴C]スピロピジオン若しくは[spi-¹⁴C]スピロピジオンを 1 mg/kg 体重の用量で単回静脈内投与して、排泄について検討された。

投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 18 に示されている。

標識体及び性別による顕著な差は認められず、投与後 168 時間では 95%TAR

以上が尿及び糞（ケージ洗浄液を含む。）中に排泄され、主に尿中に排泄された。呼気中への排泄はほとんど認められなかった。

表 18 投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

試料		試料採取時間(hr)	経口投与				静脈内投与	
			5 mg/kg 体重		1,000 又は 250 mg/kg 体重 ^{a, b}		1 mg/kg 体重	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
[phe- ¹⁴ C] スピロビ ジオン	尿	0~8	52	48	6.2	7.3	53	42
		0~168	71	70	32 ^c	20 ^c	69	67
	糞	0~24	18	17	23	9.2	18	14
		0~168	24	24	40 ^c	9.2 ^c	24	22
	ケージ洗浄液	0~168	1.3	2.0	12 ^c	15 ^c	3.1	6.8
	呼気	0~48	<0.1	<0.1	<0.1 ^c	<0.1 ^c	/	/
	総排泄量		96	96	84 ^c	44 ^c	96	96
	消化管	168	<0.1	<0.1	5.6 ^c	50 ^c	<0.1	<0.1
[spi- ¹⁴ C] スピロビ ジオン	尿	0~8	48	34	17	27	53	52
		0~168	61	61	60	61	67	70
	糞	0~24	23	26	8.3	12	21	17
		0~168	34	30	34	32	25	21
	ケージ洗浄液	0~168	2.7	8.3	3.9	5.8	3.7	4.8
	呼気	0~48	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	/	/
	総排泄量		97	99	98	98	95	96
	消化管	168	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	カーカス	168	0.3	0.2	1.3 ^c	6.0 ^c	0.2	0.2

/ : 該当なし

^a : [phe-¹⁴C]スピロビジオン投与群は 1,000 mg/kg 体重投与、[spi-¹⁴C]スピロビジオン投与群は 250 mg/kg 体重投与

^b : [phe-¹⁴C]スピロビジオン 1,000 mg/kg 体重投与群の雄は投与 48 時間後に、雌は投与 29 時間後に切迫と殺したため、0~168 時間のデータは得られなかった。

^c : と殺時までの値

(2) ラット②

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe-¹⁴C]スピロビジオンを 5 mg/kg 体重（以下 [5.(2)~(4)] において「低用量」という。）若しくは 250 mg/kg 体重（以下 [5.(2)~(4)] において「高用量」という。）で単回

経口投与し、又は[phe-¹⁴C]スピロピジオン若しくは[spi-¹⁴C]スピロピジオンを1mg/kg 体重の用量で単回静脈内投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿及び全血中薬物動態学的パラメータは表19に示されている。

経口投与された[phe-¹⁴C]スピロピジオンは、低用量投与群では投与1~2時間後に、高用量投与群では投与1~4時間後にC_{max}に達した。T_{1/2}は、9.98~74.7時間と算出された。また、AUCは高用量投与群のほうが低用量投与群よりも約30~60倍高かった。静脈内投与群のT_{1/2}は、経口投与群とほぼ同様であった。算出された血液/血漿濃度比は約0.5(投与0.25時間後)~7.5(投与96時間後)の範囲にあり、測定時間を通して経時的に増加したことから、放射能の一部が血球成分と結合したことが示唆された。経口投与低用量投与群及び静脈内投与群において顕著な雌雄差は認められなかった。

経口投与試験の結果から、絶対的バイオアベイラビリティは雄で131%~167%、雌で105%~130%と算出された。バイオアベイラビリティが>100%と算出された要因として、AUC_{静脈内}が過小評価された等の可能性が考えられる。

(参照2、38)

表19 血漿及び全血中薬物動態学的パラメータ

投与方法		経口				静脈内	
投与量		5 mg/kg 体重		250 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	T _{max} (hr)	2	1	4	2	/	
	C _{max} (μg/g)	1.78	2.70	40.9	55.7	0.831 ^a	0.651 ^a
	T _{1/2} (hr)	64.7	44.1	74.7	65.5	41.8	21.5
	AUC _{0→t} (hr·μg/g)	13.8	15.4	851	605	2.23	2.66
	AUC _{0→∞} (hr·μg/g)	16.7	16.6	1,010	697	2.33	2.75
	バイオアベイラビリティ(%) ^b	131	130	167	105	/	
血漿	T _{max} (hr)	2	1	1	2	/	
	C _{max} (μg/g)	2.32	4.05	49.4	74.1	/	
	T _{1/2} (hr)	24.3	38.4	9.98	26.5	/	
	AUC _{0→t} (hr·μg/g)	13.8	20.2	735	635	/	
	AUC _{0→∞} (hr·μg/g)	13.9	21.1	738	642	/	

/: 該当なし

^a: ゼロ時点に外挿した放射能濃度 C₀

^b: バイオアベイラビリティ(%)=[(AUC_{経口}×投与量_{静脈内})/(AUC_{静脈内}×投与量_{経口})]×100

b. 吸收率

胆汁中排泄試験 [5.(2)③b.] で得られた胆汁、尿、カーカス及びケージ洗浄液中の残留放射能の合計から、投与後72時間の吸收率は、低用量投与群で82.3%~83.0%、高用量投与群で66.9%~80.7%と算出された。

② 分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe-¹⁴C]スピロピジオンを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

臓器及び組織における残留放射能濃度は表 20 に示されている。

臓器及び組織中の残留放射能は、主に肝臓及び腎臓に高く認められ、投与 2～4 時間後に全ての臓器及び組織中濃度が最高となった。組織中半減期は、脾臓、肺、肝臓、腎臓及び精巣で比較的長かったが、多くの組織において血漿中半減期と同等又はより短かった。（参照 2、39）

表 20 臓器及び組織における残留放射能濃度 (μg/g)

投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 24 又は 36 時間後 ^b	投与 96 時間後
5 mg/kg 体重	雄	肝臓(31.5)、腎臓(9.87)、 血漿(2.56)、血液(2.03)	肝臓(2.32)、腎臓(0.206)、 血液(0.059)、血漿(0.048)	肝臓(0.422)、腎臓 (0.038)、血液(0.027)、甲 状腺(0.021) ^c 、肺(0.009)、 脾臓(0.009)、血漿(0.008)
	雌	肝臓(38.6)、腎臓(5.77)、 血漿(2.20)、血液(1.52)	肝臓(4.34)、腎臓(0.208)、 血漿(0.088)、血液(0.062)	肝臓(0.855)、腎臓 (0.035)、血液(0.018)、血 漿(0.011)
250 mg/kg 体重	雄	肝臓(183)、腎臓(91.0)、血 漿(39.7)、血液(39.0)	肝臓(83.3)、腎臓(28.0)、 血液(10.3)、甲状腺(7.7)、 血漿(7.6)	肝臓(9.6)、血液(1.3)、腎 臓(0.9)、甲状腺(0.4) ^c 、心 臓(0.4)、肺(0.4)、脾臓 (0.4)、血漿(0.2) ^c 、骨塩 (0.2) ^c 、精巣(0.2) ^c
	雌	肝臓(196)、腎臓(97.4)、血 漿(94.3)、血液(66.3)	肝臓(60.8)、腎臓(7.8)、甲 状腺(3.3) ^c 、血液(2.9)、肺 (2.4)、心臓(2.3)、筋肉 (2.3)、副腎(2.2)、血漿 (2.2)	肝臓(6.1)、血液(0.7)、腎 臓(0.6)、甲状腺(0.6) ^c 、肺 (0.3)、脾臓(0.3) ^c 、心臓 (0.2) ^c 、副腎(0.2) ^c 、血漿 (0.2) ^c

^a : 低用量投与群の雌雄及び高用量投与群の雌では投与 2 時間後、高用量投与群の雄では投与 4 時間後に採取された試料

^b : 低用量投与群の雌雄及び高用量投与群の雄では投与 24 時間後、高用量投与群の雌では投与 36 時間後に採取された試料

^c : バックグラウンド以上、30 dpm 未満のデータから算出した結果を含む平均値

③ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（経口投与群：一群雌雄各 4 匹、静脈内投与群：一群雄 4 匹）に、[phe-¹⁴C]スピロピジオンを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は 1 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。なお、予備試験 [5.(1)] において、呼気中の放射能は検出されなかったことから、本試験では呼気中への排泄は検討されなかった。

単回経口投与及び静脈内投与後の尿及び糞中排泄率は表 21 に示されている。投与放射能は、経口投与群では、投与後 168 時間の尿中に低用量投与群で 57%TAR～61%TAR、高用量投与群で 49%TAR～53%TAR、糞中に低用量投与群で 29%TAR～36%TAR、高用量投与群で 45%TAR～47%TAR、静脈内投与群では、投与後 96 時間の尿中に 64%TAR、糞中に 30%TAR 排泄された。（参照 2、40）

表 21 単回経口投与及び静脈内投与後の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	試料採取時間(hr)	単回経口投与				静脈内投与	
		5 mg/kg 体重		250 mg/kg 体重			
		雄	雌	雄	雌		
尿	0～8	43	41	20	23	43	
	0～168 又は 0～96 ^a	57	61	49	53	64	
糞	0～24	29	21	26	22	27	
	0～168 又は 0～96 ^a	36	29	47	45	30	
組織	168	0.2	0.2	0.2	<0.1	/	
消化管	168	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	/	
消化管内容物	168	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	/	
カーカス	168 又は 96 ^b	0.1	0.1	0.2	0.2	0.5	
ケージ洗浄液	0～168 又は 0～96 ^a	2.9	7.4	8.7	5.1	9.0	

/ : 該当なし

^a : 経口投与群では 0～168 時間、静脈内投与群では 0～96 時間

^b : 経口投与群では投与 168 時間後、静脈内投与群では投与 96 時間後

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe-¹⁴C]スピロビジオンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 22 に示されている。

投与放射能は、用量に関わらず主に尿中に排泄され、投与後 72 時間の尿中排泄率は 45%TAR～66%TAR であった。投与後 72 時間の胆汁中排泄率は低用量投与群で 5.7%TAR～11%TAR、高用量投与群で 13%TAR～14%TAR であった。全ての投与群において、投与後 72 時間で 96%TAR 以上が胆汁、尿及び糞（ケージ洗浄液を含む。）中に排泄された。（参照 2、40）

表 22 投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	5 mg/kg 体重		250 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	11	5.7	14	13
尿	65	66	45	64
糞	14	15	30	19
消化管	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
消化管内容物	<0.1	0.1	0.2	0.1
カーカス	0.7	0.6	0.2	0.3
ケージ洗浄液	6.3	10	7.7	3.4

(3) ラット③

胆管カニューレ非処置又は処置した Wistar Hannover ラット（一群雄⁴⁴ 又は 3 匹）に、[phe-¹⁴C]スピロピジオンを低用量又は高用量で単回経口投与して得られた尿、糞、胆汁及び血漿を試料として、代謝物同定・定量試験及び排泄試験が実施された。（参照 2、41）

① 代謝

尿、糞、胆汁及び血漿中の代謝物は表 23 に示されている。

尿、胆汁及び血漿中には未変化のスピロピジオンは認められなかった。代謝物として、尿中で B、B2、B3、B-glu、C 及び D が、胆汁中で B2、B-glu 及び D が、血漿中で A1、B、B1-conj、B2 及び D が認められた。糞中では未変化のスピロピジオンが最大で 7.0%TAR 検出され、代謝物として A1、B、B-glu 及び D が認められた。

⁴ 予備試験 [5.(1)②]において、代謝物プロファイルに顕著な性差は認められなかったことから、雄のみで実施された。

表 23 尿、糞、胆汁及び血漿中の代謝物（尿、糞及び胆汁：%TAR、血漿：%AUC^a）

投与量	試料	採取時間 (hr)	スピロピ ジオン	代謝物
5 mg/kg 体重	胆管 カニューレ非処置	尿	0~48	ND D(42.8)、B2(6.3)、B-glu(0.9)、B(0.6)、 B3(0.6)、C(0.4)
		糞	0~72	ND D(18.6)、B(0.8)
		血漿	0~24	ND B(45.0)、D(19.0)、B1-conj(6.6)、 B2(5.2)、A1(1.1)
	胆管 カニューレ処置	尿	0~48	ND D(52.5)、B2(7.2)、B-glu(0.9)、 B3(0.8)、B(0.7)、C(0.4)
		糞	0~48	ND D(5.7)、B(0.4)
		胆汁	0~24	ND D(7.6)、B2(4.6)、B-glu(1.3)
250 mg/kg 体重	胆管 カニューレ非処置	尿	0~48	ND D(35.1)、B2(6.2)、B3(0.8)、 B-glu(0.7)、C(0.6)
		糞	0~72	2.7 D(16.1)、B(13.8)、A1(1.2)
		血漿	0~24	ND B(47.9)、D(17.4)、B2(5.3)、 B1-conj(3.0)、A1(2.5)
	胆管 カニューレ処置	尿	0~48	ND D(36.8)、B2(5.0)、B-glu(0.9)、 B3(0.4)、B(0.2)、C(0.2)
		糞	0~48	7.0 B(15.5)、D(5.0)、B-glu(1.0)
		胆汁	0~24	ND D(8.4)、B2(3.0)、B-glu(0.7)

ND : 検出されず

^a : 総 AUC に対する割合

スピロピジオンのラットにおける主要代謝経路は、カルボナートの加水分解による代謝物 B の生成とそれに続く N-脱メチル化による代謝物 C 及び N-脱メトキシ化による代謝物 D の生成、また、代謝物 B のヒドロキシ化に続く酸化及びペリジン環からの N-メトキシド基の脱離、還元並びにグルクロン酸抱合による B2、B3 及び B-glu の生成、ほかに、スピロピジオンのペリジン環からのメトキシ基の脱離による A1 の生成と考えられた。

② 排泄

尿、糞及び胆汁中排泄率は表 24 に示されている。

胆管カニューレ非処置ラットにおいて、低用量投与群では、投与放射能は主に尿中に排泄され、投与後 96 時間の尿中排泄率は 54%TAR であり、高用量群では尿及び糞にほぼ均等に排泄された。胆管カニューレ処置ラットでは、用量に関わらず、主に尿中に排泄された。全ての投与群について、投与後 48 時間までに 95%TAR~98%TAR が排泄された。

表 24 尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

試料	試料採取時間 (hr)	胆管カニューレ非処置		胆管カニューレ処置	
		5 mg/kg 体重	250 mg/kg 体重	5 mg/kg 体重	250 mg/kg 体重
尿	0~8	40	22	51	26
	0~96 又は 0~72 ^a	54	45	66	46
糞	0~24	26	40	8.3	29
	0~96 又は 0~72 ^a	36	47	9.7	31
胆汁	0~72	/		15	13
カーカス	96 又は 72 ^b	0.6	0.5	0.8	0.3
ケージ洗浄液	0~96 又は 0~72 ^a	7.7	7.4	6.8	7.9

数値は、胆管カニューレ処置の高用量投与群については 3 匹、ほかの投与群については 4 匹の平均

/ : 該当なし

^a : 胆管カニューレ非処置群では投与後 96 時間、胆管カニューレ処置群では投与後 72 時間に採取された試料

^b : 胆管カニューレ非処置群では投与 96 時間後、胆管カニューレ処置群では投与 72 時間に採取された試料

(4) ラット（全身オートラジオグラフィー）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 1 匹）に [phe-¹⁴C]スピロピジオン又は [spi-¹⁴C]スピロピジオンを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与 2、6、12（低用量投与群のみ）、24、48（高用量投与群のみ）及び 72 時間後に定量的全身オートラジオグラムを作製し、組織分布を観察して体内分布試験が実施された。

臓器及び組織における残留放射能濃度は表 25 に示されている。

組織中放射能濃度は、[spi-¹⁴C]スピロピジオン高用量投与群の雌のみ投与 6 時間後に最高値に達したが、それ以外の投与群では投与 2 時間後に最高値に達した。肝臓、腎臓及び膀胱壁において、比較的高濃度の放射能が認められた。投与 72 時間後における残留放射能濃度は肝臓で比較的高く認められた。性別及び標識位置の違いによる大きな差は認められなかった。（参照 2、42）

表 25 臓器及び組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

標識体	投与量	性別	T_{\max} 付近 ^a	投与 12 又は 24 時間後 ^b	投与 72 時間後
[phe- ¹⁴ C] スピロ ビジョン	5 mg/kg 体重	雄	肝臓(27.1)、腎錐体 (10.2)、小腸壁(8.60)、 腎皮質(8.28)、腎臓 (7.90)、腎髄質(5.22)、 膀胱壁(4.49)、血液 (2.52)	肝臓(4.75)、大腸壁 (3.87)、腎錐体(1.29)、 腎皮質(0.823)、腎臓 (0.754)、小腸壁 (0.588)、腎髄質 (0.370)、膀胱壁 (0.370)、血液(0.152)	肝臓(0.352)、大腸壁 (0.069)、腎皮質 (0.035)、腎臓(0.033)、 皮膚(アルビノ)(0.021)、 腎髄質(0.020)、血液 (0.019)
		雌	肝臓(33.6)、腎錐体 (18.4)、腎臓(8.75)、腎 皮質(8.54)、腎髄質 (6.59)、小腸壁(3.97)、 胃壁(2.25)、血液(2.03)	肝臓(16.2)、直腸壁 (6.13)、腎錐体(2.62)、 大腸壁(2.57)、腎皮質 (1.08)、腎臓(1.07)、腎 髄質(0.813)、小腸壁 (0.486)、血液(0.341)	肝臓(0.835)、大腸壁 (0.086)、腎錐体 (0.034)、腎皮質 (0.027)、腎臓(0.024)、 皮膚(アルビノ)(0.020)、 腎髄質(0.014)、胃壁 (0.013)、脾臓(0.010)、 血液(0.008)
	250 mg/kg 体重	雄	腎錐体(336)、肝臓 (129)、腎臓(111)、腎皮 質(88.5)、腎髄質 (76.8)、小腸壁(67.7)、 血液(33.4)	大腸壁(29.6)、肝臓 (23.7)、腎錐体(6.4)、直 腸壁(5.8)、包皮腺 (5.6)、腎臓(5.0)、腎皮 質(5.0)、腎髄質(3.4)、 小腸壁(2.8)、膀胱壁 (2.1)、精巣上体(2.0)、 血液(1.6)	肝臓(5.6)、血液(0.7)
		雌	大腸壁(173)、腎錐体 (135)、肝臓(113)、腎臓 (77.0)、膀胱壁(76.3)、 腎皮質(74.4)、胃壁 (59.0)、腎髄質(54.2)、 血液(35.6)	大腸壁(29.3)、肝臓 (23.4)、包皮腺(5.8)、直 腸壁(5.0)、腎錐体 (4.2)、膀胱壁(3.7)、副 腎髄質(2.6)、腎臓 (2.2)、腎皮質(2.2)、腎 髄質(1.8)、小腸壁 (1.2)、肺(0.8)、血液 (0.7)	肝臓(5.3)、直腸壁 (5.3)、大腸壁(1.5)、腎 髄質(0.5)、腎臓(0.4)、 腎皮質(0.4)、血液(0.4)
[spi- ¹⁴ C] スピロ ビジョン	5 mg/kg 体重	雄	肝臓(14.5)、腎錐体 (8.78)、腎臓(7.98)、腎 皮質(7.97)、腎髄質 (4.59)、胃壁(4.57)、膀 胱壁(3.46)、小腸壁 (3.36)、血液(2.08)	大腸壁(5.45)、肝臓 (5.38)、膀胱壁(1.79)、 腎皮質(0.80)、腎錐体 (0.78)、腎臓(0.73)、直 腸壁(0.54)、小腸壁 (0.51)、腎髄質(0.37)、 血液(0.15)	肝臓(0.29)、直腸壁 (0.10)、腎皮質(0.04)、 腎臓(0.03)、大腸壁 (0.03)、腎髄質(0.02)、 唾液腺(0.02)、心筋 (0.01)、腎錐体(0.01)、 肺(0.01)、脾臓(0.01)、 小腸壁(0.01)、甲状腺 (0.01)、血液(0.01)

標識体	投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 12 又は 24 時間後 ^b	投与 72 時間後
250 mg/kg 体重	雌		肝臓(36.0)、腎錐体(14.3)、腎臓(6.45)、腎皮質(6.09)、腎髓質(4.32)、血液(2.25)	肝臓(7.82)、直腸壁(3.84)、大腸壁(2.33)、膀胱壁(1.98)、腎皮質(0.84)、腎臓(0.75)、腎髓質(0.73)、腎錐体(0.36)、小腸壁(0.33)、子宮(0.22)、血液(0.19)	肝臓(0.88)、大腸壁(0.21)、直腸壁(0.14)、腎皮質(0.04)、腎錐体(0.03)、腎臓(0.03)、唾液腺(0.03)、腎髓質(0.02)、小腸壁(0.02)、肺(0.01)、脾臓(0.01)、脾臓(0.01)、甲状腺(0.01)、血液(0.01)
			膀胱壁(162)、腎錐体(158)、胃壁(157)、肝臓(129)、腎臓(115)、腎髓質(98.6)、腎皮質(92.9)、小腸壁(48.2)、副腎髓質(39.7)、副腎(35.9)、副腎皮質(35.5)、脾臓(34.5)、血液(33.8)	大腸壁(104)、腎錐体(86.9)、肝臓(77.0)、直腸壁(75.9)、腎臓(46.5)、腎皮質(43.0)、腎髓質(38.7)、膀胱壁(34.0)、小腸壁(30.5)、胃壁(16.6)、血液(12.8)	肝臓(10.8)、直腸壁(7.5)、大腸壁(3.8)、唾液腺(1.4)、精嚢(1.3)、腎臓(1.2)、腎皮質(1.1)、包皮腺(1.1)、血液(1.0)
	雌		大腸壁(283)、肝臓(120)、腎皮質(70.7)、腎臓(68.4)、腎錐体(63.8)、腎髓質(61.6)、胃壁(32.1)、小腸壁(32.0)、血液(29.2)	直腸壁(259)、大腸壁(177)、腎錐体(90.5)、胃壁(74.6)、肝臓(68.5)、腎臓(36.5)、腎皮質(32.8)、腎髓質(30.1)、小腸壁(19.9)、副腎(11.6)、副腎皮質(11.4)、副腎髓質(11.2)、血液(11.0)	直腸壁(12.1)、肝臓(7.1)、唾液腺(1.7)、大腸壁(1.1)、子宮(0.9)、血液(0.6) ^c

^a : [spi-¹⁴C]スピロピジオん高用量投与群の雌のみ投与 6 時間後、それ以外の投与群では投与 2 時間後に採取された試料の濃度

^b : 低用量投与群は投与 12 時間後、高用量投与群では投与 24 時間後に採取された試料の濃度

^c : 定量限界未満の濃度

(5) 肝ミクロソームを用いた *in vitro* 比較代謝試験（ラット及びヒト）

ラット及びヒトの肝ミクロソームにおけるスピロピジオんの代謝を比較する目的で、Wistar Hannover ラット（雌雄混合）又はヒト（男女混合）の肝ミクロソーム懸濁液（0.5 mg 蛋白質/mL）を加えた NADPH 溶液⁵に、[phe-¹⁴C]スピロピジオん又は[spi-¹⁴C]スピロピジオん（処理濃度：10 μmol/L）を添加し、最長 60 分間インキュベートして *in vitro* 代謝試験が実施された。

ラット及びヒト肝ミクロソームにおける代謝物は表 26 に示されている。

標識位置の違いによる大きな差は認められず、60 分間反応後のスピロピジオん残留量はヒト肝ミクロソームで 5.6%～6.3%、ラット肝ミクロソームで定量限界未満～1.1%であり、ヒト肝ミクロソームにおいて認められた代謝物は、ラッ

⁵ NADPH (2 mmol/L)を含む 50 mmol/L リン酸カリウム緩衝液 (pH 7.4、3.3 mmol/L MgCl₂ 含有)

ト肝ミクロソームにおいても全て認められた。 (参照 2、43)

表 26 ラット及びヒト肝ミクロソームにおける代謝物 (%HPLC^a)
(60 分間インキュベート)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]スピロピジオン			[spi- ¹⁴ C]スピロピジオン		
	ラット	ヒト	溶媒 対照区	ラット	ヒト	溶媒 対照区
スピロピジオン	1.1	6.3	78.8	<LOQ	5.6	72.4
代謝物 1	19.3	14.3	ND	19.7	14.2	ND
代謝物 2	20.7	13.6	ND	19.4	14.7	ND
代謝物 4	22.1	11.3	ND	25.2	13.2	ND
代謝物 10	15.3	33.4	17.5	14.2	33.8	25.3
代謝物 11	10.4	11.8	1.2	10.6	11.3	1.2
代謝物 16	2.5	3.1	ND	2.5	2.3	ND
代謝物 17	1.6	<LOQ	<LOQ	1.5	<LOQ	ND

<LOQ : 定量限界未満、ND : 検出されず

^a : HPLC における面積百分率

6. 急性毒性試験等

(1) 急性毒性試験（経口投与）

スピロピジオン（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 27 に示されている。 (参照 2、44、45)

表 27 急性毒性試験結果概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
Wistar Hannover ラット 雌 7 匹 ^a (参照 44)	>2,000	投与量：550(1 匹)、1,750(2 匹)、2,000(3 匹)及び 5,000 mg/kg 体重(1 匹) 5,000 mg/kg 体重：軟便 2,000 mg/kg 体重：振戦 1,750 mg/kg 体重以上：円背位及び立毛(投与 2 時間後以降)、活動低下(投与 3 時間後以降)、異常発声(投与 4 時間後以降)、協調運動失調、易刺激性、呼吸数低下 死亡動物で肺前葉のび漫性赤色変色(5,000 mg/kg 体重)、胃腺粘膜のび漫性暗赤色変色、十二指腸、空腸及び回腸の膨張及び不透明性液状物並びに肺虚脱(1,750 mg/kg 体重以上) 1,750 mg/kg 体重で 1 例切迫と殺 5,000 mg/kg 体重で死亡例
Wistar Hannover ラット 雌 5 匹 ^a (参照 45)	>2,000	投与量：175(1 匹)、550(1 匹)及び 2,000 mg/kg 体重(3 匹) 2,000 mg/kg 体重：立毛、協調運動失調、過敏、異常発声、振戦、痙攣、筋攣縮、軟便及び活動低下(投与当日以降) 175 mg/kg 体重以上：円背位(投与 30 分以降) 死亡例なし

^a：上げ下げ法による評価。溶媒として、0.5%CMC 水溶液が用いられた。

7. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（0、500、2,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。また、投与 2、9 及び 28 日の 8:00、12:00 及び 16:00 に各投与群雌雄から尾静脈採血して、スピロビジョン及び代謝物 B の血中濃度が測定され、全血中薬物動態学的パラメータが算出された（結果は表 29 参照）。

表 28 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	44.1	177	259
	雌	44.4	178	264

スピロビジョンは血中には検出されなかった。代謝物 B の AUC には用量比

以上の増加がみられた。また、いずれのパラメータも性差はほとんど認められなかった。

表 29 代謝物 B の全血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (ppm)		雄			雌		
		500	2,000	3,000	500	2,000	3,000
投与 2 日	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.29	6.28	13.2	1.58	4.09	7.76
	AUC _{0→t} ($\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$)	14.6	72.5	108	17.4	34.0	81.9
投与 9 日	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.10	7.28	14.4	1.34	6.56	12.0
	AUC _{0→t} ($\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$)	11.8	81.2	177	17.7	71.3	141
投与 28 日	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.12	5.92	10.9	2.07	6.50	12.7
	AUC _{0→t} ($\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{mL}$)	12.7	67.8	133	22.1	63.8	126

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で T.Chol 及び TG の減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm 未満（雄：44.1 mg/kg 体重/日未満、雌：44.4 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 46）

表 30 28 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"> ・体重增加抑制及び摂餌量[§]減少(投与 1 日以降) ・TP 減少 ・ALP 及び ALT 増加 ・前立腺絶対及び補正重量⁶減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少[§](投与 1～11 日) ・ハーダー腺有糸分裂増加 ・CK 増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Alb 減少 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大(び漫性) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重增加抑制(投与 0～16 日、0～20 日、0～25 日及び 0～28 日累積增加量)^a ・WBC 増加 ・ALT 増加 ・TP 及び Alb 減少 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大(び漫性) ・ハーダー腺萎縮
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 及び TG[§]減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol[§]及び TG 減少

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^a : 3,000 ppm 投与群は投与 13 日以降

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与 [原体 : 0、

⁶ 最終体重を共変量とした共分散分析値を補正重量という（以下同じ。）。

100、500 及び 2,500 (雄) /1,500 (雌) ppm : 平均検体摂取量は表 31 参照] による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、投与 2 及び 91 日の 7:00、10:00 及び 16:00 に各投与群雌雄から尾静脈採血して、スピロピジオン及び代謝物 B の血中濃度が測定され、全血中薬物動態学的パラメータが算出された（結果は表 32 参照）。

表 31 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	1,500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.2	31.5		159
	雌	7.0	36.1	110	

/ : 実施されず

スピロピジオンの血中濃度は、投与 91 日の雄の 1 時点でのみ定量可能であったため、スピロピジオンの血中薬物動態学的パラメータは算出されなかった。代謝物 B の血中 C_{max} は投与 2 日と 91 日はほぼ同じであった。100 ppm 投与群及び 500 ppm 投与群の AUC_{0-t} は、雌雄ともに、投与 2 日と 91 日はほぼ同じであったが、高用量投与群では、投与 91 日は 2 日と比較し 2~3 倍高かった。

表 32 代謝物 B の全血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (ppm)		雄			雌		
		100	500	2,500	100	500	1,500
投与 2 日	T _{max} ^a	7:00	7:00	7:00/10:00 /16:00	7:00/10:00	7:00	10:00/16:00
	C _{max} (μg/mL)	0.289	1.28	2.32	0.328	1.46	3.27
	AUC _{0-t} (hr·μg/mL)	2.03	8.68	13.1	2.36	10.7	22.7
投与 91 日	T _{max} ^a	7:00/10:00	7:00/10:00	7:00/16:00	10:00	10:00/16:00	16:00
	C _{max} (μg/mL)	0.123	0.542	2.37	0.163	0.894	2.56
	AUC _{0-t} (hr·μg/mL)	2.40	10.7	50.3	3.23	16.6	53.6

^a : T_{max} は、採血時点（時刻）を表す。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で T.Chol 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 6.2 mg/kg 体重/日、雌 : 7.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2、47）

表 33 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
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 3 日以降)及び摂餌量減少(投与 1~4 週) 食餌効率低下(投与 1~4 週) 着地開脚幅及び後肢握力減少^a AST 増加 TG 減少 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大(び漫性)及びコロイド凝集 	
1,500 ppm		<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 28、70 及び 77 日)及び摂餌量減少(投与 1 週) 食餌効率低下(投与 1~4 週及び 1~13 週) 着地開脚幅減少^a 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大(び漫性)及びコロイド凝集
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> T.Chol 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ALT 増加 T.Chol 及び TG 減少
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

/ : 実施されず

^a : 体重増加抑制の二次的変化と考えられた。

(3) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（0、250、700 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 34 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	700 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	42.1	117	449
	雌	45.2	126	465

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌雄で死亡等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 700 ppm（雄：117 mg/kg 体重/日、雌：126 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 48）

表 35 28 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 死亡(2例、投与 21 及び 28 日) 体重増加抑制(投与 1 日以降)及び摂餌量減少(投与 4 及び 9 日) 	<ul style="list-style-type: none"> 死亡(2例、投与 9 及び 22 日) 切迫と殺(1例、投与 5 日) [前屈み、ローリング歩行、眼瞼下垂、振戦、立毛、呼吸緩徐] 体重増加抑制(投与 3 日以降)及び摂餌量減少(投与 17 日まで)[§] ALT 及び T.Bil 増加 ^a
700 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[] : 切迫と殺動物で認められた所見

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a: 死亡及び切迫と殺により、血液生化学的検査を実施した動物数は 2 例であったが、検体投与の影響と考えられた。

(4) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 10 匹、衛星群：一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、250、700 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、投与 2、28 及び 85 日の 7:00、11:00、15:00 及び 18:00 に各投与群雌雄から伏在静脈採血して、スピロピジョン及び代謝物 B の血中濃度が測定され、全血中薬物動態学的パラメータが算出された（結果は表 37 参照）。

表 36 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	700 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	35.2	105	236
	雌	44.1	115	252

スピロピジオンの血中濃度は、低用量投与群で検出限界未満であったため、スピロピジオンの薬物動態の評価は行われなかった。代謝物 B の血中 C_{max} 及び $AUC_{0 \rightarrow t}$ は、雌雄とも投与 2、28 及び 85 日でほぼ同じであった。

表 37 代謝物 B の全血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (ppm)		雄 ^a			雌 ^a		
		250	700	1,500	250	700	1,500
投与 2 日	T _{max} ^b	7:00	7:00	7:00	7:00	7:00	7:00
	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.494	0.922	1.51	0.765	2.31	3.26
	AUC _{0→t} (hr· $\mu\text{g}/\text{mL}$)	5.52	9.67	13.6	7.81	20.1	29.4
投与 28 日	T _{max} ^b	7:00	7:00	7:00	7:00	7:00	7:00
	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.355	0.792	1.74	0.702	2.33	3.22
	AUC _{0→t} (hr· $\mu\text{g}/\text{mL}$)	3.67	8.10	16.6	7.78	21.9	30.6
投与 85 日	T _{max} ^b	7:00	7:00	7:00	7:00	7:00	7:00
	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.303	1.07	1.97	0.461	1.56	2.46
	AUC _{0→t} (hr· $\mu\text{g}/\text{mL}$)	3.50	10.9	20.7	4.60	15.7	22.9

^a : 250 ppm 投与群の投与 28 及び 85 日の雌は n=9。それ以外の雌雄は n=10。

^b : 最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は、採血時点（時刻）を表す。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

1,500 ppm 投与群の雄で肝臓の補正重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかつたことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、1,500 ppm 投与群の雌雄で体重增加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 700 ppm (雄 : 105 mg/kg 体重/日、雌 : 115 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、49)

表 38 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重增加抑制(投与 5 週以降) ・食餌効率低下(投与 1~4 及び 1~13 週) ・尿素及び BUN 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重增加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・食餌効率低下(投与 1~4 週) ・ALP 増加 ・TP、Alb 及び A/G 比減少
700 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いたカプセル経口投与（原体 : 0、10、30 及び 100/65 mg/kg 体重/日⁷）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。ま

⁷最高用量投与群は 100 mg/kg 体重/日の用量で開始されたが、痙攣の症状が認められたため、投与 2 日で検体投与を中断（切迫と殺：雌 1 例）、26 日間休薬後、65 mg/kg 体重/日に変更し投与を再開。4 回の投与後、痙攣、運動失調等の毒性症状が認められたため、投与を再度中止し（切迫と殺：雌雄各 1 例）、最高用量群の評価は実施されなかった。

た、投与 1 及び 28 日に全動物から頸静脈採血して、スピロピジョン及び代謝物 B の血中濃度が測定された（結果は表 39 参照）。

スピロピジョンの血中濃度は、全ての試料で定量限界未満であったため、スピロピジョンの血中薬物動態学的パラメータは算出されなかった。代謝物 B の投与 28 日の T_{max} は、投与 1 日の T_{max} と比較して短くなり、投与 28 日の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、投与 1 日と比較して、それぞれ約 2~3.5 倍と 1.5 倍高くなることが認められた。

表 39 代謝物 B の血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重/日)		雄				雌			
		10	30	65	100	10	30	65	100
投与 1 日	T_{max} (hr)	12	18	8	8	24	24	18	18
	C_{max} (μ g/mL)	3.34	9.67	19.4	29.9	2.41	7.98	27.4	28.6
	AUC_{0-t} (hr· μ g/mL)	55.7	169	362	509	42.3	144	420	515
投与 28 日	T_{max} (hr)	1	4			18	1		
	C_{max} (μ g/mL)	7.03	11.3			8.76	11.3		
	AUC_{0-t} (hr· μ g/mL)	130	238			148	222		

/ : 該当なし

100/65 mg/kg 体重/日投与群の切迫と殺動物（雄 1 匹、雌 2 匹）で、流涎（雄：投与 2、31 日、雌：投与 2、29 日）、よろめき歩行（雄：投与 2、31 日、雌：投与 2、29 日）、運動失調（雌：投与 2 日）、鎮静（雌：投与 11.5 時間後～投与 2 日）、痙攣（雌：投与 2、29 日）及び異常呼吸（雌：投与 12.5 時間後～投与 2 日、29 日）が認められた。

本試験において、100/65 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で流涎、よろめき歩行等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 50）

（6）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口投与（原体：0、5、15 及び 30 mg/kg 体重/日）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、投与 1、27、55 及び 91 日に全動物から頸静脈採血して、スピロピジョン及び代謝物 B の血中濃度が測定された（結果は表 40 参照）。

スピロピジョンの血中濃度は、全ての試料で定量限界未満であったことから、スピロピジョンの血中薬物動態学的パラメータは算出されなかった。代謝物 B の AUC_{0-t} は、雌雄とも投与 91 日の値は投与 1 日の値より増加し、1.7~5.3 倍高かった。

表 40 代謝物 B の全血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (ppm)		雄			雌		
		5	15	30	5	15	30
投与 1 日	T _{max} (hr)	24	24	24	24	24	24
	C _{max} (μ g/mL)	1.81	1.84	12.5	1.27	4.58	11.1
	AUC _{0→t} (hr· μ g/mL)	26.1	28.1	164	19.1	70.4	165
投与 91 日	T _{max} (hr)	0.5	1.5	13	0.5	18	0.5
	C _{max} (μ g/mL)	5.45	8.72	28.4	4.22	14.1	19.6
	AUC _{0→t} (hr· μ g/mL)	87.3	148	426	67.9	250	286

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において、雄では検体投与による毒性影響は認められず、30 mg/kg 体重/日投与群の雌で振戦、後脚協調運動障害等が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 30 mg/kg 体重/日、雌で 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、51）

表 41 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 mg/kg 体重/日	30 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・切迫と殺(1 例、投与 13 日) [振戦、後脚協調運動障害、 行動抑制、周囲不注意、腹臥位及び刺激反応低下]
15 mg/kg 体重/日以下		毒性所見なし

〔〕：切迫と殺動物で認められた所見

<反復投与試験におけるスピロピジオン及び代謝物 B の血中濃度について>

ラット、マウス及びイヌを用いた亜急性毒性試験 [7.(1)、(2)、(4)～(6)]において、スピロピジオンは、全血のほぼ全ての測定試料において検出されなかった。

代謝物 B の血中濃度は投与量に伴った増加が認められ、C_{max} 及び AUC の用量間の比率は概して用量比と比例していた。ラット及びマウスでは雄に比べて雌で代謝物 B の C_{max} 及び AUC の高値傾向が認められたが、イヌでは顕著な性差は認められなかった。

8. 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）を用いたカプセル経口投与（原体：0、1、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日⁸）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

10 mg/kg 体重/日投与群の雄で胸腺の絶対及び補正重量の増加が認められたが、対照群の成長による胸腺萎縮の発生頻度の増加によるものであり、検体投与による毒性影響ではないと考えられた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で側臥位、協調運動障害等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、52）

表 42 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
30 mg/kg 体重/日 (投与 14 日に中止)	・切迫と殺(1 例、投与 14 日) [側臥位、協調運動障害、流涎、自発運動低下、過敏、振戦及び行動抑制]	・切迫と殺(1 例、投与 7 日) [側臥位、協調運動障害、流涎、自発運動低下、過敏、振戦及び行動抑制]
10 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[] : 切迫と殺動物で認められた所見

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 52 匹、1 年間慢性毒性試験群：一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、100 及び 500（雄）/300（雌） ppm、平均検体摂取量は表 43 参照）による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 43 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	50 ppm	100 ppm	300 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.4	4.7	/
	雌	3.1	6.1	18.7

/ : 実施されず

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 44 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が認められ、雌では

⁸ 30 mg/kg 体重/日投与群については、雌雄各 1 匹で毒性症状が認められ、切迫と殺（雄：投与 14 日、雌：投与 7 日）したため、投与を 14 日に中止し、新たに 1 mg/kg 体重/日投与群が追加された。

検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雄で 100 ppm (4.7 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 300 ppm (18.7 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 2、53)

表 44-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 22 日以降)及び摂餌量減少(投与 148~218 日) ・食餌効率低下(投与 1~4 及び 5~8 週) ・T.Chol 減少 ・胆管拡張[§]及び炎症[§] 	
300 ppm		300 ppm 以下
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 44-2 1年間慢性毒性試験群で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 22 日以降)及び摂餌量減少(投与 148~218 日) ・食餌効率低下(投与 1~4 及び 5~8 週) ・T.Chol 減少 	
300 ppm		300 ppm 以下
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 80週間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、250 及び 500 ppm、平均検体摂取量は表 45 参照）による 80 週間発がん性試験が実施された。

表 45 80 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.4	31.8	65.4
	雌	7.0	36.8	72.8

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 46 に示されている。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：6.4 mg/kg 体重/日、雌：7.0 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 2、54）

表 46 80 週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
500 ppm		
250 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 13 週以降) ^a ・食餌効率低下(投与 1~4 [§] 、1~13 週)	・体重増加抑制(投与 5 週以降) ^a ・食餌効率低下(投与 1~4 週)
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 250 ppm 投与群では投与 1~4 週に統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^a : 500 ppm 投与群では投与 2 週以降

9. 神経毒性試験

(1) 急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹⁹）を用いた単回強制経口投与（原体：0、50、150 及び 500 mg/kg 体重、溶媒：0.5%CMC 水溶液）による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与による毒性影響は認められなかつた。

本試験において、500 mg/kg 体重投与群の雄で体重減少、雌で痙攣が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 150 mg/kg 体重と考えられた。急性神経毒性は認められなかつた。（参照 2、55）

表 47 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
500 mg/kg 体重	・体重減少(投与 1 日)	・切迫と殺(5/5 例、投与 1 日) [痙攣(投与 8 時間後)]
150 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[] : 切迫と殺動物で認められた所見

10. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌投与〔原体：0、50、100 及び 500（雄）/300（雌）ppm：平均検体摂取量は表 48 参照〕による 2 世代繁殖試験が実施された。

⁹ 500 mg/kg 体重/日投与群の雌については、最初に投与した 4/5 匹に毒性症状（痙攣）がみられたため切迫と殺し、残り 1 匹に痙攣はみられなかつたが、一般状態の悪化から切迫と殺した。ほかの雌 5 匹は試験から除外した。

表 48 2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			50 ppm	100 ppm	300 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.04	5.98		30.6
		雌	3.94	8.11	24.1	
	F ₁ 世代	雄	3.84	7.84		38.5
		雌	4.87	9.63	28.4	

/ : 実施されず

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

本試験において、親動物では雄で検体投与による毒性影響が認められず、300 ppm 投与群の雌で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大（P 及び F₁ 世代）等が認められ、児動物では検体投与による毒性影響は認められなかったことから、親動物の雄で本試験の最高用量 500 ppm (P 雄 : 30.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 38.5 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (P 雌 : 8.11 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 9.63 mg/kg 体重/日)、児動物については本試験の最高用量 500 (雄) /300 (雌) ppm (P 雄 : 30.6 mg/kg 体重/日、P 雌 : 24.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 38.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 28.4 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 2、56）

表 49 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 ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	500 ppm	500 ppm 以下 毒性所見なし		500 ppm 以下 毒性所見なし	
	300 ppm		・ 体重增加抑制 (妊娠 0~7 日) ・ 甲状腺絶対及び 補正重量§增加 ・ 甲状腺ろ胞上皮 細胞肥大		・ 甲状腺ろ胞上 皮細胞肥大
	100 ppm 以下		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	500(雄)/300(雌) ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

/ : 実施されず

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（2）発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6~19 日に強制経口投与（原体 : 0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重減少等が、胎児で肝副葉増加が認められたことから、無毒性量は母動物、胎児とともに 30 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 2、57）

表 50 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	・体重減少(妊娠 6～9 日)/增加抑制及び摂餌量減少(妊娠 6～9、9～12 及び 6～20 日)	・肝副葉増加
30 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 22 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口投与（原体：0、10、30 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

本試験において、10 及び 60 mg/kg 体重/日投与群の母動物それぞれ 1 例で流産の兆候が認められたため、切迫と殺（妊娠 24 及び 21 日）され、10 mg/kg 体重/日投与群の母動物で流産（妊娠 21 日）が認められたが、自然発生的な所見であり、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、母動物では 60 mg/kg 体重/日投与群で体重減少、体重増加抑制及び摂餌量減少が、胎児では 30 mg/kg 体重/日以上投与群で胸骨剣状突起軟骨不完全及び第 2 頸椎軟骨性背板不完全が認められたことから、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 10 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 2、58）

表 51 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
60 mg/kg 体重/日	・体重減少(妊娠 6～12 日)/体重增加抑制(妊娠 6～28 日) ・摂餌量減少(妊娠 6～18 日)	・大泉門及び小泉門拡大 ・骨格変異(恥骨未骨化及び肋軟骨分裂)
30 mg/kg 体重/日以上	30 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・骨格変異(胸骨剣状突起軟骨不完全及び第 2 頸椎軟骨性背板不完全)
10 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

11. 遺伝毒性試験

スピロピジオン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験及び小核試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ TK 試験）、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞

及び肺由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験並びにラットを用いた小核試験及び染色体異常試験が実施された。

結果は表 52 に示されている。

In vitro 染色体異常試験において陽性であったが、*in vivo* 小核試験及び染色体異常試験において陰性であったことから、スピロビジョンに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。 (参照 2、59~69)

表 52 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	復帰突然変異試験 (参照 59)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101、 WP2/pKM101 株)	①プレート法 3~5,000 µg/プレート(+/-S9) ②プレインキュベーション法 33~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 60)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101、 WP2/pKM101 株)	①プレート法 1.5~5,000 µg/プレート(+/-S9) ②プレインキュベーション 5~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 61)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101、 WP2/pKM101 株)	①プレート法 3~5,000 µg/プレート(+/-S9) ②プレインキュベーション法 3~5,000 µg/プレート(+/-S9) (TA1537 株) 33~5,000 µg/プレート(+/-S9) (TA98、TA100、TA1535、 WP2 <i>uvrA</i> /pKM101、 WP2/pKM101 株)	陰性
	染色体異常試験 (参照 62)	ヒトリンパ球細胞	150~2,460 µg/mL(-S9) (4 時間処理、18 時間回復) 262~802 µg/mL(+S9) (4 時間処理、18 時間回復)	陽性
	小核試験 (参照 63)	ヒトリンパ球細胞	①41.6~223 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理、16 時間回復サイ トカラシン B 処理後 20 時間培 養) ②74.6~400 µg/mL(+S9) (20 時間処理、サイトカラシン B 処理後 20 時間培養)	陰性
	マウス リンフォーマ TK 試験 (参照 64)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/−})	①8.4~101 µg/mL(-S9) 16.8~134 µg/mL(+S9) ②15.0~70.0 µg/mL(-S9) 30.0~120 µg/mL(+S9) ③60.0~80.0 µg/mL(-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (参照 65)	チャイニーズハムスター 卵巢由来細胞(CHO-K1) (<i>Hprt</i> 遺伝子)	50~175 µg/mL(-S9) 50~150 µg/mL(+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (参照 66)	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(V79) (<i>Hprt</i> 遺伝子)	①25~100 µg/mL(+S9) ②5~40 µg/mL(-S9) 50~100 µg/mL(+S9)	陰性

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vivo	小核試験 (参照 67)	Wistar Hannover ラット (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	125、250、500 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回経口投与、最終投与 24 時間後に標本作製)
	小核試験 (参照 68)	Wistar Hannover ラット (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	125、250、500 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回経口投与、最終投与 24 時間後に標本作製)
	染色体 異常試験 ^a (参照 69)	Wistar Hannover ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 6 匹)	雄 : 500、1,000、2,000 mg/kg 体重 雌 : 188、375、750 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 16 時間後に標本作製、雄 2,000 mg/kg 体重投与群及び雌 750 mg/kg 体重投与群は投与 42 時間後にも標本作製)

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

^a : 375 mg/kg 体重投与群の雌 1 例において、投与 8 時間後に痙攣及び活動性低下、750 mg/kg 体重投与群の雌 1 例において、投与 8 時間後に痙攣、活動性低下及び立毛が認められた。1,000 mg/kg 体重以上投与群の雄各 1 例において、肛門性器周囲の汚れが認められ、2,000 mg/kg 体重投与群の雄 1 例において、活動低下及び努力性呼吸が試料採取前に認められた。投与 42 時間後に試料採取した群では、2,000 mg/kg 体重投与群の雄 1 例において、立毛、活動低下、円背位が投与 2 日から試料採取まで認められ、750 mg/kg 体重投与群の雌において、1 例に活動低下が投与 2 時間後及び立毛が試料採取前に、1 例に活動低下及び痙攣が試料採取前に、ほかの 1 例に痙攣、異常発声、立毛、活動性亢進及び浅速呼吸が投与 2 日後に認められた。なお、一群雌雄各 3 例で実施された用量設定試験（雄 : 500～2,000 mg/kg 体重、雌 : 500～1,000 mg/kg 体重）において、500 mg/kg 体重群の雌 1 例で、円背位、立毛、嗜眠、口周囲の汚れ、運動失調等の症状が投与 24 時間後、25 時間後又は 2 日後に認められ、1,000 mg/kg 体重群の雌全例で、間代性痙攣、振戦及び嗜眠等が、1 例で努力性呼吸が認められた。1,500 mg/kg 体重群の雄 1 例で、立毛が認められた。また、全ての投与群で、体重減少が認められた。

12. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

スピロピジョン（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 53 に示されている。（参照 2、70、71）

表 53 急性毒性試験結果概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮 ^a	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹 (参照 70)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^b	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹 (参照 71)	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：努力性呼吸、呼吸音異常、 呼吸促拍、くしゃみ、自発運動低下及び円背位、体重減少 雌：振戦(ばく露直後) 死亡例なし
		>1.12	>1.12	

^a : 24 時間閉塞貼付

^b : 4 時間ばく露 (エアロゾル)

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対して軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

CBA/Ca マウスを用いた皮膚感作性試験 (LLNA 法) が実施された。その結果、皮膚感作性が認められた。(参照 2、72~74)

(3) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮投与 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 54 に示されている。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で T.Chol 減少が認められることから、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、75)

表 54 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制(投与 0~3 及び 0~4 週) [§] 及び摂餌量減少 (投与 1 週以降) ・ A/G 比減少	・ 体重増加抑制(投与 0~3 及び 0~4 週) [§] ・ A/G 比減少 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
300 mg/kg 体重/日以上	・ T.Chol 減少	・ T.Chol 減少
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

13. その他の試験

(1) 甲状腺ペルオキシダーゼ活性への影響に関する試験（ラット）

Wistar Hannover 雄ラットから調製した甲状腺ミクロソームにスピロピジオン及び代謝物 B をそれぞれ 0、0.05、0.5、2、5 及び 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ の用量で添加して、甲状腺ペルオキシダーゼ（TPO）活性に対する影響が検討された。なお、陽性対照には 6-プロピル-2-チオウラシル（PTU）が用いられた。

L-チロシン 500 μmol 、ヨウ化カリウム 150 μmol 及び甲状腺ミクロソームタンパク 34 μg を含む培養系にスピロピジオン又は代謝物 B を 0.05~10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 添加し、10 分後の L-チロシンのモノヨード化を測定することにより、TPO 活性が測定された。その結果、TPO 活性に検体投与による影響は認められず、本試験条件下でスピロピジオン及び代謝物 B は TPO 活性に影響しないと考えられた。

（参照 2、76）

(2) 肝ミクロソーム UDPGT への影響に関する試験（ラット）

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [7.(2)] の雌雄ラット（雄：2,500 ppm 投与群、雌：1,500 ppm 投与群）の肝臓サンプルを用いて、T₄を基質とした肝ミクロソーム UDPGT 活性への影響について検討された。

T₄グルクロン酸抱合が 2,500 ppm 投与群の雄で 2.5 倍、1,500 ppm 投与群の雌で 2 倍増加し、両群ともに、UDPGT 活性の増加が認められた。（参照 2、77）

III. 安全性に係る試験の概要（代謝物）

1. 急性毒性試験等

(1) 急性毒性試験（経口投与、代謝物）

代謝物 C のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 55 に示されている。（参照 2、78）

表 55 急性毒性試験概要（経口投与、代謝物）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
代謝物 C	Wistar ラット 雌 5 匹 ^a (参照 78)	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし

^a : 溶媒として 0.5%CMC 水溶液が用いられた。

2. 定量的構造活性相関 (QSAR) による毒性評価

スピロピジオノン又は代謝物 B、B-glu、B の脱水素体、C、D、D のヒドロキシ体、E、F、G、H 若しくは N について、Derek Nexus6.1.0¹⁰ 及び Sarah Nexus3.1.0¹¹による遺伝毒性の QSAR 予測が実施された。その結果、食品健康影響評価の観点において、スピロピジオノンと比べて特段の懸念を示す可能性は低いと考えられた。（参照 2、79）

¹⁰ 予測モデル：Derek KB 2020 1.0

¹¹ 予測モデル：Sarah Model-2020.1

IV. 食品健康影響評価

参考に挙げた資料を用いて、農薬「スピロピジオン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したスピロピジオンを用いた植物代謝試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のスピロピジオンのほか、10%TRR を超える代謝物として B、C、D 及び H が認められた。

スピロピジオン並びに代謝物 B、C、D、F 及び H を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、各分析対象化合物の最大残留値は、スピロピジオンで 6.96 mg/kg (みかん、果皮)、代謝物 B で 52.4 mg/kg (茶、荒茶)、代謝物 C で 5.70 mg/kg (茶、浸出液)、代謝物 D で 0.94 mg/kg (茶、荒茶)、代謝物 F で 0.27 mg/kg (茶、浸出液)、代謝物 H で 0.06 mg/kg (茶、浸出液) であった。

¹⁴C で標識したスピロピジオンを用いた家畜代謝試験の結果、ヤギでは、乳汁、臓器及び組織中に未変化のスピロピジオンは検出されず、10%TRR を超える代謝物として、代謝物 B、D 及び B-glu が認められた。ニワトリでは、卵、臓器及び組織中に未変化のスピロピジオンは検出されず、10%TRR を超える代謝物として、B 及び D が認められた。

スピロピジオン並びに代謝物 B、D 及び N を分析対象化合物とした畜産物残留試験（ウシ）の結果、スピロピジオンはいずれの試料においても定量限界未満であり、代謝物の最大残留値は、B で 1.77 μg/g (スピロピジオン換算値 : 2.14 μg/g、腎臓)、D で 0.12 μg/g (腎臓)、N で 0.03 μg/g (肝臓) であった。

¹⁴C で標識したスピロピジオンのラットを用いた動物体内動態試験の結果、スピロピジオンは、低用量投与群の全血及び血漿中において、投与 1~2.22 時間後に C_{max} に達した。胆汁、尿、カーカス及びケージ洗浄液中の残留放射能の合計から、投与後 72 時間の吸収率は低用量投与群で 82.3%~83.0%、高用量投与群で 66.9%~80.7% と算出された。単回経口投与後 168 時間で 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。組織中放射能濃度は、肝臓及び腎臓で高かつたが、経時的に減少し、特定の臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。尿及び胆汁中には未変化のスピロピジオンは認められず、尿及び糞中の代謝物として A1、B、B2、B3、B-glu、C 及び D が、胆汁中の代謝物として B2、B-glu 及び D が認められた。

各種毒性試験結果から、スピロピジオン投与による影響は、主に体重（増加抑制）に認められた。発がん性、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

植物代謝試験及び家畜代謝試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、植物の可食部では B、C 及び D が、畜産動物の可食部では、B、B-glu 及び D が認められた。代謝物 B、B-glu、C 及び D はいずれもラットにおいても認められた。作物残留試験及び予想飼料最大負荷量における畜産物残留試験の結果、作物残留試験では代謝物 B、C 及び D、畜産物残留試験では代謝物 B がスピロピジオンの残留

値を上回る場合があった。しかし、作物残留試験において代謝物 C、D がスピロピジオンより多く検出される作物は一部に限られること、また代謝物 B と比べ代謝物 C、D の残留値は概ね低いことから、農産物中及び畜産物中のばく露評価対象物質をスピロピジオン及び代謝物 B と設定した。

各試験における無毒性量等は表 56 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 57 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 4.7 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 0.047 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、スピロピジオンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量 10 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に毒性影響が認められない用量における胸骨剣状突起軟骨不完全及び第 2 頸椎軟骨性背板不完全であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参考用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた発生毒性試験及びイヌを用いた 28 日間亜急性毒性試験の無毒性量 30 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

ADI	0.047 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	4.7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
※一般の集団	

(ARfD 設定根拠資料) ①	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6~19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日

(ARfD 設定根拠資料) ②	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ

(期間)	28 日間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.1 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6~27 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする。

<参考>

<JMPR (2021 年) >

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	28 日間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<EPA (2023 年) >

ADI	0.15 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ

(期間) 90 日間
(投与方法) カプセル経口
(無毒性量) 15 mg/kg 体重/日

ARfD 0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)
(動物種) イヌ
(期間) 28 日間
(投与方法) カプセル経口
(無毒性量) 30 mg/kg 体重/日
(安全係数) 100

表 56 各試験における無毒性量等

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 ¹⁾
ラット	28日間 亜急性 毒性試験	0、500、2,000、 3,000 ppm	雄：－ 雌：－	雄：44.1 雌：44.4	雌雄：T.Chol 及 び TG 減少
		雄：0、44.1、177、 259 雌：0、44.4、178、 264			
	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、 2,500(雄)/1,500(雌) ppm	雄：6.2 雌：7.0	雄：31.5 雌：36.1	雌雄：T.Chol 減 少等
		雄：0、6.2、31.5、 159 雌：0、7.0、36.1、 110			
	2年間 慢性毒性/発が ん性併合試験	0、50、100、 500(雄)/300(雌) ppm	雄：4.7 雌：18.7	雄：24.0 雌：－	雄：体重増加抑 制等 雌：毒性所見な し (発がん性は認め られない)
		雄：0、2.4、4.7、 24.0 雌：0、3.1、6.1、 18.7			
	2世代 繁殖試験	0、50、100、 500(雄)/300(雌) ppm	親動物及び児動 物 P 雄：30.6 P 雌：8.11 F ₁ 雄：38.5 F ₁ 雌：9.63	親動物及び児動 物 P 雄：－ P 雌：24.1 F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：28.4	親動物： 雄：毒性所見な し 雌：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等
		P 雄：0、3.04、 5.98、30.6 P 雌：0、3.94、 8.11、24.1 F ₁ 雄：0、3.84、 7.84、38.5 F ₁ 雌：0、4.87、 9.63、28.4	繁殖能 P 雄：30.6 P 雌：24.1 F ₁ 雄：38.5 F ₁ 雌：28.4	繁殖能 P 雄：－ P 雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－	児動物： 毒性所見なし (繁殖能に対する 影響は認められ ない)
		0、10、30、100	母動物：30 胎児：30	母動物：100 胎児：100	母動物：体重減 少等 胎児：肝副葉增 加 (催奇形性は認め られない)
	発生毒性試験				
マウス	28日間 亜急性 毒性試験	0、250、700、2,500 ppm	雄：117 雌：126	雄：449 雌：465	雌雄：死亡等

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 ¹⁾
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：0、42.1、117、 449 雌：0、45.2、126、 465			
		0、250、700、1,500 ppm	雄：105 雌：115	雄：236 雌：252	雌雄：体重增加 抑制等
	80 週間 発がん性試験	0、50、250、500 ppm 雄：0、35.2、105、 236 雌：0、44.1、115、 252	雄：6.4 雌：7.0	雄：31.8 雌：36.8	雌雄：体重增加 抑制等 (発がん性は認め られない)
ウサギ	発生毒性試験	0、10、30、60	母動物：30 胎児：10	母動物：60 胎児：30	母動物：体重減 少等 胎児：胸骨剣状 突起軟骨不完全 等 (催奇形性は認め られない)
イヌ	28 日間 亜急性 毒性試験	0、10、30、100/65	雌雄：30	雌雄：100/65	雌雄：流涎、よ ろめき歩行等
	90 日間 亜急性 毒性試験	0、5、15、30	雄：30 雌：15	雄：— 雌：30	雌：振戦、後脚 協調運動障害等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、1、3、10、30	雌雄：10	雌雄：30	雌雄：側臥位、 協調運動障害等
ADI		NOAEL : 4.7 SF : 100 ADI : 0.047			
ADI 設定根拠資料		ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験			

ADI : 許容一日摂取量、NOAEL : 無毒性量、SF : 安全係数

— : 無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

¹⁾ : 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 57-1 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等（一般の集団）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参考用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性 試験①	雌： 550、 1,750、 2,000、 5,000	雌： 550 雌： 活動低下等
	急性毒性 試験②	雌： 175、 550、 2,000	雌： - 雌： 円背位
	急性神経 毒性試験	雌 雄： 0、 50、 150、 500	雌雄： 150 雄： 体重減少 雌： 痙攣
	発生毒性 試験	0、 10、 30、 100	母動物： 30 母動物： 体重減少/増加抑制、 摂餌量減少
	染色体異常試験 (用量設定試験)	雄： 500、 1,000、 1,500、 2,000 雌： 500、 750、 1,000	雄： 1,000 雌： - 雄： 立毛 雌： 円背位等
	染色体異常試験 (本試験)	雄： 0、 500、 1,000、 2,000 雌： 0、 188、 375、 750	雄： 500 雌： 188 雄： 肛門性器周囲の汚れ 雌： 痙攣及び活動性低下
イヌ	28 日間 亜急性 毒性試験	0、 10、 30、 100/65	雌雄： 30 雌雄： よろめき歩行、 運動失調等
ARfD			NOAEL： 30 SF： 100 ARfD： 0.3
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験及びイヌ 28 日間亜 急性毒性試験

ARfD：急性参考用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

-：無毒性量は設定できなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 57-2 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等
(妊婦又は妊娠している可能性のある女性)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重/日)
ウサギ	発生毒性試験	0、10、30、60	胎児：10 胎児：胸骨剣状突起軟骨不完全及 び第2頸椎軟骨性背板不完全
	ARfD		NOAEL：10 SF：100 ARfD：0.10
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験

ARfD：急性参照用量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
A1	Desmethoxy SYN546330	[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenyl)-4-methyl-3-oxo-4,8-diazaspiro[4.5]dec-1-en-1-yl]ethyl carbonate
B	SYN547305	2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenyl)-1-hydroxy-8-methoxy-4-methyl-4,8-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-one
B-glu	SYN547305 グルクロン酸抱合体	代謝物Bのグルクロン酸抱合体
B1-conj	Hydroxy SYN547305-conj	代謝物Bのヒドロキシ体の抱合体
B2	Hydroxy oxidized desmethoxy SYN547305	代謝物Bのデスマチルヒドロキシ酸化体
B3	Reduced SYN547305	代謝物Bの還元体
C	SYN547435	3-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenyl)-8-methoxy-1,8-diazaspiro[4.5]decane-2,4-dione
D	SYN548430	2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenyl)-4-methyl-4,8-diazaspiro[4.5]decane-1,3-dione
E	SYN548033	2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-8-methoxy-4-methyl-4,8-diazaspiro[4.5]decane-1,3-dione
F	SYN550839	4-[[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-acetyl]-methyl-amino]-1-methoxy-piperidine-4-carboxylic acid
G	SYN548388	4-[[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenyl)-2-oxo-acetyl]-methyl-amino]-1-methoxy-piperidine-4-carboxylic acid
H	SYN550820	4-[[2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenyl)-2-hydroxyacetyl]-amino]-1-methoxy-piperidine-4-carboxylic acid
I	SYN549979	2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenyl)-2-oxo-N-methyl-acetamide
J	SYN549098	2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenyl)-2-hydroxy-N-methyl-acetamide
K	SYN548037	4-chloro-2,6-dimethyl benzoic acid
L	SYN548274	2-(4-hydroxy-2,6-dimethyl-phenyl)-8-methoxy-4-methyl-4,8-diazaspiro[4.5]decane-1,3-dione
M	SYN551480	1-methoxy-4-[methyl(oxalo)amino]piperidine-4-carboxylic acid
N	SYN548939	3-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenyl)-4-hydroxy-1,8-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-one
O	SYN552257	5-(2-aminoethyl)-3-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1-methyl-pyrrolidine-2,4-dione
P	SYN552045	2-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenyl)-8-methoxy-4-methyl-1-oxa-4,8-diazaspiro[4.5]decan-3-one

記号	略称	化学名
Q	SYN552984	2-[3-(4-chloro-2,6-dimethyl-phenyl)-1-methyl-2,4-dioxo-1,8-diazaspiro[4.5]decan-8-yl] acetonitrile

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BBCH	Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and Chemical industry 植物成長の段階を表す
BUN	血液尿素窒素
CK	クレアチンキナーゼ
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
EPA	米国環境保護庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
NADPH	ニコチンアミドアデニジヌクレオチドリン酸
PHI	最終使用から収穫までの日数
T _{1/2}	消失半減期
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TPO	甲状腺ペルオキシダーゼ
TRR	総残留放射能
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					スピロビ ジオン	代謝物 B	代謝物 C	代謝物 D	代謝物 F	代謝物 H	合量
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2020 年度	1	202	2	7	<0.01	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.08
				14	<0.01	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.06
				21	<0.01	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.06
	1	199	2	7	<0.01	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.05
				14	<0.01	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.06
				21	<0.01	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.07
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2021 年度	1	191	2	7	<0.01	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.07
				14	<0.01	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.03
				21	<0.01	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.05
	1	191	2	7	<0.01	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.03
				14	<0.01	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.03
				21	<0.01	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.03
	1	188	2	7	<0.01	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.03
				14	<0.01	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.03
				21	<0.01	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.03
てんさい [露地] (根部) 2021 年度	1	165	2	7	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03
				14	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03
				21	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03
	1	153	2	7	<0.01	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.03
				14	<0.01	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.03
				21	<0.01	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.03

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					スピロピ ジオン	代謝物 B	代謝物 C	代謝物 D	代謝物 F	代謝物 H	合量
トマト [施設] (果実) 2021 年度	1	165	2	7	<0.01	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.08
				14	<0.01	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.06
				21	<0.01	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.05
	1	386	3	1	0.10	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.16
				3	0.06	0.10	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.16
				7	0.09	0.19	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	0.28
				14	0.08	0.35	0.03	0.09	<0.02	<0.02	0.43
				21	0.03	0.27	0.03	0.11	<0.02	<0.02	0.30
	1	410	3	1	0.03	0.12	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.15
				3	0.02	0.17	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	0.19
				7	0.02	0.29	0.03	0.08	<0.02	<0.02	0.31
				14	0.01	0.35	0.04	0.15	<0.02	<0.02	0.36
				21	0.01	0.40	0.06	0.25	<0.02	<0.02	0.41
ミニトマト [施設] (果実) 2020 年度	1	400	3	1	0.23	0.12	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.35
				3	0.24	0.13	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.37
				7	0.22	0.18	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	0.40
				14	0.15	0.18	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	0.33
				21	0.10	0.13	0.02	0.05	<0.02	<0.02	0.23
	1	385	3	1	0.34	0.10	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.44
				3	0.38	0.12	0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.50
				7	0.32	0.12	0.02	0.04	<0.02	<0.02	0.44
				14	0.26	0.13	0.03	0.07	<0.02	<0.02	0.39
				21	0.10	0.10	0.03	0.05	<0.02	<0.02	0.20

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					スピロピ ジオン	代謝物 B	代謝物 C	代謝物 D	代謝物 F	代謝物 H	合量
ピーマン [施設] (果実) 2020 年度	1	413	3	1	0.76	0.21	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.97
				3	0.62	0.19	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.81
				7	0.84	0.36	0.02	0.07	<0.02	<0.02	1.20
				14	0.54	0.29	0.03	0.12	<0.02	<0.02	0.83
				21	0.12	0.39	0.04	0.17	<0.02	<0.02	0.51
なす [施設] (果実) 2020 年度	1	385	3	1	0.75	0.35	0.05	0.07	<0.02	<0.02	1.10
				3	0.40	0.21	0.06	0.07	<0.02	<0.02	0.61
				7	0.28	0.15	0.06	0.08	<0.02	<0.02	0.43
	1	386	3	1	1.28	0.51	0.18	0.24	0.02	<0.02	1.79
				3	1.04	0.48	0.18	0.24	0.02	<0.02	1.52
なす [施設] (果実) 2021 年度	1	391	3	1	1.40	0.68	0.18	0.22	0.02	<0.02	2.08
				3	0.98	0.52	0.18	0.24	0.02	<0.02	1.50
				7	0.98	0.46	0.20	0.29	0.02	<0.02	1.44
				14	<0.01	0.56	0.04	0.07	<0.02	<0.02	0.57
				1	<0.01	0.44	0.03	0.05	<0.02	<0.02	0.45
なす [施設] (果実) 2021 年度	1	402	3	1	0.74	0.56	0.02	0.04	<0.02	<0.02	1.30
				3	0.66	0.52	0.02	0.04	<0.02	<0.02	1.18
				7	0.24	0.41	0.02	0.04	<0.02	<0.02	0.65
				14	0.08	0.27	0.02	0.04	<0.02	<0.02	0.35
				1	0.24	0.28	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.52
				3	0.12	0.22	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.34
				7	0.02	0.29	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.31
				14	<0.01	0.23	0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.24

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					スピロピ ジオン	代謝物 B	代謝物 C	代謝物 D	代謝物 F	代謝物 H	合量
きゅうり [施設] (果実) 2020 年度	1	373	3	1	0.43	1.44	0.04	0.11	<0.02	<0.02	1.87
				3	0.34	1.33	0.04	0.09	<0.02	<0.02	1.67
				7	0.13	1.17	0.05	0.11	<0.02	<0.02	1.30
				14	0.01	0.94	0.05	0.09	<0.02	<0.02	0.95
	1	410	3	1	0.33	0.27	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.60
				3	0.16	0.27	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.43
				7	0.01	0.24	0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.25
				14	<0.01	0.15	0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.16
	1	382	3	1	0.17	1.00	0.04	0.05	<0.02	<0.02	1.17
				3	0.09	1.02	0.04	0.05	<0.02	<0.02	1.11
				7	0.02	1.04	0.05	0.05	<0.02	<0.02	1.06
				14	<0.01	0.75	0.05	0.05	<0.02	<0.02	0.76
きゅうり [施設] (果実) 2021 年度	1	391	3	1	0.12	0.29	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.41
				3	0.04	0.15	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.19
				7	<0.01	0.07	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.08
	1	410	3	1	0.08	0.23	0.02	0.05	<0.02	<0.02	0.31
				3	0.02	0.22	0.03	0.05	<0.02	<0.02	0.24
				7	<0.01	0.24	0.04	0.07	<0.02	<0.02	0.25
きゅうり [施設] (果実) 2021 年度	1	382	3	1	0.12	0.24	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.36
				3	0.05	0.19	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.24
				7	<0.01	0.08	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.09
	1	382	3	1	0.10	0.17	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.27
				3	0.05	0.15	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.20
				7	<0.01	0.05	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.06
	1	410	3	1	0.09	0.23	0.01	0.05	<0.02	<0.02	0.32
				3	0.01	0.19	0.01	0.08	<0.02	<0.02	0.20
				7	<0.01	0.13	0.01	0.11	<0.02	<0.02	0.14

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					スピロピ ジオン	代謝物 B	代謝物 C	代謝物 D	代謝物 F	代謝物 H	合量
メロン [施設] (果実) 2022 年度	1	407	3	1	0.17	0.31	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	0.48
				3	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03
				7	<0.01	0.46	0.03	0.05	<0.02	<0.02	0.47
	1	399	3	1	0.30	0.39	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.69
				3	0.20	0.35	0.03	0.04	<0.02	<0.02	0.55
				7	0.05	0.27	0.03	0.04	<0.02	<0.02	0.32
メロン [施設] (果肉) 2022 年度	1	407	3	1	0.11	0.08	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.19
				3	0.13	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.20
				7	0.11	0.05	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.16
	1	386	3	1	0.15	0.15	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.30
				3	0.12	0.11	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.23
				7	0.10	0.08	<0.02	0.05	<0.02	<0.02	0.18
みかん [施設] (果肉) 2020 年度	1	397	3	1	0.24	0.24	<0.02	0.04	<0.02	0.02	0.48
				3	0.14	0.19	<0.02	0.04	<0.02	0.02	0.33
				7	0.07	0.12	<0.02	0.04	<0.02	0.02	0.19
	1	407	3	1	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03
				3	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.03
				7	<0.01	<0.02	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.03
みかん [施設] (果肉) 2020 年度	1	386	3	1	<0.01	<0.02	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	<0.03
				3	<0.01	<0.02	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.03
				7	<0.01	<0.02	<0.02	0.05	<0.02	<0.02	<0.03
	1	397	3	1	<0.01	<0.02	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.03
				3	<0.01	<0.02	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.03
				7	<0.01	<0.02	<0.02	0.05	<0.02	<0.02	<0.03

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					スピロピ ジオン	代謝物 B	代謝物 C	代謝物 D	代謝物 F	代謝物 H	合量
みかん [施設] (果皮) 2020 年度	1	825	2	7	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.04
				14	0.02	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.07
				21	0.01	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.06
				28	0.02	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.07
	1	835	2	7	4.40	0.27	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	4.67
				14	3.18	0.13	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	3.31
				21	2.90	0.17	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	3.07
				28	2.92	0.08	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	3.00
みかん [施設] (全果実) ^a 2020 年度	1	825	2	7	2.86	0.41	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	3.27
				14	3.00	0.38	0.02	0.04	<0.02	<0.02	3.38
				21	2.34	0.34	0.03	0.04	<0.02	<0.02	2.68
				28	2.13	0.39	0.03	0.05	<0.02	<0.02	2.52
	1	835	2	7	1.02						1.09
				14	0.73						0.78
				21	0.71						0.76
				28	0.73						0.77
みかん [施設] (果肉) 2021 年度	1	825	2	7	0.52						0.61
				14	0.60						0.71
				21	0.46						0.56
				28	0.44						0.55
	1	963	2	7	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.06
				14	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.04
				21	0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.03
				28	0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.03

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					スピロピ ジオン	代謝物 B	代謝物 C	代謝物 D	代謝物 F	代謝物 H	合量
みかん [施設] (果皮) 2021 年度	1	917	2	7	0.02	0.06	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.08
				14	0.02	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.09
				21	<0.01	0.07	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.08
				28	0.02	0.10	0.03	0.02	<0.02	<0.02	0.12
	1	880	2	7	0.04	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.06
				14	0.04	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.06
				21	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.04
				28	0.03	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.05
みかん [施設] (全果実) ^a 2021 年度	1	825	2	7	4.11	0.36	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	4.47
				14	3.52	0.27	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	3.79
				21	3.76	0.34	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	4.10
				28	3.32	0.39	0.02	0.05	<0.02	<0.02	3.71
	1	963	2	7	2.40	0.33	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	2.73
				14	1.90	0.33	0.03	0.04	<0.02	<0.02	2.23
				21	1.41	0.36	0.06	0.05	<0.02	<0.02	1.77
				28	1.73	0.41	0.08	0.07	<0.02	<0.02	2.14
みかん [施設] (全果実) ^a 2021 年度	1	917	2	7	1.88	0.70	0.03	0.05	0.09	0.02	2.58
				14	1.72	0.39	0.04	0.07	0.07	0.02	2.11
				21	1.40	0.30	0.04	0.05	0.04	<0.02	1.70
				28	1.46	0.35	0.05	0.08	0.04	<0.02	1.81
	1	880	2	7	6.96	0.56	0.03	0.04	<0.02	<0.02	7.52
				14	5.62	0.44	0.03	0.05	<0.02	<0.02	6.06
				21	6.20	0.51	0.05	0.07	<0.02	<0.02	6.71
				28	4.91	0.54	0.05	0.07	<0.02	<0.02	5.45

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					スピロピ ジオン	代謝物 B	代謝物 C	代謝物 D	代謝物 F	代謝物 H	合量
かぼす [露地] (果実) 2020 年度	1	963	2	7	0.40						0.48
				14	0.32						0.42
				21	0.27						0.39
				28	0.34						0.47
	1	918	2	7	0.35						0.53
				14	0.32						0.45
				21	0.25						0.36
				28	0.27						0.41
	1	880	2	7	1.32						1.44
				14	1.12						1.23
				21	1.25						1.37
				28	1.04						1.17
すだち [露地] (果実) 2020 年度	1	846	2	7	0.97	0.08	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	1.05
				14	0.64	0.06	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.70
				21	0.16	0.06	0.03	0.02	<0.02	<0.02	0.22
				28	0.03	0.05	0.04	0.02	<0.02	<0.02	0.08
				7	0.02	0.27	0.04	0.04	<0.02	<0.02	0.29
ゆず [露地] (果実) 2020 年度	1	963	2	14	0.01	0.16	0.08	0.05	<0.02	<0.02	0.17
				21	<0.01	0.12	0.10	0.05	<0.02	<0.02	0.13
				28	<0.01	0.10	0.09	0.05	<0.02	<0.02	0.11
				7	0.30	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.32
				14	0.21	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.23
茶 [露地] (荒茶) 2020 年度	1	1,375	1	21	0.18	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.22
				28	0.11	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.16
				7	0.04	16.7	1.24	0.61	0.22	0.03	16.7
				14	<0.01	6.75	3.55	0.57	0.06	0.03	6.76
				21	<0.01	3.32	2.77	0.34	0.02	0.02	3.33
				28	<0.01	1.85	2.76	0.21	0.01	0.02	1.86

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					スピロピ ジオン	代謝物 B	代謝物 C	代謝物 D	代謝物 F	代謝物 H	合量
茶 [露地] (浸出液) 2020 年度	1	1,375	1	7	0.10	52.4	1.82	0.66	0.09	0.05	52.5
				14	<0.01	6.59	2.29	0.54	0.03	0.05	6.60
				21	<0.01	2.59	1.23	0.22	<0.02	0.02	2.60
				28	<0.01	1.67	1.64	0.18	<0.02	0.02	1.68
	1	1,375	1	7	0.38	13.1	4.39	0.80	0.16	0.02	13.5
				14	<0.01	4.07	4.85	0.79	0.02	0.02	4.08
				21	<0.01	0.88	1.80	0.21	<0.02	<0.02	0.89
				28	<0.01	0.34	1.75	0.13	<0.02	<0.02	0.35
茶 [露地] (浸出液) 2020 年度	1	1,375	1	7	<0.01	15.7	1.53	0.42	0.27	0.03	15.7
				14	<0.01	6.09	3.48	0.37	0.07	0.03	6.10
				21	<0.01	3.12	2.96	0.21	0.03	0.02	3.13
				28	<0.01	1.67	2.79	0.13	0.02	0.02	1.68
	1	1,375	1	7	0.01	50.3	2.34	0.45	0.15	0.06	50.3
				14	<0.01	6.75	2.76	0.37	0.05	0.05	6.76
				21	<0.01	2.41	1.41	0.13	0.02	0.02	2.42
				28	<0.01	1.67	1.86	0.13	<0.02	0.02	1.68
茶 [露地] (荒茶) 2021 年度	1	1,375	1	7	0.06	13.1	5.45	0.61	0.20	0.02	13.2
				14	<0.01	4.07	5.70	0.58	0.03	0.02	4.08
				21	<0.01	0.85	1.91	0.12	<0.02	<0.02	0.86
	1	1,375	1	28	<0.01	0.31	1.81	0.09	<0.02	<0.02	0.32
				14	<0.01	2.44	1.61	0.21	0.02	<0.02	2.45
				21	<0.01	1.77	2.66	0.16	<0.02	0.02	1.78
				28	<0.01	0.99	3.64	0.16	<0.02	0.02	1.00
	1	1,375	1	14	0.01	5.66	1.85	0.29	0.24	0.03	5.67
				21	<0.01	1.77	2.16	0.29	0.09	0.03	1.78
				28	<0.01	0.39	0.85	0.11	<0.02	<0.02	0.40

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)						
					スピロピ ジオン	代謝物 B	代謝物 C	代謝物 D	代謝物 F	代謝物 H	合量
1	1,375	1	14 21 28	<0.01	12.3	2.94	0.87	0.07	0.05	12.3	
					2.08	1.53	0.24	<0.02	0.02	2.09	
					1.06	1.23	0.12	<0.02	0.02	1.07	
	1,375	1	14 21 28	<0.01	4.86	2.96	0.53	0.04	0.02	4.87	
					1.55	2.75	0.22	<0.02	0.02	1.56	
					1.05	1.85	0.12	<0.02	<0.02	1.06	
	1,375	1	14 21 28	0.06 <0.01 <0.01	3.29	3.34	0.94	0.15	0.03	3.35	
					0.94	1.63	0.29	0.02	0.02	0.95	
					0.23	0.95	0.09	<0.02	<0.02	0.24	

- 注)
 ・試験には 27.5% (w/w) フロアブル剤が用いられた。
 ・数値は 2 例の平均値。
 ・代謝物の数値はスピロピジオン換算値（換算係数：代謝物 B : 1.21、代謝物 C : 1.26、代謝物 D : 1.32、代謝物 F : 1.10、代謝物 H : 1.14）
 ・合量=スピロピジオン（平均値）+代謝物 B（平均値）
 ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。

/: データなし

^a: 果肉及び果皮の分析値から算出

<別紙4：畜産物残留試験成績（ウシ）>

乳汁及び組織中の残留値 (μg/g)

		3 mg/kg 飼料相当			9 mg/kg 飼料相当			30 mg/kg 飼料相当					
試料 採取日	スピ ロビ ジオ ン	代謝物			スピ ロビ ジオ ン	代謝物			スピ ロビ ジオ ン	代謝物			
		B	D	N		B	D	N		B	D	N	
乳汁	投与1日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	投与4日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	投与7日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	投与10日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	投与13日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	投与17日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	投与21日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	投与25日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	投与28日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
乳脂肪	投与21日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	投与28日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
脱脂乳	投与21日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	投与28日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
肝臓	投与29日	<0.01	0.09 (0.10)	<0.01	<0.01	<0.01	0.20 (0.24)	0.02 (0.03)	0.01 (0.02)	<0.01	0.51 (0.63)	0.05 (0.07)	0.02 (0.03)
肝臓 ^a	投与29日		0.06 (0.07)				0.25 (0.32)				0.73 (0.98)		
腎臓	投与29日	<0.01	0.15 (0.19)	<0.01	<0.01	<0.01	0.92 (1.77)	0.04 (0.05)	<0.01	<0.01	1.42 (1.44)	0.09 (0.12)	<0.01
筋肉	投与29日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03 (0.03)	<0.01	<0.01	<0.01	0.06 (0.07)	<0.01	<0.01
腎周 脂肪	投与29日	<0.01	0.02 (0.02)	<0.01	<0.01	<0.01	0.07 (0.12)	<0.01	<0.01	<0.01	0.04 (0.06)	<0.01	<0.01
腸間 膜	投与29日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01 (0.02)	<0.01	<0.01	<0.01	0.01 (0.02)	<0.01	<0.01

		3 mg/kg 飼料相当			9 mg/kg 飼料相当			30 mg/kg 飼料相当					
試料	試料 採取日	スピ ロピ ジオ ン	代謝物			スピ ロピ ジオ ン	代謝物			スピ ロピ ジオ ン	代謝物		
			B	D	N		B	D	N		B	D	N
皮下	投与 29 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01 (0.01)	<0.01	<0.01	<0.01	0.03 (0.04)	<0.01	<0.01

・数値は 3 例の平均値

・()内は最大値

・スピロピジョン、代謝物 B、D 及び N の定量限界は 0.01 µg/g

・各分析時点における全ての分析値が定量限界未満の場合は<0.01 とし、定量値が 1 つ以上ある場合は定量限界未満を定量限界値 (0.01 µg/g) として平均値を算出

/ : 該当なし

a : 抽出液をアルカリ及び酸で加水分解した後の値

<参考>

- 1 食品健康影響評価について（令和6年11月27日付け消食基第352号）
- 2 スピロビジョン 試験成績の概要及び考察：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
- 3 SYN546330 - Aerobic Soil Metabolism of [¹⁴C]-SYN546330 (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2018年、未公表
- 4 SYN546330 - Identification of Unknowns from Regulatory Environmental Fate Studies TK0209956, TK0209958, TK0242203, TK0209964 and from Confined Rotational Crop Study TK0136983 (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2022年、未公表
- 5 SYN546330 - Anaerobic Soil Metabolism of [¹⁴C]-SYN546330 (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2018年、未公表
- 6 SYN546330 - Soil Photolysis of [¹⁴C]-SYN546330 (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2018年、未公表
- 7 SYN546330 - Adsorption/Desorption of [¹⁴C]-SYN546330 (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2018年、未公表
- 8 SYN546330 - Adsorption Properties of [¹⁴C]-SYN546330 in OECD Type 2 and Type 4 Soils : Charles River Laboratories (英国)、2018年、未公表
- 9 SYN546330 - Hydrolysis of [¹⁴C]-SYN546330 (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2018年、未公表
- 10 SYN546330 - Aqueous Photolysis of [¹⁴C]-SYN546330 (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2018年、未公表
- 11 SYJ-293SC : 土壤残留試験（畑地）：一般財団法人残留農薬研究所、一般社団法人日本植物防疫協会、2022年、未公表
- 12 SYN546330 - Metabolism of [¹⁴C]-SYN546330 in Tomatoes (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2018年、未公表
- 13 SYN546330 - Metabolism of [¹⁴C]-SYN546330 in Potatoes (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2022年、未公表
- 14 SYN546330 - Metabolism of [¹⁴C]-SYN546330 in Cotton (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2018年、未公表
- 15 SYJ-293SC ばれいしょ 作物残留試験① (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2021年、未公表
- 16 SYJ-293SC ばれいしょ 作物残留試験② (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2022年、未公表
- 17 SYJ-293SC てんさい 作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2022年、未公表
- 18 SYJ-293SC トマト 作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2022年、未公表

- 19 SYJ-293SC ミニトマト 作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2021年、未公表
- 20 SYJ-293SC ピーマン 作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2021年、未公表
- 21 SYJ-293SC なす 作物残留試験① (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2021年、未公表
- 22 SYJ-293SC なす 作物残留試験② (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2022年、未公表
- 23 SYJ-293SC きゅうり 作物残留試験① (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2021年、未公表
- 24 SYJ-293SC きゅうり 作物残留試験② (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2022年、未公表
- 25 SYJ-293SC きゅうり 作物残留試験③ (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2022年、未公表
- 26 SYJ-293SC メロン 作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2022年、未公表
- 27 SYJ-293SC 温州みかん 作物残留試験① (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2021年、未公表
- 28 SYJ-293SC 温州みかん 作物残留試験② (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2022年、未公表
- 29 SYJ-293SC かぼす 作物残留試験 : 一般財団法人日本食品分析センター、2021年、未公表
- 30 SYJ-293SC すだち 作物残留試験 : 一般財団法人日本食品分析センター、2021年、未公表
- 31 SYJ-293SC ゆず 作物残留試験 : 一般財団法人日本食品分析センター、2021年、未公表
- 32 SYJ-293SC 茶 作物残留試験① (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2021年、未公表
- 33 SYJ-293SC 茶 作物残留試験② (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2022年、未公表
- 34 SYN546330 - The Metabolism of [¹⁴C]-SYN546330 in the Lactating Goat (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2019年、未公表
- 35 SYN546330 - The Metabolism of [¹⁴C]-SYN546330 in the Laying Hen (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2018年、未公表
- 36 Magnitude of Spiropidion Related Residues in Bovine Tissues and Milk - A Livestock Feeding Study (GLP 対応) : Symbiotic Research, LLC. (米国)、2020年、未公表
- 37 SYN546330 - A Preliminary Study of Pharmacokinetics, Absorption,

- Metabolism and Excretion in Rat Following Single Oral and Intravenous Administration of [Phenyl-U-¹⁴C] and [Spirodecanone-5-¹⁴C]-SYN546330 (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2016年、未公表
- 38 SYN546330 - Pharmacokinetics of [¹⁴C]-SYN546330 Following Single Oral and Intravenous Administration in the Rat (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2016年、未公表
- 39 SYN546330 - Tissue Depletion of [¹⁴C]-SYN546330 Following Single Oral Administration in the Rat (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2016年、未公表
- 40 SYN546330 - The Absorption and Excretion of [¹⁴C]-SYN546330 Following Single Oral and Intravenous Administration in the Rat (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2016年、未公表
- 41 SYN546330 - Biotransformation of [¹⁴C]-SYN546330 in Rat (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2017年、未公表
- 42 SYN546330 - The Tissue Distribution of Total Radioactivity in the Rat Following Single Oral Administration of [Phenyl-U-¹⁴C]-SYN546330 or [Spirodecanone-5-¹⁴C]-SYN546330 (Quantitative Whole Body Autoradiography) (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2014年、未公表
- 43 SYN546330 - In Vitro Rat and Human Liver Microsomal Metabolism (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd. (英国)、2018年、未公表
- 44 SYN546330 - Acute Oral Toxicity Study in Rat (Up and Down Procedure) - Final Report Amendment 1 (GLP 対応) : CiToxLAB Hungary Ltd. (ハンガリー)、2017年、未公表
- 45 Spiropidion tech. - Acute Oral Toxicity Study in Rats (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : Charles River Laboratories Hungary Kft. (ハンガリー)、2022年、未公表
- 46 SYN546330 - 28 Day Toxicity Study in the Rat (GLP 対応) : Charles River Laboratories (英国)、2014年、未公表
- 47 SYN546330 - 13 Week Dietary Toxicity Study in Rats - Final Report Amendment 2 (GLP 対応) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2018年、2021年修正、2022年修正、未公表
- 48 SYN546330 - A 28 Day Oral (Dietary) Toxicity Study in Mice (GLP 対応) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2018年、未公表
- 49 SYN546330 - 13 Week Oral (Dietary) Toxicity Study in Mice (GLP 対応) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2018年、未公表
- 50 SYN546330 - A 28 Day Toxicity Study by Oral (Capsule) in Dogs (GLP 対応) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2018年、未公表

- 51 SYN546330 - 13 Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Dog (GLP 対応) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2018年、未公表
- 52 SYN546330 - 52 Week Oral (Capsule) Toxicity Study in Dogs (GLP 対応) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2018年、未公表
- 53 SYN546330 - 104 Week Rat Oral (Dietary) Carcinogenicity Study with a Combined 52 Week Toxicity Study (GLP 対応) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2018年、未公表
- 54 SYN546330 - 80 Week Mouse Oral (Dietary) Carcinogenicity Study - Final Report Amendment 01 (GLP 対応) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2018年、2022年修正、未公表
- 55 SYN546330 - Neurotoxicity Study by a Single Oral Gavage Administration to Han Wistar Rats followed by a 14-Day Observation Period (GLP 対応) : Envigo CRS Ltd. (英国)、2018年、未公表
- 56 SYN546330 - Oral (Dietary) Two-Generation Reproduction Toxicity Study in the Rat (GLP 対応) : Sequani Ltd. (英国)、2018年、未公表
- 57 SYN546330 - Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study in the Rat (GLP 対応) : Sequani Ltd. (英国)、2017年、未公表
- 58 SYN546330 - Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study in the Rabbit (GLP 対応) : Sequani Ltd. (英国)、2017年、未公表
- 59 SYN546330 - *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia Coli* Reverse Mutation Assay (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2014年、未公表
- 60 SYN546330 - Bacterial Reverse Mutation Assay 'Ames Test' using *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* (GLP 対応) : Envigo Research Ltd. (英国)、2018年、未公表
- 61 SYN546330 tech. - *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia Coli* Reverse Mutation Assay (GLP 対応) : ICCR-Roßdorf GmbH (ドイツ)、2022年、未公表
- 62 SYN546330 - Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes *In Vitro* (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2015年、未公表
- 63 SYN546330 - Micronucleus Test in Human Lymphocytes *In Vitro* (GLP 対応) : Envigo CRS GmbH (ドイツ)、2018年、未公表
- 64 SYN546330 - Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK^{+/}) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2015年、未公表
- 65 SYN546330 - *In Vitro* HPRT Mutation Test Using Chinese Hamster Ovary Cells (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (英国)、2021年、未公表

- 66 SYN546330 tech. - Gene Mutation Assay in Chinese Hamster V79 Cells *In Vitro* (V79/HPRT) (GLP 対応) : ICCR-Roßdorf GmbH (ドイツ)、2022年、未公表
- 67 SYN546330 - Oral (Gavage) Rat Micronucleus Test (GLP 対応) : Sequani Ltd. (英国)、2015年、未公表
- 68 SYN546330 - Oral (Gavage) Rat Micronucleus Test (GLP 対応) : Sequani Ltd. (英国)、2018年、未公表
- 69 SYN546330 - Rat Bone Marrow Chromosome Aberration Assay (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (英国)、2018年、未公表
- 70 SYN546330 - Acute Dermal Toxicity Study in Rat (GLP 対応) : CiToxLAB Hungary Ltd. (ハンガリー)、2016年、未公表
- 71 SYN546330 - Acute Inhalation Toxicity Study (Nose-Only) in the Rat - Final Report Amendment 1 (GLP 対応) : CiToxLAB Hungary Ltd. (ハンガリー)、2017年、2017年修正、未公表
- 72 SYN546330 - Primary Skin Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : CiToxLAB Hungary Ltd. (ハンガリー)、2015年、未公表
- 73 SYN546330 - Acute Eye Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : CiToxLAB Hungary Ltd. (ハンガリー)、2016年、未公表
- 74 SYN546330 - Local Lymph Node Assay in the Mouse (GLP 対応) : Envigo Research Ltd. (英国)、2015年、未公表
- 75 SYN546330 - Toxicity Study by Dermal Administration to Han Wistar Rats for 4 Weeks - Final Report Amendment 1 (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2018年、2022年修正、未公表
- 76 SYN546330 and SYN547305 - Effect on Rat Thyroid Peroxidase Activity *In Vitro* - Final Report Amendment 1 : Leatherhead Food Research (英国)、2014年、未公表
- 77 SYN546330 - Assessment of UDP-Glucuronosyltransferase Induction Following a 13-Week Dietary Toxicity Study in Han Wistar Rats (GLP 対応) : Charles River (英国)、2014年、未公表
- 78 SYN547435 -Acute Oral Toxicity Study in Rats (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : Charles River Laboratories Hungary Kft. (ハンガリー)、2020年、未公表
- 79 Spiropidion - Multi-(Q)SAR Details of AI and Definition of Residue Metabolites : Syngenta Ltd. (英国)、2022年、未公表
- 80 JMPR①：“Spiropidion”, Pesticide residues in food 2021. Report (2021)
- 81 JMPR②：“Spiropidion”, Pesticide residues in food 2021. Evaluations. PartII. Toxicological.p440-543.(2021)
- 82 EPA : Spiropidion(044203): First Food Use; Human Health Risk Assessment

for the Establishment of Permanent Tolerances without U.S. Registration for Residues in or on Soybean, Tomato, Bell and Nonbell Peppers, Muskmelon, Watermelon, Cucumber, Pumpkin, and Potato.(2023)

83 スピロビジョン回答書①：シンジエンタジャパン株式会社、2025年、未公表

84 スピロビジョン回答書②：シンジエンタジャパン株式会社、2025年、未公表

参考

スピロピジョンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和7年6月4日～令和7年7月3日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 スピロピジョンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。