

農薬評価書

シプロジニル

2012年9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
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット①.....	9
(2) ラット②.....	12
(3) ラット③.....	13
(4) 畜産動物（ヤギ）.....	14
(5) 畜産動物（ニワトリ）.....	15
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) 小麦①.....	15
(2) 小麦②.....	16
(3) トマト.....	18
(4) りんご.....	18
(5) ばれいしょ.....	19
(6) もも.....	21
3. 土壌中運命試験.....	21
(1) 好氣的及び好氣的湛水土壌中運命試験.....	21
(2) 好氣的土壌中運命試験①.....	22
(3) 好氣的土壌中運命試験②.....	23
(4) 土壌吸着性試験.....	24
4. 水中運命試験.....	24
(1) 加水分解試験①（緩衝液）.....	24
(2) 加水分解試験②（緩衝液）.....	24

(3) 水中光分解試験① (緩衝液)	24
(4) 水中光分解試験② (緩衝液及び蒸留水)	25
(5) 水中光分解試験③ (自然水)	25
5. 土壌残留試験	25
6. 作物等残留試験	26
(1) 作物残留試験	26
(2) 魚介類における最大推定残留値	26
7. 一般薬理試験	26
8. 急性毒性試験	27
(1) 急性毒性試験	27
(2) 急性神経毒性試験	29
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	29
10. 亜急性毒性試験	30
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	30
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	31
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	31
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	32
(5) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物[Q])	33
(6) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物[S])	34
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	34
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	34
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	35
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス)	36
12. 生殖発生毒性試験	36
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	36
(2) 発生毒性試験 (ラット)	37
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	37
(4) 発生毒性試験 (ラット) (代謝物[Q])	38
13. 遺伝毒性試験	38
14. その他の試験	40
(1) 腎尿細管の細胞増殖能の検討 (ラット)	40
III. 食品健康影響評価	42
・別紙1: 代謝物/分解物略称	48
・別紙2: 検査値等略称	50
・別紙3: 作物残留試験成績	52
・別紙4: 作物残留試験 (海外)	54

<審議の経緯>

- 1998年 8月 31日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2010年 8月 26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（魚介類）
- 2010年 9月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0909第5号）、関係書類の接受（参照2～8）
- 2010年 9月 16日 第348回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 11月 12日 インポートトレランス設定の要請（高麗人参）
- 2010年 11月 15日 関係書類の接受（参照9）
- 2011年 6月 7日 第8回農薬専門調査会評価第四部会
- 2011年 6月 8日 インポートトレランス設定の要請（いちご等）、関係書類の接受（参照10）
- 2012年 5月 24日 追加資料受理（参照11～12）
- 2012年 6月 20日 第18回農薬専門調査会評価第四部会
- 2012年 7月 24日 第84回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 8月 6日 第442回食品安全委員会（報告）
- 2012年 8月 7日 から9月5日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 9月 20日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 9月 24日 第447回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

*：2009年7月9日から

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介 ^{1*}	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

納屋聖人 (座長)	佐々木有	細川正清
西川秋佳 (座長代理)	代田眞理子	堀本政夫
相磯成敏	玉井郁巳	本間正充
赤池昭紀	田村廣人	増村健一
浅野 哲	津田修治	松本清司
泉 啓介	永田 清	森田 健
上路雅子	長野嘉介	山崎浩史
小野 敦	根岸友恵	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋
桑形麻樹子	八田稔久	義澤克彦
腰岡政二	福井義浩	吉田 緑
三枝順三	藤本成明	若栗 忍

<第18回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

太田敏博

1 第8回農薬専門調査会評価第四部会に参考人として出席

<第84回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

要 約

アニリノピリミジン系殺菌剤「シプロジニル」(CAS No.121552-61-2)について、農薬抄録及び各種資料(JMPR 及び米国)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、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(小麦、トマト等)、作物等残留、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)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、シプロジニル投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大、肝海綿状変性)、腎臓(慢性炎症)及び甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)において、雌の乳腺において良性腫瘍(線維腺腫等)の発生頻度が統計学的に有意に増加したが、その発現様式は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の2.70 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0.027 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：シプロジニル

英名：cyprodinil

3. 化学名

IUPAC

和名：4-シクロプロピル-6-メチル-N-フェニルピリミジン-2-アミン

英名：4-cyclopropyl-6-methyl-N-phenylpyrimidin-2-amine

CAS (No. 121552-61-2)

和名：4-シクロプロピル-6-メチル-N-フェニル-2-ピリミジアミン

英名：4-cyclopropyl-6-methyl-N-phenyl-2-pyrimidinamine

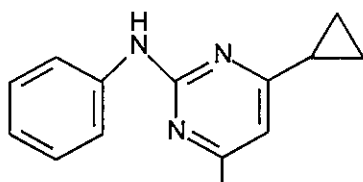
4. 分子式

$C_{14}H_{15}N_3$

5. 分子量

225.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

シプロジニルは、チバガイギー社によって開発されたアニリノピリミジン系の殺菌剤で、メチオニンの生合成を阻害し、菌糸の植物細胞内への侵入及び伸長を阻害すると考えられている。

日本では1998年に初回農薬登録された。海外では米国及びEUを含む約50か国で登録されている。

今回、魚介類の残留基準値の設定要請及びインポートトレランス設定の要請（高麗人参、いちご等）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2010年）、JMPR資料（2003年）及び米国資料（1998年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照3～12）

各種運命試験〔II. 1～4〕は、シプロジニルのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]シプロジニル」という。）及びピリミジン環の2位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]シプロジニル」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シプロジニルに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

①吸収

a. 血中濃度推移

SDラット（雄3匹）に[phe- ^{14}C]シプロジニルを0.5 mg/kg体重（以下〔1. (1)～(3)〕において「低用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移が検討された。

血中放射能から得られた薬物動態学的パラメータは、 C_{\max} は0.0834 $\mu\text{g/g}$ 、 T_{\max} は0.25時間以内（0.25時間が最初の採取時間であるため）、AUCは0.535 hr・ $\mu\text{g/g}$ であった。また、投与8時間後に認められた血中放射能濃度のピークは、尿及び糞中排泄試験〔1. (1)④a〕並びに胆汁中排泄試験〔1. (1)④b〕の尿中排泄率の比較から腸肝循環に起因するものと考えられた。（参照3、11）

b. 吸収率

胆汁中排泄試験〔1. (1)④b〕における尿及び胆汁中排泄率、消化管内容物を除く動物体並びにカーカス²中放射能の残留率から推定された吸収率は、少なくとも82.3%であった。（参照3、11）

②分布

SDラット（一群雌雄各4～5匹）に[phe- ^{14}C]シプロジニルを低用量若しくは100 mg/kg体重（以下〔1. (1)～(3)〕において「高用量」という。）で単回経口投与又はシプロジニルを低用量で14日間反復経口投与後、15日目に[phe- ^{14}C]シプロジニルを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

[phe- ^{14}C]シプロジニルの低用量単回投与群の雄の主要組織における残留放射能濃度は表1に示されている。

² 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。）

投与 168 時間後に各組織の残留放射能濃度はいずれも低く、残留放射能の合計はいずれも 0.5%TAR 以下であった。(参照 3、11)

表 1 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T _{max} 付近*	168 時間後
0.5 mg/kg 体重	雄	肝臓(1.26)、腎臓(0.89)、甲状腺(0.535)、カーカス (0.507)、血漿(0.409)、肺(0.228)、全血(0.210)	甲状腺 (<0.024)、肝臓(0.005)、腎臓(0.003)、全血(0.001)

* : 投与 0.25 時間後

③代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a] 及び胆汁中排泄試験 [1. (1)④b] で採取された尿、糞及び胆汁中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 2 に示されている。

尿中に未変化のシプロジニルは認められず代謝物[I]、[N]、[E]、[C]の種々抱合体及び[J]が認められ、糞中には親化合物、代謝物[C]及び[E]が認められた。胆汁中には尿中と同様の代謝物に加え、代謝物[E]及び[K]のグルクロン酸抱合体が認められた。(参照 3、11)

表 2 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

標識化合物	投与回数	投与量	性別	試料	試料採取(投与後時間)	シプロジニル	代謝物
[phe- ¹⁴ C]シプロジニル	単回	0.5 mg/kg 体重	雄	尿	48	ND	[I-2](17.2)、[I-4] (12.8)、[N-2](5.9)、[C-2](5.1)、[E-2](3.6)、[J](3.3)、[I-3](3.3)
				糞	48	4.2	[C](6.4)、[E](3.0)
			雌	尿	48	ND	[I-2](34.7)、[N-2](8.3)、[C-2](5.9)、[E-2](2.3)、[J](2.3)、[I-3](2.0)、[I-4] (0.5)
				糞	48	4.9	[C](5.2)、[E](2.9)
	反復	0.5 mg/kg 体重	雄	尿	48	ND	[I-2](19.0)、[I-4] (13.7)、[N-2](6.9)、[C-2](5.1)、[E-2](3.4)、[I-3](2.7)
				糞	48	8.1	[C](11.4)、[E](2.7)
			雌	尿	48	ND	[I-2](30.0)、[N-2](7.4)、[C-2](4.3)、[E-2](2.7)、[I-3](2.6)
				糞	48	5.4	[C](11.3)、[E](3.4)
	単回	100 mg/kg 体重	雄	尿	24	ND	[I-2](17.0)、[I-4] (13.6)、[N-2](5.5)、[E-2](5.4)、[C-2](4.0)、[I-3](2.5)、[J](1.9)
				糞	48	4.2	[C](11.2)、[E](4.5)
			雌	尿	24	ND	[I-2](31.0)、[N-2](6.7)、[C-2] (6.4)、

標識化合物	投与回数	投与量	性別	試料	試料採取 (投与後 時間)	シプロ ジニル	代謝物
							[E-2](5.9)、[J](2.5)、[I-3](2.4)、[I-3](0.6)
				糞	48	2.7	[C](10.4)、[E](3.4)
				尿	48	ND	[I-2](9.5)、[E-2](6.7)、[N-2](2.7)、[C-2](2.4)、[I-4]/[I-3](1.5)、[J](1.4)
				糞	48	12.6	—
				胆汁	48	ND	[E-3](8.64)、[E-2](6.4)、[I-2](4.8)、[C-2](3.2)、[I-3](3.1)、[K-2](2.16)、[I-4](2.1)、[N-2](1.9)、[J](1.1)
[pyr- ¹⁴ C] シプロジ ニル		100 mg/kg 体重	雄	尿	48	ND	[I-2](19.8)、[I-4](13.8)、[E-2](8.4)、[C-2](7.6)、[N-2](4.8)、[I-3](2.7)、[J](1.3)
				糞	48	4.5	[C](8.1)、[E](4.3)
			雌	尿	48	ND	[I-2](34.3)、[E-2](8.3)、[C-2](8.2)、[N-2](7.4)、[I-3](3.7)、[J](2.5)、[I-4](0.8)
				糞	48	2.6	[C](4.8)、[E](3.9)

—：同定代謝物なし

④排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe-¹⁴C] シプロジニルを低用量若しくは高用量で単回経口投与、低用量で反復投与又は [pyr-¹⁴C] シプロジニルを高用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

放射能の排泄は速やかで投与後 48 時間で約 92~97%TAR が尿及び糞中に排泄され、投与後 168 時間の放射能の回収率は、95.7~98.4%TAR であった。また、呼気中への排泄は僅かで、投与後 48 時間で 0.01~0.03%TAR であった。性別、投与量、投与回数又は投与された標識体の違いによる排泄様式に差は認められなかった。（参照 3、11）

表 3 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C] シプロジニル				[pyr- ¹⁴ C] シプロジニル			
	単回		反復		単回			
投与方法	0.5 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重			
投与量	0.5 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重			
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	52.7	58.0	51.8	48.3	53.6	59.6	60.6	67.6
糞	45.3	37.6	44.8	46.8	43.5	37.4	36.9	28.8
ケージ洗浄液	0.21	1.18	0.07	0.53	0.24	0.16	0.25	0.34
総排泄率	98.2	96.7	96.6	95.7	97.3	97.1	97.8	96.8
組織内残留	0.21	0.37	0.15	0.33	0.35	0.50	0.40	0.60
回収率	98.4	97.1	96.8	95.7	97.7	97.6	98.2	97.4

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄 5 匹）に [phe-¹⁴C] シプロジニルを高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 4 に示されている。

投与後 48 時間の尿中排泄率は、尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a] の尿中排泄率 (53.0%) に比べて低かったことから、胆汁中に排泄された放射能の一部は消化管から再吸収された後に尿中に排泄されると考えられた。（参照 3、11）

表 4 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

試料	雄
尿	35.4
糞	13.9
胆汁	39.0
ケージ洗浄液	1.70
総排泄率	90.0
組織内残留*	6.76
消化管	5.62
カーカス	1.13
総回収率	96.7

*：消化管は除く

(2) ラット②

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に [phe-¹⁴C] シプロジニルを低用量又は高用量で単回経口投与し体内運命試験（吸収及び分布）が実施された。

①吸収

投与 48 時間後まで経時的に血液が採取され血中濃度推移について検討された。各投与群における血中放射能の薬物動態学的パラメータは表 5 に示されてい

る。(参照 3、11)

表 5 血中薬物動態学的パラメータ

投与量	0.5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
C _{max} (µg/g)	0.082	0.467	8.96	3.49
T _{max} (hr)	0.5	1	12	8
T _{1/2} (hr)	0.5	1	7	28
AUC ₀₋₄₈ (hr·µg/g)	0.6	5.9	147	108

②分布

投与 72 時間後まで経時的に組織内の残留放射能が測定され、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

T_{max} 付近の組織中放射能濃度は雌雄とも腎臓、肝臓、肺、甲状腺及び脂肪で高い分布が認められた。(参照 3、11)

表 6 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T _{max} ¹⁾	最終採取時間 ²⁾
0.5 mg/kg 体重	雄	甲状腺(1.98)、肺(0.940)、肝臓(0.665)、腎臓(0.440)、脂肪(腹部)(0.208)、カーカス(0.107)、血液(0.104)	カーカス(0.106)、血液(0.0781)
	雌	腎臓(0.477)、肝臓(0.377)、甲状腺(0.171)、肺(0.163)、脂肪(腹部)(0.102)、カーカス(0.0870)、卵巣(0.0714)、血液(0.0649)	肝臓(0.0415)、腎臓(0.0177)、カーカス(0.0074)、血液(0.0043)
100 mg/kg 体重	雄	肝臓(24.7)、腎臓(19.3)、脂肪(腹部)(12.8)、甲状腺(11.1)、カーカス(6.04)、血液(5.15)	肝臓(7.71)、甲状腺(3.05)、腎臓(2.45)、脂肪(腹部)(2.07)、カーカス(1.58)、血液(1.09)
	雌	脂肪(腹部)(51.0)、肝臓(35.5)、腎臓(33.2)、卵巣(9.68)、甲状腺(8.60)、カーカス(7.74)、肺(7.03)、血液(5.31)	肝臓(4.15)、腎臓(1.90)、甲状腺(1.68)、血液(0.750)

1) : T_{max} は表 5 に一致している

2) : 最終採取時間は、低用量の雌雄が 24 及び 40 時間後、高用量の雌雄が 30 及び 72 時間後

(3) ラット③

SD ラット (一群雄 3 匹) に [pyr-¹⁴C] シプロジニルを高用量で単回経口投与し肝臓、腎臓及び尿中の代謝物同定・定量試験が実施された。

投与 12 時間後の肝臓及び腎臓中並びに投与後 12 時間の尿中の代謝物は表 7 に示されている。(参照 3、11)

表 7 肝臓、腎臓及び尿中の代謝物

試料	残留放射能濃度		シプロジニル	代謝物	未同定画分	非抽出画分
	mg/kg	% TAR	%TRR	%TRR	%TRR	%TRR
肝臓	10.7	0.53	2.9	[R](18.6)、[I-4](7.3)、[C-2](6.4)、[E](5.9)、[I-2](5.7)、[E-2](5.1)、[B-2](3.5)、[J](3.0)、[E-3](2.7)、[S](2.6)、[C-3](2.1)、[D-2](0.3)	11.6*	22.3
腎臓	6.2	0.05	1.0	[I-2](21.5)、[I-3](14.5)、[I-4](14.3)、[C-2](8.2)、[E-2](6.3)、[N-2](6.0)、[J](5.1)、[C-3](3.4)、[E-3](2.7)、[E](2.0)、[S](0.9)、[K-3](0.8)、[D-2](0.4)	—	12.8
尿	—	17.0	ND	[I-2](30.4)、[I-4](20.5)、[N-2](9.4)、[B-2](9.0)、[C-2](7.5)、[I-3](6.1)、[E-2](4.6)、[E-3](2.8)、[J](1.6)、[C-3](1.4)、[K-3](1.4)	5.4	—

—：測定せず

ND：検出されず

*：極性画分

代謝物同定・定量試験 [1. (1)③及び 1. (3)] より、ラット体内における代謝反応は、①フェニル環の 4 位若しくは 3 位、ピリミジン環の 5 位又はメチル基の水酸化による代謝物[B]、[C]、[D]、[E]、[I]、[J]、[K]及び[N]の生成とそれに続く硫酸及びグルクロン酸抱合体の生成、②ピリミジン環の開裂による[R]の生成、③フェニル環の脱離した[S]の生成であると考えられた。性別、投与量、投与回数又は投与された標識体の違いによる代謝様式に差は認められなかった。

(4) 畜産動物 (ヤギ)

①ヤギ a

泌乳期ヤギ (品種不明、一群雌 2 匹) に[phe-¹⁴C]シプロジニル若しくは[pyr-¹⁴C]シプロジニルを 0.2 若しくは 0.19 mg/kg 体重 (飼料中濃度 8.0 又は 8.9 ppm に相当。以下 [1. (4)①] において「低用量」という。) 又は 9.9 若しくは 9.8 mg/kg 体重 (飼料中濃度 267 又は 286 ppm に相当。以下 [1. (4)①] において「高用量」という。) で 4 日間反復カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。

低用量群における放射能の分布は、肝及び腎臓で 0.17~0.28 mg/kg 及び 0.22~0.23 mg/kg と高く、筋肉及び脂肪では 0.006~0.060 mg/kg であった。未変化のシプロジニルは肝臓のみに 0.003~0.016 mg/kg (1.7~5.8%TRR) 認められた。腎臓では主要代謝物として[E]が 0.038~0.041 mg/kg、肝臓、腎臓及び乳汁中では他に [E-2]、[E-3]、[C-2]及び[S]が 0.001~0.013 mg/kg 認められた。

低用量及び高用量群における最終投与後 6 時間の放射能の回収率は 74~

88%TAR であり、低用量群では尿中に 27~39%TAR、糞中に 19~29%TAR、乳汁中に 0.13~0.53%TAR、高用量群では尿中に 27~29%TAR、糞中に 40~47%TAR、乳汁中に 0.17~0.38%TAR 認められた。(参照 5、6)

②ヤギb

泌乳期ヤギ(品種不明、雌 2 匹)に[phe-¹⁴C]シプロジニルを 4.1 mg/kg 体重(飼料中濃度 100 ppm に相当)で 4 日間反復カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。

最終投与 6 時間後の組織中残留放射能濃度は、肝及び腎臓で 2.5 及び 2.9 mg/kg、筋肉及び脂肪で 0.052~0.076 mg/kg であった。

脂肪中には未変化のシプロジニルが 68%TRR 認められた。乳汁中には未変化のシプロジニルは認められず、57%TRR が代謝物[E]の各種抱合体であった。ヤギでは、ラットで認められた代謝物と同様な代謝物が認められた。

投与放射能は最終投与後 6 時間で排泄物中に 74.3%TAR、胃及び消化管中に 21.5%TAR が回収された。(参照 5、6)

(5) 畜産動物(ニワトリ)

白色レグホン種産卵期ニワトリ(一群雌 2 匹)に[phe-¹⁴C]シプロジニル若しくは[pyr-¹⁴C]シプロジニルを 0.4 mg/kg 体重(飼料中濃度 4.7 又は 4.5 ppm に相当。以下 [1. (5)] において「低用量」という。)、18.9 mg/kg 体重又は 19.2 mg/kg 体重(飼料中濃度 215 又は 226 ppm に相当。以下 [1. (5)] において「高用量」という。)で 4 日間反復カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。

最終投与 78 時間後の組織中残留放射能濃度は、肝及び腎臓で高く、低用量群では 0.041~0.12 mg/kg、高用量群では 2.4~5.6 mg/kg であり、筋肉、皮膚、脂肪及び卵中の残留放射能は、肝及び腎臓より低かった。

肝臓中に親化合物は検出されず、代謝物[E]の抱合体である[E-2]及び[E-3]が 0.005~0.010 mg/kg 認められた。腎臓では親化合物が 0.001mg/kg、[S]、[E-2]及び[E-3]が 0.001~0.009 mg/kg 認められた。

排泄は速く、投与放射能は投与後 24 時間で排泄物中に 98%TAR が回収された。(参照 5、6)

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦①

小麦(品種: Besso)の 6~8 葉期(播種 47 日後)又は出穂期(播種 69 日後)に[pyr-¹⁴C]シプロジニルを合計 2 回(1 回目: 750 g ai/ha、2 回目: 500 g ai/ha)を茎葉に散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

採取試料、採取時期、各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 8 に示されて

いる。

乳熟期及び成熟期（2回目処理 19日及び 41日後）の各植物部位の抽出性放射能は、58.6～76.2%TRR 及び 49.2～60.6%TRR であった。

乳熟期及び成熟期（2回目処理 19日及び 41日後）のわら、もみ殻及び子実中の抽出液中の代謝物画分は TLC で分析した。また、水溶性の代謝物画分については、セルラーゼ処理や酸加水分解で遊離した代謝物の分析も併せて行った。代謝物[B]、[E]、[G]、[M]、[Q]、[S]及び[T]並びに [B]、[C]、[E]及び[G]の配糖体が認められたが、10%TRR を超える成分は検出されなかった。各試料採取と同じ時期に採取された土壤中の残留放射能中には主に未変化のシプロジニル及び代謝物[S]が認められた。（参照 3、5、6、11）

表 8 採取試料、採取時期、各試料中の総残留放射能及び代謝物

採取時期		試料部位	総残留放射能濃度 (mg/kg)	抽出性放射能 (%TRR)			非抽出性放射能 (%TRR)
				シプロジニル	代謝物	未分離画分	
1回目	1時間後	茎葉	11.9	94.3	ND	1.3	0.8
	2時間後	茎葉	7.55	70.2	ND	9.6	10.1
2回目	2時間後	穂	3.97	/	/	/	1.6
		19日後 (乳熟期)	茎葉	5.26	10.7	[B]及び[G](2.4)、 [S](0.6)	17.1
	41日後 (成熟期)	もみ殻	4.60	9.4	[S]、[B]及び[G](3)	15.6	37.6
		子実	0.097	/	/	/	24.4
	41日後 (成熟期)	麦わら	14.9	4.3	[B]及び[G](3.9)、 [S](1.2)	12.5	45.2
		もみ殻	6.85	5.4	[B]及び[G](3.5)、 [S](1.0)	13.8	48.9
子実		0.107	16.7	[S](0.4)	18.9	45.3	

ND：検出されず

/：分析されず

(2) 小麦②

小麦（品種：Besso）を温室内及び圃場で栽培し、温室内では 5～6 葉期に 750 g ai/ha の用量で、圃場では 6～8 葉期（播種 47 日後）に 750 g ai/ha 及び出穂期（播種 69 日後）に 500 g ai/ha の用量で合計 2 回 [phe-¹⁴C]シプロジニルを茎葉に散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

温室内で栽培された小麦の茎葉及び麦わら中の残留放射能濃度は 2.35～11.4 mg/kg で、51.1～97.5%TRR は植物体表面に分布した。穂における残留放射能濃度 0.059 mg/kg であり、75.4%TRR が植物体からの抽出画分に認められた。

圃場における採取試料、採取時期、各試料中の総残留放射能及び代謝物は表

9に示されている。

乳熟期以前（2回目散布2時間後まで）の植物体中にはシプロジニルが77.2～91.7%TRR、乳熟期以降（2回目散布19日以後）では4.4～12.7%TRRであった。代謝物として[B]、[M]及び[Q]並びに[C]、[E]及び[G]の配糖体が検出されたが、いずれも5%TRR未満であった。各試料採取と同じ時期に採取された土壌中の残留放射能中には主に未変化のシプロジニルが検出された。（参照3、5、6、11）

表9 採取試料、採取時期、各試料中の総残留放射能及び代謝物（圃場）

採取時期		試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	抽出性放射能 (%TRR)	シプロジニル (%TRR)	代謝物 (%TRR)	非抽出性放射能 (%TRR)
1回散布	1時間後	茎葉	6.75	93.6	91.7	ND	0.4
2回散布	2時間後	麦わら	9.14	89.8	77.2	ND	6.1
		穂	4.55	107	/	/	1.8
	19日後 (乳熟期)	麦わら	4.48	62.1	12.7	[C]の配糖体(1.1)、 [Q](0.8)	35.5
		もみ殻	9.14	56.1	10.2	[Q](1.7)、[B](0.5)	35.6
		子実	0.160	55.3	/	/	34.4
	41日後 (成熟期)	麦わら	14.9	46.9	4.4	[B](3.9)、[M](3.7)、 [Q](1.2)、[B]の配糖体 (1.2)、[C]の配糖体 (0.7)、[E]/[G]の配糖 体(0.4)	47.6
		もみ殻	8.25	45.8	5.8	[Q](1.4)、[M](0.7)、 [E]/[G]の配糖体 (0.7)、[B](0.6)、[B]の 配糖体(0.4)	47.7
		子実	0.220	39.8	10.0	ND	57.8

ND：検出されず

/：分析されず

(3) トマト

トマト（品種：Roter Gnom）の苗に [pyr-¹⁴C] シプロジニル又は[phe-¹⁴C]シプロジニルを1回目が播種 10.5 週後に 1,130 g ai/ha、2回目が1回目処理 28 日後に 1,130 g ai/ha の用量で茎葉に散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

採取試料、採取時期及び各試料中の総残留放射能は表 10 に示されている。

残留放射能中の主要成分は未変化のシプロジニルであり、60.8～96.7%TRR 認められた。他に代謝物[B]及び[S]が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

[pyr-¹⁴C]シプロジニル処理区の成熟期（2回目散布 14 日後）の茎葉部及び果実については、抽出性放射能の加水分解後の代謝物分析も実施され、代謝物[B]、[C]及び[E]の配糖体が認められた。

トマトにおけるシプロジニルの主要代謝経路は、ピリミジン環のメチル基の水酸化による[B]及び[B]の配糖体の生成と考えられた。それ以外にはフェニル環の4位の水酸化による[E]及び[E]の配糖体、ピリミジン環の5位の水酸化による[C]及び[C]の配糖体並びにフェニル環の脱離による[S]の生成が考えられた。

(参照 3、5、6、11)

表 10 採取試料、採取時期及び各試料中の総残留放射能

標識化合物	採取時期		試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	表面洗浄液 (%TRR)	抽出性放射能 (%TRR)	非抽出性放射能 (%TRR)
[pyr- ¹⁴ C]シプロジニル	1回目散布	1時間後	葉	400	67.2	32.7	0.1
			果実	20.0	87.5	12.5	ND
	2回目散布	28日後	葉	143	32.7	61.9	5.4
			果実	14.2	48.3	50.2	1.5
		14日後(成熟期)	茎葉	72.7	ND	102	6.3
			果実	5.02	19.6	80.7	3.3
[phe- ¹⁴ C]シプロジニル	1回目散布	1時間後	葉	316	70.2	29.7	0.1
			果実	19.8	73.9	26.1	ND
	2回目散布	28日後	葉	150	30.6	61.7	7.8
			果実	11.2	55.2	43.4	1.4
		14日後(成熟期)	茎葉	112	ND	93.5	6.0
			果実	6.70	19.9	78.7	4.2

ND：検出されず

/：分析されず

(4) りんご

りんご（品種：ゴールドデンデリシヤス）の約 5 年樹に、[pyr-¹⁴C]シプロジニ

ルを 75 mg ai/樹で 3 回葉面散布し、植物体内運命試験が実施された。

採取試料、採取時期及び各試料中の総残留放射能は表 11 に示されている。

成熟期の各試料中（3 回目散布 61 日後の果皮、果肉及び葉の抽出性放射能）の主要成分は未変化のシプロジニルであり、9.7～12.1%TRR 認められた。他に [B]、[E] 及び [H] の配糖体並びに [S] が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。また、果皮の抽出残渣には、未変化のシプロジニルが 1.6%TRR 検出され、¹⁴C のリグニン（16.3%TRR）、ペクチン（1.7%TRR）及びセルロース（0.2%TRR）への取り込みが認められた。

りんごにおけるシプロジニルの代謝経路は、①シプロジニルの N-配糖体[A-2] 及びオリゴ糖配糖体の生成、②フェニル環 2-位の水酸化体[H]及び[H]の配糖体の生成、③フェニル環の脱離による[S]の生成、④メチル基又はフェニル環 4-位の水酸化による[B]又は[E]の生成及びそれらの配糖体の生成、⑤リグニン、ペクチン及びセルロースへの ¹⁴C の取り込みであると考えられた。（参照 3、5、6、11）

表 11 採取試料、採取時期及び各試料中の総残留放射能

採取時期	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	表面洗浄液 (%TRR)	抽出性放射能 (%TRR)	非抽出性放射能 (%TRR)
1 回目散布 2 時間後	葉	158	92.5		
2 回目散布 1 時間後	葉	130	86.3		
3 回目散布 1 時間後	葉	139	68.7		
3 回目散布 61 日後 (成熟期)	果皮	3.46		45.7	46.4
	果肉	0.173		84.3	11.0
	全果実	0.798	2.7	54.0	38.9
	葉	49.3		72.6	22.6

/: 分析されず

(5) ばれいしょ

ばれいしょ（品種： Bintje）を植え付けたポットに [pyr-¹⁴C] シプロジニル又は [phe-¹⁴C] シプロジニルを 1 回当たり 560 g ai/ha の用量で植えつけ 45 日後、1 回目処理 9 日後及び 2 回目処理 20 日後の合計 3 回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

採取試料、採取時期、各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 12 に示されている。

成熟期（3 回目散布 14 日後）の茎葉では、未変化のシプロジニルが主要残留成分で 42.3～48.0%TRR 認められた。塊茎（皮及び皮以外）では未変化のシプロジニルは検出されず、単独で 10%TRR を超えた代謝物は [pyr-¹⁴C] シプロジ

ニル処理区で認められた代謝物[O]の 10.9%TRR であった。

成熟期の塊茎の非抽出性放射能はアルカリ及び酸加水分解処理により、タンパク画分に 0.8~11.3%TRR 及びデンプン画分に 5.3~26.5%TRR 認められた。

ばれいしょにおけるシプロジニルの代謝経路は、①ピリミジン環 5-位の水酸化体[C]及び配糖体の生成、②[C]のピリミジン環が開環した[Q]の生成、③[C]のシクロプロピル環の開環/水酸化による[O]及び[P]の生成並びにそれらの配糖体の生成、④ピリミジン環メチル基の水酸化による[B] 及び配糖体の生成、⑤フェニル環の 4-位又は 3-位の水酸化による [E]及び[G]が生成であると考えられた。(参照 3、5、6、11)

表 12 採取試料、採取時期、各試料中の総残留放射能及び代謝物

標識化合物	採取時期	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	抽出性放射能 (%TRR)	シプロジニル (%TRR)	代謝物 (%TRR)	非抽出性放射能 (%TRR)
[pyr- ¹⁴ C]シプロジニル	1回目散布 1時間後	葉	27.2	95.5	92.3	ND	0.2
	3回目散布 1時間後	葉	64.6	108	83.6	[B]/[C]の配糖体 ¹⁾ (11.7)、[Q](3.4)、[E]、 [G] 及び[B] ²⁾ (3.1)	4.0
		(全体) 塊茎	0.045	81.0	2.8 ²⁾	[O] ²⁾ (35.9)、[P]/[O]の 配糖体 ²⁾ (24.2)、 [Q](5.5)、[P] (2.9)	27.4
	3回目散布 14日間後 (成熟期)	茎葉	25.9	90.7	42.3	[C]の配糖体(7.3)、[B]の 配糖体(5.7)、[B](2.4)、 [Q](2.1)、[E](1.5)、 [O](1.4)	9.8
		塊茎(皮)	0.093	59.1	ND	[Q](7.8)、[O](5.2)、[O] の配糖体(3.4)、[P]の配 糖体(2.4)、[P](1.2)	31.2
		(皮以外) 塊茎	0.065	71.1	ND	[O](10.9)、[Q](6.4)、[P] の配糖体(2.6)、[O]の配 糖体(1.9)、[P](1.9)	32.9
[phe- ¹⁴ C]シプロジニル	1回目散布 1時間後	葉	23.8	106	103	ND	0.2

3回目 散布 1時間後	葉	26.2	98.7	67.1	[B]/[C]の配糖体 ¹⁾ (15.7)、[Q](3.5)、[B] ²⁾ (3.3)、[E]/[G] ¹⁾ (2.0)、 [P]/[O]の配糖体 ²⁾ (1.4)	4.1
	(全体 塊茎)	0.057	61.7	20.1	[O] ²⁾ (20.4)、[B]/[C] の配糖体及び[Q] ¹⁾ (6.7) [P]/[O]の配糖体 ¹⁾ (3.2)	46.3
3回目 散布 14日間 後 (成熟期)	茎葉	24.7	97.8	48.0	[C]の配糖体(9.3)、[B]の 配糖体(5.2)、[P]/[O]の 配糖体 ²⁾ (3.5)、 [Q](2.7)、[B](2.0)、 [E](1.0)	9.7
	塊茎 (皮)	0.092	45.2	ND	[O] ²⁾ (15.6)、[P]/[O]の 配糖体 ¹⁾ (4.6)、[Q](4.3)	48.2
	(皮以外 塊茎)	0.091	39.3	ND	[O](6.0)、[Q](4.3)、[P] の配糖体(3.5)、[O]の配 糖体(1.6)、[P](1.2)	56.9

1): 混合物

2): 未同定代謝物を含む

ND: 検出されず

(6) もも

もも(品種不明)の樹に、[pyr-¹⁴C] シプロジニル又は[phe-¹⁴C]シプロジニルを270又は2,700 g ai/haの用量を、収穫21日前から7日間間隔で収穫前日までに合計4回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

270 g ai/ha 処理区の残留放射能は18~25 mg/kgであり、主要残留成分はいずれも未変化のシプロジニルであった。果実中で最高0.83 mg/kg認められ、ほかに代謝物[S]、[C]、[C]の配糖体及び[E]の配糖体が最高で0.023 mg/kg認められた。(参照5、6)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的及び好氣的/嫌氣的土壌中運命試験

微砂質壤土(スイス)に[pyr-¹⁴C]シプロジニルを1.5 mg/kg 乾土の用量で土壌混和处理し、土壌水分を圃場容水量の75%に調整し、好氣的又は好氣的/嫌氣的条件(好氣的条件で16日間のプレインキュベーション後、窒素置換)、暗条件下、20±2°Cで、それぞれ最長366日及び120日間インキュベートする土壌中運命試験が実施された。なお、好氣的条件下では非滅菌区及び滅菌区の両処理区で実施された。

好氣的条件下では¹⁴CO₂への分解は経時的に増加し、90日後に10.8% TAR

認められたのに対し、好氣的/嫌氣的条件下では 1.56%TAR であった。

各採取時期における土壤抽出液中の未変化のシプロジニル及び分解物の残留放射能は表 13 に示されているが、90 日後では、好氣的及び好氣的/嫌氣的条件、それぞれ 11.2%TAR 及び 54.3%TAR であった。

滅菌土壤を用いた好氣的条件下では、90 日後に未変化のシプロジニルは 86.3%TAR 存在し、 $^{14}\text{CO}_2$ の生成は僅かで 0.02%TAR であったことから、シプロジニルの土壤中での分解には微生物が関与していると考えられた。

非滅菌土壤を用いた好氣的土壤中でのシプロジニルの推定半減期は、約 21.4 日であった。(参照 3、11)

表 13 土壤抽出液中のシプロジニル及び分解物の残留放射能 (%TAR)

培養条件	処理後 日数 (日) *	シプロ ジニル	分解物				
			[S]	[T]	[T-2]	未同定	
好氣的	非滅菌	0	99.3	0	0	0	0.90
		3	83.7	0.72	1.05	0	2.90
		6	77.1	1.64	0	0	1.08
		10	72.3	2.91	0.65	0	1.36
		14	62.3	3.61	0.64	0	1.34
		21	51.8	5.65	1.68	0.37	1.44
		30	39.6	6.45	1.69	0	3.59
		62	20.3	4.11	2.03	0	2.14
		90	11.2	3.80	2.79	0	2.21
		181	6.23	1.85	1.87	0.55	1.59
	366	4.22	0.75	1.30	0.30	1.27	
	滅菌	0	99.7	—	—	—	2.91
		30	97.5	—	—	—	0
		62	97.5	—	—	—	0
90		86.3	—	—	—	0	
好氣的/嫌氣的	16	58.9	4.00	1.00	—	1.40	
	62	54.6	2.86	1.33	—	2.36	
	90	54.3	2.91	1.36	—	1.77	
	120	48.4	3.24	1.46	—	1.76	

注) 土壤抽出液にソックスレー抽出画分は含まず

* : [pyr- ^{14}C] シプロジニル処理後日数

— : 検出されず

(2) 好氣的土壤中運命試験①

微砂質壤土及び壤質砂土 (いずれもスイス) に [pyr- ^{14}C] シプロジニル又は [phe- ^{14}C] シプロジニルを 1.5~3.1 mg/kg 乾土の用量で土壤処理し、暗条件下、約 20°C でインキュベーションする好氣的土壤中運命試験が実施された。

処理区及び試験条件は表 14 に示されている。

シプロジニルの推定半減期は微砂質壤土で 19.0 日、[phe- ^{14}C] シプロジニル処

理区の壤質砂土で 23.7 日及び[pyr-¹⁴C] シプロジニル処理区の壤質砂土 41.7 日であった。

[pyr-¹⁴C] シプロジニル処理区の壤質砂土では、フェニルアミンが解離してフェニル環が離脱した分解物[S]、[S]が水酸化された[T]及びその二量体[T-2]が認められ、好氣的及び好氣的/嫌氣的土壤中運命試験 [3. (1)]の結果と同様に微生物による酵素的分解によると考えられた。[phe-¹⁴C]シプロジニル処理区の微砂質壤土及び壤質砂土では、フェニルアミンが解離した後、フェノール又はアニリン誘導体が生成すると考えられたが、抽出画分中には検出されなかったため、これらは土壤中の未抽出残渣に取り込まれると推測された。(参照 3、11)

表 14 処理区及び試験条件

処理区		試験条件			
土性	標識化合物	処理量 (mg/kg)	土壌水分 (%) *	温度 (°C)	インキュベーション期間 (日)
微砂質壤土	[phe- ¹⁴ C] シプロジニル	1.5	75	19.5	363
壤質砂土	[pyr- ¹⁴ C] シプロジニル	3.0	約 61	20±2	180
壤質砂土	[phe- ¹⁴ C] シプロジニル	3.1	約 67	平均 19.5	154

* : 圃場容水量に対する割合

(3) 好氣的土壤中運命試験②

微砂質壤土 (スイス) に [phe-¹⁴C]シプロジニルを 1.0 又は 0.1 mg/kg 乾土の用量で土壌処理し、暗条件下で 110 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

各試験群の試験条件及び推定半減期は表 15 に示されている。

土壌中の微生物バイオマスは、インキュベーション開始前は 62.0 mg/100 g 土壌、インキュベーション終了後 (110 日後) は 54.0~60.5 mg/100 g 土壌であった。シプロジニルの土壌中での分解は培養温度及び土壌水分が高く、処理濃度が低いほど速いことが示された。

土壌抽出液中には未変化のシプロジニル及び未同定の分解物が数種認められた。(参照 3、11)

表 15 各試験群の試験条件及び推定半減期

試験群	試験条件			推定半減期 (日)
	処理量 (mg/kg)	土壌水分 (%) *	温度 (°C)	
1	1.0	60	20	24.2
2	1.0	30	20	50.7
3	1.0	60	10	79.8
4	0.1	60	20	13.0

* : 圃場容水量に対する割合

(4) 土壤吸着性試験

シプロジニルを用いて、5種類の土壌〔砂質埴壤土（福島及び岡山）、微砂質壤土（茨城）、砂壤土（愛知）、埴壤土（和歌山）及び壤質砂土（宮崎）〕における土壤吸着試験が実施された。

結果は表 16 に示されている。（参照 3、11）

表 16 シプロジニルの土壤吸着試験概要

土性	砂質埴壤土		微砂質壤土	砂壤土	埴壤土	壤質砂土
採取場所	福島	岡山	茨城	愛知	和歌山	宮崎
$K_{F^{ads}}$	24.3	43.0	44.0	21.4	24.1	9.22
$K_{F^{ads}OC}$	2,540	6,230	1,050	1,930	1,810	591

$K_{F^{ads}}$: Freundlich の吸着係数

$K_{F^{ads}OC}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①（緩衝液）

pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に[pyr-¹⁴C] シプロジニルを約 1 mg/L 添加し、25°Cで最長 32 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液中においてもシプロジニルはほとんど分解されず、32 日後の残留量は 93.9%TAR (pH 5)、97.6%TAR (pH 7) 及び 98.0%TAR (pH 9) であった。

シプロジニルの推定半減期は、pH 5 で 401 日、pH 7 で 1,380 日及び pH 9 で 2,070 日であった。（参照 3、11）

(2) 加水分解試験②（緩衝液）

pH 4（フタル酸緩衝液）、pH 7（トリス緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に[phe-¹⁴C]シプロジニルを約 2 mg/L 添加し、50°Cで最長 5 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液中においてもシプロジニルはほとんど分解されず、5 日後の残留量は 99.3%TAR (pH 4)、98.5%TAR (pH 7) 及び 96.0%TAR (pH 9) であり、シプロジニルの推定半減期は、1 年以上であると考えられた。（参照 3、11）

(3) 水中光分解試験①（緩衝液）

pH 7.27 の滅菌緩衝液（リン酸）に[pyr-¹⁴C] シプロジニルを 4.7 mg/L 添加し、25°Cで最長 22 日間キセノン光（3.18 W/m²、波長 300～400 nm）を照射し、水中光分解試験が実施された。

推定半減期は 17.6 日（北緯 35 度、春の太陽換算で 7.2 日）であった。（参照 3、11）

(4) 水中光分解試験②（緩衝液及び蒸留水）

蒸留水又は pH 7.31 の滅菌緩衝液（リン酸）に [phe-¹⁴C] シプロジニルを約 1.03～5.44 mg/L 添加し、25℃で最長 807 時間キセノン光（3.01～8.13 W/m²、波長 300～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

推定半減期は表 17 に示されている。

アセトン又は光分解物質を添加して実施された試験で得られた推定半減期は、緩衝液中及び蒸留水中で 0.16 及び 6.59 日（いずれも太陽光換算）であった。

（参照 3、11）

表 17 シプロジニルの推定半減期（日）

試験水	[phe- ¹⁴ C]シプロジニル	
	緩衝液	蒸留水
キセノン光	8.68～80.1	13.9～49.2
太陽光換算*	3.36～31.0	14.5～46.0

*：北緯 35 度、春の太陽換算値

(5) 水中光分解試験③（自然水）

pH 8.94 の自然水（米国）に [pyr-¹⁴C] シプロジニル及び [phe-¹⁴C] シプロジニルの 1：1 アセトニトリル溶液を 926 µg/L 添加（共溶媒：アセトニトリル 1%）し、25.0℃で最長 30 日間キセノン光（4.15 W/m²、波長 300～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

シプロジニルの推定半減期は 12.1 日、北緯 35 度、春の太陽換算値では、3.2 日であった。

照射区では、約 15% TAR が ¹⁴CO₂ へ分解されたが、暗所対照区では ¹⁴CO₂ の発生は認められなかった。照射区で認められた主要分解物は、[Q]、[S]、[T]、[V] 及び [U] であった。

シプロジニルの水中での主要分解経路は、①ピリミジン環メチル基がアルデヒド基、さらにカルボキシ基に酸化された [U] 及び [V] の生成、②フェニルアミンの解離によりフェニル環の離脱した [S] の生成とその水酸化による [T] の生成、③ピリミジン環の開裂による [Q] の生成であると考えられた。（参照 3、11）

5. 土壌残留試験

洪積壤土（福島）及び火山灰軽埴土（茨城）を用いて、シプロジニルを分析対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

結果は表 18 に示されている（参照 3、11）

表 18 土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期 (日)
				シプロジニル
容器内試験	畑地	3 mg/kg ¹⁾	洪積壤土	約 150
			火山灰軽埴土	約 62
圃場試験	畑地	3,290 g ai/ha ²⁾ (4 回散布)	洪積壤土	約 22
			火山灰軽埴土	約 24

1)純品、2)顆粒水和剤

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

小麦等を用いてシプロジニル及び代謝物[B]を分析対象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。シプロジニルの最大残留値は散布 7 日後に収穫された温州みかんの果皮で認められた 6.57 mg/kg であった。代謝物[B]は散布 14 日後のりんごの果実で最大で 0.04 mg/kg 認められた。

海外において、高麗人参（生人参及び乾燥人参）、いちご等を用い、シプロジニル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 4 に示されている。シプロジニルの最高値は、収穫当日処理したラズベリーの 6.19 mg/kg であった。（参照 3、9、10、11）

(2) 魚介類における最大推定残留値

シプロジニルの公共用水域における環境中予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

シプロジニルの水産 PEC は 0.055 µg/L、BCF は 81（試験魚種：ブルーギル）、魚介類における最大推定残留値は 0.022 mg/kg であった。（参照 3、8、11）

7. 一般薬理試験

シプロジニルを用い、ラット、マウス及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 19 に示されている。（参照 3、11）

表 19 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大	最小	結果の概要	
				無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)		
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3	0、150、 500、1,500、 5,000 (経口)	500	1,500	5,000 mg/kg 体重で反応性の軽度な低下、体姿勢及び四肢の位置の軽度な異常並びに立毛、1,500 mg/kg 体

							重以上で自発運動の軽度な低下、瞳孔の軽度な散大及び眼瞼裂の軽度な狭小
	睡眠 (ヘキソバル ビタール)	ICR マウス	雄 8	0、500、 1,500、 5,000 (経口)	500	1,500	1,500 mg/kg 体重以上で睡眠延長 (有意差あり)
	痙攣誘発 (電撃痙攣)	ICR マウス	雄 10	0、500、 1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	体温	Wistar ラット	雄 6	0、500、 1,500、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
循環器系	血圧及び 心拍数	Wistar ラット	雄 6	0、500、 1,500、5,000 (経口)	1,500	5,000	5,000 mg/kg 体重で心拍数減少 (有意差あり)
自律神経系	摘出回腸 平滑筋	Hartley モルモ ット	雄 4	0、0.1、1、 10 μ M (<i>in vitro</i>)	1	10	アセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮抑制
消化器系	腸管輸送能	ICR マウス	雄 8	0、500、 1,500、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
骨格筋	懸垂動作	ICR マウス	雄 8	0、500、 1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
血液	凝固系	Wistar ラット	雄 6	0、500、 1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	溶血性	Wistar ラット	雄 6	0、500、 1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

・経口投与の投与液は 0.5%トラガント水溶液が用いられた。摘出回腸を用いた試験では検体はエタノールに溶解させた。

—：最小作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

シプロジニル (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 20 に示されている。(参照 3、4、11)

表 20 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	SD ラット 雌雄各 5 匹	2,970	2,500	水様便/軟便、流涎、円背、呼吸困難、活動低下、顔面に赤色物付着、泌尿生殖器に暗色/黄色物付着、腹部に黄色物付着、瘦身、流涙、よろめき歩行、正向反射・把握反射欠如、散瞳、へばり、鼻に透明の分泌物、弛緩状態、無便、肛門部に暗色物付着及び泌尿生殖器/腹部の脱毛 死亡例あり（性別及び例数不明、口部、鼻部又は肛門周囲に分泌物）
経口 ^b	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌雄で立毛、円背及び呼吸困難、雄で自発運動低下 死亡例なし
経口 ^c	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	円背、昏睡、呼吸数減少、呼吸困難、眼瞼下垂及び運動失調 5,000 mg/kg 体重の雌で死亡例（例数不明、肺に出血、肝臓及び腎臓の暗色化）
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背、横臥及び呼吸困難 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³)		立毛及び呼吸困難 死亡例なし
		>1,200	>1,200	

a：溶媒はコーン油が用いられた。

b：溶媒は 0.5%CMC/0.1%ポリソルベート 80 水溶液が用いられた。

c：溶媒はピーナツ油が用いられた。

ラットを用いた代謝物[B] [E] [G] [Q] [S]及び[T]の急性経口毒性試験が実施された。結果は表 21 に示されている。（参照 3、4、11）

表 21 急性経口毒性試験概要（代謝物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
[B]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背及び呼吸困難、雌で自発運動の低下 死亡例なし
[E]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背及び呼吸困難、全例で自発運動の低下 死亡例なし
[G]	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
[H]	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	円背、腹臥位、呼吸困難、自発運動の低下 2,000 mg/kg 投与群の雌で死亡例あり

[Q]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背、眼球突出及び呼吸困難、全例で自発運動低下、2,000 mg/kg 投与群の雌 1 例で振戦及び失調性歩行 2,000 mg/kg 投与群の雌で死亡例あり
[S]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背及び呼吸困難、全例で自発運動低下及び色素涙 雄 1 例で死亡
[T]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛及び円背 死亡例なし

注) 溶媒は[T]以外で 0.5%CMC/0.1%ポリソルベート 80 水溶液、[T]で蒸留水が用いられた。

(2) 急性神経毒性試験

①急性神経毒性試験

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、200、600 及び 2,000 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

2,000 mg/kg 体重投与群の雄で自発運動量低下が、雌で活動性低下が、600 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で直腸温低下が、雌で死亡 (1 例) 及び自発運動量低下が、200 mg/kg 体重以上投与群の雌で円背が認められた。病理組織学的検査において検体投与の影響は認められなかった。

600 mg/kg 体重以上投与群の雄で直腸温低下が、200 mg/kg 体重以上投与群の雌で円背が認められたことから、無毒性量は雄で 200 mg/kg 体重、雌で 200 mg/kg 体重未満であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。(参照 3、4、11)

②急性神経毒性試験 (確認試験)

急性神経毒性試験 (ラット) [8. (2) ①] において最低用量 200 mg/kg 体重投与群の雄で一時的な体温の低値が、雌で円背が認められたので、低用量での影響を検討するため、SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、20、60 及び 200 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験 (確認試験) が実施された。

200 mg/kg 体重投与群の雄で投与 8 日後に直腸温の低下が認められたが、偶発的で毒性学的意義はないと考えられた。

本試験ではいずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 200 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。(参照 3、4、11)

9. 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。眼粘膜及び皮膚に対

する刺激性は認められなかった。

Pirbright White モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が二度実施され、軽度及び中等度の感作性が認められた。（参照 3、6、11）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた、混餌（原体：0、50、300、2,000、及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	300 ppm	2,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.14	19.0	134	810
	雌	3.24	19.3	137	803

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群の雌で肝細胞肥大（門脈周囲）等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm（3.14 mg/kg 体重/日）、雌で 300 ppm（19.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、4、6、7、11）

表 23 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
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量及び飲水量減少 ・Hb 及び Ht 低下、WBC、桿状好中球比及び PLT 増加 ・GGT 及び Alb 増加 ・肝比重量³及び対脳重量比⁴増加 ・腎比重量増加³ ・肝細胞質内好酸性封入体様物 ・腎石灰化 ・副腎皮質脂肪滴増加² 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量及び飲水量減少 ・PT 延長、WBC 及びリンパ球比増加 ・ALP 及び GGT 増加 ・副腎絶対重量及び対脳重量比低下 ・肝細胞単細胞壊死 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・腎臓の慢性炎症 ・下垂体の細胞肥大²
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Chol、PL、ALP、TP 及び Glob 増加 ・甲状腺絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 ・肝細胞単細胞壊死 ・腎臓の慢性炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞肥大（門脈周囲） ・肝比重量及び対脳重量比¹増加 ・Chol 及び PL 増加

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）

⁴ 脳重量に比した重量を対脳重量比という（以下同じ。）

300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・PT 延長 ・ALT 増加 ・肝細胞肥大（門脈周囲）[§] ・下垂体前葉の細胞（TSH 陽性細胞）肥大^{§²} ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大^{§³} 	300 ppm 以下 毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

§：有意差はないが投与の影響と判断した。

§¹：2,000 ppm 投与群のみ投与の影響と判断した。

§²：片側検定のみで有意差あり。

§³：片側検定のみで有意差あり（2,000 ppm 以上では両側検定でも有意差あり）。

（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

Tif:MAGf マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた、混餌（原体：0、500、2,000 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	73.3	257	849
	雌	103	349	1,120

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄で肝細胞単細胞壊死が、雌で肝細胞グリコーゲン減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：73.3 mg/kg 体重/日、雌：103 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、4、7、11）

表 25 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
6,000 ppm	・肝絶対重量、比重量及び対脳重量比増加	
2,000 ppm 以上	・肝細胞単細胞壊死 [§]	・肝細胞グリコーゲン減少 ・脾絶対及び比重量増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差はないが投与の影響と判断した。

（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,500、7,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,500 ppm	7,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.07	45.9	210	560
	雌	6.79	52.8	232	581

20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量低下、同群の雌の全例で投与開始から 3 日後まで嘔吐が認められた。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 7,000 ppm（雄：210 mg/kg 体重/日、雌：232 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、4、7、11）

（4）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた、混餌（原体：0、80、800 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	800 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.81	54.5	601
	雌	6.34	58.7	631

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、8,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm（雄：54.5 mg/kg 体重/日、雌：58.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 3、4、7、11）

表 28 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下（一過性） ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大[§] ・ 腎臓の慢性炎症[§] ・ 腎尿細管円柱増加[§] ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下（一過性） ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 腎臓の慢性炎症[§] ・ 腎尿細管円柱増加[§] ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[§]
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：有意差はないが投与の影響と判断した。