

であり、他に E が検出された。

シエノピラフェンのラット体内における代謝経路として①エステル加水分解 (C の生成)、②ベンゼン環 *tert* ブチル基の水酸化 (E の生成)、ピラゾール環 3 位メチル基の水酸化 (F の生成)、*tert* ブチル基とメチル基の両方の水酸化 (G の生成)、③両環架橋の開裂 (O、P、R 及び T の生成)、④グルクロン酸抱合化 (U 及び V の生成) が考えられた。(参照 2)

表 5 肝臓及び血漿中代謝物 (肝臓又は血漿中放射能に対する割合、%TRR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	シエノ ピラフェン	代謝物 (T _{max} 付近)
[pyr- ¹⁴ C] シエノ ピラフェン	10	雄	肝臓	—	R(72.1)、E(8.7)、C(8.4)、T(4.3)、F(0.5)、 G(0.5)、未知代謝物(4.3)
			血漿	—	C(61.3)、E(11.9)、F(3.7)、G(1.4)、R(1.4)、 未知代謝物(5.4)
		雌	肝臓	—	R(55.6)、C(17.5)、E(14.7)、T(1.9)、F(0.7)、 未知代謝物(9.0)
			血漿	—	C(74.4)、E(6.5)
	1,000	雄	肝臓	—	R(49.4)、C(17.5)、E(9.8)、T(2.4)、未知代 謝物(18.1)
			血漿	—	C(79.8)、E(7.1)
		雌	肝臓	—	C(54.9)、E(23.1)、R(16.6)、T(2.4)、F(1.5)、 未知代謝物(1.9)
			血漿	—	C(82.6)、E(5.6)

1) 低用量群では、雄で投与 2 時間後、雌で投与 4 時間後、高用量群では、雄で投与 4 時間後、雌で投与 6 時間後。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄 (低用量)

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-¹⁴C]シエノピラフェン又は [ben-¹⁴C]シエノピラフェンを低用量で単回強制経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 24、48 及び 120 時間 (試験終了時) の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

尿及び糞中放射能の大部分は投与後 48 時間に排泄され、主要排泄経路は糞中であつた。標識位置及び性別による差は認められなかつた。

表 6 尿及び糞中排泄率・(投与量に対する割合、%TAR)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]シエノピラフェン				[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	2.6	63.5	4.3	60.8	4.0	81.1	3.5	80.4
投与後 48 時間	3.1	89.4	5.0	86.4	4.3	93.3	4.2	94.1
投与後 120 時間	3.2	92.1	5.1	89.6	4.5	93.8	4.4	94.8

また、投与 120 時間後の組織分布は表 7 に示されている。総残留放射能は 0.02~0.11%TAR 以下と低く、表に示した組織以外では定量限界未満であった。(参照 2)

表 7 主要組織の残留放射能濃度 (投与 120 時間後、 $\mu\text{g/g}$)

[pyr- ¹⁴ C] シエノピラフェン	雄	消化管(0.011)、脂肪(0.010)、心臓(0.006)、肝臓(0.005)、腎臓(0.002)
	雌	脂肪(0.013)、肝臓(0.012)、消化管(0.011)
[ben- ¹⁴ C] シエノピラフェン	雄	肝臓(0.031)、骨(0.027)、皮膚(0.014)、脂肪(0.011)、腎臓(0.009)、消化管(0.005)、血球(0.005)、全血(0.002)
	雌	血球(0.149)、全血(0.055)、肝臓(0.047)、皮膚(0.023)、脂肪(0.013)、腎臓(0.011)、消化管(0.008)、膵臓(0.004)

注) 消化管は内容物を含む。

b. 尿及び糞中排泄 (高用量)

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-¹⁴C]シエノピラフェン又は [ben-¹⁴C]シエノピラフェンを高用量で単回強制経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 24、48 及び 120 時間 (試験終了時) の尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

尿及び糞中放射能の大部分は投与後 48 時間に排泄され、主要排泄経路は糞中であつた。標識位置及び雌雄による差は認められなかつた。

表 8 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]シエノピラフェン				[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	0.6	87.0	1.1	90.1	0.8	83.8	1.4	69.2
投与後 48 時間	0.8	96.7	1.3	98.7	1.1	97.1	2.1	91.8
投与後 120 時間	0.8	98.5	1.3	99.2	1.2	98.9	2.2	93.5

また、投与 120 時間後の組織分布は表 9 に示されている。総残留率は

0.07%TAR 以下と低く、表に示した組織以外では定量限界未満であった。(参照 2)

表 9 主要組織の残留放射能濃度 (120 時間後、 $\mu\text{g/g}$)

[pyr- ^{14}C] シエノピラフェン	雄	すべて定量限界未満
	雌	すべて定量限界未満
[ben- ^{14}C] シエノピラフェン	雄	皮膚(1.57)、肝臓(0.625)、消化管(0.308)、カーカス(0.255)
	雌	肝臓(3.18)、皮膚(2.40)、消化管(0.159)

注) 消化管は内容物を含む。

c. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr- ^{14}C] シエノピラフェンを低用量又は高用量で単回強制経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

高用量群における胆汁排泄率は雌雄ともに低用量群より低く、主に糞中に排泄された。(参照 2)

表 10 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	64.1	51.5	8.4	9.2
尿	1.8	4.7	0.6	0.9
糞	33.5	41.7	87.0	89.8

⑤ 腸肝循環

ラットにおける主要排泄経路が胆汁であったため、腸肝循環試験が実施された。胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (雄 2 匹) に [pyr- ^{14}C] シエノピラフェンを低用量で強制経口投与し、投与後 6 時間に排泄された胆汁を、胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (雄 3 匹) の十二指腸内にそれぞれ約 1 g 注入して再吸収を検討した。

投与後 24 時間の排泄率及び投与 24 時間後の残存率は表 11 に示されている。投与後 24 時間までの胆汁中に 25.2%TAR が排泄され、尿及び糞中にはそれぞれ 7.1 及び 26.4%TAR が排泄された。胆汁及び尿中排泄、肝臓及びカーカス中残存の合計より、消化管からの [pyr- ^{14}C] シエノピラフェンの再吸収率は 35.9%TAR と計算された。

表 11 投与後 24 時間の排泄率及び投与 24 時間後の残存率 (%TAR)

試料	胆汁	尿	糞	肝臓	消化管	カーカス
排泄率又は残存率	25.2	7.1	26.4	0.6	39.6	3.0

胆汁、尿及び消化管における代謝物は表 12 に示されている。再吸収後の胆汁中に検出された代謝物は E、U、G 及び V であり、シエノピラフェン投与後の胆汁とほぼ同様であった。尿中からは E、G 及び R、消化管からは C、G、R、T、U 及び V が検出された。

ラットに経口投与されたシエノピラフェンは吸収後代謝を受け、主に胆汁中に U 及び V (ともにグルクロン酸抱合体) として排泄されるが、その約 36% が消化管より再吸収された後、再び主に胆汁中に排泄された。再吸収後の胆汁中代謝物は概ねシエノピラフェン投与後の胆汁中代謝物と類似していたが、C よりも代謝が進んだと考えられる成分 (E、G 等) の比率が増加していた。(参照 3)

表 12 胆汁、尿及び消化管中における代謝物 (%TAR)

試料	胆汁		尿	消化管
	シエノピラフェン投与時	再吸収時		
代謝物	V(11.9)、U(8.9)、G(4.9)、F(1.0)	V(12.2)、G(6.8)、U(3.2)、F(0.8)	R(4.8)、G(0.8)、E(0.4)	V(15.6)、U(11.3)、R(6.2)、G(5.4)、C(0.6)、T(0.6)

注) 尿 : 3 匹の平均値、消化管 : 代表的な 1 匹の値

(2) シエノピラフェン及び代謝物 B の比較代謝試験

Wistar ラット (一群雄 2~3 匹) に [ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は [ben-¹⁴C]B を低用量で単回強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

血漿中放射能濃度推移は表 13 に示されている。

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン投与では、投与 1 時間後に C_{max} (1.3 µg/g) に達し、T_{1/2} は 3.1 時間であった。[ben-¹⁴C]B 投与では、投与 3 時間後に C_{max} (0.72 µg/g) となり、T_{1/2} は 3.4 時間であった。(参照 4)

表 13 血漿中放射能濃度推移

検体	T _{max} (時間)	C _{max} (µg/g)	T _{1/2} (時間)
[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン	1.0	1.3	3.1
[ben- ¹⁴ C]B	3.0	0.72	3.4

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (2) ④b.]における胆汁及び尿中排泄率並びに肝臓及びカーカス中放射能から算出された吸収率は、シエノピラフェンで53.2%、代謝物Bで32.9%であった。(参照4)

② 分布

投与72時間後の主要組織における残留放射能濃度は表14に示されている。両検体とも投与72時間後における各組織の放射能レベルは低く、特異的な組織残留性は認められなかった。(参照4)

表14 投与72時間後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン	[ben- ¹⁴ C]B
肝臓(0.08)、膀胱(0.06)、腎臓(0.02)、他は定量限界未満	腎臓(0.02)、他は定量限界未満

③ 代謝

投与後24時間の尿及び糞中代謝物は表15に示されている。

尿中の主要代謝物は両検体ともにEであった。糞中の主要成分は、両検体ともに親化合物(シエノピラフェン及びB)であった。糞中の主要代謝物は、[ben-¹⁴C]シエノピラフェン投与ではE(20.0% TAR)及びP(14.0% TAR)、[ben-¹⁴C]B投与ではE(12.9% TAR)であった。[ben-¹⁴C]シエノピラフェン及び[ben-¹⁴C]B投与後の糞及び尿中代謝物のプロファイルは、質的に類似していた。(参照4)

表15 投与後24時間の尿及び糞中代謝物 (%TAR)

[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン		[ben- ¹⁴ C]B	
尿	糞	尿	糞
E(1.8)、G(0.2)、F(0.1)	シエノピラフェン(24.0)、E(20.0)、P(14.0)、O(6.9)、C(6.3)、G(4.8)、F(3.3)	E(0.8)、G(0.1)	B(65.7)、E(12.9)、C(3.1)、P(1.1)、G(1.0)、O(0.3)、F(0.2)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

投与後48及び72時間の尿及び糞中排泄率は表16に示されている。

主要排泄経路はともに糞中であり、[ben-¹⁴C]シエノピラフェン投与及び[ben-¹⁴C]B投与の排泄プロファイルに大きな違いは認められなかった。(参照4)

表 16 投与後 48 及び 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

検体 試料	[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン		[ben- ¹⁴ C]B	
	尿	糞	尿	糞
投与後 48 時間	3.1	93.4	1.8	97.1
投与後 72 時間	3.2	94.6	1.9	97.7

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (雄 2 匹) における胆汁、尿及び糞中排泄率並びに体内残存率は表 17 に示されている。

[ben-¹⁴C]B 投与後 48 時間の胆汁中排泄率は、[ben-¹⁴C]シエノピラフェンに比べて低かった。主要成分は、両検体ともに胆汁中では U 及び V、糞及び消化管中ではともに親化合物 (シエノピラフェン及び B) であった。(参照 4)

表 17 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率及び体内残存率 (%TAR)

検体	胆汁	尿	糞	肝臓	消化管	カーカス
[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン	49.7	3.4	46.7	<0.1	1.7	<0.1
[ben- ¹⁴ C]B	31.0	1.9	66.5	<0.1	2.5	<0.1

⑤ まとめ

以上の結果から、ラットにおけるシエノピラフェン及び B の代謝プロファイルは、吸収率の違いはあるものの、代謝の違いは認められず、エステル結合が加水分解されて C となり、その後、水酸化反応を中心とした代謝を受けると推定された。(参照 4)

2. 植物体内運命試験

(1) みかん

みかん (品種: 青島温州) の果実及び葉に、[ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は [pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを含む 30%フロアブル製剤を水で希釈して 150 ppm 処理液 (1,050 g ai/ha に相当) としたものを 1 回塗布し、処理直後、7、14 及び 28 日後 ([pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理区は処理 28 日後のみ) に採取された果実及び葉を試料とした植物体内運命試験が実施された。なお、一部の果実及び葉については、処理時にビニール袋で被覆保護し、非処理試料とした。

処理直後及び 28 日後 (収穫期) のみかん試料中における放射能分布は表 18 に示されている。果実内の残留放射能は果皮部に残留し、果肉中からは放射能は検出されなかった。

表 18. 処理直後及び 28 日後のみかん試料中における放射能分布 (%TRR).

試料		果実			葉		
		全体 ¹⁾	表面 洗浄液	果実内	全体 ¹⁾	表面 洗浄液	葉内
[ben- ¹⁴ C] シエノピラフェン	処理直後	100 (0.289)	98.4	1.6	100 (18.3)	98.7	1.3
	処理 28 日後	100 (0.164)	61.3	38.7	100 (14.9)	76.7	23.4
[pyr- ¹⁴ C] シエノピラフェン	処理 28 日後	100 (0.394)	87.1	12.9	100 (19.1)	90.6	9.4

1) () 内は残留放射能濃度 (mg/kg)。

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン処理直後の果実中において、親化合物は 98.5%TRR を占め、処理 28 日後には 68.6%TRR に減少した。処理後 7~28 日の間に代謝物 B が最大 4.4%TRR 検出された他、D 及び I が合計 0.4~1.6%TRR 検出された。処理 28 日後の果実からは V (E の糖抱合体) 及び W (P の糖抱合体) がそれぞれ 6.9 及び 0.2%TRR 検出された。処理葉における代謝物の種類並びに親化合物及び代謝物の存在割合は、果実と類似していた。

[pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理 28 日後の果実及び葉では、親化合物がそれぞれ約 90%TRR を占め、代謝物は B、D 及び I が合計でそれぞれ 4.0 及び 4.1%TRR 検出された。

処理時に被覆された果実及び葉からは、放射能は検出されなかった。

シエノピラフェンは、光分解による異性化により B を、B の環化により D を、B の分子内転位とそれに引き続く酸化開裂により I を生成した。別の経路として、親化合物若しくは B のエステルの加水分解により C (非検出) を経て、末端が水酸化された E を生成し、E の抱合化により V を生成した。また、E の両環の架橋部分が開裂して P となり、P の抱合化により W を生成した。(参照 5)

(2) なす

人工照明付生育チャンバー内で栽培したなす (品種: Moneymaker) の植物全体に、[ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は [pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを含む 30%フロアブル製剤を水で希釈して 150 ppm としたものを、噴霧散布器を用いて散布 (散布量: 300 g ai/ha) し、散布直後、7 及び 14 日後に採取された果実及び葉を試料とした植物体内運命試験が実施された。なお、一部の果実については、散布時にビニール袋で被覆保護し、非処理試料とした。

散布直後及び 14 日後のなす試料中における放射能分布は表 19 に示されている。

表 19 散布直後及び 14 日後のなす試料中における放射能分布 (%TRR)

試料		果実			
		全体 1)	表面 洗浄液	果皮	果肉
[ben- ¹⁴ C] シエノピラフェン	散布直後	100(0.053)	94.2	2.4	3.5
	散布 14 日後	100(0.065)	75.2	16.9	8.0
[pyr- ¹⁴ C] シエノピラフェン	散布直後	100(0.050)	94.3	2.2	3.5
	散布 14 日後	100(0.085)	47.7	23.8	28.5

1) () 内は残留放射能濃度 (mg/kg)。

散布 14 日後の果実において、親化合物は [ben-¹⁴C]シエノピラフェン及び [pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理区でそれぞれ 76.4%TRR (0.050 mg/kg) 及び 52.1%TRR (0.044 mg/kg) を占めた。代謝物は B、C、D、I が最大 2%TRR 検出された。葉においても、散布 14 日後の約 70%TRR が親化合物であり、果実と同じ代謝物が検出された。

散布 7 及び 14 日後の果皮、果肉及び葉の抽出液の水溶性画分からは、約 10~20%TRR の残留放射能が検出された。これらの果皮、果肉及び葉の水溶性画分の酵素及び酸加水分解物からは、少量 (1~6%TRR) の親化合物の他、微量 (<1.5%TRR) の代謝物 B、C 及び I が検出された。親化合物及びこれらの代謝物は抱合体として存在していたのではなく、抽出成分に付着していたと考えられた。なお、これらの測定値は上記のそれぞれの分析値に加算された。

散布時に被覆しておいた果実からは、散布 14 日後に 0.003~0.010 mg/kg の残留放射能が検出され、親化合物及び代謝物の移行性は少なかった。

シエノピラフェンは加水分解による C の生成以外に、直接表面上の光分解によって B (異性化反応)、D (環化反応) 及び I (環化/開裂/転位等) を生成後、多数の極性代謝物に代謝されると考えられた。(参照 6)

(3) いちご

温室内で栽培したいちご (品種: さちのか) の果実及び葉に、[ben-¹⁴C]シエノピラフェンを含む 30%フロアブル製剤を水で希釈して 150 ppm とした処理液 (450 g ai/ha 相当) を塗布し、処理直後、1、7 及び 14 日後に採取された果実並びに処理直後及び 14 日後に採取された葉を試料とした植物体内運命試験が実施された。なお、一部の果実については、処理時にビニール袋で被覆保護し、非処理試料とした。

果実の残留放射能濃度は散布当日 2.62 mg/kg、その 97.7%TRR が表面洗浄液中に回収され、果実中に 2.3%TRR が分布した。全残留放射能のうち、98.5%TRR が親化合物であった。処理 14 日後、果実全体から 2.84 mg/kg の残留放射能が検出された。表面洗浄液中に 93.1%TRR が、果実中に 6.9%TRR

が分布した。全残留放射能のうち 95.1%TRR が親化合物で、代謝物として B、C、D、E 及び I が最大 1.7%TRR、合計約 3%TRR 検出された。

葉における総残留放射能は、処理直後に約 80.7 mg/kg であり、そのほぼ全量が洗浄液中に回収された。また、98.8%TRR が親化合物であった。処理 14 日後には 38.0 mg/kg の総残留放射能が検出され、96.8%TRR が親化合物であった。代謝物として B、D、E 及び I が合計 2%TRR 以下で検出された。

シエノピラフェンは、異性化 (B の生成)、環化 (D の生成)、転位とそれに続く酸化開裂 (I の生成)、エステルの加水分解 (C の生成) 及び tert-ブチル基の水酸化 (E の生成) により代謝されると考えられた。(参照 7)

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを軽埴土(静岡)に 1.0 mg/kg (1,050 g ai/ha 相当) となるように添加し、25±2°C の暗条件下で 189 日間インキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における放射能分布及び分解物は表 20 に示されている。

シエノピラフェンの土壤中における推定半減期は 123~154 日(平均 138 日)、DT₉₀ は 409~511 日(平均 460 日)であった。

シエノピラフェンは、エステル加水分解により C へ変換され、C はさらに O 及び R へ変換され、R は一部がメチル化により S へと変換された。これらの分解物は両環ともに ¹⁴CO₂ へ無機化された。(参照 8)

表 20. 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

処理後 経過日数	[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン					[pyr- ¹⁴ C]シエノピラフェン						
	シエノ ピラフェン	¹⁴ CO ₂	抽出 残渣	分解物		シエノ ピラフェン	¹⁴ CO ₂	抽出 残渣	分解物			
				C	O				S	R	C	未同定 ¹⁾
0 日	96.5	—	0.2	<0.1	<0.1	96.3	—	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
189 日	40.8	26.0	25.3	2.1	3.0	33.2	12.9	19.3	8.3	1.3	0.3	19.3

1) 4 種類の未同定分解物が各 1.8~8.6%TAR で認められた。

— : 分析せず。

(2) 土壤表面光分解試験

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンをガラス製容器に入れた軽埴土(静岡)に 1.0 mg/kg (1,050 g ai/ha 相当) となるように添加し、25±2°C でキセノンランプ(光強度: 300 W/m²、波長: 300~800 nm) を 10 日間照射する土壤表面光分解試験が実施された。

処理 10 日後のシエノピラフェンの残存量は、光照射区で 63.2~71.8%TAR、暗所区で 87.0~93.3%TAR であった。光照射区の分解物として B、C、O、R 及び ¹⁴CO₂ (それぞれ、最大で 5.3、1.4、1.6、1.0 及び 3.4%TAR) が検

出された。暗所区では B、C、R 及び $^{14}\text{CO}_2$ が検出されたが、いずれも 1%TAR を超えることはなかった。

シエノピラフェンの推定半減期及び DT_{90} は、光照射区でそれぞれ 23.4 及び 77.7 日、暗所区でそれぞれ 91.2 及び 303 日であった。

シエノピラフェンは土壌表面で光分解を受け、その一部が異性化し、B が生成した。シエノピラフェン及び B はエステルの加水分解により C へと変換され、C はさらに O 及び R へと変換された。これらの分解物は両環ともに $^{14}\text{CO}_2$ へ無機化された。(参照 9)

(3) 土壌吸着試験

4 種類の土壌 [壤土 (埼玉県)、砂壤土 (米国)、シルト質埴土 (埼玉県) 及び砂土 (英国)] を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 84.6~462、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 4,730~16,900 であった。シエノピラフェンはシルト質埴土中では微移動性であったが、その他の土壌中では非移動性を示した。(参照 10)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[ben- ^{14}C]シエノピラフェン又は [pyr- ^{14}C]シエノピラフェンを pH 4 (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 0.05 mg/L となるように添加した後、暗条件下、25°C で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

処理 30 日後の各緩衝液中における分解物は表 21 に示されている。

シエノピラフェンの加水分解速度は pH の上昇とともに速くなり、推定半減期は pH 4、7 及び 9 の緩衝液でそれぞれ 166、25.7 及び 0.9 日であった。10%TAR 以上検出された分解物は、いずれの緩衝液においても C のみであり、pH 9 を除いては処理 30 日後に最大となった。他に、[ben- ^{14}C]シエノピラフェンでは Q、[pyr- ^{14}C]シエノピラフェンでは R が検出された。その他の分解物はいずれも 1.6%TAR 以下であった。

緩衝液中において、エステルの加水分解により生成した C が主要な分解物であった。C は比較的安定であったが、徐々に分解し、二重結合の開裂に伴い Q 及び R が生成した。(参照 11)

表 21 処理 30 日後の各緩衝液中における分解物 (%TAR)

pH	[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン			[pyr- ¹⁴ C]シエノピラフェン		
	シエノ ピラフェン	分解物 C	分解物 Q	シエノ ピラフェン	分解物 C	分解物 R
4	85.4	11.1	0.2	89.7	10.6	0.4
7	42.0	53.8	1.9	41.8	56.9	2.3
9	0.1	98.9*	6.2	<0.1	93.7**	5.1

*: 最大値は 101%TAR (処理 5 日後)。

** : 最大値は 98.9%TAR (処理 14 日後)。

(2) 水中光分解試験 (蒸留水)

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを滅菌した蒸留水にそれぞれ 0.05 mg/L となるように加えた後、25±1°C で 10 日間、キセノンランプ照射 (光強度: 300 W/m²、測波長: 300~800 nm) する水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水中において、シエノピラフェンは光照射により速やかに減衰し、処理 4 時間後の残存率は[ben-¹⁴C]シエノピラフェン処理区で 0.8%TAR、[pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理区で 0.4%TAR であった。両標識体ともに、主要分解物として、B、J、K、L、M、N 及び F69 (J 及び K の構造異性体) がそれぞれ最大で 19.6、10.1、24.9、28.6、17.5、12.7 及び 14.6%TAR 検出されたが、処理 10 日後にはすべて 4%TAR 未満まで減少した。これら以外に、C、O 及び R を含む多くの分解物が検出された。一方、暗所区におけるシエノピラフェンの分解速度は光照射区と比べると緩慢であり、処理 10 日後に親化合物は 70~90%TAR が残存した。

主要分解物として C が最大 22.3%TAR 検出された。蒸留水における推定半減期及び DT₉₀ は、それぞれ 0.02 及び 0.06 日 (24.4 及び 80.9 分) であり、春季東京 (北緯 35°) の太陽光下で換算した推定半減期は 0.05 日 (74.0 分) であった。(参照 12)

(3) 水中光分解試験 (自然水)

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン又は[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを、滅菌した自然水 [河川水 (茨城県)] にそれぞれ 0.05 mg/L となるように加えた後、25±1°C で 10 日間、キセノンランプ照射 (光強度: 300 W/m²、測波長: 300~800 nm) する水中光分解試験が実施された。

滅菌自然水においては、滅菌蒸留水中より速やかに減衰し、光照射区における処理 1 日後の親化合物残存率は、[ben-¹⁴C]シエノピラフェン処理区で 0.6%TAR、[pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理区で 0.1%TAR であった。両標識体ともに、主要分解物として B 及び F24 (未同定分解物) がそれぞれ 17.9 及び 22.3%TAR 検出されたが、処理 10 日後にはそれぞれ 0.1%TAR 未満及び 19.0%TAR に減少した。これら以外に C、J、K、L、M、N、O、R 及び

F69 を含む多くの分解物が検出された。一方、暗所区では、処理 10 日後の親化合物は 2%TAR 以下であり、主要分解物として C が最大 95.0%TAR 検出された。自然水における推定半減期及び DT₉₀ は、それぞれ 0.02 及び 0.07 日 (31.8 及び 105.8 分) であり、春季東京 (北緯 35°) の太陽光下で換算した推定半減期は 0.07 日 (96.5 分) であった。

加水分解試験及び水中光分解試験 (蒸留水) [4. (1) 及び (2)] から、シエノピラフェンは光により異性化し B へ変換された後、次の異なる 2 通りの光環化反応を受けた。1 つは J、K 及び F69 への変換後、L へ変換される経路で、もう 1 つは N への変換後、M へ変換される経路であった。上記環化物以外にシエノピラフェンのエステルの加水分解により C が生成し、これは O 及び R へと変換された。生成した光分解物の消失は速く、最終的には極性化合物及び CO₂ へ変換された。(参照 12)

5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土 (高知) 及び火山灰土・軽埴土 (熊本) を用い、シエノピラフェン及び分解物 C を分析対象化合物とした土壌残留試験 (圃場及び容器内) が実施された。結果は表 22 に示されている。(参照 13)

表 22 土壌残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期 (日)	
			シエノピラフェン	シエノピラフェン + 分解物 C
圃場試験	300 g ai/ha	沖積土・埴壤土	5	5
		火山灰土・軽埴土	2~4	2~4
容器内試験	1.0 mg/kg	沖積土・埴壤土	3	8
		火山灰土・軽埴土	5	5

1) 圃場試験で 30%フロアブル剤、容器内試験で純品を使用。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

果物、野菜及び茶を用いて、シエノピラフェン、代謝物 B、C、D 及び E を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されており、シエノピラフェンの最高値は、最終散布 7 日後に収穫した茶 (荒茶) の 50.5 mg/kg であったが、散布 21 日後には 0.2 mg/kg に減少した。代謝物の最高値は、散布 7 日後に収穫した茶 (荒茶) における C の 5.33 mg/kg であったが、散布 21 日後には 0.18 mg/kg に減少した。

(参照 14、64)

(2) 推定摂取量

別紙3の作物残留試験の分析値を用いて、シエノピラフェンを暴露評価対象化合物として食品中から摂取される推定摂取量が表23に示されている(別紙4)。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からシエノピラフェンが最大の残留を示す使用条件で、今回申請されたネクタリン、小粒核果類、ぶどう、メロン、かんきつ及びいちごを含むすべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定のもとに行った。

表23 食品中より摂取されるシエノピラフェンの推定摂取量

	国民平均 (体重: 53.3kg)	小児(1~6歳) (体重: 15.8kg)	妊婦 (体重: 55.6kg)	高齢者(65歳以上) (体重: 54.2kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	93	60	93	114

7. 一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表24に示されている。(参照15)

表24 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経系	一般状態 (Irwin法)	SD ラット	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
呼吸 循環 器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	ビーグル 犬	雄 3	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし

注) 溶媒には0.5%MC水溶液が用いられた。

—: 最小作用量を設定できなかった。

8. 急性毒性試験

シエノピラフェン（原体）の急性毒性試験が実施された。結果は表 25 に示されている。（参照 16～18）

表 25 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌 3 匹	/		立毛 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		分泌物（色素涙及び赤色鼻汁）、 被毛の濡れ及び汚れ（白色）、 死亡例なし
		>5.01	>5.01	

代謝物 B、C、D、E 及び I の急性経口毒性試験が実施された。結果は表 26 に示されている。（参照 19～23）

表 26 急性毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
代謝物 B	SD ラット 雌 6 匹	>2,500	症状及び死亡例なし
代謝物 C	SD ラット 雌 6 匹	約 2,000	円背位、嗜眠、運動失調、呼吸数減少、 呼吸困難、立毛、四肢蒼白及び下痢 2,000 mg/kg 体重投与群で 3 例死亡
代謝物 D	SD ラット 雌 6 匹	>2,500	症状及び死亡例なし
代謝物 E	SD ラット 雌 6 匹	>2,500	症状及び死亡例なし
代謝物 I*	ICR マウス 雌 5 匹	>300	症状及び死亡例なし

*：代謝物 I については、光分解物の中でも合成が極めて困難であり、マウスで急性毒性が実施されたが、限界投与量 2,000 mg/kg 体重での試験を実施できるほどの検体量は確保できなかった。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。（参照 24、25）

Hartley モルモット（雌）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は陽性と判断された。（参照 26）

CBA/Ca マウス（雌）を用いた局所リンパ節による皮膚感作性試験が実施さ

れた。皮膚感作性は陽性と判断された。(参照 27)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、500、5,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 90 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	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	39.5	409	1,660
	雌	46.2	465	1,820

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

血液生化学的検査において、雌の全投与群で Glu が減少したが、500 ppm 投与群においては背景データを下回るものは 1 例のみであり、本群の平均値は背景データの平均値と類似していたことから、検体投与による影響とは考えられなかった。雌の全投与群でカリウムの増加が認められたが、背景データの範囲内であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査において、雌の全投与群で尿 pH が低下したが、5,000 及び 500 ppm 投与群では、変化は軽微であり、用量相関が認められなかったため、検体投与による影響とは考えられなかった。また、雌の 20,000 ppm 投与群で尿蛋白が減少したが、この変化と関連する病理組織学的所見が認められなかったため検体投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量測定において、20,000 ppm 投与群で認められた雄の心比重量²の増加及び雌の脳、卵巣及び脾絶対重量の減少は、いずれも最終体重の減少による二次的変化と考えられた。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雄で肝及び甲状腺/上皮小体比重量増加、雌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 500 ppm (雄: 39.5 mg/kg 体重/日、雌: 46.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 28)

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。