

II 分担研究報告

平成 30 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 食品の安全確保推進研究事業
食品に残留する農薬管理における方法論の国際整合に関する研究
研究分担報告書

農薬の残留基準値設定に資する方法論の国際整合と実際の評価に関する研究

研究代表/分担者 渡邊敬浩

研究要旨

食品における農薬残留物のリスク管理措置として、適正農業規範(GAP)に規定された農薬使用基準の遵守の推進、及び使用基準遵守の指標である最大残留基準値(Maximum Residue Limit;MRL)の設定がある。我が国におけるこれまでの MRL 設定には、国際的な方法論や原則から乖離する事例があった。しかし、食品の安全性の確保だけではなく、輸出入に関する係争を回避するためにも、国際的に合意されている原則や方法論への整合が一層強く求められている。本研究では、これまでに FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(JMPR)の FAO パネルが開発し活用している文書をもとに、MRL 設定方法の基本と考え方をまとめた文書(MRL 設定ガイド)を開発してきた。本研究では、JMPR による最新の評価やその結果及び新たに特定された課題から背景となる科学的根拠や考察を明らかにし、MRL 設定ガイドの更新を検討するとともに、MRL 設定ガイドに沿った実践を行う評価者の能力向上に資する文書の開発を目的とした。

A. 研究目的

農薬は、現在の食料生産に欠くことのできない資材であり、病虫害並びに雑草の防除を目的に、主として作物に投与される。この投与の結果として、農薬(有効成分)やその代謝・分解物が、取引される農産品に残留する場合がある。農薬は、目的を達成するために必要な最小の量と頻度を考慮して投与されることが原則である。収穫される農産品等における農薬の有効成分やその代

謝・分解物の残留は、前述の農薬投与の原則を踏まえ、生産に必要な取組を規定した適正農業規範(GAP)に沿った農薬使用の結果である。もちろん、健康影響への懸念につながる残留があってはならず、そのためには、GAP において農薬の使用基準が適正に設定され、それを遵守した使用によって、農業が確実に実行されなければならない。

農薬の最大残留基準値(以下、Maximum Residue Limit;MRL)は、GAP

に沿って農薬が使用されたことを確認するための指標である。健康に影響のない残留にしかつながらない農薬の使用は、GAP の前提である。そのため、MRL を指標として、GAP に沿って生産された農産品であることを確認することが、農産品を原材料とする食品の摂食に伴う健康リスクの適正な管理につながる。

食品流通のグローバル化が進む現在、MRL の設定は一国だけの課題ではなく、国際的な調和の下で各国が取り組むべき課題である。そのため、食品の安全性の確保だけではなく、輸出入に関する係争を回避するためにも、国際的に合意されている原則や方法論への整合が一層強く求められている。本研究では、これまでに FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(JMPR)の FAO パネルが開発し、先進諸国も含め活用されている文書の詳細を解析し、MRL 設定方法の基本と考え方をまとめた文書(MRL 設定ガイド)を開発してきた。本研究では、JMPR による最新の評価やその結果及び新たに特定された課題から、背景となる科学的根拠や考察を明らかにし、その結果をもとに MRL 設定ガイドの更新を検討した。具体的な取組としては、新たに課題として取り上げられたといったことから、より多くの示唆に富むと判断した評価結果を JMPR の最新の評価書から選択し、翻訳する

とともに解説を加えることで、国内において実際に評価する行政担当者の能力向上に資する文書の開発を目的とした。

B. 研究方法

本研究では、JMPRにおけるFAOパネルの専門家と同様に、作物残留試験データを含む各種データを解析・評価し、MRL案を導出する役割を担う我が国の政府担当者が、その際に必要となる知識を収集し、考察や判断にかかる能力を養うために利用可能な実践的な文書の開発を目的とした。そのために、2017年にJMPRにより発行された報告書(Report)並びに評価書(Evaluation)を精査し、その結果として特に示唆に富み、今後のJMPRにおける評価方法の改善にもつながることから有用と考えたCyclaniriprole(シクラニリプロール)の評価書を選択し正確に翻訳するとともに、適宜JMPRのFAOパネルが作成し、MRL案の導出に使用しているマニュアル[FAO Plant production and protection paper 225; Submission and evaluation of pesticide residues data for the estimation of maximum residue levels in food and feed(以下、FAOマニュアル)]に記述されている原理・原則に関する留意点等を加えながら解説した。

C.D. 結果及び考察

2017年に発行されたJMPR報告書の中で、シクラニリプロールの残留データの解析と評価に当たり特定された新たな課題が、**general consideration**として取り上げられた。その背景には、農薬製品のラベルに記載された農薬の使用基準と、作物残留試験において採用された実際の農薬の使用方法とのギャップがある。

MRL案の導出や最高の残留濃度(HR)、**Supervised trials median residue (STMR)**の推定に使用することのできる作物残留試験データを選択する上で、**GAP**に従い最大の残留濃度を与える農薬の使用方法(**cGAP**)が採用されていることの確認が重要になる。この**cGAP**に従い農薬が使用されたかの確認は、製品のラベルに記載された農薬の使用基準情報と作物残留試験において採用された実際の農薬使用の情報を比較することで行われる。シクラニリプロールを投与した作物残留試験データについて確認したところ、ラベルに記載された使用基準と実際の使用方法とのギャップが特定された。農薬メーカーから提供された、アメリカと韓国におけるシクラニリプロールのラベル情報のうち、アメリカの製品ラベルに記載された使用基準には、投与率、再投与の間隔、収穫前期間(**PHI**)のほかに、栽培期間を通じて投与可能な最大量(**Seasonal maximum rate**)が記載されていた。シクラニリプロ

ールを投与した作物残留試験では、この最大量を投与するために、投与率や再投与の間隔、**PHI**がラベル記載の使用基準から $\pm 25\%$ の範囲を超えて変化している場合があった。作物残留試験により得られた残留物データの選択においては、農薬の使用方法によって収穫時の残留物濃度が $\pm 25\%$ の範囲内で変化しているのか、この範囲を超えて変化しているかの識別が重要となる。強調するために言い換えると、投与率や再投与期間といった使用方法自身が $\pm 25\%$ を超えて変化していることではなく、それらの変化が残留物濃度の値に $\pm 25\%$ を超えた変化をもたらすか否かを識別しなければならない。残留物の消失にかかる時間が非常に短い、あるいは長い場合には、収穫時の作物における残留濃度に対し、最終の投与のみが影響する、あるいはそれまでの投与による蓄積が影響すると考えることができるため、識別が容易になりやすい。しかし、情報の比較からそれらを判別できない場合のためにも、シクラニリプロールの残留データの解析と評価を契機として、科学的根拠に基づく識別のための新たな方法論が必要と考えられるようになった。この課題に取り組むために、農薬投与後の減衰率を要素とする新たなモデルが開発され、開発されたモデルを組み込んだツールがシクラニリプロールの残留データの解

析に使用された。この課題に関する JMPR 報告書中の記載事項を、以下に翻訳して抜粋する。

－ 2017 年 JMPR 報告書 (Pesticide residues in food 2017) から、以下抜粋－
2.4 作物残留試験で採用された使用方法と予想される残留との比較モデル

JMPR は、残留物の最大濃度(maximum residue levels)と経口曝露量を推定するために適切な残留物濃度を選択するために、作物残留試験によって得られたデータを評価する。これら評価時に、JMPR は、製品のラベルによって認められた最大の残留物濃度につながる使用方法(cGAP)を反映して行われた作物残留試験のデータを選択する。例えば投与率、再投与までの間隔、投与回数、そして PHI といった、cGAP に関連した作物残留試験における複数の使用方法に関するパラメータには、頻繁に不一致が認められる。

歴史的には、JMPR は、これらの不一致が収穫時の残留に対して意味のあるインパクト(±25%)を与えるかどうかを識別するために、最良の判断を行ってきている。残留物が非常に短期間で消失する、あるいは非常に長期間あり続ける場合には、この決定が通常はそのまま用いられる。そのほかの場合については、これらの不一致のインパクトは明確とはいえない。作物残留試験での使用方法の変化による収穫時の残留へのインパクトを識別するための補助の 1 つとして、

2017 年の JMPR 会合において、投与率、再投与の間隔、そして PHI の違いから収穫時の残留に予想される濃度を比較するシンプルなモデルが開発された。開発されたツールには、投与後の残留物の減衰モデルに対する消失カインेटクスが組み込まれている。

投与率、再投与の間隔、PHI に関するモデルへの入力量は、直接、作物残留試験の報告書と農薬製品のラベルから得られる。消失カインेटクスについては、単一の、一次消失を想定しており、モデルに必要な半減期の推定値は、減衰試験(dexline studies)*のデータから導出される。これらの半減期の推定値は、個々の農薬と作物の組み合わせに特徴的であり、モデルの出力を信頼するために合理的で頑健であることが求められる。

*MRL 案導出のために要求されるデータセットの一部として実施される検証

2017 年の JMPR 会合では、このモデルは、唯一シクラニリプロールの評価において使用され、このモデルを使用するか否かの決定は、作物ごとにすべきであるとされた。半減期推定値導出のためのスクリーニングレベルでの条件として、JMPR は以下のクライテリアを使用した。

1. 利用可能な減衰試験が少なくとも 3 つはあること。
- 2 減衰試験では、少なくとも 4 つの時点でデータが採取されていること。
3. 投与後最も短時間での残留濃度は、十分に LOQ を上回っていること。そして、
4. それに続く収穫時の残留濃度が LOQ

を上回っていること(それよりも後の収穫時での残留濃度は、LOQ を下回っていてもよい)。

2017 年の JMPR 会合では、このツールの使用経験の増加にあわせ、これら半減期に関するクライテリアは改善されるべきであると述べられている。加えて、ツールの使用経験が、PHI といった入力値やツールの適用範囲(例えば作物のタイプ)に関する制限を明確にすることを助けるだろうとも述べられている。

シクラニリプロールの評価から得られた、モデルの出力や決定への解釈に関する例を以下に示す。

表 1 GAP と作物残留試験での使用方法、計算された半減期中央値、そして作物残留試験と GAP での使用方法による結果の比較

Crop group	Source	Rate g ai/ha	Max./season, g ai/ha	RTI	PHI	Total days (total of RTIs + PHI)	Half-life range, days (median) (no. of decline trials)	Trial - GAP
Pome fruit	GAP	1 × 60 + 3 × 80	300	10	7	30 + 7 = 37	4.5-21 (n=15 apple +1 pear)	--
	trials	3 × 100	300	14	7	28 + 7 = 35		+2.3%
Small fruit (grapes)	GAP	1 × 60 + 3 × 80	300	7	7	21 + 7 = 28	[11] (n = 15 grapes)	--
	trials	3 × 100	300	7	7	14 + 7 = 21		+14%
Brassica's -head	GAP	4 × 60	240	5	1	15 + 1 = 16	1.0-2.0 [1.8] (n=1 cauliflower, 3 broccoli, 1 head cabbage)	--
	trials	3 × 60	240	7	1	14 + 1 = 15		-8%
	trials	3 × 100	300	7	1	14 + 1 = 15		+53%

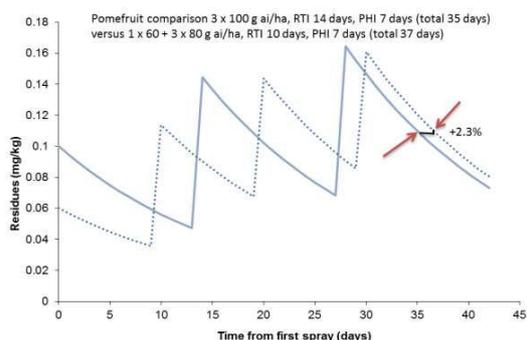


図 1 cGAP に従った使用方法(実線)もしくは作物残留試験で採用された使用方法(破線)に従った場合に推定される残留濃度；投与回数、投与量、RTI が変化している(使用した半減期の中央値は 12 日)

図 1 では、2つの使用方法が結果的に同一の予想残留濃度を与えることを期待してよいことを、モデルが示している。そのため、JMPR 会合は、最大残留濃度、STMRs、HRs を推定するための適切な作物残留試験が行われたと結論した。

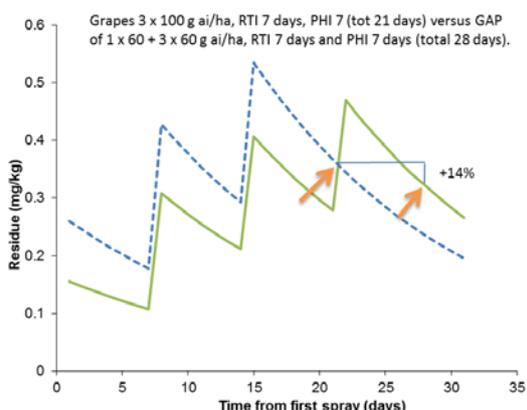


図 2 cGAP に従った使用方法(実線)もしくは作物残留試験で採用された使用方法(破線)に従った場合に推定される残留

濃度；投与回数、投与量は変化しているが、RTIは類似している(使用した半減期の中央値は11日)

図2では、作物残留試験から得られる残留物濃度が、cGAPで使用した場合に期待される残留濃度に比べて14%高くなることをモデルが示している。会合により通常許容される±25%の限界範囲に含まれているためJMPR会合は、最大残留濃度、STMRs、HRsを推定するための適切な作物残留試験が行われたと結論した。

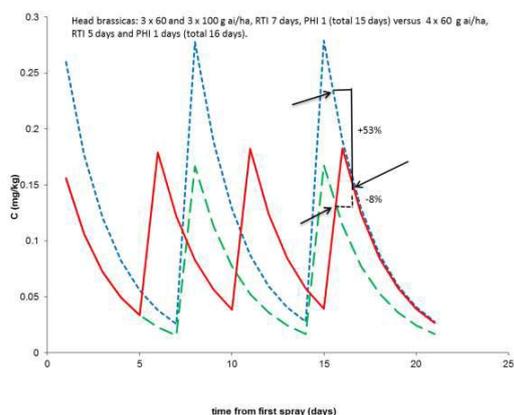


図3 cGAPに従った使用方法(実線)もしくは作物残留試験で採用された使用方法(破線)に従った場合に推定される残留濃度；投与回数とRTIは異なり、投与量の一方はより高い(使用した半減期の中央値は11日)

図3では、類似の投与率だがより少ない投与回数でより長い再投与期間を設けて行われた作物残留試験から得られる残留物濃度が、cGAPで使用した場合

に期待される残留濃度に比べて8%低くなることを、モデルが示している。会合により通常許容される±25%の限界範囲に含まれているためJMPR会合は、最大残留濃度、STMRs、HRsを推定するための適切な作物残留試験が行われたと結論した。しかし、より高い投与率で同一の再投与期間を設けて実施された作物残留試験から予測される残留濃度は、±25%の限界範囲を超えていた。そのため、会合はこれらの作物残留試験データを残留濃度の推定に使用しないことを決めた。

—以上、抜粋—

上記のgeneral considerationにおいても述べられているとおり、2017年JMPR会合では、シクラニプロールのデータ解析と評価にのみ、開発されたモデル並びにツールは使用された。しかし、今後も同様に、農薬製品ラベルに記載された使用基準と作物残留試験において採用された実際の使用方法とにギャップがあり、その比較からだけでは、収穫時の残留濃度に±25%の範囲を超えた変化が生じるかを識別することが難しいケースが生じることは十分に考えられる。なお、2018年JMPR会合において、筆者と山田友紀子博士が共同して解析・評価したPyriofenoneも同様のケースとなった。

新たに開発されたモデルとツールの新規適用に限らず、シクラニプロール

ルのデータ解析・評価には、JMPRが遵守する原理・原則や基本的な考え方が豊富に反映されている。2017年の評価書から抜粋し翻訳した文書を、本報告書の別添に示す。なお、本翻訳には、原文と合わせて使用されることが意図されている。そのように使用することで、原文による表現への理解への深まりも期待される。この意図に沿って、図表等はブランクとした。また、翻訳に当たり発見された、誤記や間違いを二重線により示した(JMPRの評価書は入念に作り込まれているが、完全ではない場合もあるため、それを読む人間には正誤を見極めるだけの能力が求められる)。さらに、記載事項の一部には、理解の助けとなる情報や疑問点を付記した。

農薬の物理的・化学的な特性から、各種試験の結果までをまとめ評価した「Evaluation」から、リスク管理上必要となるMRL案等を勧告した「appraisal」へと読み進め、どのようなデータが求められそして整理され、何を原理・原則としてそれらデータが解析・評価され、さらには判断がされているのかについて、理解が深められることを期待する。疑問に感じた点については、是非FAOマニュアルの記載と併せて、納得されるまで考察して欲しい。その参考にされることを期待し、翻訳中のいくつかの記載には、それらを特記する番号を付した。以下に特記番号とそれに対応する

解説を示す。なお、同じ解説が当てはまる記載が複数ある場合でも、初出箇所のみの特記番号を付した。

—特記事項—

P1.作物代謝試験において対象とする作物の選定には規定がある[FAO マニュアル P.21]。

P2.大きさ等が異なるため、代表性を有しているかを判断するために、品種に関する情報が必要になる。

P3.農薬投与のタイミングにより、収穫される作物における残留に影響を与えないこともある。作物のどの様な生育時期に投与されたかの情報となるため、BBCHが有効になる。

P4.試料の保管による残留物濃度への影響がないことを保証するための情報として必要になる。

P5.農薬の浸透移行性を評価するための情報としても有効になる。

P6.TRR%と濃度の両方が重要な指標となる。

P7.分解物や代謝物といった、残留する化合物の同定と定量には、標準物質が不可欠である。必要十分な種類の化合物が標準物質として準備されているかも、データの品質を左右する。

P8.あくまで留意すべきは、食品並びに飼料となる農産品への残留である。

P9.根菜類を用いた代謝試験では、農薬の投与方法にもよるが、1度土壤に含まれた後、そこでの分解や微生物等による代謝を経て植物体に再吸収される場合

もあるため、土壌に関する情報が必要になる。

P10. 転作試験において対象とする作物の選定には規定がある[FAO マニュアル P.23]。

P11. 事実を書き留める必要はあり、またその原因が分かる場合は推論を述べることもある。しかし、入手された種々のデータから総合的に判断し、必要が認められない場合には、それ以上探求しないこともある。

P12. そこで取り上げられているデータを取得する際の分析が、正常の範囲内で実施されたことを保証する情報として必要になる。

P13. 家畜(farm animal)代謝試験は、反芻動物と家禽で実施することが規定されている。通常、個体の値段、飼育費用、また卵を採取できる等の理由から、一般的には山羊と産卵鶏が選ばれる。単胃動物における代謝は実験動物であるラットを用いた代謝試験によって通常は補完できるとされている。得られたデータに食い違いがみられた場合には、豚での代謝試験を実施することにも言及がある。なお「家畜」と「実験動物」は、用語として明確に区別されている。

P14. 家畜が健康であり、病変等による代謝への影響が無かったことを保証するための情報として必要になる。

P15. 平均総回収が一定以下の場合には、試験そのものの誤りが示唆され、データ解析が困難になる。(データを解析することができないこともある。)

P16. 家畜による代謝では、植物による代

謝に比べても、糖類やタンパク質との複合体が形成される場合が多く、酵素処理や酸加水分解等の処理を経ずに分析することが難しい。各処理後に得られた分析結果は、処理前の(代謝物の)化学形態については代謝経路の推論にも使用される。

P17. 植物性農産品と家畜とでは代謝が異なり、結果として意味ある濃度で検出される残留物が異なる可能性がある。植物性農産品と家畜との間で共通する残留の定義を設定することが可能かを判断するためにも、両方の農産品における代謝試験が必要になる。

P18. 土壌中での分解や微生物による代謝によってどのような化合物が生じるかを知ることが、それらが植物体に吸収されるかを考察するために必要になる。

P19. 想定される農薬の使用方法によっては、必要とされない試験もある。試験の必要性が適切に判断されることが、不要な試験による負担を軽減するために必要となる。

P20. 妥当性確認された分析法の使用が前提となる。妥当性確認のための試験計画、規準となる性能パラメータとそれに設定された基準値を正しく確認する必要がある[FAO マニュアル P.27]。

P21. 検出法が異なり、分析結果が換算されることもあるため、ラジオバリデーションでは、異なる溶媒等を用いた場合の抽出効率の評価が主となると考えるのが妥当であろう。

P22. 規制のための分析法として、多くの化合物を一斉に定量可能なより簡便な

方法が求められる傾向にある。その代表格が QuEChERS 法である。ただし、最近では同じく QuEChERS 法と呼称されているものの変法も多く開発されており、それらの互換性に関する考察が必要になる場合もあると想像する。

P23. 妥当性確認すべき典型的な作物グループが規定されている[FAO マニュアル P.31]。

P24. 茶については、茶葉そのものと、その熱水抽出物(飲料としてのお茶)のそれぞれを対象とした分析法が開発される場合がある

P25. 保存安定性試験において対象とする作物(グループ)の選定には規定がある[FAO マニュアル P.36]。

P26. 農薬の使用基準は、MRL 案の導出に使用可能な作物残留試験データを選択するために必要となる。メーカーから提供されない使用基準について、評価者による調査が必要になる場合もある。また、例が記載されているが、作物グループの設定に関する国間での違いから、農薬製品ラベルに記載されている作物グループと Codex における作物グループとが一致しない場合もあるため、確認が必要になる。

P27. サンプルング、また採取されたサンプル(量や数等)によっては、残留濃度の代表性に欠ける場合がある。そのようなデータは MRL 案の導出等に使用されない。実際の作物残留試験において採用されたサンプルング、採取されたサンプルが、要求を満たしているかの確認が必要である[FAO マニュアル P.49、並びに

Appendix V]。

P28. 独立性の確認されないデータは、残留濃度分布の推定に不適切であるため、使用されない。

P29. 実際の農業を反映してサンプル採取方法が決められている。

P30. 標準品を添加し調製したサンプルを用いて検証可能な内容について、明確に記述している。

P31. 事実を記載の上、入手された種々のデータから総合的に推論し、不要な探求をしていない。

P32. 分析されたサンプルの保存期間が保証されていないことを明記している。

P33. 2017JMPPR 報告書において general consideration として取り上げられたツールである。

E. 研究発表

1. 論文発表

渡邊敬浩, 食品に残留する農薬管理における方法論の国際整合に関する研究の紹介, 食品衛生研究, 69, 9-15, 2019

2. 学会発表

1つのサンプルの結果から検査が成立する場合に関する統計学的考察, 第 114 回日本食品衛生学会学術講演会

謝辞

本研究の実施に当たり、ご指導と多くの貴重なご助言をいただいた山田友紀子博士にこの場をかりて心から厚くお礼申し上げます。

CYCLANILIPROLE (296)₂(シクラニリプロール)

説明

シクラニリプロールは、第 48 回 CCPR(2016)において、2017 年の JMPR により新規化合物として残留の評価がされることが計画された。

シクラニリプロールは殺虫剤である。ジアミド系殺虫剤並びにピラゾール系殺虫剤に属する。いくつかあるフェニルピラゾール系殺虫剤と構造が類似しているが、この化合物は異なる作用機序をもつ。この化合物がもつ作用機序は他のジアミド系殺虫剤のものと共通している。ジアミド系殺虫剤はリアノジン受容体に作用し、筋収縮にクリティカルである。

JMPR は、同定、代謝、保存安定性、残留物分析、使用方法に関する情報、リンゴ、洋ナシ、チェリー、プラム、桃、アプリコット、ネクタリン、ブドウ、キャベツ、芽キャベツ、ブロッコリー、カリフラワー、キウリ、ウリ(summer squash)、メロン、トマト、ピーマン(pepper)、レタス、ハウレンソウ、からし菜(mustard greens)、ケール、大豆、アーモンド、ペカンナッツ(pecan)、茶で行われた作物残留試験の結果、加工動態、家畜給餌試験の結果を受け取った。

同一性

ISO 名 Cyclaniliprole (シクラニリプロール)

化学名

IUPAC: 2', 3-dibromo-4'-chloro-1-(3-chloro-2-pyridyl)-6'-{[(1*RS*)-1-cyclopropylethyl]carbonyl}pyrazole-5-carboxanilide

CAS: 3-bromo-*N*-[2-bromo-4-chloro-6-[[1-(1-cyclopropylethyl)amino]-carbonyl]phenyl]-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

CAS No. 1031756-98-5

CIPAC No. 評価時の割り当てなし

類義語また取引名称 IKI-3106 (開発コード)

構造式 R 異性体と S 異性体を含む

分子式 C₂₁H₁₇Br₂Cl₂N₅O₂

分子量 602.1 g/mol

シクラニプロールはラセミ混合物である(R エナンチオマーと S エナンチオマーが

50:50 w/w で存在する)。ラセミ体の生物学的活性は、両エナンチオマーによるものであり、等しく殺虫活性を与える。

物理的また化学的な特性

純粋な有効成分

評価者による注記:加工試験において認められた加水分解物は標準品として考慮されていないことを書き留めておく。

技術的なマテリアル

剤型

シクラニプロールは JMPS により評価されておらずよって、技術的なまた剤となったシクラニプロールの FAO による仕様も公開されていない。

使用が許可されている剤型

各種残留物の試験は、IKI-3106 50 SL (50 g/L=4.55% w/w 有効成分)、液剤 a.k.a. IBE 4064 を用いて実施された。

表 1 種々の試験報告書で使用されていた参照物質

代謝並びに環境動態

JMPR は、家畜、植物性農産品、土壌そして転作作物におけるシクラニプロールの動態に関する情報を受領した。各種試験に用いられた被験物質は、フェニル基若しくはピラゾール基が ¹⁴C により規則的にラベルされたシクラニプロールであった。その構造を図 1 に示す。

--	--	--	--

--	--	--	--

図1 シクラニリプロール中の ^{14}C 放射標識の位置 *が放射標識の位置を示している。

植物代謝^{P1}

JMPR は、果実並びに果実野菜(リンゴ)、葉菜(レタス)、そして根菜類 (ジャガイモ)にシクラニリプロールを噴霧処理した後の代謝試験結果を受領した。シクラニリプロールは ^{14}C フェニル基標識または ^{14}C ピラゾール基標識されたシクラニリプロールとして投与された。

果実並びに果実野菜、リンゴを用いた代謝試験

商業的な条件下で栽培されたリンゴの木 (品種 *Granny Smith*)^{P2} に、標的投与率 100 g ai/ha で3回噴霧された。[Crowe, 2013a, report JSM0053]。この試験では2つの放射標識されたシクラニリプロールが用いられた (^{14}C -フェニル-シクラニリプロール、 ^{14}C -ピラゾール-シクラニリプロール)。BBCH74 (最終収穫の100日前)、BBCH77(最終収穫の72日前)、BBCH79 (最終収穫の30日前)に投与された^{P3}。実際の投与率は ^{14}C -フェニル-シクラニリプロールについて 95.5~99.5 g ai/ha、 ^{14}C -ピラゾール-シクラニリプロールについて 91~94 g ai/ha であった。生育の早い(未成熟)段階(BBCH81、最終投与の15日後(DALA))と、通常の時期(BBCH89、最終投与の30日後)に、果実と葉が採取された。加えて、転流の程度を検討するために、噴霧への暴露から保護された選ばれた果実が、通常の収穫期に採取された。

最初の分析は、サンプル採取から4ヶ月以内に実施された^{P4}。選択したサンプル抽出物(^{14}C -フェニル-シクラニリプロールの最終投与15日後の植物から得た葉の洗浄液と抽出物)のさらなる分析は、さらに4ヶ月後に行われた。代謝プロファイルに違いはなく、このことは、凍結条件下($\leq -18^\circ\text{C}$)で保存されたサンプル中で最初と最後の分析の間で分解が起こらなかったことを示している。

採取したその日のうちに、サンプルの表面はアセトニトリルにより2回洗浄された。この2回の洗浄により得た液は合一された。続けて、果実は皮と実とに分けられた^{P5}。全てのサンプルはホモジナイズされ、Liquid scintillation counting (LSC)により放射アッセイされた。洗浄液とホモジナイズされたサンプルから回収された放射活性を足し合わせることで、総放射活性残留物(TRR)が定量された。表2と表3にTRRを示す。果実に比べると葉でのTRRが高く、一方で噴霧による暴露から保護された果実からTRRは検出されなかった。このことは、放射活性の転流がなかったことを示している。両方の放射標識されたシクラニリプロールが同様の結果を与えた。リンゴの果実中での濃度は、指標となる 0.01 mg/kg 相当濃度^{P6}を下回っていたため、リンゴの果実についてこれ以上の試験は実施されなかった。

ホモジナイズされたサンプルは、アセトニトリル(抽出物1と2)、アセトニトリル:

水(1:1 v/v)(抽出物 3 と 4)、アセトニトリル：水(1:4 v/v)(抽出物 5)によって抽出された。合一された抽出物は濃縮後、HPLC と TLC により分析された。表面洗浄液もまた、HPLC と TLC により分析された。参照標準には、NSY-27、NSY-28、YT-1284、NK-1375、NSY-137、NU-221 が使われた^{P7}。

表面洗浄液とサンプル抽出物における放射活性の割合は、表 2 と表 3 に要約してある。全てのサンプルにおいて、大半の放射活性が表面洗浄液中に存在しており、残存する放射活性の大半も溶媒により抽出可能であった。表面洗浄液中の放射活性の割合は、15 DALA から 30 DALA にかけて減少した。その一方で、皮と果肉における放射活性は、15 DALA から 30 DALA にかけて増加した。この結果は、残留物がある程度表面から果実に移動することを示している。

放射活性残留物の同定と特定の結果を、表面洗浄液と皮については表 4 に、リンゴの葉については表 5 に示す。放射活性残留物の大部分は、親化合物と NK-1375 に帰属させることができた。YT-1284 が低濃度で定量された。その他は、極性物質とマイナーな同定されない成分であった。両方の放射性標識されたシクラニリプロールが同様の代謝プロファイルを与えた。葉における同定されない成分が 1.23 mg/kg 相当濃度にまで存在していたが、リンゴの葉を食べる習慣はないので、検討することが適当ではない^{P8}。

表 2 リンゴ果実における総放射活性残留物並びに抽出率

表 3 リンゴの葉における総放射活性残留物並びに抽出率

表 4 リンゴの果実における残留物の同定と特定

nd:不検出、Rt: HPLC 保持時間、Others:特定されたものを除き、クロマトグラムの領域を通じて拡散した放射活性であり、いかなる個別の放射活性成分も含まない。

^a5 個までの個別成分から構成されていることが明らかにされている。

^b抽出されない全ての残留物(Total un-extracted residue)は、皮と果実のそれぞれにおいて抽出されない残留物を足し合わせたものである。

表 5 リンゴの葉における残留物の同定と特定

--	--	--	--

--	--	--	--

nd:不検出、Rt: HPLC 保持時間、Others:特定されたものを除き、クロマトグラムの領域を通じて拡散した放射活性であり、いかなる個別の放射活性成分も含まない。

葉菜類、レタスを用いた代謝試験

ポットに種をまき、成熟するまでプラスチックトンネルで成長させたレタス (品種:Little Gem)が、標的投与率 100 g ai/ha で3回噴霧された[Crowe, 2013b, report JSM0054]。この試験では2つの放射標識されたシクラニプロールが用いられた (^{14}C -フェニル-シクラニプロール、 ^{14}C -ピラゾール-シクラニプロール)。収穫の 35 日(BBCH13)、25 日(BBCH16)、15 日(BBCH41)前に投与された。実際の投与率は ^{14}C -フェニル-シクラニプロールについて 107.3~115.9 g ai/ha、 ^{14}C -ピラゾール-シクラニプロールについて 107.5~117.1 g ai/ha であった。生育の早い(未成熟)段階(BBCH46、最終投与の 8 日後)と、成熟した時期(BBCH49、最終投与の 15 日後)(8 並びに 15DALA)に収穫された。土壌の表面の直上部を切断することにより、レタスの個体全部が採取された。

最初の分析は、サンプル採取から 3 ヶ月以内に実施された。選択したサンプル抽出物(表面洗浄液と抽出物)のさらなる分析は、約 2 ヶ月後に行われた。代謝プロファイルに違いはなく、このことは、凍結条件下($\leq -18^\circ\text{C}$)では最初と最後の分析の間、サンプルが安定であった事を示している。

採取したその日のうちに、レタスの表面をアセトニトリルで 2 回洗浄した。この 2 回の洗浄により得た液は合一された。レタスのサンプルはホモジナイズされ燃焼分析にかけられた。それぞれのサンプルごとに、洗浄液とホモジネートから回収された放射活性の和を総放射活性残留物(TRR)とした。レタスの TRR を表 6 に示した。レタスにおける TRR は植物の成長に合わせ、未成熟から成熟に至るまでに減少した。 ^{14}C -フェニル-シクラニプロールと ^{14}C -ピラゾール-シクラニプロールが同じ結果を与えた。

サンプルはアセトニトリル、それに次いでアセトニトリル水混液(1:1 v/v)により、ホモジネート抽出にかけられた。抽出物は合一され、LSC と HPLC により分析された。参照標準には、NSY-27、NSY-28、YT-1284、NK-1375、NSY-137 が使われた。表面洗浄液とサンプル抽出物における放射活性の割合を表 7 に示す。表面洗浄に続き、残った放射活性残留物の大半が抽出可能であった。放射活性残留物の同定と特定については、表 7 に示されている。放射活性残留物の大半を、シクラニプロールと NK-1375 に帰属させることができた。 ^{14}C -ピラゾール-シクラニプロールを処理した場合により多くの極性代謝物が生じたことを除き、2つの放射性シクラニプロールを投与した試験により得られた代謝物のパターンとその量は類似していた。

表 6 レタスにおける総放射活性残留物と抽出率

--	--	--	--

--	--	--	--

表7 レタスにおける残留物の同定と特定

nd:不検出、Rt: HPLC 保持時間、PES=抽出後の固形分、Others:特定されたものを除き、クロマトグラムの領域を通じて拡散した放射活性であり、いかなる個別の放射活性成分も含まない。

^a 総量は評価者により計算されたもの。数値の丸めによりわずかなずれが生じている。

根菜類、ジャガイモを用いた代謝試験

ジャガイモの種子 (品種: Estima Second Early) をサンディローム^{P9}の土を敷いたポットに播き、ネットをかけて成熟するまで生育させた。この生育は、シクラニリプロールの代謝を調べるために、シクラニリプロール剤を処理して、2010年に英国(Warwickshire)で行われた[Crowe, 2013c, report JSM0055]。試験には2つの放射標識されたシクラニリプロールが用いられた (¹⁴C-フェニル-シクラニリプロール、¹⁴C-ピラゾール-シクラニリプロール)。植物体は、40 g ai/ha、若しくは1 m²あたり8つの植物個体が植えられていると想定して 4 mg/m²

となる投与率で投与された。BBCH46 (最終の収穫前 43 日)、BBCH91(最終の収穫前 29 日)そして BBCH93 (最終の収穫前 15 日)に投与は行われた。植物体の全体(投与グループごとに4個体)を早期(未成熟)の段階(BBCH96、最終投与後 8 日)と通常 of 収穫期(BBCH99、最終投与後 15 日)に採取した。葉の部分は土の表面の上部で切り取るにより採取した。塊茎部は土から掘り起こし、表面に付着した土を水洗いし除いた。グループごとに、塊茎と葉の部分を3つのバッチに分割し、それぞれのバッチの重さをはかった。

最初の分析は、サンプル採取から3ヶ月以内に実施された。選択したサンプル抽出物の HPLC によるさらなる分析は、2ヶ月後に行われた。HPLC のクロマトグラムからは2か月の保存後に分解している証拠は示されておらず、代謝プロファイルに違いはなく、このことは、凍結条件下(≤-18°C)では最初と最後の分析の間、サンプルが安定であった事を示している。

採取したその日のうちに、葉の部分のサンプルはアセトニトリルにより2回洗浄され、その洗浄液は合一された。塊茎はホモジナイズの前に、液体窒素を用いて粉碎された。葉のサンプルも同様に、液体窒素によりホモジナイズされた。液体窒素を気化させた後、サンプルの重量を測定した。LSC による放射活性の定量のために複製サンプルが燃焼分析のために取り分けられた。

総放射活性残留物(TRR)は、洗浄液とホモジナイズした葉のサンプルから回収された放射活性を足し併せて定量された。塊茎については、ホモジナイズしたサンプルから回

取した放射活性を TRR とした。TRR を表 8 と表 9 に示す。TRR は塊茎に比べ(¹⁴C-フェニル-シクラニリプロール、¹⁴C-ピラゾール-シクラニリプロールのそれぞれについて 0.001 mg/kg と 0.002 mg/kg 等量)、葉の部分で高かった(¹⁴C-フェニル-シクラニリプロールでは 1.801(成熟した葉)、~2.359 (未成熟な葉) mg/kg 等量、¹⁴C-ピラゾール-シクラニリプロールでは 1.574(成熟した葉)、~3.023 (未成熟な葉) mg/kg 等量)。塊茎における濃度は、指標となる 0.01 mg/kg 相当濃度を下回っていたため、塊茎についてこれ以上の試験は実施されなかった。

ホモジナイズされた葉のサンプルは、アセトニトリル(抽出物 1 と 2)若しくはアセトニトリル水混液(1:1 v/v)(抽出物 3 と 4)若しくはアセトニトリル水混液(1:4 v/v)(抽出物 5)により 2 回抽出された。合一した抽出物の放射活性量は、各抽出の後に LSC により測定された。抽出後の固形物は自然乾燥され、ホモジナイズされ、重量を量った後に 5 つに等量分割され、LSC による放射活性量測定のための燃焼分析に用いられた。抽出物と表面洗浄液は、同定と特定のために HPLC と TLC により分析された。参照標準には、NSY-27、NSY-28、YT-1284、NK-1375、NSY-137 が使われた。

表面洗浄液と抽出物に含まれる放射活性の割合を要約して表 8 と表 9 に示す。全てのサンプルにおいて、大半の放射活性が表面洗浄液中に存在し、残存放射活性の大半が溶媒により抽出可能であった。表面洗浄液と葉の部分において、放射活性の割合は大きく変わらなかった。このことは、1 週間という時間では、表面から塊茎への残留物の移動がないことを示しているのかも知れない。

放射活性残留物の同定と特定の結果を表 10 に示す。大半の放射活性残留物は親化合物と NK-1375 に帰属させることができた。YT-1284 が低濃度で定量された。その他は、極性物質とマイナーな同定されない成分であった。両方の放射性標識されたシクラニリプロールが同様の代謝プロファイルを与えた。

表 8 ジャガイモの葉の部分における総放射活性残留物と抽出率

表 9 ジャガイモの葉の部分における残留物の同定と特定

nd:不検出、Rt: HPLC 保持時間

^a 計算によって求めた総量

表 10 ジャガイモの葉の部分(表面洗浄液と抽出物を合わせたもの)における残留物の同定と特定

nd:不検出、Rt: HPLC 保持時間

^a表 8 と表 9 の値から計算によって求めた値

植物における代謝経路の外観

代表作物(果実及び果菜類(リンゴ)、葉菜類(レタス)、根菜類(ジャガイモ))を用いてまた葉面投与に基づき実施された代謝試験により、3つの作物グループにおける代謝経路が類似しており、2つの主となる経路を介したシンプルなものであることが示された。

- ・酸素部分と塩素部分との間に起こる反応により環状化し、NK-1375 を与える (経路 1; 主経路)

- ・シクラニプロールの脱アルキル化; 側鎖のアミド部分にある窒素原子に結合したシクロプロピルエチルが失われ、対応する一次アミド YT-1284 が生じる (経路 2; マイナーな経路)

リンゴ、レタス、ジャガイモにおいて、残留物に含まれる主要な化合物は親化合物(40-78% TRR)であり、これに代謝物である NK-1375(13-29% TRR)と YT-1284(0.3-3.9% TRR)が続く。ジャガイモでは YT-1284 は検出されていない。植物中のシクラニプロールに対して提案される生物変換の経路を図 2 に示す。

図 2 植物中でのシクラニプロールの代謝経路

転作作物^{P10}

JMPR は隔離されたまた圃場での転作作物に関する情報を受領した。

隔離された転作作物試験

転作作物におけるシクラニプロールの吸収と代謝に関する情報を得るために、隔離転作作物試験は計画された[Crowe, 2013d, report JSM148]。シクラニプロールは ¹⁴C-フェニル-シクラニプロールとして、100 g ai/ha に相当する名目上の率で土壤に投与された(実際の投与率を Table 12 に示しているが 98-110 g ai/ha の範囲である)。土壤の特性: サンディローム、pH 5.2、3.1% om、1.8% oc。投与後 30 日、120 日、365 日を経過した土壤に、小麦(品種: Tybalt)、ニンジン(品種: Early Nantes 2)とレタス(品種: Little Gem)を播種し、成熟するまで生育した。土壤サンプルは、上記投与後の経過日時、並びに成熟した作物の収穫時に採取した。作物は早期収穫あるいは最終収穫時に採取し、分析した。追加として小麦フォレンジサンプルは、十分な作物が入手可能になった時点ですぐ

に採取した。レタス(通常収穫期の 3-4 週間前と通常収穫期)、小麦フォレージ(播種後 7-8 週間後)、小麦ヘイ(BBCH77-83)のサンプルは、全量サンプルとして分析した。最終収穫期(BBCH89-92)の小麦サンプルは、穀粒と麦わら(籾殻を含む)とに分離し、ニンジン(通常収穫期の 3 週間前並びに通常収穫期)はフォレージと根とに分離した。

最初の分析は、サンプル採取後約 6 ヶ月以内に実施した。代表サンプル(120 日を経過した土壌で生育させた小麦から得たヘイの抽出物)は、保存期間中の安定性を確認するために、約 4 ヶ月の間隔を置いて再分析された。最初の分析と再分析との間で、HPLC のプロファイルに根本的な違いはなかった。

土壌における総放射活性残留物(TRR)は、ホモジナイズした土壌の一定量を LSC により分析して定量された。TRRs が全て 0.01 mg/kg 等量を超えていたため、土壌サンプルをアセトニトリルそしてアセトニトリル水混液(1:1 v/v)により抽出した。抽出物の放射活性量は LSC により定量された。抽出物は合一・濃縮された後、放射能検出器を備えた HPLC により分析された。土壌において、大部分の TRR が抽出された(≥92.8%)。1 つの事例を除き、分析された全ての土壌中の TRR の 90%以上をシクラニプロールが占めていた。加えて、代謝物 NK-1357(最大で 7.5% TRR、0.003 mg/kg 等量)と代謝物 C(保持時間が約 25 分。最大で 1.6% TRR、0.001 mg/kg 等量)が形成されていた。同定されないその他の成分が最大で 4.7%(0.002 mg/kg 等量)を占めていたが、特定された成分以外のクロマトグラム上の領域に分布しており、区別される放射活性成分をいずれも含まないなかった^{PII}。結果を表 11 に示す。

ホモジナイズした植物性サンプル中での TRR は LSC により定量した。結果を表 12 に示す。

TRR が 0.01 mg/kg 等量の濃度を超えたサンプルはさらに解析された。作物サンプルの一部は、アセトニトリル、アセトニトリル水混液(1:1 v/v)、アセトニトリル水混液(1:4 v/v)による(それぞれの溶媒で 2 回ずつの)連続抽出にかけられた。それら抽出物の放射活性量は LSC により定量された。合一された抽出物は濃縮され、放射能検出器を備えた HPLC により分析された。全てのレタス並びにニンジンサンプルにおける TRRs が 0.01 mg/kg 等量の濃度を下回っていたため、これら残留物のさらなる特性解析は必要とされなかった。結果を表 11 と 13 に示す。

表 11 土壌における残留物の特定

表 12 植物マトリクスにおける総放射活性残留物

表 13 投与後 30、120、365 日を経過した土壌で生育させたコムギにおける残留物の同定とく特定

nd: 不検出

Others: 特定されている放射活性以外のクロマトグラム上の領域に分布しており、いかなる個別の放射活性成分も含まない。

圃場における転作作物試験

試験 1

第一期の作物としてトマトとピーマンを栽培したのち、転作作物として栽培した小麦(全個体、穀粒並びに麦わら)におけるシクラニリプロールとその代謝物 NK-1375 の残留物の程度と減少とが調査された[Bartolomé, 2013, report JSM0414]。トマトとピーマンは、10-11 日間隔で 0.04 kg ai/ha の名目上の率で 2 回、葉面処理された。一期作物は最終投与の 1 日後(DALA)に土壌にすき込まれた。小麦は 29-32 DALA(区画 1A 並びに 2A)と 124-154 DALA(区画 1B 並びに 2B)にすじまきされた。小麦がすじまきされたそれぞれの区画ごとに、BBCH31-33(全個体、フォレージ)、BBCH75-83(全個体、ヘイ)、そして BBCH89(穀粒、麦わら)の時期に、処理区画(区画 2)並びに未処理区画(区画 1)からサンプルが採取された。残留分析のために土壌の採取は行われなかった。データの提供者によれば、試験はガイドラインに沿って実施されており、ここでは土壌への農薬の投与並びに土壌の分析は必要とされていない。

3 つの試験が実施された(ハンガリー、イタリア、スペインにおいて 2012 年に)。試験の特徴を表 14 に示した。小麦サンプル中のシクラニリプロールと NK-1375 が HPLC-MS/MS 法(方法 JSM0269)により分析された。冷凍(-20°C)保存期間は 12~81 日であった。未処理区画から採取されたサンプルからは、LOQ を上回る濃度のシクラニリプロールと NK-1375 は検出されなかった。コントロールサンプル中でのそれぞれの物質の濃度は、<0.3 LOQ であった。それぞれのマトリクスからの各化合物の同時回収率は、70~120%(n=1)の範囲だった^{P12}。

結果を表 15 に示す。フォレージとヘイの結果は、報告されたままを記載している(すなわち乾燥重量値の濃度変換は行われていない)。4 つのサンプルにおいて、最大、LOQ に相当する 0.01 mg/kg の濃度でシクラニリプロールが検出された。これら 4 つのサンプルの内訳は以下の通りである。イタリアで実施された試験。29 DALA と 124 DALA に作付けされた小麦の麦わら。スペインで実施された試験。32 DALA に作付けられた小麦の麦わら、128 DALA に作付けられた小麦の全個体(フォレージ)。ほかの全てのサンプルまたハンガリーで実施された試験のサンプルにおけるシクラニリプロールの濃度は LOQ を下回っていた。すべての試験、すべてのサンプルを通じて NK-1375 は検出さ

れなかった。コントロール(未処理区)から採取された小麦における、シクラニプロール並びに NL-1375 はともに LOQ を下回っていた。

表 14 圃場転作作物試験の試験条件

表 15 転作小麦におけるシクラニプロールと NK-1375 の残留物

試験 2

2012年にアメリカにまたがる6つの地域で転作作物試験が行われた。この試験では、前期作へのシクラニプロールの処理に引き続き栽培された小麦中のあるいは小麦表面に残留するシクラニプロール並びにその代謝物である NK-1375 の残留の程度に関する情報を得ることが目的であった[Wiedmann and McDonald, 2013a, report IB-2012-JLW-022-01-01]。被覆作物はすきこむか、転作作物の作付け前にすきこまずに除かれた。圃場試験の地域は、未処理区画と1つの処理区画により構成された。処理区画では、各作付け前期間(通常30日、120日、1年)に、0.3 kg ai/ha の名目上の率でシクラニプロールが1回処理された。ただし、オクラホマの2区画を除く(この区画では0.098と0.100 kg/ai/ha で処理された)。試験の特徴を表16に示す。

未処理区並びに処理区から、標的作物である小麦の各対象(フォレージ、麦わら、穀粒)が採取された。残留分析のために土壌が採取されることはなかった。小麦サンプル中のシクラニプロールと NK-1375 が HPLC-MS/MS 法(方法 JSM0269)により分析された。サンプルの保存期間は28-315日であった。冷凍庫は $\leq -10^{\circ}\text{C}$ で保たれていた。未処理区画から採取されたサンプルからは、LOQ を上回る濃度のシクラニプロールと NK-1375 は検出されなかった。コントロールサンプル中でのそれぞれの物質の濃度は、 < 0.3 LOQ であった。それぞれのマトリクスからの各化合物の同時回収率は、70~120%(n=1)の範囲だった。

結果を表17に示す。フォレージとヘイの結果は、報告されたままを記載している(すなわち乾燥重量値の濃度変換は行われていない)。親化合物のシクラニプロール並びにその代謝物 NK-1375 はいずれの小麦穀粒サンプルからも定量可能な濃度で検出されなかった(LOQ=0.01 mg/kg)。30日と365日経過後に作付けされた小麦のフォレージサンプルは、0.22 mg/kg までのシクラニプロールを含んでいた。また、120日経過後に作付けされた小麦のフォレージサンプルは、0.028 mg/kg の濃度でシクラニプロールを含んでいた。全てのフォレージサンプルには、定量可能な濃度での NK-1375 の残留

はなかった(LOQ=0.01 mg/kg)。麦わらについては、30 日経過後に作付けされた小麦から 0.073 mg/kg、120 日経過後に作付けされた小麦から 0.189 mg/kg、147 日～365 日経過後に作付けされた小麦から 0.083 mg/kg の濃度でシクラニプロールが検出された。36 個の麦わらサンプル中、わずか 2 サンプルから NK-1375 が検出され、その濃度は 0.012 mg/kg と 0.013 mg/kg であった。

表 16 転作作物試験のための試験条件

表 17 転作小麦におけるシクラニプロールと NK-1375 の残留

PBI=plant back interval (農薬の最終散布から次の作物を作付けするまでの期間)、DALA=最終散布からの経過日数、DAS=播種後/作付け後/すじまき後の日数

^a2 つの区別可能なサンプルが分析された; 括弧内には 2 つのサンプルの平均値を示した

^b0.098 kg ai/ha で処理

^c0.100 kg/ai/ha で処理

家畜代謝

JMPR は反芻動物(搾乳山羊)と家禽(採卵鶏)^{PI3}におけるシクラニプロールの代謝動態に関する情報を受領した。実験動物における代謝は要約されており、2017 年の JMPR(WHO パネル)において併行して評価されている。

搾乳山羊

搾乳山羊におけるシクラニプロールの代謝が検討された[Kane J, 2013, report JSM0059]。放射性標識された 1 つの化合物当たり 1 頭の搾乳山羊(British Saanen)に 1 日当たり 1 回、連続した 5 日間のほぼ同じ時間に、ゼラチンカプセルに含まれた ¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールあるいは ¹⁴C-フェニル-シクラニプロール(放射化学的純度≤7%)が 10 mg ai/kg bw/day の名目上の率で経口投与された。1 日の平均飼料消費量(フェニル標識とピラゾール標識のそれぞれに対して、1.82-2.25 kg 乾燥重量)と 1 日当たりに 2 kg の乾燥重量の飼料を消費するという想定に基づき、実際の 1 日当たりの管理投与量は、¹⁴C-フェニル-シクラニプロールについて家畜 1 個体当たり 1 日に 22.36 mg ai あるいは、¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールについて家畜 1 個体当たり 1 日に 25.15 mg ai となった。この投与量は、¹⁴C-フェニル-シクラニプロールと ¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールのそれぞれについて、12.3 mg ai/kg 乾燥飼料と 11.2 mg ai/kg 乾燥飼料

とに相当する。搾乳山羊の齢は、¹⁴C-フェニル-シクラニプロールと ¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールのそれぞれについて 1-5 年であった。¹⁴C-フェニル-シクラニプロールと ¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールをそれぞれ投与された搾乳山羊の体重は、投与開始時に 69.5 kg と 53.0 kg、と殺時に 63.5 kg と 55.0 kg であった^{P14}。

最終投与後 23 時間が経過した時点まで、乳は 1 日当たり 2 回採取された。尿と糞は、各投与から 0-6 時間と 6-24 時間の間隔で、最終投与後 23 時間が経過した時点まで採取された。乳の生産量は 1.5~2.9 L/day であった。午前と午後に搾乳された乳の等量を混合した。

搾乳山羊は、最終投与の実施後、約 23 時間が経過した時点でと殺された。肝臓、腎臓(両方)、筋肉(ロインとフランク)、脂肪(皮下脂肪、大網脂肪、腎脂肪)、胆汁、膀胱の尿、第一胃、第二胃(とその内容物)、第三胃、第四胃(とその内容物)、そして大腸(とその内容物)のサンプルは、と殺後に採取され、分析までの間-18°C(2 ヶ月間)保存された。

放射活性の測定は、直接 LSC 法(液状サンプルと組織サンプル)若しくは燃焼法と LSC 法を組み合わせた方法(糞、GIT 内容物、全血若しくは全器官サンプル)により行われた。¹⁴C-フェニル-シクラニプロールと ¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールを投与されたそれぞれの搾乳山羊について、投与された放射活性の平均総回収は 87.2%と 81.4%であった^{P15}。放射活性の大半は糞から回収された(68%/59% TAR, フェニル/ピラゾール)。投与した残りは、尿(5.1%/6.6% TAR, フェニル/ピラゾール)、GI 管内容物(5.4%/9.5% TAR)、ケージ洗浄液(0.2%/0.3% TAR)、乳(0.8%/0.7% TAR)、脂肪(3.9%/2.2% TAR)、筋肉(2.3%/1.6% TAR)、そして肝臓(1.7%/1.4% TAR)から回収された。極めて微量が腎臓と胆汁から回収された(両化合物のそれぞれについて、0.01 と<0.01% TAR)。乳と組織における総回収放射活性量は、両化合物のそれぞれについて 8.8%/6.0% TAR であった。組織における放射活性残留物は全ての組織において>0.01 mg/kg であり、残留物の性質を特定するために抽出された。

乳と組織における放射活性量を表 19 に要約した。可食組織におけるもっとも高い放射活性濃度は、肝臓で観察された (1.485/1.321 mg/kg 等量)。これに、脂肪 (0.860/0.786 mg/kg 等量)、腎臓 (0.582/0.547 mg/kg 等量)、筋肉組織 (0.125/0.118 mg/kg 等量)が続いた。¹⁴C-フェニル-シクラニプロールを投与した搾乳山羊から採取した乳中の総放射活性残留物の濃度は、投与後 96-119 時間までには約 0.124-0.138 mg/kg 等量の濃度でプラトーに達した。¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールを投与した搾乳山羊から採取した乳中の総放射活性残留物の濃度は、投与後 72 時間になるまでには約 0.081-0.091 mg/kg 等量の濃度でプラトーに達した。

午前と午後に採取した乳サンプルを合わせたサンプル(24 時間サンプル)に由来するクリームとスキムミルクにおける残留物の濃度を表 18 に要約する。午後に採取した乳中の残留物濃度が最も高く、このことは急速な排出を示唆している。

表 18 午後と午前に採取したまた 1 日分を合わせた乳中の総放射活性残留物

ホモジナイズした肝臓と腎臓のサンプルからは、アセトニトリル(2 回若しくは 3 回)とアセトニトリル水混液(1:1 v/v)による抽出が行われ、引き続き遠心分離された。最初の抽出物は LSC で直接分析するために採取され、次の抽出物は乾燥しアセトニトリル水混液(1:1 v/v)に再溶解して LSC と HPLC/TLC により分析された。抽出後の残存固形物は乾燥し、0.01 M リン酸緩衝液中でプロテアーゼ処理された(pH 7.5, 37°Cで 18 時間)。加温に引き続き、サンプルはアセトニトリルにより抽出され遠心分離され、上澄みが LSC のために採取された。酵素処理した固形残留物は 1 M HCl により処理され(37°Cで 18 時間)、水で 2 回抽出した後遠心して得た上澄みが LSC のために採取された。酸処理された固形残留物は 1 M NaOH により処理され(37°Cで 18 時間)、アセトンにより抽出され遠心分離され、その上澄みが LSC 並びに HPLC/TLC 分析のために採取された。最終的に残留した固形物は乾燥され、燃焼/LSC 分析のために一部が採取された^{P16}。

ホモジナイズされた脂肪サンプルは、ヘキサンで抽出され遠心された。LSC のために上澄みの一定量が採取された。残りの上澄みは、アセトニトリルにより分配され、各層の等量が LSC のために採取された。PES はアセトニトリルにより 2 回さらに抽出され、一定量が LSC あるいは HPLC/TLC による分析のために採取された。最終的に残留した固形物は乾燥され、可溶化/LSC のために一部が採取された。

ホモジナイズされた筋肉部位のサンプル(フランクとロインを合わせたもの)は、アセトニトリル(2 回ないし 3 回)とアセトニトリル水混液(1:1 v/v)により抽出され遠心分離された。上澄みの一定量が LSC のためあるいは乾燥後再溶解して HPLC/TLC により分析するために採取された。PES は乾燥され一部が可溶化/LSC のために採取された。

プールされた全乳サンプル(¹⁴C-フェニル-シクラニリプロール: 4-5 日目、¹⁴C-ピラゾール-シクラニリプロール: 2-5 日目)は、はじめに全乳サブサンプルに分割され、分割された一方のサブサンプルは乳脂肪の分離に用いられた。全乳と乳脂肪画分のそれぞれについて、一定量が直接 LSC のために分割され、分割した一部はヘキサン及びアセトニトリルにより 3 回抽出また遠心分離された。

乳サンプルの水層画分は、まず直接 LSC のために一部が採取され、その後アセトニトリルにより抽出され遠心された。上澄みの一定量が LSC のために採取され、また一定量が乾燥後再溶解されて HPLC/TLC 分析に供された。固形残留物は乾燥されその一部が可溶化 LSC のために採取された。

中性溶媒による放射性残留物の抽出効率、腎臓の 84%TRR から脂肪の 99.6%の範囲にあった。プロテアーゼ、酸またアルカリを用いた PES の連続した処理は、肝臓に対し追加で 2.8/3.1、0.8/8.3、8.0/2.0%の TRR をそれぞれ放出した(¹⁴C-フェニル-シクラニリ

プロール/¹⁴C-ピラゾール-シクラニリプロール)。また腎臓に対し 5.4、4.1、5.7%の TRR(¹⁴C-フェニル-シクラニリプロール)を放出した(表 19 並びに表 20)。抽出された残留物(溶媒抽出物を合わせたもの及び PES の処理により放出された放射活性)中に存在する特定された放射活性成分を表 20～表 23 に要約する。

残留物は、シクラニリプロール、YT-1284、NSY-28、NSY-27 の参照標準物質を同時にクロマトグラフィーにかけることにより同定された。

と殺の 125 日以内に、肝臓と全乳サンプル画分の最初の放射活性成分プロファイルは得られた。冷凍条件下で 3 か月までの期間、抽出物を保存したのちに行った筋肉相当部位、肝臓、腎臓、脂肪また全乳画分の再分析の結果は、放射活性成分の割合に主要な変化が起こっていないことを示していた。この結果は最初の分析から最後の分析までの間、残留物が安定であることを示している。

表 19 ¹⁴C シクラニリプロールを投与した山羊から得たサンプルに含まれる総放射活性残留物とその抽出率

^a 抽出された放射活性と PES 中の放射活性から計算された TRR (mg/kg 等量)

^b プロテアーゼ、酸並びにアルカリ処理後の放射活性を含む。個別の値は斜字により示している。

^c 溶媒抽出並びにそれに続く酵素、酸、アルカリ処理の後に残った固形分中に残存する放射活性

^d 単一のコンポジットサンプルを調製するためにフランクとロインがプールされた

^e 単一のコンポジットサンプルを調製するために、皮下脂肪、大網脂肪、腎脂肪がプールされた

表 20 ¹⁴C シクラニリプロールを投与した山羊から得たサンプルに含まれた成分の特定と同定

nd: 不検出(<0.001 mg/kg 等量); () 内の値が等量であり mg/kg が単位である。(Rt~)=保持時間、PES:抽出後の固形分

^a 溶媒抽出とプロテアーゼ、酸、アルカリ処理の総量として結果は示されている

^b 溶媒抽出とそれに続く酸、アルカリ、酵素処理の後に固形分に残存した放射活性

^c 抽出物中また溶媒抽出後の固形分に存在した放射活性の和として TRR は求められた

表 21 シクラニリプロールを投与した山羊の肝臓に対して行った異なる処理により得ら

れた各画分に含まれる放射活性成分の割合

表 22 シクラニプロールを投与した山羊の腎臓に対して行った異なる処理により得られた各画分に含まれる放射活性成分の割合

表 23 プールされた乳、乳脂肪、乳の水層画分に見つかった代謝物

産卵鶏

産卵鶏においてシクラニプロールの代謝が調べられた[Jones, 2013, report JSM0060]。¹⁴C-フェニル-シクラニプロール/¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールのいずれかが 10羽の産卵鶏(Lohman Lite, 29-39 週齢, 1.7-2.5 kg)に経口投与された。通常の餌における濃度として 10 mg/kg に相当する濃度の ¹⁴C-フェニル-シクラニプロール若しくは ¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロール(それぞれ 1.5 mg または 1.4 mg)を含むカプセルが、14 日間、1 日 1 回投与された。乾燥飼料の総消費量は 1678-2153 g であり、これによって 11.3 mg/kg 若しくは 10.8 mg/kg の濃度で ¹⁴C-フェニル-シクラニプロール若しくは ¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールを摂取したことになる。

14 日目の最終投与の 12 時間後までの試験期間中、排泄物と卵は 1 日 2 回採取された。最終投与の 12 時間後に、鶏はと殺され、組織(脂肪、筋肉組織、皮、肝臓)が採取された。卵は卵黄と卵白とに分離された。

サンプルは-18°Cで保存された。最後の分析は、と殺後 196 日目に行われた。最後の分析後 51 日目に行われた肝臓、筋肉組織、脂肪また卵中の ¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールの再分析結果は、凍結条件下で約 6 ヶ月間抽出物を保存しても、成分の割合に主要な変化がないことを示していた。

液体シンチレーションカウンティング(LSC)(檻の洗浄液と血清)、可溶化 LSC(プールした卵、一部形成された卵、プールされた組織)、あるいは燃焼 LSC(排泄物と肝臓)により、全てのサンプルにおける総放射活性が分析された。残留物はシクラニプロール等量として表されている。投与された全ての ¹⁴C-フェニル-シクラニプロール若しくは ¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールの総回収はそれぞれ 95.5%と 97.5%であった。両方の放射標識化合物に対し、排泄物と檻の洗浄液中における放射活性はそれぞれ 91.7%と 92.9% TAR、また 1.0%と 1.4% TAR であった。と殺時に組織に残存していた放射活性は、

それぞれ投与量の 0.8% また 0.7% であった。卵に残存していた放射活性は、それぞれの放射標識化合物について、投与量の 2.0% と 2.5% であった。

卵における総放射活性残留物を表 24 に示す。¹⁴C-フェニル-シクラニプロールと ¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールに対し、シクラニプロール等量として、卵中の残留物の濃度は 0.200-0.761 mg/kg と 0.175-0.964 mg/kg の範囲にあり、投与後約 9 日目にはプラトーに達していた。

午後に採取された卵で最高濃度が得られていることは、急速な排出を示している。

表 24 卵における総放射活性残留物

na; 適用除外、ns; サンプルなし

組織における総放射活性残留物を表 25 に示す。肝臓における残留物の濃度が最も高かった(1.659 と 1.466 mg/kg 等量)。脂肪(腹部及び皮下脂肪)、筋肉部位(胸肉ともも肉)と皮における総放射活性残留物はそれぞれ 0.056-0.347 と 0.058-0.304 mg/kg 等量で測定された。

卵はヘキサンとアセトニトリル(フェニル標識物について 2 回、ピラゾール標識物について 3 回)、さらにアセトニトリル水混液(1:1、1 回)により連続して抽出された。アセトニトリルとアセトニトリル水混液(1:1 v/v、1 回)による抽出に引き続き、PES の副サンプル(フェニル標識物のみ)は、pH 7.0 の 0.067 M リン酸緩衝液中でプロテアーゼによって処理された(37°C で 16 時間)。加温後に、アセトニトリル(1 回)とアセトニトリル水混液(1:1 v/v、1 回)により残留物が抽出された。プロテアーゼ処理後の卵の PES は、1 M HCl 処理され(37°C で 16 時間)、その後アセトニトリルとアセトニトリル水混液(1:1 v/v、1 回)により抽出され、放射活性アッセイにかけられた。酸処理後に残った固形物は、1 M NaOH により処理され(37°C で 16 時間)、アセトニトリルとアセトニトリル水混液(1:1 v/v、1 回)により抽出された。

肝臓のホモジネートは、アセトニトリルで 3 回抽出後、アセトニトリル水混液(1:1 v/v)で 2 回抽出した。肝臓の PES についても、卵の PES と同様に分析した。放射活性アッセイのための一定量を取り分けたのち、抽出物を合一し pH を 2 に合わせた。そのサンプルを酢酸エチルにより 3 回分配し、抽出物を合わせた。

皮のホモジネートと皮下脂肪と腹部脂肪の等量混合物から得たヘキサン抽出物は、アセトニトリルによって 3 回分配した。残留した PES は、さらにアセトニトリルによって(フェニル標識物については 2 回、ピラゾール標識物については 3 回)抽出し、さらにアセトニトリル水混液(1:1 v/v)によって 1 回抽出した。これら抽出物の一部を合わせ、比率を保ってプールされたサンプルが調製した。

胸肉ともも肉のホモジネートを等量でプールし、アセトニトリルで3回、アセトニトリル水混液(1:1 v/v)で2回抽出した。プロテアーゼ、酸またアルカリ処理した抽出物を得るために、卵の PES と同じ分析が行われた。

と殺後2ヶ月以内に、肝臓、卵、皮、脂肪そして筋肉部位を中極性の溶媒により抽出し、クロマトグラフィーにより分析した。

中極性溶媒による放射活性残留物の抽出効率は、>76%TRR であった。プロテアーゼ、酸そしてアルカリを用いた PES の引き続き分析により、肝臓、筋肉組織そして卵から 9.7-22.8%TRR が放出された(表 25-27)。抽出された残留物(溶媒抽出物と PES を激しく処理して放出された放射活性を合わせたもの)中に存在した同定された放射活性成分を、要約して表 26-27 に示す。

表 25 ¹⁴C-シクラニプロールを投与した産卵鶏から調製したサンプルにおける総放射活性残留物及びそれらの抽出効率

^a 溶媒抽出とそれに引き続くプロテアーゼ、酸、アルカリ処理により得られた放射活性の和として計算した TRR

^b 中性抽出物(ヘキササンとアセトニトリル画分)の和

^c 中性溶媒抽出物とプロテアーゼ、酸、アルカリ処理画分との和。画分ごとの値は斜体で表示

^d 抽出後の固形物とプロテアーゼ、酸、アルカリ処理後に残った固形物

^e 9-15 日目の卵(フェニル標識物)あるいは 9-14 日目の卵(ピラゾール標識物)のプール

^f 胸肉ともも肉の(等量の)プール。(胸肉でのフェニル標識物濃度は 0.088 mg/kg 等量、ピラゾール標識物濃度は 0.075 mg/kg 等量、もも肉でのフェニル標識物濃度は 0.056 mg/kg 等量、ピラゾール標識物濃度は 0.058 mg/kg 等量)

^g 腹部脂肪と皮下脂肪の(等量の)プール。(腹部脂肪でのフェニル標識物濃度は 0.347 mg/kg 等量、ピラゾール標識物濃度は 0.276 mg/kg 等量、皮下脂肪でのフェニル標識物濃度は 0.337 mg/kg 等量、ピラゾール標識物濃度は 0.262 mg/kg 等量)

表 26 シクラニプロールを投与された産卵鶏における残留物の量と性質(%TRR また mg/kg 等量として)

PES=抽出後の固形物

^a 9-15 日目の卵(フェニル標識物)あるいは 9-14 日目の卵(ピラゾール標識物)のプール

^b 溶媒抽出、プロテアーゼ、酸、アルカリ処理により総量を結果として示している。異

なる処理画分に認められた代謝物を、表 27 と 28 に要約する。

° 腹部脂肪と皮下脂肪の(等量の)プール。(腹部脂肪でのフェニル標識物濃度は 0.347 mg/kg 等量、ピラゾール標識物濃度は 0.276 mg/kg 等量、皮下脂肪でのフェニル標識物濃度は 0.337mg/kg 等量、ピラゾール標識物濃度は 0.262 mg/kg 等量)

° 胸肉ともも肉の(等量の)プール。(胸肉でのフェニル標識物濃度は 0.088 mg/kg 等量、ピラゾール標識物濃度は 0.075 mg/kg 等量、もも肉でのフェニル標識物濃度は 0.056 mg/kg 等量、ピラゾール標識物濃度は 0.058 mg/kg 等量)

° 同定または特定された化合物の総量

° 卵のヘキサン画分は分析されていない。肝臓の水面分では同定されていない。脂肪と皮に関する非分析画分はヘキサン画分である。筋肉部位については、ピラゾール標識に関してプロテアーゼ、酸、アルカリ処理画分は分析されていない。

° 抽出された放射活性と抽出後の残存物との和として計算された TRR

表 27 シクラニプロールを投与された産卵鶏の肝臓から得た異なる処理画分中における放射活性成分の割合

表 28 シクラニプロールを投与された産卵鶏の卵(9-15 日目のプール)から得た異なる処理画分中における放射活性成分の割合

家畜におけるシクラニプロール代謝経路の概観^{P17}

反芻動物(搾乳山羊)と家禽(産卵鶏)を対象に経口投与によって行われた代謝試験の結果は、反芻動物と家禽との間で代謝経路が類似していることを示している。搾乳山羊と産卵鶏とにおけるシクラニプロールの提案される生物代謝経路を図 3 に示す。

シクラニプロールの脱アルキル化と側鎖のアミド部分中の窒素原子に結合した 1-cyclopropylethyl 基の消失を介した代謝が観察され、第一アミドに相当する YT-1284 が生じる。YT-1284 に含まれる 2 つのアミド部分の間で引き続き起こる環状化の反応により、キアノゾリン化合物である NSY-28 が生じる(経路 1)。第一アミドが加水分解することにより、YT-1284 はカルボン酸である NSY-27 も生じる(経路 2)。

図 3 家畜におけるシクラニプロールの代謝経路

土壌における環境動態^{P18}

JMPR は土壌における環境動態;光分解試験[Button, 2011m report JSM0063]、好気性分解試験[Connor, 2013, report 13510.6102, McLaughlin, 2013, report 13510.6103]を受領した。最新の FAO マニュアル(FAP paper 225, 2016, 第三版、pp37-38)によれば葉面散布の場合、これらの試験は要求されていない。

土壌中での好気性代謝と分解

20°Cの実験室において、好気性環境下の暗所にてサンディクレイロームの土中での¹⁴C-フェニル-シクラニプロールと¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールの分解の経路と率が試験された。土壌の水分は pF 2 であり、試験期間は 365 日以上である[Connor, 2013, report 13510.6102]。非殺菌土壌と殺菌土壌の両方とで試験された。

CO₂と揮発性の有機物とを採取するためのトラップがついた 250 mL のガラス製の容器に 50 g(乾燥重量)の土を入れたものが試験システムである。システムは好気性条件下で 20±2°Cに管理して暗所で保温された。湿度は pF 2.0 に維持された。

放射性標識化合物ごとに、無菌状態のコントロールサンプルが用意された。

被験物質の投与率は、圃場での率 150 g ai/ha に相当する 0.2 mg/kg であった。

サンプル採取の直後に土壌サンプルからの抽出と分析が行われた。アセトニトリル水混液(80:20 v/v)により浸透することで抽出は行われた。遠心することで土壌の固形物が分離され、一定量の液層が LSC のために採取された。抽出操作は、アセトニトリル：水：濃塩酸(80:20:0.1 v/v/v)に引き続きアセトニトリル：水：濃塩酸(80:20:0.5 v/v/v)により繰り返し行われた。抽出後の土壌固形物中の放射活性は、燃焼/LSC により定量された。

投与した放射活性の>3%を超える活性を含む抽出物が合一された。シクラニプロールとその分解物とを定量するために、合一した抽出物の一部が放射能検出器を備えた逆相 HPLC にかける前に濃縮された。サンプルに含まれる被験物質の同定は、オーセンティックなシクラニプロールとの共クロマトグラフィーによって行われた。

滅菌していない全てのサンプルから得られた、投与した放射活性(AR)に対する全般的な回収は、94.7-100.9%であった。放射活性の各サンプル(抽出可能、抽出されなかったあるいは気化した)への分布を表 29 に示す。抽出された放射活性は、0 日目の 96.6-97.6%AR から 365 日目の 66.6-68.9%AR まで減少した。有機溶媒によって抽出されない放射活性は、0 日目の 0.9-1.3%AR から 365 日目の 28.8-30.0%まで増加した。これに対し、殺菌された土壌では 365 日目で 19.6-22.6%AR であった。非殺菌土壌と殺菌土壌ともに、CO₂として定量された気化した放射活性の量は、365 日目までの蓄積として 0.6-1.0%であった。無視できるほどの少量(≤0.1%AR)の揮発性有機化合物に相当する放射活性が生じていた。殺菌したサンプルからの投与した放射活性(AR)の総回収は 95.9-107.4%であった。

表 29 ¹⁴C シクラニリプロールを処理した非殺菌あるいは殺菌した好気性土壌からの放射活性の分配と回収

#累積量を示している; na:適用対象外; nd:不検出

^a71.5%のシクラニリプロールと 1.7%の NSY-27

^b67.0%のシクラニリプロールと 1.4%のその他化合物

^c63.3%のシクラニリプロールと 0.8%の NSY-27 と 2.4%のその他化合物

^d71.4%のシクラニリプロールと 1.0%の NSY-27

^e96.3%のシクラニリプロールと 1.2%のその他化合物

^f67.2%のシクラニリプロールと 1.0%の NSY-27 と 0.8%のその他化合物

抽出可能な土壌画分(非滅菌土壌)におけるシクラニリプロールとその分解産物の分布を表 29 の脚注に示す。滅菌サンプルからは代謝物 NSY-27 が検出されなかった。非滅菌土壌において、どのタイミングでもシクラニリプロールは主成分だった。1 つのマイナーな産物(NSY-27)が最大で 1.7% AR(180 日目)に検出された。殺菌土壌では、365 日目のシクラニリプロールが 78.9-83.9% AR であった。滅菌サンプルでは、代謝物 NSY-27 が検出されなかった。

CAKE プログラム(version 1.4, TESSELA)を用いて、非滅菌土壌中でのシクラニリプロール分解の DT₅₀ と DT₉₀ が計算されており、DT₅₀ は 444.6 日、DT₉₀ は 1477 日と報告されている。しかし SFO 適合の残渣は、時間に連動した明らかなパターンを示している。視認的にも統計学的にもよりよい適合は、DFOP を使用することにより得られる。シクラニリプロールの分解に関して計算された DegT₅₀ と DegT₉₀ はそれぞれ以下に示す 692 日と 2300 日となる。

土壌中での好気性分解

¹⁴C-フェニル-シクラニリプロールと ¹⁴C-ピラゾール-シクラニリプロールを使った 4 つの土壌(独立に)におけるシクラニリプロールの分解率が決定された[McLaughlin, 2013, report 13510.6103]。土壌の特徴を表 30 に要約する。

表 30 試験した土壌の特徴

圃場での率 150 g ai/ha に相当する 0.2 µg/g の名目上の率でシクラニリプロールは処理

された。

CO₂と揮発性の有機物とを採取するためのトラップがついた 250 mL のガラス製の容器に 50 g(乾燥重量)の土を入れたものが試験システムである。システムは好気性条件下で 20±2°C若しくは 35±2°Cに管理され暗所で保温された。湿度は pF 2.0 に維持された。各土壌の微生物バイオマスは、試験開始前、試験期間中また試験終了時に燻蒸・抽出法によって決定された。

サンプル採取直後にサンプルは処理され分析された。サンプルは 20°Cに保温され、まず 0.01 M CaCl₂ 溶液により 30 秒間激しく振とうした後、150 rpm で一昼夜振とうして抽出された。サンプルは遠心分離され、アセトニトリル水混液(80:20 v/v)、アセトニトリル：水：濃塩酸(80:20:0.1 v/v/v)、アセトニトリル：水：濃塩酸(80:20:0.5 v/v/v)により抽出された。すべての抽出物は LSC により分析された。抽出後の土壌固形物中の放射活性は、燃焼 LSC により定量された。投与した放射活性の>3%を超える活性を含む抽出物が合一された。シクラニリプロールとその分解物とを定量するために、合一した抽出物の一部が放射能検出器を備えた逆相 HPLC にかける前に濃縮された。

結果を表 31 と 32 に示す。揮発性有機化合物(VOCs)は検出されなかった。

表 31 シクラニリプロールにより処理された土壌における残留物の特徴(20°C)

表 32 シクラニリプロールにより処理された土壌における残留物の特徴(35°C)

抽出物におけるシクラニリプロールとその分解物の分布を表 33 と 34 に示す。20°Cでは、最大の値でも代謝物の量は 2.6% AR であった。標準物質について観察された保持時間をもとに、NSY-27(最大で 1.4%)と YT-1284(最大で 2.6%)の 2 つの代謝物が同定された。

表 33 ¹⁴C 標識されたシクラニリプロールで処理した土壌を 20°Cで保温した場合に、CaCl₂ で抽出可能なあるいは有機溶媒によって抽出可能な画分に含まれていたシクラニリプロールと放射性標識された分解物の分布 (投与した放射性物質に対する%として示す)

表 34 ¹⁴C 標識されたシクラニリプロールで処理した土壌を 35°Cで保温した場合に、CaCl₂ で抽出可能なあるいは有機溶媒によって抽出可能な画分に含まれていたシクラニリプロールと放射性標識された分解物の分布 (投与した放射性物質に対する%として示す)

^a クロマトグラフィーによりこの保持時間で溶出した分解産物

時間との関数として抽出可能なシクラニリプロールが表 33 と表 34 には示されている。シクラニリプロールの分解に対する DT₅₀ と DT₉₀ の値が CAKE プログラム(version 1.4, TESSELA)により計算された。280 日までのデータ(20°C)あるいは 258 日までのデータ(35°C)を使用し、各採取時における複製された値の両方が、(平均されずに)、単一カインティック評価に使用された。単一の一次カインティクスは非線形カーブフィッティングを想定としている。計算された DT₅₀ と DT₉₀ の値を表 35 に示す。

表 35 シクラニリプロールの分解に対して計算された DegT₅₀ と DegT₉₀ の値

評価者による注記

試験レポートの作成者は、20°Cで保温した時の分解定数を、経過 0 日目のシクラニリプロールを 100%と想定して計算していた。その結果、その他のデータポイントの全てが、1 日遅れで想定されていた。これは誤りであると考えられる。CAKE version 3.2 を用いて再計算された半減期を表 36 に示す。

表 36 シクラニリプロールの分解に対して再計算された DegT₅₀ と DegT₉₀ の値

^a 参照条件(T=20°C)日に対して、65.4 kJ/mol の規定の Eact を用いて再計算された(EFSA, 2007)

データから化合物特異的な Eact を計算することは可能であるが、35°Cの温度は、EFSA による許容可能と考えられる範囲の外である。46 kJ/mol の平均値が計算されており、この値は実質的に規定の値に比べ低い。

その他の分解カインティクス(DFOP、HS また FOMC)がよりよくフィットするか検証したが、すべてのケースで SFO のフィッティングが一番良かった。

まとめると、好気条件下の土壌におけるシクラニリプロールの分解データ(5 試験、20°C)を利用することができた。4 つの土壌で 35°C保温したデータもあったが、さらなる考察はしなかった。全ての場合において、導き出された DT₅₀ の値は、試験において保温された期間に比べ長かった。オリジナルのレポートでは、これらのデータは単純な視覚による評価若しくは一段階法を用いてモデル化されていた。これらのデータ [MacLaughlin, 2013, report 13510.6103]は CAKE version 3.2 を用いて再モデル化された。それぞれのデータセットについて、データへのフィットがもっとも適切なモデルを立てるために、統計学的な評価がされた(試験 02[MacLaughlin, 2013, report 13510.6103]における単純一次(SFO)と試験 01[Connor, S, 2013, report 13510.6102]における併行二重一次(DFOP))。シクラニリプロールに対して再モデル化された半減期の値は、1140-1730 日の範囲であった(表 37)。シクラニリプロールについて求められた試験室での半減期の中央値は、1410 日であり、幾何平均は 1430 日であった(n=5)

表 37 好気性試験室土壌分解試験におけるシクラニリプロールに対するトリガーエンドポイント

^aSlow phase 値 : DT₅₀ と DT₉₀ のそれぞれについて SFO 695 と 2300 日が使われた。

好気条件下でのシクラニリプロールについて提案される分解経路を図 4 に示す。

図 4 好気性土壌中で提案されるシクラニリプロールの分解経路

水・沈殿した土砂系における環境動態

JMPR は水・沈殿した土砂系における環境動態の情報を受領していない。想像される使用に対し、これらの環境動態に関する試験は必要とされない^{P19}。

残留分析

JMPR は、植物性並びに動物性農産品に含まれるシクラニリプロール及びその代謝物を定量するための、規制用・モニタリング用分析法の情報を受領した。それに加えて JMPR は、種々の試験(作物残留試験、保存安定性試験、加工試験、給餌試験)報告書中で使用されたシクラニリプロールとその代謝物を定量するための分析法の情報を受領した。

FAO マニュアル 2016 の 29 ページに示されている OECD により提供されたガイダンス(農薬シリーズ 39)に沿って、分析法は評価されていた。

分析法

異なる表記がない限り、下記する全ての分析法に関して、シクラニリプロールとその代謝物である NK-1375 の両方がそれ自身として表記されていた。NK-1375 をシクラニリプロール等量として表すために、1.064 の換算係数を適用することができる。

動物性農産物を対象とした規制のための分析法^{P20}

動物性農産品に含まれるシクラニリプロールと 4 つの適切な代謝物を、規制/モニタリングのために定量するための分析法として、LC-MS/MS 法 JSM0277[Airs, 2013, report JSM0277]が提出されていた。下記する分析法は、家畜給餌試験においても使用されていた。[Ross, 2013, report JSM0515]

動物性マトリクスを対象とした LC-MS/MS 法 JSM0277

動物性農産品を用いた試験において使用された一般分析法は、report JSM0277 の Appendix3 に記載されている。この手順は以下のとおり記述可能である。

ポリプロピレン製の 50 mL チューブにサブサンプル(2 g の組織)を量り取る。必要な場合には、ここに添加をする。アセトニトリル(10 mL)を加え、サンプルをホモジナイズし、遠心後、上精を移す。1 回目の抽出に続けて、アセトニトリル(10 mL)を残留物に加え再度抽出する。上精を合わせる。抽出液にヘキサンを加え、振り、遠心後、液層を分ける。ヘキサン層(上層)を捨て、抽出液をアセトニトリルで 30 mL まで希釈する。抽出液の一定量(7.5 mL=0.5 g サンプル相当)を目盛り付きの 50 mL ポリプロピレン製チューブに移し、一定量(30 mL)の 0.2% 酢酸水溶液を加え、続けて激しく振る。

SPE 精製のために、Oasis HLB SPE カートリッジをメタノール(5 mL)と水(5 mL)によりコンディショニングし、溶出液は捨てる。抽出液をコンディショニングした SPE カートリッジに負荷し、溶出液を捨てる。カートリッジを一定量の水(2 mL)で洗浄し、溶出液を捨て、カートリッジを自然乾燥させる。SPE カートリッジに一定量のメタノール(6 mL)を加え溶出液を得、最終の抽出液の量が 7.5 mL になるようにメタノールを加える。最終の抽出液におけるマトリクスの濃度は 0.0667 g となる。調製した液を LC-MS/MS による定量に供する。

LC-MS/MS(移動相 A: 0.01M ギ酸アンモニウム塩を含む水:メタノール:ギ酸(90:10:0.1 v/v)と移動相 B: メタノール:ギ酸(100:0.01 v/v))。モニターイオン: m/z 602→286(シクラニリプロール)、 m/z 566→498(NK-1375)、 m/z 535→284(NSY-27)、 m/z 516→480(NSY-28)、 m/z 534→284(YT-1284)が定量のためにモニターされた。残留物の潜在的な確認を示すためのモニターイオン(確認イオン): m/z 604→286(シクラニリプロール)、 m/z 568→500(NK-1375)、 m/z 537→286(NSY-27)、 m/z 518→482(NSY-28)、 m/z 536→286(YT-1284)がモニターされた。分析法の LOQ は、シクラニリプロールとその代謝物 NK-1375、NSY-28、NSY-27、YT-1284 について 0.01 mg/kg である。

LC-MS/MS 法 JSM0277 は開発され、産卵鶏の卵と牛の肝臓、腎臓、筋肉部位、脂肪そして乳におけるシクラニプロールとその4つの代謝物(NK-1375、NSY-28、NSY-27、YT-1284)の定量に関して、フルバリデーションスキームに沿って妥当性確認された[Airs, 2013, report JMS0277]。

定量イオンと確認イオンの両方を用いた定量について妥当性確認された。抽出の前に、規定濃度のシクラニプロール、NK-1375、NSY-28、NSY-27、YT-1284 標準品がサンプルに添加された。個々の農産物と分析対象の組み合わせについて報告されている LOQ は 0.01 mg/kg である。妥当性確認結果は表 38 に要約してある。0.01 mg/kg と 0.1 mg/kg のシクラニプロールあるいはその代謝物について、平均回収率は 70-120% の範囲に含まれており、RSD_s は 20% 未満であった。検出器の応答の直線性(相関係数 $r > 0.99$)は、シクラニプロールとその4つの代謝物について、0.2-20 ng/mL の範囲で観察された。この範囲は、サンプル中の濃度として、LOQ の 0.3-30 倍(0.003-0.3 mg/kg)に相当する。

産卵鶏の卵、牛の腎臓、筋肉、脂肪、乳から調製した最終抽出液において、分析対象に対する応答の著しい(20%を超える)促進や抑制は観察されなかった。

分析対象の1つ(YT-1284)について、牛の肝臓から調製した最終抽出液において、著しい応答の促進(20%を超える)が観察された。そのため、このマトリクスに関しては、マトリクスマッチド検量線が使用された。

6つのマトリクスのそれぞれについてコントロール(農薬未処理)サンプルが分析された結果、LOQ である 0.01 mg/kg を下回る濃度であった。

シクラニプロール、NK-1375、NSY-28、NSY-27、YT-1284 の保持時間に相当するクロマトグラム上の領域から、明らかな応答(すなわち、LOQ の <30%)は得られなかった。

この試験の結果から、約-20°C で保存した場合、最終抽出液中で分析対象が安定であることが示された。試験された保存期間は7日間であった。

動物の組織(牛の肝臓、筋肉1、全乳と産卵鶏の卵)におけるシクラニプロールとその代謝物の定量を目的とした、LC-MS/MS 法 JSM0277 の独立試験室による妥当性確認が実施された[Schulz and Herring, 2013, report S12-03806]。

分析法 JSM0277 に記載された手順に沿って、動物性の組織からの抽出と分析が実施された。各マトリクスの未処理サンプルにおいて、NK-1375、NSY-28、NSY-27、YT-1284 の保持時間に相当するクロマトグラム上の領域から、明らかな応答(すなわち、LOQ の <30%)は得られなかった。5つの分析対象物の標準溶液に対するシステムの応答は、定量イオンと確認イオンともに、0.2-20 ng/mL(マトリクス中での 0.003-0.3 mg/kg に相当)を超える範囲で直線であった(報告データにおいて、 $r \geq 0.9988$)。いくつかの値が 70% を下回るあるいは 120% を上回ることがあったが、平均回収率はガイドラインの要求を満たしていた。精度は要求を満たしていた($RSD \leq 20\%$)。許容可能な回収データを得ることのできる、最小の添加濃度として定義される LOQ は、試験された6つのマトリクスと5つの分析対象物の全てを通じて 0.01 mg/kg であった。6つのマトリクスそれぞれの(未

処理の)コントロールサンプルが分析され、その結果は、0.01 mg/kg の LOQ を下回る値であったと報告されている。

妥当性確認の結果を表 38 に要約する。4 つのマトリクスにおけるシクラニプロロール、NK-1375、NSY-28、NSY-27、YT-1284 の定量を目的とした分析方法の妥当性確認は、0.01 mg/kg と 0.1 mg/kg の濃度において精確な定量が可能であることを示していた。(表には示されていないが)各アナライต์に対する代替えとなる MS-MS のモニターイオンを用いた妥当性確認用サンプルの追加分析は、確認技術が適用可能であることを示していた(シクラニプロロール : m/z 602→177、NK-1375: m/z 566→266)。安定性試験は、約-20°Cで保存した場合、7 日間は最終抽出液中で分析対象物が安定であることを示していた。

表 38 LC-MS/MS 法を動物性農産品に適用した場合の妥当性確認の結果と同時回収率

na: 適用対象外、nr: 未報告

分析法 JSM0277 を用いて、シクラニプロロールとその代謝物 NK-1375、NSY-27、NSY-28、YT-1284 の分析と抽出効率を評価するためのラジオバリデーション試験が実施された^{P21}。搾乳山羊(肝臓と乳)と産卵鶏(肝臓と卵)の代謝試験によって得られた動物組織のサンプルが、分析法 JSM0277 を用いて分析された。この分析法により調製された溶媒抽出物が代謝試験で使用された放射能を測定する方法により分析された[Kane, 2013 report JSM0059 と Jones, 2013, report JSM0060]。三つの方法により得られた結果が比較された。残留物分析法の抽出効率は、産卵鶏の肝臓における 57.2%TRR から産卵鶏の卵における 84.4%TRR の範囲にあり、この結果は代謝試験で使用された方法の抽出効率(81.5-98.2%TRR)と一致していた。代謝試験で用いられた抽出法に対する、残留分析法の相対的な抽出効率は、70.2-93.4%の範囲であった。結果を表 39 に示す。

表 39 残留物分析法の抽出効率と、家畜代謝試験に用いられた分析法の抽出効率との比較

a 中性溶媒抽出物 (搾乳山羊と産卵鶏のそれぞれについて。JSM0059 と JSM0060)

LC-MS/MS、radio-HPLC、Radio-TLC で得られたシクラニプロロールとその代謝物 NK-1375、NSY-27、NSY-28、YT-1284 の濃度は比較可能である。この事は、LC-MS/MS 法 JSM0277 がこれらのサンプルに含まれるシクラニプロロールとその代謝物を分析に適

していることの確認となる。結果を表 40 に示す。

表 40 物質の濃度(mg/kg)として表した動物性組織中のシクラニリプロールとその代謝物の平均残留量

nd: 不検出

評価者の結論：LC-MS/MS 法 JSM0277 は以下の通りと考えられる。

- ・産卵鶏の卵、牛の脂肪、腎臓、肝臓、筋肉組織と乳に含まれるシクラニリプロールを(0.01-0.1 mg/kg の範囲で)定量する方法として妥当(フルバリデーション)
- ・産卵鶏の卵、牛の脂肪、腎臓、肝臓、筋肉組織と乳に含まれる代謝物 NK-1375、NSY-27、YT-1284、NSY-28 を(0.01-0.1 mg/kg の範囲で)定量する方法として妥当(フルバリデーション)
- ・搾乳山羊の肝臓と乳、産卵鶏の卵と肝臓に含まれる代謝物 NK-1375、NSY-27、YT-1284、NSY-28 を定量する方法として妥当(ラジオバリデーション)

妥当な LOQ は 0.01 mg/kg(これ以下の濃度では妥当性確認されていない。)

植物性食品を対象とした規制のための方法

QuEChERS LC-MS/MS 一斉分析法^{P22}

植物を起源とする食品におけるシクラニリプロールと NK-1375 の残留物を定量するための方法論として、QuEChERS LC-MS/MS 一斉分析法(AOAC 2007.01)の妥当性確認が行われた[Miller, 2015, report JSM0755]。未処理のブドウ、桃、アボガド、そして大豆サンプルが用いられた。サンプルは細切され-20℃で凍結された。凍結サンプルはグライディングによりホモジナイズされた。

15 g のサンプル(水分含量の低い大豆については 7.5 g)が秤量された。1%酢酸を含む 15 mL のアセトニトリルが加えられ振り混ぜられた。抽出キットに含まれている 6 g の硫酸マグネシウムと 1.5 g の酢酸ナトリウムが加えられた。40 µg/mL の濃度のイソフエタミド・アセトニトリル溶液 0.075 mL が内部標準として添加された。振り混ぜ、遠心した後、分散キットに含まれている PTFE チューブに上精が移され、そこに 400 mg の PSA と 1200 mg の硫酸マグネシウムが加えられた。振り混ぜと遠心の後、得られた上精がアセトニトリルにより希釈され、LC-MS/MS により分析された(シクラニリプロール： m/z 602→284、NK-1375： m/z 566→498)。確認イオン(第二遷移イオン)をモニターし定量した結果から得た回収率のデータは、定量イオン(シクラニリプロール： m/z 602→177、NK-1375： m/z 566→266)の分析結果との比較が可能な結果を与えた。直線性、

特異性、精確さ、精度を表 41 と 42 に示す。検出限界は、測定可能なクロマトグラム上の応答を与えた、クロマトグラフィーに供された検量標準の最低の濃度として定義された。分析法の LOQ は両方の分析対象物に対して 0.01 mg/kg である。マトリクス効果：応答の著しい促進あるいは抑制は観察されなかった。-20℃の暗所に 7 日間保存した場合、最終抽出物中の両分析対象物は安定であった(96-107%回収)。

QuEChERS を用いて、植物を起源とする食品中のシクラニリプロールとその代謝物 (NK-1375) を定量するための第二の方法[Nakano, 2014, report IRA14028G]の妥当性確認が行われた。サンプル(ブドウ、桃、アボガド、大豆)は、1%の酢酸を含むアセトニトリルとともに、1 分間振り混ぜられた。無水硫酸マグネシウムと酢酸ナトリウムの混合物を加えた後、サンプルは再度振り混ぜられ、遠心された。抽出物は PSA(第一級・第二級アミン層)を用いて精製され、MS/MS 検出(EXI、ポジティブイオンモード、シクラニリプロール： m/z 602→284、NK-1375: m/z 566→498)を伴う逆相 HPLC により分析された。定量はマトリクスマッチド検量線により行われた。直線性、特異性、精確さ、精度を表 41 と 42 に示す。検出下限は LOQ 0.01 mg/kg の 30%と決められた。マトリクス効果: アボガドから調製された最終抽出液において、シクラニリプロールと NK-1375 の応答に著しい抑制が観察された。また、ブドウ、桃、そしてダイズから調製された最終抽出液により、添加された 0.01 mg/kg の濃度での各分析対象物の応答にわずかな抑制が観察された。-20℃の暗所に 7 日間保存した場合、最終抽出物中の両分析対象物は安定であった(96-107%回収)。

表 41 植物性農産品に含まれるシクラニリプロールを検出するための QuEChERS 法 (AOAC 2007.01)の妥当性確認の結果

表 42 植物性農産品に含まれる代謝物 NK-1375 を検出するための QuEChERS 法(AOAC 2007.01)の妥当性確認の結果

植物性農産品を用いた試験報告書で使用されていた分析法

植物性マトリクスを対象とした LC-MS/MS 法 JSM0269

植物性マトリクスを対象とした様々な試験(残留試験、代謝試験、転作試験)において、同一の LC-MS/MS 法が適用されていた。その方法[Brewin, 2012, report JSM0269]は、親化合物であるシクラニリプロールとその代謝物 NK-1375 を 2 つの異なる分析対象物として定量する。残留物はそれらそれぞれの一致物として表現される。各分析対象物に対

して報告されている LOQ は、0.01 mg/kg である。分析法は以下の通り記述される。

試料はアセトニトリルにより 2 度抽出される。水分含量の低いマトリクス(例えば乾燥した大豆)については、一定量(20 mL)の水が加えられ、アセトニトリルによる抽出の前に、約 20 分間静置される。上精は合わせられ、アセトニトリルにより希釈される。抽出物を Oasis HLB SPE カートリッジを使い固層抽出(SPE)して精製する。抽出物をカラムに負荷した後、アセトニトリル水混液(40:60 v/v)によりカラムを洗浄し、カートリッジを乾燥させる。アセトニトリルによりカートリッジから溶出し、最終溶出液をアセトニトリルで 50 mL に希釈する。LC-MS/MS により定量する。

親化合物のシクラニリプロール(IKI-3106)は外部標準を用いて m/z 602 をイオンとして LC-MS/MS により定量する。シクラニリプロール: m/z 602→284 (定量)、 m/z 602→177(確認)。代謝物の NK-1375 は外部標準を用いて m/z 566 をイオンとして LC-MS/MS により定量する。NK-1375: m/z 566→498 (定量)、 m/z 566→266(確認)。

リンゴ [Schäufele, 2013a, report JSM0347; Schäufele, 2013b, report JSM0348; Schäufele, 2013c, report JSM0473; Schäufele, 2016a, report SQ74KP (processing); Wiedmann and McDonald, 2013b, report IB-2012-JLW-020, Wiedmann and McDonald, 2014a, report IB-2013-JLW-004; Farrell, 2013a, report ULP-1113; Farrell, 2013b, report ISK12433; Miller, 2016a, XR44SB] と洋なし [Wiedmann and McDonald, 2014a, report IB-2013-JLW-004], チェリー [Wiedmann and McDonald, 2013c, report IB-2012-JLW-005], プラム [Schäufele, 2013d, report JSM0338; Schäufele, 2013e, report JSM0476; Wiedmann and McDonald, 2013c, report IB-2012-JLW-005], プルーン [Wiedmann and McDonald, 2013c, report IB-2012-JLW-005], アプリコット [Schäufele, 2013f, report JSM0329; Schäufele, 2013g, report JSM0474; Schäufele, 2014a, report JSM0667], 桃 [Schäufele, 2013h, report JSM0351; Schäufele, 2013i, report JSM0352; Schäufele, 2013j, report JSM0475, Wiedmann and McDonald, 2013c, report IB-2012-JLW-005; Schäufele, 2016b, report QK27SS (processing)], ワイン用のブドウ、テーブルグレープ [Schäufele, 2013k, report JSM0330; Schäufele, 2013l, report JSM0477; Schäufele, 2013m, report JSM0349; Schäufele, 2013n, report JSM0350; Schäufele, 2013o, report JSM0478; McDonald, 2014a, report IB-JAM-002], ブロッコリー [Alé, 2013a, report JSM0333; Alé, 2013b, report JSM0481; Wiedmann and MacDonald, 2014b IB-2012-JLW-28], 芽キャベツ [Alé, 2013c, report JSM0340, Alé, 2013d, report JSM0484, Alé 2014, report JSM0603], カリフラワー [Alé, 2013e, report JSM0332; Alé, 2013f, report JSM0480; Wiedmann and MacDonald, 2014b IB-2012-JLW-28], キャベツ [Alé, 2013g, report JSM0334; Alé, 2013h, report JSM0482; Wiedmann and MacDonald, 2014b IB-2012-JLW-028], キウリ、サマースカッシュとカンタロープ [McDonald and Wiedmann, 2014b, report IB-2013-JAM-003-01], 屋外栽培されたスイートペッパー [Alé, 2013i, report JSM0336; Alé, 2013j, report JSM0485; Wiedmann, 2014c, IB2012JLW029-0101] と屋内栽培されたスイートペッパー [Alé, 2013k, report JSM0337;

Alé, 2013l, report JSM0487] と屋外栽培されたトマト [Alé, 2013m, report JSM0335; Alé, 2013n, report JSM0486; Wiedmann, 2014c, IB2012JLW0290101; Schäufole, 2016c, report HH97BD (processing)] と屋内栽培されたトマト [Alé, 2013o, report JSM0353; Alé, 2013p, report JSM0354; Alé, 2013q, report JSM0488], ケール[Alé, 2013r, JSM0483], マスタードグリーン [Wiedmann and MacDonald, 2014b IB-2012-JLW-028], レタスとほうれん草 [MacDonald and Wiedmann, 2013c, IB-2012-JAM-001-01-01], 種実(アーモンドとペカン) [Wiedmann and McDonald, 2014d, report IB-2012-JLW-019-01-01], 小麦、フォレージ、ヘイ、穀粒と麦わら

[Bartolomé, 2013, report JSM0414, Wiedmann and McDonald, 2013a, report IB-2012-JLW-022-01-01]において分析法は使用されていた。操作回収率と分析法の妥当性確認について表 45 と表 46 に要約する。

この分析法の一部の妥当性確認試験の結果は、同一の報告書[Brewin, 2012, report JSM0269]にまとめられている。この試験では、5つのマトリクス(ブドウ、ワイン、桃、搾油用菜種、乾燥大豆)におけるシクラニプロールとその代謝物 NK1375 の定量について妥当性確認されている。水分含量の低いサンプルでは、抽出前に水を加え 20 分間静置することになっている。アセトニトリルによって抽出される。水分含量の低いマトリクスまた油分の多いマトリクスは約 30 秒間ホモジナイズされている。振り混ぜと遠心の後、上精は移され、残った固形の残留物にアセトニトリルが加えられ手で振り混ぜることで再抽出がされる。上精は合わされ SPE により精製する前にアセトニトリルで 200 mL に希釈される。定量は LC-MS/MS により行われる。定量イオンはシクラニプロール: m/z 602→284、NK-1375: m/z 566→498 である。

試験されたサンプル中での両分析対象物の定量に関して、0.01 mg/kg と 0.5 mg/kg の濃度で分析法の妥当性確認が行われた。妥当性確認の結果を表 45 と表 46 に要約する。5つのマトリクスにおけるシクラニプロールあるいは NK-1375 を定量するための方法の妥当性確認の結果は、0.01 mg/kg と 0.5 mg/kg の濃度で精確に定量可能であることを示している。妥当性確認に使用したサンプルを代替えとなる MS/MS イオンを用いて追加分析した結果は、それが適切な確認のための技術であることを示した(シクラニプロール: m/z 602→177、NK-1375: m/z 566→266)。

分析法“ブドウ、ワイン、桃、搾油用菜種と乾燥大豆におけるシクラニプロールと NK1375 の定量”方法[Brewin, 2012, report JSM0269]の独立した試験所による妥当性確認 [Schoenau, 2013, report 120464]が、アーモンド、リンゴ、レタスそして小麦を用いて行われた。リンゴ、葉レタスそして小麦フォレージが上記の分析法に記載された手順(乾燥又は油分の多いマトリクスに関する手順を除く)に従い分析された。麦わらと麦の穀粒に対する最初の分析法の試験では、水分含量の低いマトリクスから分析対象物を抽出するためにデザインされた手順が採用されていた。アーモンドを用いた試験では、油分の多いマトリクスに対する別の追加手順を伴ってデザインされた分析法が用いられた。第

二の方法の試験を無事に完了するために、麦わらとアーモンドを分析する場合には、乾燥マトリクスの方法また油分の多いマトリクスの方法に軽微な修正が加えられた。アーモンドと麦わらを対象とする場合の軽微な修正には、マトリクスを 20 g から 5 g に減量することと、PE 溶出物の希釈倍率の調製が含まれていた。試験されたマトリクスサンプル中での両方の分析対象物の 0.01 と 0.5 mg/kg における検出について、方法の妥当性が確認された。妥当性確認の結果を表 45 と 46 に要約する。6 つのマトリクスにおけるシクラニプロールあるいは NK1375 の定量に関する分析法の妥当性確認の結果は、0.01 mg/kg と 0.5 mg/kg での定量が精確に可能であることを示していた。妥当性確認に使用したサンプルを代替えとなる MS/MS イオンを用いて追加分析した結果は、それが適切な確認のための技術であることを示した(シクラニプロール: m/z 602→177、NK-1375: m/z 566→266)。

残留物分析法 JSM0269 を用いたシクラニプロールとその代謝物 NK-1375 の抽出効率と分析の妥当性を確認するために、ラジオバリデーション試験[Unsworth, 2014b, report JSM0492]が実施された。植物代謝試験[Crow, 2013b, JSM0054]により得られ、凍結保存されていた(<-18°Cで最低 5 ヶ月間)レタスサンプル(表面洗浄されたレタス)が残留分析法 JSM0269[Brewin, 2012, report JSM0269]により抽出され分析された。この分析法により得られた溶媒抽出物は、レタスの代謝試験で使用された放射能分析法[Crowe, 2013b, JSM0054]によっても分析された。そして、異なる方法により得られた分析結果が比較された。残留物分析法 JSM0269 により得られた溶媒抽出物中の放射活性は、LSC により定量された。抽出物(500 mL)のサブサンプルは約 2mL まで濃縮され、試験 JSM0054[Crowe, 2013b]に由来する方法を用いて、LC と TLC により分析された。表面洗浄されたレタスサンプルでの TRR は 0.116 mg/kg であった。総放射活性残留物の平均抽出効率は 62.5%TRR (0.0725 mg/kg)であった。残留物分析法(JSM0269)と放射能分析により求められたレタスサンプルからの抽出効率は 74.2%TRR であった。代謝試験で用いられた分析法の抽出効率に対する残留物分析法の相対的な抽出効率は、84.2%であった。結果を表 43 に示す。残留物分析法、radio-HPLC、radio-TLC によるシクラニプロールとその代謝物 NK-1375 の平均値の要約を表 44 に示す。

表 43 レタスの代謝試験で使用された分析法と残留物分析法との間での抽出効率の比較

表 44 物質の濃度(mg/kg)として表したレタス抽出物中のシクラニプロールとその代謝物 NK-1375 の平均残留量

LC-MS/MS 法 JSM0269 は、仁果類、核果類、ブドウ、アブラナ科野菜、果菜類、葉菜類、大豆、ジャガイモ、アーモンド、ペカン、茶、そして種々の加工農産品に対して妥当な方法だと考えられる。妥当な LOQ は両分析対象物について 0.01 mg/kg である(これより低い濃度で妥当性確認されていない)。試験された作物(グループ)は、酸性度の高い作物グループ、水分含量の多い作物グループ、油分の多い作物グループ、タンパク含量の多い作物グループ、デンプン含量の多い作物グループを網羅していた^{P23}。

植物性マトリクスを対象とした LC-MS/MS 法 JP2012C106

日本で実施された試験に対し、方法 JSM0269 で用いられたものと同じの抽出手順が適用されていた。精製は、ポリマーミニカラムに引き続き陰イオン交換ミニカラムを用いることで行われていた。アセトニトリルと水を用いて前処理をした後で、抽出物に水が加えられ、混合溶液がポリマーカラムに負荷され、負荷後アセトニトリル水混液(60:40 v/v)で洗浄後、カラムは乾燥された。カラムからの溶出はアセトニトリルを用いて行われた。溶出液は、アセトニトリルで前処理された陰イオン交換ミニカラムに負荷された。追加のアセトニトリルが負荷され、溶出液が集められた。抽出物は LC-MS/MS により分析された(シクラニプロール: m/z 602→284、NK-1375: m/z 566→498)。

この方法は、日本において下記作物を対象に実施された作物残留試験において使用された。チェリー [Kuzaki and Naruto, 2013, report no code], ブドウ [Kimikazu, 2013a JP2012C100 and Kimikazu, 2013b, JP2013C280], 白菜[Yoshiyuki T, 2013c, report JP2012C108, and Hitoshi I, 2013, report JP2013C091], ペPPER(赤) [Cho, 2013, no code;], チェリートマト [Yoshiyuki, 2013a, JP2012C105; Yoshiyuki, 2013b, JP2012C106; Kouij, 2012, JP2011C132] そして大豆[Takashi N, 2012a, report JP2011C362 and Yoshiyuki T, 2013d, report JP2012C103, Takashi N, 2012b, report JP2011C361 and Yoshiyuki T, 2013e, report JP2012C102]。

評価者の結論: LC-MS/MS 法 JP2012C106 はチェリー、グレープ、白菜、ペPPER、トマト、そして大豆におけるシクラニプロールと代謝物 NK-1375 の定量する方法として妥当であると考えられる(フルバリデーション)。両方の分析対象物に対する妥当な LOQ は 0.01 mg/kg である(これより低濃度での妥当性確認はされていない)。

茶及び抽出物を対象とした LC-MS/MS 法 JP2011C113

荒茶サンプルはすりつぶされ、20 mL の水で 2 時間膨潤された。その後、150 mL のアセトニトリルで振り混ぜることで抽出された。熱水抽出物の分析では、6 g の茶葉に対し 360 mL の熱水が加えられ、5 分静置した後に茶こしされた。すりつぶされた荒茶と熱水抽出物からの抽出物は、同じ分析手順にかけられた。抽出物は、吸着性ポリマーのミニカラム(InertSep PLS-2, 1000 mg/6 mL)により精製された後、さらに陰イオン交換ミニカラム(InertSep SAX, 500 mg/6 mL)により精製された。シクラニプロールと NK-

1375 はアセトニトリルにより溶出され、さらにアセトニトリルにより希釈された。精製画分中の濃度は、ESI モードの LC-MS/MS により定量された。定量は、シクラニプロールと NK-1375 とを混合した外部標準との比較により行われた。分析法は、JP2011C133 の試験[Koki, M. 2012]において妥当性確認され、Yoshiyuki, 2013f [report JP2012C101]においても使用された。

評価者の結論:LC-MS/MS 法 JP2011C133 は、茶と茶抽出物を対象にシクラニプロールと代謝物 NK-1375 を定量するための方法として妥当だと考えられる(フルバリデーション)。両方の分析対象物に対する妥当な LOQ は 0.01 mg/kg である(これより低濃度での妥当性確認はされていない)^{P24}。

表 45 植物性農産品に含まれるシクラニプロールを定量するための LC-MS/MS 法の妥当性確認の結果

^a 茎を除いたリンゴと皮をむいたリンゴから得たデータを合わせたもの

表 46 植物性農産品における代謝物 NK-1375 を対象とした LC-MS/MS 法の妥当性確認結果

nr:未報告、na:適用対象外

^a 茎を除いたリンゴと皮をむいたリンゴから得たデータを合わせたもの

LC-MS/MS 法 XR44SB

トマトとブドウ(生の農産品と加工画分)に含まれる分解産物である BPQO、BCPBA、YT-1327 を定量するための LC-MS/MS 法[Miller, 2016a, report XR44SB]が開発され、フルバリデーションスキームに従って妥当性確認された。

サンプル(20 g の固形物若しくは 20 mL の液体)からの抽出は、そのほかの方法と同一の手順により行われた; 可能である場合には標準品が添加され、アセトニトリルにより 2 回抽出され、抽出物が合一され、アセトニトリルにより希釈され、0.1%酢酸が加えられた。抽出物は HLB 固層カラム(SPE)によって精製された。確認分析の必要を満たすために、2 つのイオンをモニターし、LC-MS/MS により測定した。

BPQO : 定量用イオン: m/z 343→308、確認用イオン: m/z 343→201

BCPBA : 定量用イオン: m/z 361→308、確認用イオン: m/z 361→343

YT-1327 : 定量用イオン: m/z 258→190、確認用イオン: m/z 258→173

この方法は、トマト、トマトピューレ、ブドウ、ワインに含まれる 0.01 と 0.1 mg/kg の BPQO、BCPBA、YT-1327 の検出について妥当性確認された。BPQO、BCPBA、YT-1327 について、回収率と精度が推定された。定量用イオンと確認用イオンの両方のデータを表 47 に要約する。安定性の検証には最終抽出物に 1 mg/mL の濃度で添加したサンプルが用いられた。安定性を検証するために、最初の添加の後また一定期間保存した後に分析された(0 日と 5 日目)。(安定性検証用サンプルの保存期間に沿って)、操作回収検証用サンプルには分析の直前に添加された。操作回収率は、トマトにおいて 102-108%、トマトピューレにおいて 94-101%、ブドウにおいて 84-98%、ワインにおいて 77-85%であった(複製サンプルの平均値)。未処理のサンプルから調製した最終抽出液に標準品を添加し、その測定により得られたクロマトグラム上の応答を、溶媒に標準品を溶解し同様に操作することで得られた応答と比較し、マトリクス効果を検証した。

この方法は、ブドウの加工農産品における分解産物の定量にも用いられた[Miller, 2016c, report BS38WY]。

表 47 植物性農産品に含まれる分解産物 BPQO、BCPA、YT-1327 を定量するための LC-MS/MS 法 XR44SB の妥当性確認結果

動物性農産品の試験報告書で使用された分析法

給餌試験[Ross, 2013, JSM0515]では、規制用分析法の項に記載した LC-MS/MS 法 JSM0277 が用いられた。

保存した分析法サンプル中での農薬残留物の安定性

JMPR は、生の植物性農産品におけるシクラニプロールと NK-1357、また動物性農産品におけるシクラニプロールと、NK-1375、NSY-27、NSY-28、YT-1284 の保存安定性に関する情報を受領した。生の植物性農産品を対象とした保存安定性試験に特化した 1 試験の結果が提出された(以下に示す、試験 1)。これに加えて、種々の作物残留試験、加工試験、また動物代謝試験、給餌試験の中に、保存安定性のデータが含まれていた。

動物性マトリクスにおける保存安定性

搾乳山羊を用いた代謝試験[Kane, 2013, report JSM0059]において、組織の最初の分析は、と殺後 2 ヶ月以内に行われた。最後の分析はと殺後 125 日以内に行われた。最後の分析の約 2 ヶ月後に再分析が行われた。データは提供されなかったが、試験報告書には、保存期間中の安定性が確認されたと記載されていた。定量値の小さな変化は観察されたが、代謝プロファイルは変化していなかった。表 48 は、報告書には含まれていなかった

たが、JSM0059 の試験内での保存安定性を示す追加データの概観を提供する。試験には、0 日目での保存安定性のデータが含まれていなかった。

表 48 -20°Cで凍結保存された動物性マトリクスにおける 0.10 mg/kg のシクラニリプロール、YT-1284、NSY-27 の保存安定性

訳者注)表中%recovery とあるが、これは%remaining とすべき

産卵鶏を用いた代謝試験[Jones, 2013, report JSM0060]において、組織と卵の最初の分析はと殺後の 2 ヶ月以内に行われ、最後の分析は最長で 155 日目に行われた。肝臓、筋肉部位、脂肪、皮また卵は、最後の分析の後 2 ヶ月以内に再分析された。凍結条件(<18°C)で約 6 ヶ月の間、抽出物を保存している間に、成分の割合に大きな変化が起こらないことをクロマトグラムは示していた。試験には、0 日目での保存安定性のデータが含まれていなかった。

残留物の移行試験 (給餌試験)においては、シクラニリプロールとその代謝物とを添加した動物組織サンプルが、試験 0 日目と 39 日後とに分析された。結果を表 49 と 50 とに要約する。結果は、2 つの複製サンプルの平均値として与えられている。

表 49 -20°Cで保存された肝臓、腎臓、筋肉部位、そして脂肪における 0.10 mg/kg のシクラニリプロール、NK-1375、NSY-27 の安定性

訳者注)表中%recovery とあるが、これは%remaining とすべき

表 50 -20°Cで保存された肝臓、腎臓、筋肉部位、そして脂肪における 0.10 mg/kg NSY-28 と YT-1284 の安定性

訳者注)表中%recovery とあるが、これは%remaining とすべき

2 つの家畜代謝試験から得られた保存安定性データは、第一の保存期間である 0 日から 2 ヶ月間をカバーしていない。と殺から最初の分析までの保存期間は、わずかに 2 ヶ月である。これらの試験におけるフォローアップ分析の結果も同様となった。代謝試験において明らかになったことと、給餌試験に含まれていた 39 日間の保存安定性試験(0-39 日間)で明らかになったこととを合わせると、保存安定性は、評価された家畜試験に

における動物性マトリクスを十分にカバーしていることが示唆される。

訳者注)原文の誤記の可能性がある。

植物性マトリクスにおける保存安定性

試験 1

訳者注)試験 2 はない

0.1 mg/kg のシクラニリプロールあるいは NK-1375 を種々の植物性農産品(ワイン、キャノーラ、ブドウ、レタス、ジャガイモ、ブロッコリー、乾燥大豆)のホモジネートにスパイク(1つのサンプルには1つの化合物をスパイク)することにより、保存安定性が検証された[Miller, 2014, report JSM0423]。サンプルは、-20°Cで1-18ヶ月間保存され、異なる間隔を持って複製して分析された。全ての作物について、LC-MS/MS 法 JSM0269 がシクラニリプロールと NK-1375 の定量に用いられた。この試験の目的に対し、用いた分析法は妥当だと考えられる(農産品のタイプと分析対象の濃度)。各アナライトとマトリクスに対し同時に実施された添加回収実験の平均回収率は70-120%であり、コントロールサンプルでの残留濃度は<0.0025 mg/kg であった。このことは、各サンプル分析時の性能が適正であったことを示している。

(同時に実施した分析の回収率により補正していない)保存安定性の結果と同時に実施した分析の回収率を表 51 に示す。-20°C以下で保存された場合、シクラニリプロールと NK-1375 の残留物は、水分含量の高い農産品を代表する農産品(レタス、ブロッコリー)、酸性の農産品を代表する農産品(ブドウ)、デンプン含量の高い農産品を代表する農産品(ジャガイモ)、油分の高い農産品を代表する農産品(キャノーラ-油糧種子用菜種の種子)において、ワインと同様に最低18ヶ月間は安定であった^{P25}。

表 51 -20°Cで保存された植物性農産品における 0.10 mg/kg のシクラニリプロールあるいは NK-1375 の保存安定性

^a 試験報告書に示されていたままの結果; 対応する操作回収率によって補正されている(検出された濃度 mg/kg x 操作回収率)

^b 操作回収率により補正されていない結果

*%残留(%remaining)は、0時点を100%としている。0時点において、予測される0.10 mg/kg 以外の濃度が観察された場合には、この残留濃度の各時点における残留を見るために、その値を100%に設定している。

保存安定性に特化した試験に加え、いくつかの作物残留試験においても保存安定性を見るためのサンプルが分析されていた。これらの保存安定性の結果を表 52 と 53 に示

す。操作回収率により補正していない値として結果は報告されていた。

表 52 作物残留試験において分析された様々な作物におけるシクラニリプロールの保存安定性

表 53 作物残留試験において分析された様々な作物における代謝物 NK-1375 の保存安定性

使用基準^{P26}

シクラニリプロールは、幅広い作物において殺虫剤として使用される。シクラニリプロールはアントラニルアミドの一種であり、昆虫のリアノジン受容体を標的としその変調を作用機作とする。シクラニリプロールを含む製品の登録ラベルは、韓国で使用されるものとして「Lapitan, Cyclaniliprole SL, containing 4.5% cyclaniliprole」、アメリカで使用されるものとして「CYCLANILIPROLE 50 SL INSECTICIDE, also containing 4.5% cyclaniliprole」が登録されている。製品のラベルには幅広い範囲の作物が参照されており、そのリストを表 54 に示す。ラベルに示されている作物グループは、必ずしも Codex の作物グループに対応していないことを注記しておく。例えば、核果を対象としたアメリカにおけるラベルは 3 つの作物グループにすべきである：チェリー(003A); プラム(003B)と桃、ネクタリンとアプリコット(003C)。同じことがアブラナ科葉菜と葉菜にも当てはまる：ケールとカラシナはアブラナ科ではなく、葉菜に属する。

表 54 登録されているシクラニリプロールの収穫前の使用

^x最初に提供されたラベルでは 3 回である。しかし、翻訳された登録ラベルでは 2 回と明記されている。

^a登録されたラベルによると、仁果類に属する全ての作物、栽培品種、品種、交配種が含まれる。

^b噴霧液量は通常、希釈して噴霧する場合には 187-935 L/ha の範囲、濃縮して地上あるいは空中に散布する場合には 47-94 L/ha の範囲。最良の結果:仁果類、核果類、種実類において 935-1869 L/ha、つる性の小さな果実において 935-1400 L/ha。

^c年間を通じて 0.3 kg ai/ha 以上は投与しない。

- ^d登録されていない作物については次に作付けするまでの期間は 30 日。
- ^e登録されたラベルによると、核果類の全ての作物、その栽培品種、品種、交配種が含まれる。
- ^f提供されたラベル(登録されていない)によると、つる性の小果の全ての作物、栽培品種、品種、交配種を含む。
- ^g提供されたラベルによると、アブラナ科野菜の全ての作物、その栽培品種、品種、交配種が含まれる。
- ^h年間を通じて 0.24 kg ai/ha 以上は投与しない(アブラナ科またアブラナ科以外の葉菜：最大 6 x 0.04 kg ai/ha/年あるいは、4 x 0.06 kg ai/ha/年)。抵抗性管理のために、ある作物についての昆虫 1 世代に対して、3 回以上投与しない。
- ⁱ提供されたラベルによると、ウリか野菜の全ての作物、栽培品種、品種、交配種を含む。
- ^j提供されたラベルによると、果菜類の全ての作物、栽培品種、品種、交配種を含む。
- ^k提供されたラベルによると、葉菜類の全ての作物、栽培品種、品種、交配種を含む。
- ^l提供されたラベルによると、種実類の全ての作物、栽培品種、品種、交配種を含む。

作物残留試験の結果として得られた残留物

JMPR は、葉面散布された下記の作物に対する作物残留試験に関する情報を受領した。

投与率、散布濃度、残留濃度は 2 桁に丸めてある。そのような説明がない場合、回収率あるいはコントロールサンプルにおける残留濃度によって調整されていない残留データが記録されている。定量できない量の残留は、LOQ 未満(例えば <0.01 mg/kg)と示している。1 つのサンプルに対して複数回の分析がされた場合には、それらの平均値を報告している。単一の区画から複数のサンプルが採取されていた場合には、個々の値と平均値を報告している。剤型、作物の品種、処理のスケジュールなどが異なるといったように、区別される特徴を持った独立したプロットから得られた結果が報告された場合には、各プロットに分けて結果を示す。最大残留濃度、STMR そして HR の値を推定するために使われる、クリティカル GAP に従って実施された試験から得られた結果は、下線を引いて示している。

表に示された残留濃度は、シクラニリプロールとその代謝物 NK-1375 それぞれの値として与えられている。総残留物濃度(シクラニリプロール濃度の平均と NK-1375 濃度の平均の和)は、NK-1375 の濃度に対して 1.064 の換算係数を適用して得られるシクラニリプロール濃度等量として示している。シクラニリプロールの残留濃度が<0.01 mg/kg の場合、一般に NK-1375 は検出されていない。著しい残留につながる作物残留試験で

あっても、総残留物濃度に対する NK-1375 の最大寄与率は 30%程度である。そのため、シクラニプロールと NK-1375 の濃度が<0.01 mg/kg で合った場合には、総残留物濃度を<0.01 mg/kg と計算している。

いくつかの作物残留試験では、様々な時点において、単一の又は2つのさらには3つの圃場サンプルが採取されていた。そのため、場合によっては、結果を唯一1つの値の他、2つの、または3つの単一の値として示し、括弧内にその平均値を示した。

圃場並びに分析データは全般的に、十分に記述されていた。[GS]と目印がつけられたサンプルは、収穫時期が早すぎるため、商業上は標準的でないことを示している。表中に[SS]と目印をつけた場合を除き、サンプルサイズは FAO マニュアル 2016 appendix V に準じている。もしクリティカル GAP に従っていたとしても、[GS]あるいは[SS]と目印をつけた結果は、MRL の導出のために選択されていない^{P27}。

表中では以下の略記が使用されている。

- ・ na=分析されていない
- ・ ns=表明されていない、報告されていない、特定されていない
- ・ ADJ=アジュバント、NIS=アジュバントとしての非イオン性表面活性剤、COC=アジュバントとしての作物油濃縮物
- ・ GS=最終投与された生育のステージ
- ・ DALT=最終投与からの経過日数

仁果類

リンゴ

シクラニプロールの 50 g/L 乳剤(soluble concentrate; SC)(IKI-3106 50 SL aka IBE 4064)がアメリカ(15)とカナダ(1)で行われたリンゴを対象とする作物残留試験で投与された[Wiedmann and McDonald, 2013b, report IB-2012-JLW-20, Wiedmann and McDonald, 2014a, report IB-2013-JLW-004]。99-158 g ai/ha の投与率、13-15 日間隔、散布量 944-1988 L/ha の条件で 3 回散布投与された。2012-2013 年の生育季節に作物残留試験は実施され、2 つの減衰試験を含んでいた。結果を表 55 に要約する。

表 55 シクラニプロール製剤(50SL)を収穫前に葉面投与されたリンゴ(果実)に対する作物残留試験

[ADJ]=アジュバント(NIS=非イオン性界面活性剤)が混合液に添加された

^a 3 分析された値の平均値

^b 同一の試験サイトの 2 つの異なる区画から得られた単一のサンプル

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、ヨーロッパで行われた 17 の作物残留試験において投与された[Schäufele, 2013a, report JSM0347; Schäufele, 2013b, report JSM0348; Schäufele, 2013c, report JSM0473]。34-45 g ai/ha で 2 回の投与が、木の大きさに合わせて 474-1046 L/ha の範囲で修正した液量で、13-15 日の間隔で行われた。作物残留試験は、北部のまた南部のヨーロッパで実施され、8 つの減衰試験を含んでいた。1 つの作物残留試験では、加工の目的において、3 倍の過剰な量の農薬(127 と 124 g ai/ha)が投与されていた。結果を表 56 に示す。

表 56 シクラニリプロール製剤(50SL)を収穫前に葉面投与されたリンゴ(果実)に対する作物残留試験

^aJSM0347-05 により報告された作物残留試験は、同一の圃場、同一の品種またはほぼ同一の時期に実施されていた。そのため、MRL の導出には使用しなかった^{P28}。

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、オーストラリアで行われた 9 つの作物残留試験において投与された[Farrell, 2013a, report ULP-1113; Farrell, 2013b, report ISK12433]。27-312 g ai/ha で 2 回の投与が、690-3945 L/ha の範囲の液量で、13-15 日の間隔で行われた。作物残留試験は、2012 年と 2013 年の生育季節に実施され、3 つの減衰試験を含んでいた。結果を表 57 に要約する。

表 57 シクラニリプロール製剤(50SL)を収穫前に葉面投与されたリンゴ(果実)に対する作物残留試験

洋なし

シクラニリプロールの 50 g/L 乳剤(soluble concentrate; SC)(IKI-3106 50 SL aka IBE 4064)がアメリカ(8)とカナダ(2)で行われた洋なしを対象とする作物残留試験で投与された[Wiedmann and McDonald, 2014a, report IB-2013-JLW-004-01-01]。59-134 g ai/ha の投与率、6-14 日間隔、散布量 928-1813 L/ha の条件で 3 回散布投与された。2013 年の生育季節に作物残留試験は実施され、1 つの減衰試験を含んでいた。結果を表 58 に要約する。

表 58 シクラニリプロール製剤(50SL)を収穫前に葉面投与された洋なし(果実)に対する作物残留試験

--	--	--	--

--	--	--	--

[ADJ]=アジュバント(NIS=非イオン性界面活性剤)が混合液に加えられた。

核果

チェリー

チェリーを対象としたシクラニプロールの投与による作物残留試験は、アメリカ、カナダ、日本で行われた。

50 g/L シクラニプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、アメリカ(15)とカナダ(2)で行われた作物残留試験において、チェリー(sweet cherries と tart cherries)に投与された[Wiedmann & McDonald, report IB-2013-JLW-005]。91-117 g ai/ha で3回の散布が、737-1526 L/ha の範囲の液量で、6-8 日の間隔で行われた。作物残留試験は 2013 年の生育季節に実施され、1 つの減衰試験を含んでいた。分析のために、果実から種が除かれた。果実全体また種を除いた後の果実サンプルの重量は報告されていない。果肉から生の農産品(RAC)への換算係数を計算することはできなかった。種を除いた後の果肉における結果のみを示している。結果を表 59 に要約する。

表 59 シクラニプロール製剤(50SL)を収穫前に葉面投与されたチェリー(果実(種子を除いたもの))に対する作物残留試験

[ADJ]=アジュバント(NIS=非イオン性界面活性剤)が混合液に加えられた。

50 g/L シクラニプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、日本(2)で行われた作物残留試験において、チェリーに投与された[Kuzaki I and Naruto T, 2013]。104-114 g ai/ha で2回の散布が、4170-4550 L/ha(417-455L/10 are)の範囲の液量で、7 日の間隔で行われた。作物残留試験は 2012 年の生育季節に実施され、2 つの減衰試験を含んでいた。残留物は果肉(flesh)においてのみ分析されていた。結果を表 60 に要約する。作物残留試験を実施した圃場の情報によると、Fukushima においてチェリーの樹木はビニールの覆いをして生育し、(5 月以降は、一時的な覆いを示唆している)そして、または、雨から守られたハウス(Suzaka)で続けて生育したとある。この作物残留試験が屋内なのか屋外なのかははっきりしない。

表 60 シクラニプロール製剤(50SL)を収穫前にバックパックスプレーヤーを用いて葉面投与されたチェリー(果実(種子を除いたもの))に対する作物残留試験

プラム

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、ヨーロッパで行われた 16 の作物残留試験において、プラムに投与された[Schäufele, 2013i, report JSM0338; Schäufele, 2013j, report JSM0476]。603-1594 L/ha の範囲の液量で 2 回の散布が、13-15 日の間隔で行われた。作物残留試験は、北部また南部ヨーロッパで実施され、8 つの減衰試験を含んでいた。相違[SS]が明示されていない場合、サンプルサイズは、最低 24 個の果実並びに 2 kg 以上とする要求を満たしていた。果実全体における残留濃度は、重量を測定することにより決められた果肉(flesh)/果実(fruit)の比を使って計算されていた。この比は 0.86 と 0.96 の範囲にあった。結果を表 61 に要約する。

表 61 シクラニリプロール製剤(50SL)を収穫前に 2 回葉面投与されたプラム(果実全体(果肉/果実の比に基づき計算された値))に対する作物残留試験

[SS] 2 kg 未満のサンプル、しかし最低 24 個の果実が採取されていた。

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、アメリカで行われた作物残留試験において、プラムに投与された[Wiedmann & McDonald, report IB-2013-JLW-005]。40-103 g ai/ha で 3 回の散布が、469-1503 L/ha の範囲の液量で、6-8 日の間隔で行われた。作物残留試験は、2013 年の生育季節に実施され、1 つの減衰試験を含んでいた。分析のために、果実から種が除かれた。果実全体また種を除いた後の果実サンプルの重量は報告されていない。果肉から生の農産品(RAC)への換算係数を計算することはできなかった。種を除いた後の果肉における結果のみを示している。結果を表 62 に要約する。残留濃度を生の農産品(RAC、種子を含む)に戻すために必要な、果実全体に対して種の重量がどのくらいであったかの情報は報告されていなかった。

表 62 シクラニリプロール製剤(50SL)を収穫前に airblast スプレイヤーを用いて葉面投与されたプラム(果肉、種子を含まない)に対する作物残留試験

[ADJ]=アジュバント(NIS=比イオン性界面活性剤)が投与では添加された

アブリコット、桃、ネクタリン

ネクタリンを対象とした作物残留試験の結果は提供されなかった。アブリコット(EU)と桃(EU、アメリカとカナダ)を対象に行われた作物残留試験の結果を以下の表に要約する。

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、ヨーロッパで実施されたアプリコットを対象とした作物残留試験において投与された[Schäufele, 2013d, report JSM0329; Schäufele, 2013e, report JSM0474; Schäufele, 2014a, report JSM0667]。907-1532 L/ha の範囲の液量で2回の散布が、13-14日の間隔で行われた。作物残留試験は、北部と南部のヨーロッパで実施され、4つの減衰試験を含んでいた。サンプルサイズは特に異なることが示されていない限り[SS]、2 kg 以上であった。果実全体における残留濃度は、重量を測定することにより決められた果肉(flesh)/果実(fruit)の比を使って計算されていた。ヨーロッパにおけるアプリコットに対する果肉/果実の比は、0.79 と 0.96 の範囲にあった[studies JSM0329, JSM0474 and JSM0667]。結果を表 63 に要約する。

表 63 シクラニリプロール製剤(50SL)を収穫前に葉面投与されたアプリコット(果実全体と果肉(種を含まない))に対する作物残留試験

na=利用できない

^a 作物残留試験中のいくつかのタイミング(0 と 14 日目)では、2つの複製された圃場サンプルが採取された。結果はそれぞれのサンプルに対する単一の値として示すとともに、2つの圃場サンプルの平均値としても()に示した。

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、ヨーロッパで実施された桃を対象とした8つの作物残留試験において投与された[Schäufele, 2013f, report JSM0351; Schäufele, 2013g, report JSM0352; Schäufele, 2013h, report JSM0475]。961-1207 L/ha の範囲の液量で2回の散布が、13-15日の間隔で行われた。作物残留試験は、北部と南部のヨーロッパで実施され、4つの減衰試験を含んでいた。果実全体における残留濃度は、重量を測定することにより決められた果肉(flesh)/果実(fruit)の比を使って計算されていた。この比は、0.85 と 0.96 の範囲にあった。結果を表 64 に要約する。

表 64 シクラニリプロール製剤(50SL)を収穫前に葉面投与された桃((計算により求められた)果実全体と果肉(種を含まない))に対する作物残留試験

^a 作物残留試験中のいくつかのタイミング(0 と 14 日目)では、2つの複製された圃場サンプルが採取された。結果はそれぞれのサンプルに対する単一の値として示すとともに、2つの圃場サンプルの平均値としても()に示した。

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、アメリカとカナダで

実施された桃を対象とした作物残留試験において投与された[Wiedmann & McDonald, report IB-2013-JLW-005]。91-117 g ai/ha で3回の散布が、737-1526 L/ha の範囲の液量で、6-8日の間隔で行われた。作物残留試験は、2013年の生育季節に実施され、1つの減衰試験を含んでいた。分析のために、果実から種が除かれた。果実全体また種を除いた後の果実サンプルの重量は報告されていない。果肉から生の農産物(RAC)への換算係数を計算することはできなかった。種を除いた後の果肉における結果のみを示している。結果を表 65 に要約する。種子を含む生の農産物(RAC)における残留濃度を求めるために必要な変換係数を計算するために有用な、種子、果実全体及びまたは果肉の重量は報告されていなかった。

表 65 シクラニリプロール製剤(50SL)を収穫前に airblast スプレイヤーを用いて葉面投与された桃(果肉(種を含まない))に対する作物残留試験

[ADJ]=アジュバント(NIS=比イオン性界面活性剤)が投与では添加された

[SS]=サンプルサイズが 1.8 kg であり必要な 2 kg を下回っていた。

ベリー類と小果類

小果類とツタ性の果物：ブドウ(食用及びワイン用のブドウ)

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、ヨーロッパで実施された食用ブドウ(table grapes)を対象とした作物残留試験において投与された[Schäufele, 2013k, report JSM0330; Schäufele, 2013l, report JSM0477]。35-39 g ai/ha で2回の散布が、693-869 L/ha の範囲の液量で、13-15日の間隔で行われた。作物残留試験は、南部のヨーロッパで実施され、4つの減衰試験を含んでいた。結果を表 66 に要約する。

表 66 シクラニリプロール製剤(50SL)を収穫前に葉面投与された食用ブドウ(果実)に対する作物残留試験

^a作物残留試験中のいくつかのタイミング(0 並びに 3DALT)では、2つの複製された圃場サンプルが採取された。結果はそれぞれのサンプルに対する単一の値として示すとともに、2つの圃場サンプルの平均値としても()に示した。

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、ヨーロッパで実施されたワイン用ブドウを対象とした作物残留試験において投与された[Schäufele, 2013m, report JSM0349; Schäufele, 2013n, report JSM0350, Schäufele, 2013o, report JSM0478]。32-39

g ai/ha で 2 回の散布が、378-1083 L/ha の範囲の液量で、13-15 日の間隔で行われた。作物残留試験は、南部のヨーロッパで実施され、8 つの減衰試験を含んでいた。いくつかの作物残留試験には、加工試験用の区画が含まれていた。結果を表 67 に要約する。

表 67 シクラニプロール製剤(50SL)を収穫前に葉面投与されたワイン用ブドウ(果実)に対する作物残留試験

^a作物残留試験中のいくつかのタイミング(0 並びに 28DALT)では、2 つの複製された圃場サンプルが採取された。結果はそれぞれのサンプルに対する単一の値として示すとともに、2 つの圃場サンプルの平均値としても()に示した。

50 g/L シクラニプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、アメリカとカナダで実施されたブドウを対象とした作物残留試験において投与された [McDonald & Wiedmann, report IB-2013-JAM-002]。97-105 g ai/ha で 3 回の散布が、472-902 L/ha の範囲の液量で、6-8 日の間隔で行われた。どの作物残留試験でも、散布された混合液にアジュバントは加えられなかった。作物残留試験は、2013 年の生育季節に実施され、1 つの減衰試験を含んでいた。結果を表 68 に要約する。

表 68 シクラニプロール製剤(50SL)を収穫前に airblast スプレイヤーを用いて葉面投与されたブドウに対する作物残留試験

50 g/L シクラニプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、日本で実施されたブドウを対象とした作物残留試験において投与された [Kimikazu, 2013a, report JP2012C100a and Kimikazu, 2013b, report JP2013C280]。76-88 g ai/ha で 2 回の散布が、3020-3500 L/ha (302-350 L/10 are)の範囲の液量で、7 日の間隔で、バックパックスプレイヤーを用いて行われた。どの作物残留試験でも、散布された混合液にアジュバントは加えられなかった。作物残留試験は、2012 年と 2013 年の生育季節に実施され、4 つの減衰試験を含んでいた(区画 B でのサンプル採取日は 1、3、7 日、区画 C でのサンプル採取日は 14 日である)。結果を表 69 に要約する。

表 69 シクラニプロール製剤(50SL)を収穫前にバックパックスプレイヤーを用いて葉面投与されたブドウに対する作物残留試験

--	--	--	--

--	--	--	--

アブラナ科野菜

頭花アブラナ科野菜

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、ヨーロッパで実施されたブロッコリーを対象とした作物残留試験において投与された[Alé, 2013a, report JSM0333, Alé, 2013b, report JSM0481]。24-29 g ai/ha で2回の散布が、202-313 L/ha の範囲の液量で、13-14 日の間隔で、ナップサックスプレーヤー若しくはブームスプレーヤーを用いて行われた。農薬の散布時期は、BBCH39-46 であった。作物残留試験は、2012 年と 2013 年の生育季節に北部と南部のヨーロッパで実施され、4 つの減衰試験を含んでいた。結果を表 70 に要約する。

表 70 シクラニリプロール製剤(50SL)を収穫前に葉面投与されたブロッコリーに対する作物残留試験

[ADJ]=アジュバントが投与に加えられた(サイト 18 と 19 における R-11 アジュバント)

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、アメリカとカナダで実施されたブロッコリーを対象とした作物残留試験において投与された[Wiedmann & McDonald, 2014b, report IB-2013-JLW-028-01-01]。61-87 g ai/ha で3回の散布が、184-299 L/ha の範囲の液量で、6-8 日の間隔で行われた。2 つのサイトでは、散布された混合液にアジュバントが加えられた。作物残留試験は、2012 年と 2013 年の生育季節に実施され、1 つの減衰試験を含んでいた。サンプルサイズには 12 個体、0.49-5.7 kg が含まれていた。結果を表 71 に要約する。

表 71 シクラニリプロール製剤(50SL)を収穫前にバックパックスプレーヤー若しくはサイドブームスプレーヤーを備えたトラクターにて投与したブロッコリーに対する作物残留試験

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、ヨーロッパで実施されたカリフラワーを対象とした 8 つの作物残留試験において投与された[Alé, 2013e, report JSM0332, Alé, 2013f, report JSM0480]。24.8-26.8 g ai/ha で2回の散布が、243-313 L/ha の範囲の液量で、13-14 日の間隔で、ナップサックスプレーヤー若しくはブームス

プレイヤーを用いて行われた。農薬の最終散布時期は、BBCH41-49であった。作物残留試験は、生育季節に北部と南部のヨーロッパで実施され、4つの減衰試験を含んでいた。結果を表 72 に要約する。

表 72 シクラニリプロール製剤(50SL)を収穫前に葉面投与されたカリフラワーに対する作物残留試験

キャベツと芽キャベツ (*head brassicas*)

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、ヨーロッパで実施されたキャベツを対象とした作物残留試験において投与された[Alé, 2013g, report JSM0334, Alé, 2013h, report JSM0482]。24-30 g ai/ha で 2 回の散布が、240-533 L/ha の範囲の液量で、13-16 日の間隔で行われた。農薬の最終散布時期は、BBCH43-49 であった。作物残留試験は、北部と南部のヨーロッパで実施され、6 つの減衰試験と加工のためのプロットをいくつか含んでいた。結果を表 73 に要約する。

表 73 シクラニリプロール製剤(50SL)を収穫前にブロードキャストスプレーにより投与されたキャベツに対する作物残留試験

^a ある時点(0 と 14 DALT)においては、複製された 2 つのフィールドサンプルが採取された。結果は個々の値また、2 つのフィールドサンプルの平均値として示した。

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、アメリカとカナダで実施されたキャベツを対象とした作物残留試験において投与された[Wiedmann & McDonald, 2014b, report IB-2013-JLW-028-01-01]。61-102 g ai/ha で 3 回の散布が、195-290 L/ha の範囲の液量で、6-8 日の間隔で行われた。農薬の散布時期は、BBCH47-49 あるいは、結球開始時期(BBCH41)であった。2 つのサイトで実施された試験では、散布された混合液にアジュバントが加えられた。作物残留試験は、2012 と 2013 年の生育季節に実施され 1 つの減衰試験を含んでいた。結果を表 74 に要約する。

表 74 シクラニリプロール製剤(50SL)を収穫前にバックパックスプレーヤー若しくはサイドブームスプレーヤーを備えたトラクターにて投与されたキャベツに対する作物残留試験

--	--	--	--

--	--	--	--

[ADJ]=アジュバントが投与に加えられた(サイト 9 では Baron アジュバントがまたサイト 10 では R-11 アジュバントが加えられた)

^a2 回目の投与時にはすでに head が 5-11 cm に成長しているため、報告された生育段階(栄養成長)は正しくない。

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、ヨーロッパで実施された芽キャベツを対象とした作物残留試験において投与された[Alé, 2013c, report JSM0340, Alé, 2013d, report JSM0484, Alé 2014, report JSM0603]。25-28 g ai/ha で 2 回の地面を向いたブームスプレー投与が、243-311 L/ha の範囲の液量で、14-15 日の間隔で行われた。農薬の投与時期は、BBCH 88-92 で最終投与された 1 つの試験(JSM0340-03)をのぞき、BBCH43-47 であった。北部および南部ヨーロッパにおいて試験は実施され、4 つの減衰試験を含んでいた。結果を表 75 に要約する。

表 75 シクラニリプロール製剤(50SL)を収穫前にブロードキャストスプレーによる投与した芽キャベツに対する作物残留試験

[GS]生育段階が商業栽培を代表していないように見える

^aある時点(0 と 14 DALT)においては、複製された 2 つのフィールドサンプルが採取された。結果は個々の値また、2 つのフィールドサンプルの平均値として示した。

果菜類-ウリ科

キウリ

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、アメリカとカナダで実施されたキウリを対象とした作物残留試験において投与された[Wiedmann and McDonald, 2014b, report IB-2013-JAM-003-01]。76-84 g ai/ha で、3 回の散布投与が、CO₂ バックパックスプレーヤー若しくはサイドブームスプレーヤーを備えたトラクターにて、183-375 L/ha の範囲の液量で、6-8 日の間隔で行われた。試験 IB-2013-JAM-003-02 を除き、アジュバントが散布用混合液に加えられていた。2013 年の生育季節に試験は実施され、1 つの減衰試験を含んでいた。注記[SS]がない場合には、サンプルは 12 個体以上から採取した実を含み又あるいは 2 kg 以上の重量であった。結果を表 76 に要約する。

表 76 シクラニリプロール製剤(50SL)を収穫前に葉面散布にて投与したキウリに対する作物残留試験

[ADJ]=アジュバント(NIS=非イオン性界面活性剤)が投与では加えられた。

[SS]=サンプルサイズが必要とされる 2 kg を下回っていた(1.36 kg と 1.81 kg)。しかし、その区画で生育した最低 12 個体から採取した 12 個のキウリが含まれていた。サンプルは、最大残留量を推定するための使用において十分と考えられた。

サマースカッシュ

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、アメリカで実施されたサマースカッシュを対象とした作物残留試験において投与された[Wiedmann and McDonald, 2014b, report IB-2013-JAM-003-01]。77-83 g ai/ha で、3 回の散布投与が、サイドブームスプレーヤーを備えたトラクターあるいはナップサックスプレーヤーによって、183-378 L/ha の範囲の液量で、6-8 日の間隔で行われた。試験 IB-2013-JAM-003-10 を除き、アジュバントが散布用混合液に加えられていた。2013 年の生育季節に試験は実施され、1 つの減衰試験を含んでいた。結果を表 77 に要約する。

表 77 シクラニリプロール製剤(50SL)を収穫前に葉面散布にて投与したサマースカッシュに対する作物残留試験

[ADJ]=アジュバント(NIS=非イオン性界面活性剤)が投与では加えられた。

メロン/カンタロープ

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、アメリカとカナダで実施されたカンタロープを対象とした作物残留試験において投与された[Wiedmann and McDonald, 2014b, report IB-2013-JAM-003-01]。76-85 g ai/ha で、3 回の散布投与が、手持ちのブームスプレーヤー、ブームスプレーヤーを備えたトラクターあるいは、(CO₂)バックパックスプレーヤーにて、190-321 L/ha の範囲の液量で、6-8 日の間隔で行われた。試験 IB-2013-JAM-003-19 と IB-2013-JAM-003-20 とを除き、アジュバントが散布用混合液に加えられていた。2013 年の生育季節に試験は実施され、1 つの減衰試験を含んでいた。結果を表 78 に要約する。

表 78 シクラニリプロール製剤(50SL)を収穫前に葉面散布にて投与したメロン(カンタロープ)に対する作物残留試験

[ADJ]=アジュバント(NIS=非イオン性界面活性剤)が投与では加えられた。

ウリ科以外の果菜類

トマト(屋外及び屋内)、スイートペッパー(屋外及び屋内)の作物残留試験、そしてホトペッパーを対象に韓国で実施された1件の屋外試験の結果が提出された。

スイートペッパー、屋外投与

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、ヨーロッパで実施されたスイートペッパーを対象とした屋外での作物残留試験において投与された[Alé, 2013i, report JSM0336, Alé, 2013j, report JSM04851]。39-44 g ai/ha で、2回の地面ブームあるいはランス散布が、369-539 L/ha の範囲の液量で、10-11日の間隔で行われた。Report JSM0036 [Alé, 2013k]は比較試験として行われ、この試験では、試験圃場ごとに1プロットを準備し、通常の投与に加え、アジュバントを用いた投与が行われた。試験は北部及び南部ヨーロッパにおいて実施され8つの減衰試験を含んでいた。結果を表79に要約する。

表 79 シクラニリプロール製剤(50SL)を、アジュバントのありなしで、収穫前に葉面散布にて投与したスイートペッパーに対する作物残留試験

[SS]サンプルサイズが要求される2 kgを下回っていた(1.0-1.25 kg)

[ADJ]販売されているアジュバント、codacide, oil seed rape oil 95%

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、アメリカとカナダで実施されたベルペッパーとノンベルペッパーを対象とした作物残留試験(アメリカ;それぞれ8と3試験、カナダ;ベルペッパーを対象とした1試験)において投与された[Wiedmann & McDonald, report IB-2012-JLW-029-01-01]。60-83 g ai/ha で、3回の散布投与が、200-379 L/ha の範囲の液量で、6-8日の間隔で行われた。1つのサイト(32)の試験では、アジュバントが用いられた。試験は2012と2013年の生育季節に実施され、1つの減衰試験を含んでいた。サンプルは最低12の個体から採取した果実を含み、またあるいは1 kgを超えていた。果実は、成熟期に採取された。試験26、27、31で採取されたサンプルは2 kgを超えており、そのほかのサンプルは1.1-1.7 kgの範囲だった。結果を表80と表81に要約する。

表 80 シクラニリプロール製剤(50SL)を、収穫前にナップサックスプレーヤー若しくはブームスプレーヤーを装備したトラクターで投与したスイートベルペッパーに対する

作物残留試験

[ADJ]サイト 32 ではアジュバント R-11 が投与において加えられた。

[SS]サンプルサイズが要求される 2kg を下回っていた。しかし、1kg は超えており、対象となるプロットから最低でも 12 の個体から 12 個の果実が採取されていた。サンプルは、最大残留量の推定に用いるのに十分だと考えられた。

表 81 シクラニプロール製剤(50SL)を、収穫前にバックパックスプレーヤー若しくはブームスプレーヤーを装備したトラクターで投与したノンベルスイートペッパーに対する作物残留試験

[SS]サンプルサイズが要求される 2kg を下回っていた。しかし、1kg は超えており、対象となるプロットから最低でも 12 の個体から 12 個の果実が採取されていた。サンプルは、最大残留量の推定に用いるのに十分だと考えられた。

スイートペッパー、屋内投与

50 g/L シクラニプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、ヨーロッパで実施されたスイートペッパーを対象とした 8 つの作物残留試験において投与された[Alé, 2013k, report JSM0337, Alé, 2013l, report JSM0487]。37.3-44.4 g ai/ha で、2 回のブームあるいはランススプレー処理が、914-1090 L/ha の範囲の液量で、6-8 日の間隔で行われた。BBCH27-89 に最終投与された。試験は、北部及び南部ヨーロッパのグリーンハウスで行われ、4 つの減衰試験を含んでいた。Report JSM00337 [Alé, 2013k]は比較試験であり、各試験サイトの 1 つのプロットでは、通常の投与に加えて、アジュバントが使用された。注記[SS]する場合を除き、サンプルには最低、茎を除いた 12 個の果実が含まれており、重量は 2 kg 以上あった。結果を表 82 に要約する。

表 82 シクラニプロール製剤(50SL)を、アジュバントのあるなしで、収穫前に葉面散布したノンベルスイートペッパーに対する、屋内グリーンハウスで行われた作物残留試験

[ADJ]販売されているアジュバント、codacide, oil seed rape oil 95%

[SS]サンプルサイズが全て 2kg を下回っていたが、12 個の果実を含んでいた。

^a703=果実は典型的なサイズと形状になっていた (BBCH73 に同じ)

チリペッパー, 屋内投与

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 4.5%SL)が、韓国の一地方のグリーンハウスの条件で、チリペッパーに投与された[Cho B., 2013, report no code]。2つのプロットで、45 g ai/ha で1回あるいは2回の散布投与が7日間の間隔、2000 L/ha の液量で行われた。結果を表 83 に要約する。

表 83 シクラニリプロール製剤(50SL)を、アジュバントのあるなしで、収穫前に葉面散布したチリペッパーに対する屋内作物残留試験

^a全ての結果が LOQ 未満であったため、3 併行分析の平均値のみ示した。

トマト, 屋外投与

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、ヨーロッパで実施されたトマトを対象とした 16 の作物残留試験において投与された[Alé, 2013m, report JSM0335, Alé, 2013n, report JSM0486]。8つの試験が 2012 年に実施され、通常投与の他、アジュバントを投与に使用した追加プロットの試験が含まれていた。37.9-44.8 g ai/ha で、2回のグラウンドブームあるいはランススプレー処理が、319-521 L/ha の範囲の液量で、10-11 日の間隔で行われた(7 日間と 12 日間で再投与された試験を除く)。試験は、北部及び南部ヨーロッパで行われ、8 つの減衰試験を含んでいた。Report JSM00335 [Alé, 2013p]は比較試験であり、各試験サイトの 1 つのプロットでは、通常の投与に加えて、アジュバントが使用された。結果を表 84 に要約する。

表 84 シクラニリプロール製剤(50SL)を、アジュバントのあるなしで、収穫前に葉面散布したトマトに対する屋外作物残留試験

[ADJ]販売されているアジュバント、codacide, oil seed rape oil 95%

^aプロットサイズが 30 m³未満 (21.1 m²)

^bプロットサイズが 30 m³未満 (28 m²)

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、アメリカ(21)とカナダ(2)で実施されたトマトを対象とした作物残留試験において投与された[Wiedmann & McDonald, report IB-2012-JLW-029-01-01]。60-97 g ai/ha で、3回のスプレー処理が、178-386 L/ha の範囲の液量で、6-8 日の間隔で行われた。1つの試験サイト(23)では、投与液にアジュバントが加えられた。試験は、2012 年と 2013 年の生育季節に実施され 2 つの

減衰試験を含んでいた。成熟期に収穫され、注記[SS]がない場合には、サンプルは最低 12 個体から収穫された 12 個の果実を含みまた、あるいは重さは最低でも 2 kg あった。結果を表 85 に要約する。

表 85 シクラニリプロール製剤(50SL)を、収穫前にバックパックスプレーヤーあるいはブームスプレーヤーを備えたトラクターにより投与したトマトに対する作物残留試験

[ADJ]R-11 アジュバントが投与液に加えられた(サイト 23)

[SS]サンプルサイズが要求される 2 kg を下回っていた。しかし、1.25 kg は超えており、対象となるプロットから最低でも 12 個体から 12 個の果実が採取されていた。サンプルは、最大残留量の推定に用いるのに十分だと考えられた。

^a4 つの複製されたフィールドサンプルの平均値

50 g/L シクラニリプロール乳剤(4.5%)が、日本で実施されたチェリートマトを対象とした作物残留試験において投与された(6 つの減衰試験)[Kouji, N, 2012, report JP2011C132, Yoshiyuki T, 2013a, report JP2012C105, and Yoshiyuki T, 2013b, report JP2012C106]。111-141 g ai/ha で、2 回の葉面散布処理が、2220-2810 L/ha (222-281 L/10 are) の範囲の液量でバックパックスプレーヤーを用いて行われた。試験は、2011 と 2012 年の生育季節に実施された。サンプル採取日は 1-21 日の範囲だった。トマトは収穫期のもっとも遅い時期に収穫され、サンプルは 10-14 個を含み、またあるいは重さが 1.3-3.4 kg あった。結果を表 86 に要約する。

表 86 シクラニリプロール製剤(50SL)を、収穫前に 2 回葉面散布したトマトに対する作物残留試験

[SS]サンプルサイズが要求される 2 kg を下回っていた (1.2-1.9 kg)*

訳者注)本文の記述と食い違っている。しかしその正誤は、農薬事業者が提供する個別試験報告書までさかのぼらなければ確認することができない。

トマト, 屋内投与

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、ヨーロッパで実施されたトマトを対象とした 8 つの作物残留試験において投与された[Alé, 2013o, report JSM0353, Alé, 2013p, report JSM0354, Alé, 2013q, report JSM0488]。38.9-44.4 g ai/ha で、2 回のグラウンドブームあるいはランススプレー処理が、954-1090 L/ha の範囲の液量で、6-8 日の間隔で行われた(7 日間、と 12 日間で再投与された試験を除く)。試験は、北部

及び南部ヨーロッパで行われ、4つの減衰試験を含んでいた。Report JSM00353 [Alé, 2013m]は比較試験であり、各試験サイトの1つのプロットでは、通常の投与に加えて、アジュバントが使用された。結果を表 87 に要約する。

表 87 シクラニリプロール製剤(50SL)を、アジュバントのあるなしで、収穫前に葉面散布したトマトに対する屋内グリーンハウス作物残留試験

[ADJ]販売されているアジュバント、codacide, oil seed rape oil 95%

^aプロットサイズが 30 m²未満 (20.4 m²)

^bプロットサイズが 30 m²未満 (20 m²)

葉菜 (アブラナ科の葉菜を含む)

レタス (ヘッドレタスとリーフィーレタス)

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、アメリカ (8/8)とカナダ (2/2)で実施されたヘッドレタスとリーフレタスを対象とした作物残留試験において投与された[McDonald & Wiedmann, 2014c, report IB-2013-JAM-001-01-01]。61-100 g ai/haで、3回の散布処理が、180-390 L/ha の範囲の液量で、6-8日の間隔で行われた。2つのサイトではアジュバントが投与液に加えられた。試験は 2012年と 2013年の生育季節に実施され、リーフレタスを用いた1つの減衰試験を含んでいた。リーフレタスを対象とした2つの試験を除き(BBCH 19+)、サンプルは成熟段階 (BBCH 48-55)に採取されていた。ヘッドレタス (ラッパーリーフのあり無し)とリーフレタスの結果をそれぞれ表 88 と表 89 に示す。

表 88 シクラニリプロール製剤(50SL)を、バックパックスプレーヤーあるいはカスタムメイドスプレーヤーにより収穫前に処理したレタス(ヘッド)に対する作物残留試験。結果は「ww1」若しくは「w/ow1」(ラッパーリーフあり、無し)で示している。

[ADJ]=IR-11 アジュバントが投与液に加えられた

表 89 シクラニリプロール製剤(50SL)を、バックパックスプレーヤーあるいはカスタムメイドスプレーヤーにより収穫前に処理したレタス(リーフィー)に対する作物残留試験

[ADJ]=IR-11 アジュバントが投与液に加えられた(サイト 22)

[GS]生育段階が商業的な収穫を代表していない

ほうれん草

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、アメリカ (8)とカナダ (1)で実施されたほうれん草を対象とした作物残留試験において投与された[McDonald & Wiedmann, 2014c, report IB-2013-JAM-001-01-01]。60-83 g ai/ha で、3回の散布処理が、178-319 L/ha の範囲の液量で、6-8日の間隔で行われた。1つのサイトではアジュバントが投与液に加えられた。試験は2012年と2013年の生育季節に実施され、減衰試験を含んでいなかった。サンプルは少なくとも異なる12箇所からの採取を含み、その重さは1.0-1.81 kgであった。ただし、カナダで採取されたサンプルの重量は0.5 kgであった。カナダで実施された試験を除き(BBCH16-19)、サンプルは成熟段階 (BBCH 48-55)に採取されていた。結果を表 90 に示す。

表 90 シクラニリプロール製剤(50SL)を、バックパックスプレーヤーあるいはカスタムメイドスプレーヤーにより収穫前に処理したほうれん草に対する作物残留試験

[ADJ]=IR-11 アジュバントが投与液に加えられた(サイト 22)

[SS]=1 kg が要求されているところ、0.5 kg のサンプルサイズ

[GS]生育段階が商業的な収穫を代表していない

白菜

50 g/L シクラニリプロール乳剤(4.5%)が、日本で実施された白菜を対象とした作物残留試験において投与された(6つの減衰試験)[Yoshiyuki T, 2013c, report JP2012C108, and Hitoshi I, 2013, report JP2013C091]。50-73 g ai/ha で、バックパックスプレーヤーを用いた2回の散布処理が、2000-2930 L/ha (200-290 L/10 are) の範囲の液量で行われた。試験は2012年と2013年の生育季節に実施された。同一圃場の異なる2つのプロットにおいて、1-7日と14-21日との範囲でサンプルが採取された。異なる生育段階で白菜は収穫され、サンプルは5-8ピースで構成されており、その重さは5.7-17.5 kgであった。結果を表 91 に示す。

表 91 シクラニリプロール製剤(50SL)を、バックパックスプレーヤーにより収穫前に2回処理した白菜に対する作物残留試験

[ADJ]=IR-11 アジュバントが投与液に加えられた(サイト 22)
 [SS]=1 kg が要求されているところ、0.5 kg のサンプルサイズ

ケール

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、ヨーロッパで実施されたケールを対象とした 4 つの作物残留試験において投与された[Alé, 2013r, report JSM0483]。24.5-27.7 g ai/ha で、2 回の土壌に向けたブームスプレー処理が、268-313 L/ha の範囲の液量で、13-14 日の間隔で行われた。試験は北部及び南部ヨーロッパで実施され、2 つの減衰試験を含んでいた。PHI が 13 日及びそれより長い日数の場合には、単一のあるいは複製されたフィールドサンプルは、最低 12 個体を含みその重さは 2 kg を超えていた。結果を表 92 に要約する。

表 92 シクラニリプロール製剤(50SL)を、葉面散布により収穫前に処理したケール(葉と茎)に対する作物残留試験

[SS]=サンプルサイズが要求される 2 kg を下回っていた

カラシナ

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、アメリカで実施されたカラシナを対象とした 5 つの作物残留試験において投与された[Wiedmann & McDonald, report IB-2013-JLW-028-01-01]。60-81 g ai/ha で、3 回のスプレー処理が、205-322 L/ha の範囲の液量で、6-7 日の間隔で行われた。1 つサイトで行われた試験では投与液にアジュバントが加えられた。試験は 2012 年に 3 件、2013 年に 2 件、それぞれ生育季節に行われ、一つの減衰試験を含んでいた。結果を表 93 に要約する。

表 93 シクラニリプロール製剤(50SL)を、バックパックスプレーヤー若しくはホームメイドスプレーヤーあるいはブームスプレーヤーを装備したトラクターにより収穫前に処理したカラシナに対する作物残留試験

[ADJ]=R-11 アジュバントが投与液に加えられた(サイト 25)

ダイズ、未成熟(鞘付き)

50 g/L シクラニリプロール乳剤(4.5%)が、日本で実施されたダイズを対象とした作物残留試験において投与された(3 つの減衰試験)[Takashi N, 2012a, report JP2011C362 and

Yoshiyuki T, 2013d, report JP2012C103]。38-50 g ai/ha で、バックパックスプレーヤーを用いた2回の葉面散布が、1500-2000 L/ha (200-290 L/ 10 are) の範囲の液量で、7日間の間隔で行われた。試験は2011年と2012年の生育季節に実施された。1-21日の範囲でサンプルが採取された。サンプルはグリーンハウス内で5-8日間自然乾燥したのち、脱穀され、選別バスケット内で送風することで分けられた。* 結果を表94に要約する。

*訳者注) 鞘付きのダイズ(枝豆)のはずであるが、乾燥し脱穀したと記載されている。この記載は、表95に結果を示した乾燥大豆の説明にも同一内容で含まれている。誤記の可能性あり。

表 94 シクラニリプロール製剤(50SL)を、バックパックスプレーヤーにより収穫前に2回処理したダイズ(青ダイズ/未成熟種子)に対する作物残留試験

乾燥した豆類

ダイズ、乾燥

50 g/L シクラニリプロール乳剤(4.5%)が、日本で実施されたダイズを対象とした作物残留試験において投与された(6つの減衰試験)[Takashi N, 2012b, report JP2011C361 and Yoshiyuki T, 2013e, report JP2012C102]。38-49 g ai/ha で、バックパックスプレーヤーを用いた2回の葉面散布が、1500-1900 L/ha (200-290 L/ 10 are) の範囲の液量で、6-8日の間隔で行われた。行われた。試験は2011年と2012年の生育季節に実施された。1-21日の範囲でサンプルが採取された。サンプルはグリーンハウス内で5-8日間自然乾燥したのち、脱穀され、選別バスケット内で送風することで分けられた。結果を表95に要約する。

表 95 シクラニリプロール製剤(50SL)を、バックパックスプレーヤーにより収穫前に2回処理したダイズ(乾燥)に対する作物残留試験

種実類

50 g/L シクラニリプロール乳剤(IKI-3106 50SL aka IBE 4064)が、アメリカで実施された種実類(アーモンドとペカンナッツ)を対象としたそれぞれ5回ずつの作物残留試験において投与された[Wiedmann & McDonald, 2014d, report IB-2012-JLW-019-01-01]。99-105 g ai/ha で、3回のスプレー処理が、1020-1700 L/ha の範囲の液量で、13-14日の間隔で行われた。試験は2012年の生育季節に行われ、1つの減衰試験を含んでいた。殻とナッツ

のサンプルは、試験 IB-2012-JLW-019-08 の 25 日目と 29 日目において、複製サンプルの 1 つが 0.7 kg であった事を除き、1.0-1.2 kg の重量であった。またサンプルは、4-10 本の木の周りの地面から、成熟段階に手で採取された^{P29}。結果を表 96 に要約する。

表 96 シクラニリプロール製剤(50SL)を、エアブラストプレイヤーにより収穫前に処理した種実に対する作物残留試験

浸出液

50 g/L シクラニリプロール乳剤が、日本で実施された茶を対象とした 6 回の作物残留試験において投与された[Koki M, 2012, report JP2012C133 and Yoshiyuki T, 2013f, report JP2012C101]。171-199 g ai/ha で、ナップサックスプレイヤーを用いた 1 回の葉面散布が、302-350 L/ 10 are の範囲の液量で行われた。試験は 2011 年と 2012 年の生育季節に実施され、2 つの減衰試験を含んでいた。3-21 日の範囲でサンプルが採取された。サンプルサイズは 225-420 g の範囲であった。全ての試験において土壌の種類はロームであった。結果を表 97 に要約する。

表 97 シクラニリプロール製剤(50SL)を、収穫前に葉面処理した茶に対する作物残留試験

混合フォダーとフォレージ

アーモンドの殻

試験の記載は種実類の項を見ること。

表 98 シクラニリプロール製剤(50SL)を、エアブラストプレイヤーを用いて収穫前に処理したアーモンド (殻)に対する作物残留試験

加工における残留物の動態

加工

JMPR は、殺菌、baking/brewing/boiling、また滅菌をシミュレートした条件下での残留物の特性に関する情報を受領した。加えて、JMPR はリンゴ、桃、プラム、グレープ、

トマト、そして茶を対象に実施された加工試験の結果を受領した。加工試験には、添加サンプルを使用した試験と投与した農薬の残留物を用いた試験とが含まれていた。添加加工試験の結果に基づき、加水分解試験により見つかった加水分解物が加工農産品においても形成されるかが検証される。投与による残留物を用いた加工試験の結果に基づき、加工係数が導出される。

加工における残留物の特性

殺菌、baking/brewing/boiling、また滅菌をシミュレートした条件下でのシクラニプロールの挙動が試験された[Button, 2015, JSM0542]。¹⁴C-フェニル-シクラニプロールと¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロール、2つの放射性標識された化合物が使用され、実濃度は0.097-0.106 mg/Lであった。バッファー溶液(氷酢酸(pH 4.0とpH 5.0)、あるいはリン酸二水素酸トリウム(pH 6.0)と水酸化ナトリウムによりpHを調整したバッファー溶液)が90°Cで20分間(pH 4)、100°Cで60分間(pH 5)あるいは120°Cで20分間(pH 6)の条件で加温された。加温時の温度は、目的温度の5°C以内になるように管理された。目的とした時間加温した後、溶液は液体シンチレーションカウンティングにより総放射活性が分析され、逆相HPLCによりシクラニプロールとその放射性ラベルされた分解産物の同定と定量が行われた。同定は順相TLCにより行われた。試験溶液はサンプリング当日に分析された。

バッファー溶液からの放射活性の回収率は、投与した放射活性の92.2-105.6%の範囲であった。

pHと温度が上昇するに伴い、シクラニプロールの分解は増加した(表99)。滅菌条件下ではシクラニプロールは安定していた(投与した放射活性の99%が残存)。baking/brewing/boiling*条件下(投与した放射活性の79-87%が残存)と滅菌条件下(投与した放射活性の53-65%が残存)ではシクラニプロールは分解した。¹⁴C-フェニル-シクラニプロールはBPQOとBCPBAに分解した一方、¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールはYT-1327と未知の化合物Aに分解した(表99)

*訳者補足:実際は、バッファー溶液(pH 5)を100°Cで60分間加温することを指している。

表 99 加温されたバッファー溶液中の放射活性の定量

^aBCPBA: 3-bromo-5-chloro-2-((3-chloropyridin-2-yl)amino) benzoic acid

^bBPQO: 4-bromo-2,6-dichloro-11H-pyrido[2,1-b]quinazolin-11-one

^c特定の化合物に放射化性が関連づけられていない

^dYT-1327: 3-bromo-N-(1-cyclopropylethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide

添加サンプルを用いた加工試験^{P30}

リンゴ、試験1

この試験の目的は、加工前にリンゴの果実(品種; Braeburn)に添加し、それを加工してできあがったリンゴ加工品におけるシクラニプロールとその代謝物である NK-1375、分解産物である BPQO、BCPBA、そして YT-1327 を定量することである[Schäufele, 2016a, SQ74KP]。

商業的に入手可能なリンゴ果実に、0.417 kg ai/ha の投与率に相当するようにシクラニプロールが添加された。添加用の果実は、清浄で平らな地面に密集させて、しかし重ならない様にして並べられた。果実が並べられたエリアを完全に覆う、校正されたブームスプレーヤーを用いて、果実への投与は行われた。投与は、果実が並べられたエリアの前後最低1メートルの箇所から開始し終了した。散布後、温度を上げたグリーンハウス内で1.5時間乾かした後、小スケール化した一般的な製造手順に従い、リンゴは、缶詰、ソース、ジュースそしてゼリーに加工された。加工された食品は、試験が行われたサイトにおいて、分析試験所に送付される前に凍結された。全ての加工食品は、サンプルリング日から抽出日までの最大で59日の保存期間中、-18°C以下の凍結状態で維持された。

缶詰 (括弧内の数値は処理された果実の重量)

洗っていないリンゴ (10.21 kg)の皮をむき、皮をむいたリンゴ (8.67 kg。皮; 1.36 kg) は、芯とへたを除いて、細かく刻まれた。(取り除かれた芯とへたを合わせると、5.92 kg のサンプルに相当(芯とへたを除いた皮をむいた実; 4.76 kg。芯とへた; 1.05 kg)。水 (2.09 kg)、アスコルビン酸 (4.7 g)、グルコースシロップ (0.84 kg)が細かく刻まれたリンゴの実 (3.72 kg のサンプル)に加えられ、沸騰するまで加熱された (クエン酸による調整は必要なく、中間物の pH は 3.21 と 3.22 であった)。沸騰した中間物は容器に詰められ、容器は水(2.27 kg)で満たされ、ふたを閉めた後、95-98°Cで1-15分間滅菌された。冷ました後、缶詰にされた果実(3.32 kg、副画分で補正すると 6.22 kg*)とシロップ (2.04 kg)が採取された。缶詰果実の収量は65%だった。

*訳者補足) 試験において用意した材料の一部を使い加工が行われている。また、加工によって重量が変化する。この加工による重量の変化を考慮し、「実際には使用しなかったが用意した材料全てを使った場合、どのくらいの加工食品ができあがったのか」を計算により求めている。この加工の場合、

加工による重量の変化率： $3.32 \text{ kg}/3.72 \text{ kg}=0.8925$ (a)

加工に用いることのできた原材料(皮をむき芯とへたを除いたリンゴ果肉)の重量： $8.67 \text{ kg} \times (4.76 \text{ kg}/5.92 \text{ kg})=6.9711 \text{ kg}$ (b)

全ての原材料を使用し製造できたと予想される加工食品の重量=(a) x (b)= $6.2217 \cong 6.22$ kg

アップルソース (括弧内の数値は処理された果実の重量)

洗っていないリンゴを半分に切り、へたを除いた。そのようにしたリンゴ (3.81 kg)を茹でた (5-8 分間 ; 切ったリンゴが隠れるくらいに水 4.63 kg を加えた。)。茹でた後のリンゴ(3.41 kg)のうち、リンゴは濾され(2.92 kg。調理に用いた水 4.70 kg を除く)、乾燥物の 16.5%になるまで砂糖 (0.12 kg)が加えられた。アスコルビン酸が加えられ (0.002 kg。中間物の pH は 3.41 と 3.40。クエン酸による調整は必要なかった)、中間物 (2.02 kg。このうち 1.26 kg が採取された)は容器に詰められた。容器のふたを閉めた後、95-98°Cで 1-14 分間滅菌された(1.26 kg のアップルソース。副画分で補正すると 2.92 kg*)。アップルソースの収量は 77%**だった。

**訳者補足) 加工による変化率は 1。濾されたリンゴ (2.92 ka)が加工の原材料と捉えられているものと推測する。

アップルジュース (括弧内の数値は処理された果実の重量)

洗っていないリンゴ (22.11 kg)がマッシャーでつぶされ、圧力をかけることで生のジュースを絞り出した。中間物は生のジュース (14.76 kg)とウェットポメス (5.62 kg)である。生のジュース (11.66 kg を採取)を 83-88°Cで 1-2 分間滅菌することでジュースを得た(11.19 kg のジュース。副画分で補正すると 14.17 kg*)。

*訳者補足) 加工による変化率は $11.19 \text{ kg} / 11.66 \text{ kg} = 0.9597$ 。中間物と記述されている生のジュース(14.76 kg)を加工の原材料として想定しているものと推測される。 $14.76 \text{ kg} \times 0.9597 = 14.1652 \cong 14.17 \text{ kg}$

アップルゼリー (括弧内の数値は処理された果実の重量)

生のアップルジュース (0.75 kg)をゼリー用の砂糖 (gelling sugar)(1 kg)と混ぜ、沸騰するまで加熱しそのまま 4 分間調理した。レモンジュース (0.03 kg*)を加え、よく混ぜた。アップルジュースの寄与分は 37%(0.75/2.05 kg)である。冷やした後、ゼリー(1.67 kg)を採取した (1.67/2.05 kg =81%)

*訳者疑問) 加工したゼリーの総重量が 2.05 kg と表記されており、そのほかの原料の説明がないことから、レモンジュースの量は 0.3 kg と計算され、表記に誤りがあるものと推測される。また一方で、ゼリーを作る際に加えるレモンジュースの量としては過分にも思え、真偽は不明である。

LC-MS/MS 法 JSM0269 を使用してシクラニプロールと NK-1375 が、LC-MS/MS 法 XR44SB を使用して分解産物 BPQO、BCPBA、YT-1327 が分析された。分析時の回収率 (procedural recoveries)は分析対象ごとに 70-120%の範囲に含まれていた。ただし、アップルフルーツシロップ(128%)と滅菌前のアップルソース(123%)を除く。シクラニプロールを処理していないコントロールサンプルからは、シクラニプロール、NK-1375、

BPQO、BCPBA また YT-1327 は検出されなかった (各分析対象について<0.01 mg/kg) シクラニプロールと NK-1375 の濃度を表 100 に示す。全てのサンプルで、NK-1375、BPQO、BCPBA そして YT-1327 の残留濃度は、LOQ(0.01 mg/kg)以下であった。そのため、BPQO、BCPBA と YT-1327 の結果は表に示さなかった。

表 100 リンゴの加工後におけるシクラニプロールと NK-1375 の残留

^aPF parent=加工食品におけるシクラニプロール濃度 (mg/kg)/生の農産品におけるシクラニプロール濃度 (mg/kg)

^bPF total=加工食品におけるシクラニプロール+NK-1375 の濃度 (mg/kg)/生の農産品におけるシクラニプロール+NK-1375 濃度 (mg/kg)

桃、試験 1

桃を使った加工試験は、2015 年にドイツで行われた [Schäufele, M., 2016b, report QK27SS]。この試験の目的は、加工前に桃の果実に添加し、それを加工してできあがった桃加工品におけるシクラニプロール、NK-1375、BPQO、BCPBA、そして YT-1327 を定量することである。桃の果実に、0.40 kg ai/ha の投与率に相当するようにシクラニプロール(剤型 SL)が 1 回添加された。

添加用の果実は、清浄で平らな地面に密集させて、しかし重ならない様にして並べられた。果実が並べられたエリアを完全に覆う、校正されたブームスプレーヤーを用いて、果実への投与は行われた。投与は、果実が並べられたエリアの前後最低 1 メートルの箇所から開始し終了した。散布後、温度を上げたグリーンハウス内で 22 時間と 15 分間乾かした。添加された桃は、覆われた状態で加工場に運び込まれ、加工が始まるまで冷却された状態で保存された。加工は、桃への添加が行われた 2 日後また桃が完全に乾いた 1 日後に開始された。シクラニプロールを添加したあるいはしなかった桃の果実が、小スケール化した一般的な製造手順に従い、缶詰 (滅菌)、ピュレ(滅菌)、ジュース(滅菌)、そしてジャムに加工された。

生の桃サンプル

加工に先立ち、生の桃サンプルが各バッチ(処理したバッチから 2 つの複製として)から採取された。加工試験が行われるサイトで、サンプルを凍結する前に、仁が除かれ、果肉と分けられた。仁を除いた果実とそれを含む果実全体との重量の比は 0.868 であった。

缶詰

桃 (10.01 kg)が 78-80°Cの熱水で 3-5 分間ブランチされた。ブランチされた果実とそれに使用した水が採取された。ブランチした桃のうち、6.57 kg のサブサンプルの皮をむいた。皮をむいた後の重さは 5.93 kg だった。皮をむいた果実と皮を採取した。皮をむいた果実のうち、3.68 kg のサブサンプルを半分若しくは 1/4 の大きさにカットした。仁を取り除いた。仁を除いた果実の重さは 3.03 kg であった。水、クエン酸、アスコルビン酸、グルコースシロップを加え、沸騰するまで加熱した(pH?)。茹でた中間物を容器に詰めた。この容器を調理用の水で満たし、ふたを閉め、95-98°Cで 2-9 分間滅菌した。冷ました後、缶詰果実とシロップを採取した。缶詰にした(そして水気を切った)果実の重さは 1.78 kg (副画分で補正すると 9.87 kg)であった。缶詰果実の収量は 99%だった。

ピュレ

桃 (10.05 kg)は半分にカットされ、仁を除いた後、水で茹でられた(5-10 分間)。茹でた後の果実の重さは、6.04 kg であった。茹でた後、桃はふるいにかけてられた。ふるいにかけて後の固形部分が採取された。乾燥物の 16.5-16.6%に達するまで、砂糖が加えられた。アスコルビン酸が加えられた。ピュレ中間物の重量は 5.77 kg であった。滅菌前のピュレ中間物が採取された。残りは 2 つに分けられ、一方はピュレ用に加工され(1.78 kg)、もう一方はジャム用に加工された(2.0 kg)。ピュレ用の加工では、ピュレ中間物が容器に詰められた。容器にふたをした後、95-98°Cで 2-9 分間、滅菌された。最終的なピュレの重さは 1.77 kg であった (副画分で補正すると 5.73 kg)。冷ました後、滅菌したピュレが採取された。ジャムの加工用には、ピュレ中間物が茹でられ、5%ペクチン溶液が加えられた。最終的なジャムの重さは、2.11 kg であった (副画分で補正すると 6.09 kg)。ジャムが採取された。ジャムとピュレの収量は、それぞれ 61 と 57%だった。

ジュース (ネクター)

桃 (19.75 kg)は半分にカットされ、仁が除かれ、マッシャーでつぶされた。つぶしたものに圧力をかけ、生のジュースを絞り出した。中間産物は生のジュース(6.19 kg)とウェットポメス (8.60 kg)であり、そこからサンプルが採取された。生ジュースの残り 4.14 kg が 83-90°Cで 2 分間滅菌された。滅菌されたジュースの重さは 3.99 kg (副画分で補正すると 5.97 kg)であった。ジュースがサンプルとして採取された。ウェットポメスの残り 7.72 kg が水分含量が 10%以下になるまで 60-65°Cのオーブンで乾燥された。乾燥したポメスの重さは、0.98 kg(副画分で補正すると 1.12 kg)であった。乾燥ポメスのサンプルが採取された。ジュースの収量は 30%であった。

全てのサンプルは採取日に凍結され、サンプリングから抽出の日まで(-18°C)で凍結保存された。加工食品サンプルの最長保存期間は 69 日間であった。

シクラニリプロールと NK-1375 の分析法は、試験 JSM0269 において妥当性確認され

ており、BPQO、BCPBA、YT-1327の分析法は試験XR44SBにおいて妥当性確認されている。全てを通じた平均回収率は、クラニリプロール、NK-1375、BPQO、BCPBA またYT-1327に対し、それぞれ93、97、84、90、そして96%であった。このことは、サンプルを分析するその時々において、分析法が要求を満たすように機能していたことを示している。

BPQO、BCPBA そして YT-1327 は、処理されたサンプルのいずれからも LOQ(0.01 mg/kg)以下でしか検出されなかった。そのため、BPQO、BCPBA そして YT-1327 の結果は、表 101 に示されていない。

表 101 桃の加工後におけるシクラニリプロールと NK-1375 の残留

^aPF parent=加工食品におけるシクラニリプロール濃度 (mg/kg)/生の農産品におけるシクラニリプロール濃度 (mg/kg)

^bPF total=加工食品におけるシクラニリプロール+NK-1375 の濃度 (mg/kg)/生の農産品におけるシクラニリプロール+NK-1375 濃度 (mg/kg)

^c 果肉と果実全体の重さの比率 0.868 を考慮して計算した値

^d 計算値

トマト、試験1

トマトの加工試験は2015年にドイツで実施された[Schäufele, M., 2016c HH97BD]。この試験の目的は、加工前にトマトの果実に添加し、それを加工してできあがったトマト加工品におけるシクラニリプロール、その代謝物であるNK-1375、また分解物であるBPQO、BCPBA、そしてYT-1327を定量することである。

トマトの果実に、0.39 kg ai/haの投与率に相当するよう計算の上、シクラニリプロール(剤型SL)が1回添加された。添加用の果実は、清浄で平らな地面に密集させて、しかし重ならない様にして並べられた。果実が並べられたエリアを完全に覆う、校正されたブームスプレーヤーを用いて、果実への投与は行われた。投与は、果実が並べられたエリアの前後最低1メートルの箇所から開始し終了した。果実への添加が完了し乾燥後は、おおいをした状態で加工場に運ばれた。添加と乾燥の後、トマトは缶詰、ケチャップ、ペースト、シユース、そしてドライトマトに加工された。加工に先立ち、生のトマトサンプルが各バッチ(処理したバッチから2つの複製として)から採取された。

缶詰トマト

トマト(8.98 kg)が82-85°Cの熱水で1分間ブランチされた。ブランチしたトマト9.01 kgのうち、6.52 kgの皮がむかれた。皮をむいたトマトと皮の重さは、それぞれ5.88 kg

と 0.56 kg であった。皮をむいたトマト 2.52 kg が容器に入れられ、容器は水道水で満たされた。容器はふたをされ、118-125°Cで 5-9 分間、オートクレーブで滅菌された。缶詰トマトの最終的な重さは、1.79 kg(副画分で補正すると 5.77 kg)であった。生のトマトから缶詰トマトへの収量は 64%であった。

ジュース

トマト (18.22 kg)がつぶされた。つぶされたトマト は 80-87°Cで 30 分間加熱された。熱をかけた後、圧力をかけ、そして濾された。中間産物は生のジュース (14.23 kg)とウェットポメス (2.73 kg)であった。

ウェットポメスのうち、2.51 kg のサブサンプルを水分含量が 10 %以下になるまで、オーブンで 60-65°Cの熱をかけて乾燥した。乾燥ポメスの重さは 0.33 kg となった (副画分で補正すると 0.36 kg)。

生のジュースを得るための、つぶす、加熱する、圧をかける、そしてふるいにかけるステップは、トマトペースト、ピューレ、ケチャップそしてジュース加工に共通であった。生ジュースのうち、2.50 kg のサブサンプルが 92°Cで 5 分間殺菌された。できあがった滅菌済みジュースの重量は 2.45 kg (副画分で補正すると 13.95 kg)であった。トマトジュースの収量は 77%であった。

トマトピューレとケチャップ

生のジュースのうち、1.93 kg のサブサンプルがトマトピューレ/ケチャップの加工に用いられた。殺菌する前の生のトマトジュースが、乾燥物の割合が 10.6-11.6%に達するまで、濃縮プラント (55°C、陰圧)で濃縮された。濃縮後、ピューレ (乾燥物の割合 7-14%、0.87 kg)のサンプルが採取された。残りの 0.43 kg が調味に使われた。酢(ピューレの乾燥物の割合に対する比率として最大 0.4%)、砂糖 (ピューレの乾燥物の割合に対する比率として最低 42%)そして塩(ピューレの乾燥物の割合に対する比率として最大 15%)で味付けされた後、混合物は 92°Cで 5 分間殺菌された。最終的なケチャップの重さは 0.45 kg (副画分で補正すると 6.71 kg)であった。冷ました後、ケチャップのサンプルが採取された。生のトマトからのケチャップの収量は、37%であった。

ペースト

生のジュースのうち、5.08 kg のサブサンプルがトマトペーストの加工に用いられた。殺菌する前の生のトマトジュースが、乾燥物の割合が 28.9-29.4%に達するまで、濃縮プラント (53-55°C、陰圧)で濃縮された。中間産物は 92°Cで 5 分間殺菌された。トマトペースト (乾燥物 25-35%)の重さは 0.46 kg(副画分で補正すると 1.29 kg)であった。冷ました後、トマトペーストサンプルが採取された。生のトマトからトマトペーストの収量は 7%であった。

乾燥トマト

トマト (6.02 kg)はスライス切りされた。スライスは、水分含量が 10 %以下になるまでオーブンの中で、65°Cで乾燥された。乾燥トマトの重さは 0.40 kg であった。副画分はとられていない。生のトマトからの乾燥トマトの収量は 7%であった。

全ての加工食品は、採取されてから最大で 62 日間、凍結保存(設定温度 -18°C)された。

LC-MS/MS 法 JSM0269 を使用してシクラニプロール、NK-1375、BPQO、BCPBA、YT-1327 が分析された*。生のトマトと加工食品のコントロールサンプルにおける残留物濃度は LOQ (0.01 mg/kg)未満であった。全てを通じた平均回収率は、シクラニプロール、NK-1375、BPQO、BCPBA また YT-1327 に対し、それぞれ 94、91、92、96、そして 92%であった。このことは、サンプルを分析するその時々において、分析法が要求を満たすように機能していたことを示している。

乾燥ポメスからシクラニプロールが 0.012 mg/kg の濃度で検出されたことを除き、コントロールサンプルからは、シクラニプロール、NK-1375、BPQO、BCPBA また YT-1327 は検出されなかった。処理しなかったドライポメスサンプルから検出されたシクラニプロールの濃度は、処理したサンプルから検出された濃度に比べて顕著ではなかった。トマトペーストを除き、過剰な投与率でシクラニプロールを処理した添加トマトサンプルを使ったトマト加工品において、分解産物である BPQO、BCPBA、YT-1327 は検出されなかった。トマトペーストでは、BPQO、BCPBA、YT-1327 がそれぞれ 0.029、0.021、0.022 mg/kg の濃度で検出されているが、1.74 mg/kg の濃度で検出されたシクラニプロール、0.01 mg/kg 以下の濃度であった NK-1375 と比較すれば、各分解産物の総残留物量に対する寄与率は 2%未満である。トマトピュレ、ケチャップ、ペースト、ドライトマトに対する加工係数はそれぞれ 1.26、1.17、3.28 そして 8.53 であり、これら食品ではシクラニプロールの濃縮が示唆される。缶詰トマトの加工係数は 0.02、ジュースの加工係数は 0.70 であり、これら加工食品におけるシクラニプロールの濃縮が起こらないことを示している。

*訳者注) 分析法 JSM0269 のアナライトは、シクラニプロールと NK-1375 のみであるため、この記載は不精確である。実際にどの様な分析法が使用されたかは、試験報告書を確認するまで不明である。

表 102 加工後のトマトにおけるシクラニプロールと NK-1375 の残留

^a シクラニプロールと NK-1375 のそれぞれについて残留物濃度は mg/kg で示している。個々のフィールドサンプルの濃度とその平均を示している。

^b PF parent=加工食品におけるシクラニプロール濃度 (mg/kg)/生の農産品におけるシ

クラニリプロール濃度 (mg/kg)

PF total =加工食品におけるシクラニリプロール+NK-1375 の濃度 (mg/kg)/生の農産品におけるシクラニリプロール+NK-1375 濃度 (mg/kg)

表 103 加工後のトマトにおける分解産物 BPQO、BCPBA、YT-1327

投与結果として残留物(*incurred*)を用いた加工試験

リンゴ、試験2

この試験の目的は、0.038-0.043 kg ai/ha (プロット 2)、あるいは 0.12-0.13 kg ai/ha (プロット 3; 1 試験のみ)の投与率で、13-14 日間隔で投与し、13-14 日の収穫前期間を設けて実際に投与した結果として、生の農産品(RAC)としてのリンゴまたその加工品におけるシクラニリプロールとその代謝物 NK-1375 の残留の程度を定量することである [Schäufele, 2013b report JSM0348]。ドイツ、フランス、イタリアにおいて、2012 年に 4 つの作物残留試験が行われた。リンゴは、共通する産業的な工程をまねて、缶詰 (ANADINAG SOP PO 0356 による)、ピューレ (ANADIAG SOP PO 0369 による)、そしてアップルジュース (ANADIAG SOP PO 0268 による)に加工された。リンゴの加工は、遅くても、圃場での採取から三日後に開始された。加工目的のリンゴは、覆われた状態で加工場に運ばれた。加工目的のリンゴは、加工までの間、最大で 2 日、覆われた状態で保存された。加工されたリンゴは、分析までの間、最大で 45 日間凍結保存(-18°C)された。

LC-MS/MS 法 JSM0269 を用いて、シクラニリプロールとその代謝物 NK-1375 が分析された。操作回収率の平均は許容可能な 70-120%の範囲に含まれていた。操作時の回収の試験は、RAC のみで行われた。未処理のコントロールサンプルからは、シクラニリプロールと NK-1375 が検出されていない(<0.01 mg/kg)。

缶詰

洗っていない生のリンゴ (約 3 kg。バランス試験のためには 5 kg)の皮がむかれ、酵素反応による褐変を避けるために、約 30-60 秒間、熱水に浸された(ブランチング)。皮をむきブランチした果実を 4 つにカットし、芯を除いた。芯を除いた 4 分の 1 ずつを(500 g のサンプル)を、シロップ(500 g;水と砂糖)と一緒にガラス容器に入れた。褐変を防ぎ pH を調整するためにアスコルビン酸が加えられた。容器にふたがされ 120°C で 20 分間、滅菌された。プロトコルに要求されていないため、試験 JSM0348-01 で得られたアップルジュースを除き、最終加工品における pH の値は記録されていない。加工工程の最後で、余分な水分を除いた後の果実の重量は、331-485 g (副画分で調整すると、2029-2968 g; 3582-3807 g)。バランス試験における収量の範囲は 66-97%と 71-76%であった。

アップルピューレ

洗っていない生のリンゴ (約 3 kg。バランス試験のためには 5 kg)は小さく刻まれ、10%の砂糖(約 300 g)とともに、85°Cで 15 分間調理された。得られた混合物は、つぶされ、皮と芯の残りを分けるために、篩を使って濾された。できあがったピューレ(2360-2771g; 4358-4416 g)は 90°Cで 2-3 分間殺菌された。加工されたピューレの pH の値は報告されていない。副画分は得られていない。バランス試験における収量はそれぞれ 74-92%と 87%であった。

アップルジュース

洗っていない生のリンゴ (約 5kg。バランス試験のためには 8 kg)は洗わず皮付きのままつぶされた。果実は、パルプと皮(ポメス)からジュースを分けるために、圧搾機にかけられた。酸化防止のために、アスコルビン酸 (0.75-0.9 g)がジュースに加えられた(pH は報告されていない)。デカンテーションするために、ペクチン分解酵素が生ジュースに加えられた。ジュース(2032-2769 g)を約 4°Cの条件で 12-24 時間おいた後、(プロトコルによれば 1 分間だがその代わりに)2-5 分間の 95°Cでの殺菌が行われた。バランス試験において得られた、生のリンゴに対する透明なジュースの収量は、40-54%と 30-32%であった。殺菌処理後の pH は 3.8 であった。

アップルポメス (バランス試験のみ)

圧搾した後 (アップルジュース、バランス試験の手順を見ること)、ウェットポメスの塊(3851-4154 g、副画分なし)は、ウェットポメスサンプルを得るために崩された(2800-3050 g)。生のリンゴ(8011-8045 g)からのウェットポメスの塊(3851/8045 g と 4154/8011 g)の収量は、48-52%であった。ドライポメス(490 g)を得るために、ウェットポメスは 60°Cで 48 時間乾燥された。ウェットポメスからドライポメスを製造する際の収量は、16-18%であった。

未処理のリンゴサンプルからは、シクラニプロールとその代謝物である NK-1375 が検出されることはなかった (それぞれ<0.01 mg/kg)。リンゴ缶詰、アップルピューレ、アップルジュースにおけるシクラニプロールの濃度は、定量下限(0.01 mg/kg)を下回っていた。一方で、皮と芯、ウェットポメス及びドライポメスにおいては、定量可能な濃度でシクラニプロールが検出された (表 104)。NK-1375 の残留物は、ドライポメスでのみ、定量可能な濃度で検出された。

表 104 リンゴの加工後のシクラニプロールと NK-1375 の残留物

^a シクラニプロールと NK-1375 のそれぞれについて残留物濃度は mg/kg で示してい

る。フィールドサンプルのそれぞれの値を示している (括弧内は平均値)。

^bPF parent=加工食品におけるシクラニリプロール濃度 (mg/kg)/生の農産品におけるシクラニリプロール濃度 (mg/kg)

^cPF total=加工食品におけるシクラニリプロール+NK-1375 の濃度 (mg/kg)/生の農産品におけるシクラニリプロール+NK-1375 濃度 (mg/kg)

^dRAC における濃度が<LOQ であったため、信頼できる PF は計算することができない。

リンゴ、試験3

リンゴ (品種 Romes)を使った加工試験が 2012 年にアメリカで実施された[Wiedmann & McDonald, 2013b, IB-2012-JLW-020-01-01]。RAC におけるシクラニリプロールと NK-1375 の残留を調べた試験の一部に対する結果が、作物残留試験(North Rose, New York, USA の追加プロット)の項で評価されていた。

リンゴには、14 日間隔で、0.995-1.008 kg ai/ha の過剰な投与率で 3 回、シクラニリプロールが投与されていた (最初の投与は、2012 年 8 月 24 日に 0.995 kg ai/ha で行われた。2 回目の投与は、2012 年 9 月 7 日に 0.1008 kg ai/ha で行われた。3 回目の投与は、2012 年 9 月 21 日に 0.999 kg ai/ha で行われた)。リンゴは最終投与の 7 日後に収穫され、連続して製造する代わりにバッチとして加工されたが、可能な限り商業的な取組を模してウェットポメスとジュースに加工された。

アップルジュース (括弧内の数値は処理された果実の重量)

リンゴ (47.6 kg)はハンマーミルでつぶされた。つぶされたリンゴ (46.5 kg)は、油圧式搾機の上に積層された布に乗せられ、圧力がかけられジュースとウェットポメスが分けられた。30.8 kg のジュースが得られた。副画分はとられなかった。生のリンゴからのジュースの収量は 65%であった。

アップルポメス

搾後、ウェットポメスの塊は崩され、合一され、混合された。その後、14.5 kg のウェットポメスが得られた。生のリンゴからのウェットポメスの収量は 30%であった。

サンプルは凍結条件 (-11°C以下)で保存された。サンプルの保存期間は 127-179 日間であった (加工から抽出までの期間)。

LC-MS/MS 法 JSM0269 を用いて、サンプル中のシクラニリプロールと NK-1375 が分析された。操作時の平均回収率は、それぞれの分析対象について、許容可能な範囲である 70-120%に含まれていた。ただし、アップルジュースからの 1 つの回収率だけがこの許容範囲を超えていた (121%)。コントロールサンプルからシクラニリプロール又は

NK-1375 が検出されることはなかった (それぞれ<0.01 mg/kg?)。シクラニプロールと NK-1375 の濃度を表 105 に示す。

表 105 リンゴを加工した後のシクラニプロールと NK-1375 の残留

^aPF parent=加工食品におけるシクラニプロール濃度 (mg/kg)/生の農産品におけるシクラニプロール濃度 (mg/kg)

^bPF total=加工食品におけるシクラニプロール+NK-1375 の濃度 (mg/kg)/生の農産品におけるシクラニプロール+NK-1375 濃度 (mg/kg)

プラム、試験 1

プラムを使用した加工試験が 2013 年に実施された (Madera, CA, USA)[Wiedmann & McDonald, 2013c, report IB-2013-JLW-005-01-01]。7 日間隔で、過剰投与率となる 0.974-0.985 kg ai/ha で、プラムに対して 3 回シクラニプロール (剤型 SL) が投与された。プラムは最終投与後 7 日目に収穫され、通常の産業的な取組に従って乾燥プルーンに加工された。プラムは 2 つの複製としてサンプリングされた。生鮮サンプル (RAC) は収穫したその日に、冷却した状態で試験所に運ばれた。

乾燥プルーン

生鮮プラム(2.40 と 2.47 kg)を脱水オーブンに 5 日間入れ、乾燥プルーンに加工した (それぞれ、1.09 と 1.06 kg)。副画分は設けなかった。収量は 43-45% の範囲であった。乾燥プルーンサンプルは、採取したその日のうちに、冷却した状態で試験所に運ばれた。

サンプルの最大保管期間は 27 日であった。LC-MS/MS 法 JSM0269 を用いて、サンプル中のシクラニプロールと NK-1375 が分析された。操作時の平均回収率の範囲は、両方の分析対象に関して、プラムでは 0.01-1.0 mg/kg の濃度範囲で 86-102%、乾燥プルーンでは 0.01-4.7 mg/kg の範囲で 74-108% であった。これにより、その分析を実施した日の方法の併行精度は示された。プラム及びプルーンのコントロールサンプルからは、シクラニプロールと NK-1375 の両方が検出されなかった (<0.01 mg/kg)。プラム並びに乾燥プルーンにおけるシクラニプロールと NK-1375 の濃度及び、乾燥プルーンに対する加工係数を表 106 にまとめた。

乾燥プルーンに対する加工係数が 3.7 であることは、シクラニプロールの濃縮が起ることを示している。

表 106 プラムを加工した後のシクラニプロールと NK-1375 の残留

--	--	--	--

--	--	--	--

^aPF parent=加工食品におけるシクラニプロール濃度 (mg/kg)/生の農産品におけるシクラニプロール濃度 (mg/kg)

^bPF total=加工食品におけるシクラニプロール+NK-1375 の濃度 (mg/kg)/生の農産品におけるシクラニプロール+NK-1375 濃度 (mg/kg)

桃、試験2

桃を対象とした加工試験が 2012 年に実施された (ドイツ、オランダ、フランス南部、イタリア)[Schäufele, M., 2013i, report JSM0352]。投与率 0.0396-0.0429 kg ai/ha で 2 回シクラニプロール (剤型 SL) が投与された。試験 JSM0352-04 プロット 3 では、2 倍の過剰量となる 0.1220-0.1232 kg ai/ha での投与が行われた。投与の間隔は 13-15 日であった。

加工目的の桃は、未処理のプロット (プロット 1)、処理したプロット (“フォローアップ”のためのプロット 2 と“バランス”のためのプロット 3) から、最終投与の 13 日後に収穫された。各サンプルは果実全体 (果肉と仁) で構成され、その重量は 35 kg を超えており、覆われた状態で運ばれた。加工場において、凍結する前に、仁は取り除かれ果肉と分けられた。果実全体の重さに対する仁を除いた後の果肉の重さの割合は、0.886-0.951 の範囲にあり、中央値は 0.915 であった。サンプルが採取された後 2 日以内に、加工は開始された。

“フォローアップ”加工のためのサンプル (プロット 2) は缶詰(滅菌)、ピューレ(滅菌)、そしてジュース(滅菌ネクター)に加工され、バランス試験に関しては、追加で、様々な中間産物、副生成物、最終産物が収集された。

缶詰

皮を裂くために、桃 (2.92-4.11 kg) を熱水に約 30-60 秒間くぐらせ、すぐに冷水に 20 秒間つけた。果実は半分にカットされ、果肉から仁が分けられた (1.97-3.27 kg)。皮、果肉、そして皮むき用の水が採取された。半分にした果肉 0.630-0.650 kg をサブサンプルとして、ガラス容器に入れ、シロップ (水と砂糖; 果肉とシロップの総重量が 1000 g) を加えた。容器にふたをして、オートクレーブにより 115°C で 20 分間滅菌した。滅菌した缶詰の桃を採取した。水を切った滅菌済み果肉の重量は、0.461-0.595 kg (副画分で補正すると 1.52-2.95 kg) であった。缶詰果肉の収量は、52-72% であった。

ピューレ

皮を裂くために、桃 (3.06-4.06 kg) を熱水に約 30-60 秒間くぐらせ、すぐに冷水に 20 秒間つけた。果実は半分にカットされ、果肉から仁が分けられた。半分にした果肉を、小さくカットした。準備後、果肉をつぶし、10%の砂糖とともに、93-96°C で 5 分間調理

した。得られた混合物をベジタブルミルに通した後、95°Cで5分間滅菌し、滅菌ピューレを得た (2.25-3.20 kg)。副画分はとらなかった。滅菌の前後でピューレを採取した。加えた砂糖による補正をせずに計算された、調理後のピューレの収率は70-79%であった。

ジュース(ネクター)

皮を裂くために、桃 (3.50-5.40 kg)を熱水に約30-60秒間くぐらせ、すぐに冷水に20秒間つけた。果実は半分にカットされ、果肉から仁が分けられた。半分にカットされた果肉はさらに細かくカットされ、85°Cで5分間スチームされた後、きめ細かなピューレを得るためにつぶされた。このピューレ固形分を除くために連続して2つの篩に通した。篩にかけられたピューレを集めた (2.37-3.49 kg)。つぶした果肉と固形部のサンプルを採取した。ジュースに加工する工程におけるピューレの収量は、65-87%であった(この加工のこの段階では、砂糖は加えられていない。)

篩にかけたピューレのサブサンプル 1.83-2.61 kg を、加工の次の段階に使用した。ピューレの堅さが水を加えることで調整され (最大で最終重量の40%)、砂糖が加えられた (最大で最終重量の20%)。クエン酸を加え pH が3.7-3.9になるように調整することで、できあがったネクターが安定化された。ネクターは缶に詰められ、95°Cで5分間滅菌され冷やされた。ネクターの重量は、3.02-4.31 kg(副画分で補正すると 3.89-5.75 kg)であった。滅菌の前後でジュース(ネクター)のサンプルが採取された。

RAC からジュースへの加工における収量は 106-129%であった(総重量の30%と計算される加えた水、また総重量の9%と計算される加えた砂糖による補正は行っていない)。

全てのサンプルは凍結され、サンプル採取日から抽出日までの間、-18°Cで凍結保存された。加工サンプルの最長保存期間は170日であった。

LC-MS/MS 法 JSM0269 を用いてサンプルの分析が行われた。操作回収率の全平均は、シクラニプロロールについて90%、NK-1375について88%であった。このことは、各サンプルの分析時に、分析手段が要求の範囲内で機能していたことを示している。

どの試験で得られたどのシクラニプロロール未処理の加工食品からも、シクラニプロロールと NK-1375 が検出されなかった (<0.01 mg/kg)。オランダで実施された試験 JSM0352-02 から得られたピューレのサンプル(未処理)を最初に分析した際には、0.09 mg/kg の濃度でシクラニプロロールの残留が検出されたが、再分析また適切に保管されたサンプルは、残留物の存在を示していない。そのため、送付サンプルの最初の分析に誤りがあり、実際にはピューレサンプルには残留がなかったのだと結論づけるべきである^{P31}。

処理した桃サンプルにおけるシクラニプロロールと NK-1375 の結果を表 107 に要約する。全てのサンプルにおいて、NK-1375 の濃度は定量下限 (0.01 mg/kg)を下回っていた。ただし、過剰投与された桃で果実全体?として 0.03 mg/kg 濃度で、また皮における

濃度として 0.04 mg/kg で検出されたことを除く。缶詰の桃、ピューレ、ジュース (ネクター) に関して、シクラニプロールに対する最も小さい加工係数は 0.14 未満であった。記者注) クエスチョンマークは原文でも使われている(ただし、誤記であるのか意図的であるのか、何を意図しているのかは不明)。シクラニプロールが検出されないのに対して、NK-1375 が検出されたこと、並びに果実全体と皮での濃度の比較結果を合理的に解釈することができない。

表 107 桃を加工した後の (フォローアップ試験)シクラニプロールと NK-1375 の残留

^aPF parent=加工食品におけるシクラニプロール濃度 (mg/kg)/生の農産品におけるシクラニプロール濃度 (mg/kg)

^bPF total=加工食品におけるシクラニプロール+NK-1375 の濃度 (mg/kg)/生の農産品におけるシクラニプロール+NK-1375 濃度 (mg/kg)

^c果実全体に対する果肉の重量割合を考慮した、計算値

グレープ、試験1

グレープを用いた加工試験が 2012 年に実施された(ドイツ、フランス、イタリア、スペイン)[Schäufele, M., 2013n, JSM0350]。0.0322-0.0391 kg ai/ha の投与率、また 2 つの試験では 2 倍の過剰な投与率となる 0.1005-0.1077 kg ai /ha で 2 回、シクラニプロール(剤型 SL)が、14-15 日間隔でグレープに投与された。

試験 JSM0350-05 を除き、最終投与の 27-29 日後に RAC が収穫された。試験 JSM0350-05 では、最終投与の 28±1 日後では作物が腐るリスクがあったため、23 日目に収穫された。加工目的のサンプルは、覆われた状態で加工のための試験所に運ばれた。それぞれのプロットから、加工目的の 2 つのサンプルが採取された。両サンプルともに、ワイン用のグレープの房で構成されていた。1 つのサンプルの重さは最低でも 75 kg あり、グレープジュース、できたてのワインと成熟したワインに加工された。そのほかのサンプルは最低でも 8 kg の重さがあり、干しぶどうに加工された。加工開始の直前に、それぞれの加工目的のサンプルから生の農産品が採取された。未処理のプロット 1 から 1 つだけ、サンプルが採取された。処理されたプロット 2 と 3 のそれぞれから、区別される採集のタイミングで、ワイングレープの房の独立した 2 つのコンポジットサンプルが採取された。遅くとも、フィールドサンプル採取の 2 日後にはワインとジュースの加工が開始された。遅くとも、フィールドサンプル採取の 3 日後には干しぶどうの加工が開始された。

つぶしと茎取り

グレープ (72.44-78.45 kg)が機械でつぶされ茎取りされた。茎を取り除いたグレープの重さは、レッドジュース加工用のサブサンプルとレッドワイン加工用のサブサンプルとして、68.66-74.86 kgであった。

レッドジュースへの加工

茎を取り除いたグレープのサブサンプル (8.61-19.17 kg)が、レッドジュースの加工に用いられた。亜硫酸塩を加えた後、色抜きのためにマスト*を70°Cで20分間加熱した。マストを圧搾し、ポメスから生のジュースを分離した。ペクチンを分解する酵素を添加した後、澄ますことを目的に、ジュースは4°Cで24時間保管された。少量の残存物から、澄明なジュースが分離された。透明なジュースの重さは5.62-13.17 kg (副画分で補正すると42.02-48.02 kg)であった。透明なジュースは、80-85°Cで10分間、滅菌された。

*訳者注) must。ブドウ果汁、果皮、果肉、種子の混合物

フォローアップ試験では、滅菌されたジュースが採取された。バランス試験では、茎のぞき操作後の茎、圧をかけ加熱前のマスト、加熱後のマスト、絞った後のウェットポメス、絞った後の生のジュース、澄明化後の少量の残存物、澄明化後の透明なジュース、殺菌後のジュースがサンプルとして採取された。

レッドワイン

茎を除いたグレープのサブサンプル (50.37-60.60 kg)がレッドワインの加工に用いられた。

マストは、亜硫酸塩と酵母を加え、発酵用のバットに移された。アルコール発酵(AF)の間、密度と温度は毎日モニターされた。パンチング*も毎日行われた。アルコール発酵後、ワインのドロップを取り除き、ウェットポメスは圧搾された。ドロップワインと絞り出したワインは合わせられ、その重さは38.82-48.81 kgであった。そのうちの37.79-48.81 kgにマロラクティック発酵(MLF)のために微生物が加えられ、発酵用バットに移された。MLFの終わりに亜硫酸塩が加えられ、ワインは静置された。澱は除かれた。MLFワインの重さは、36.89-41.80 kgであった。そのうちの35.77-48.81 kgが低温安定のためにバットに移された。低温安定化(4°Cで最低10日間)のあと、ワインは澄明化され、沈殿が分けられ、安定化のための亜硫酸塩を加えた後に、ボトルに詰められた。熟成していない若いワインの重さは37.93-46.35 kg (副画分により補正すると47.60-57.26 kg)であった。ボトル詰めされたワインは6ヶ月保存された(これ以上の条件は特定されていない)。RACからのワインの収量は66-72%であった。バランス試験では、ウェットポメス(1.20 kg)がドライポメス(0.471 kg)を得るために60°C(時間及びpHは報告されていない)で乾燥された。ウェットポメスからドライポメスの収量は39%であった。

*訳者注) punching。発酵中に果肉部分が液体から浮き分離することがあるが、これを液

体内に沈め均一化させる行為。

ジュース (ホワイト)

グレープ (63.10-86.79 kg)の茎が除かれ圧搾された。圧搾後に得られた生のジュースの重さは、36.54-58.90 kg であり、そのうちの 36.41-50.90 kg が澄清化に用いられた。生のジュースに亜硫酸塩が加えられた。澄清化のために、ペクチンを分解する酵素が生ジュースに加えられた。澄清化のために、ジュースは約 20°Cで 24 時間保存された。澱を分離し、透明なジュースが得られた(pH は報告されていない)。透明なジュースの重さは 32.86-50.79 kg である。生のグレープからジュース(ホワイト)を加工した際の収量は、52-62%であった。

バランス試験では、一部のウェットポメス 1.58 kg が、ドライポメスを得るために 60°Cで乾燥された。乾燥後のドライポメスの重量は報告されていない。

圧搾と澄清化の工程は、ワインとジュースの加工に共通である。そこで、殺菌済みジュースを得るために、透明なジュースの一部 (3.0-4.6 kg)が 80-85°Cで 10 分間殺菌された。

ワイン (ホワイト)

透明なジュースの残り(28.84-46.17 kg)がホワイトワインに加工するために、アルコール発酵用バットに移された。アルコール発酵をさせている間、密度と温度は毎日モニターされた。アルコール発酵が終わったところで、ワインに亜硫酸塩が加えられ、静置された。澱は除かれた。低温安定化 (4°Cで最低 10 日間)の後、ワインは澄清化され、沈殿は分離され、安定化のための亜硫酸塩が加えられた後に、ボトルに詰められた。若いワインの重量は、24.33-41.22 kg(副画分で補正すると 28.99-45.34 kg)であった。ボトル詰めされたワインは 6 ヶ月保管された(これ以上の条件は報告されていない)。生のグレープをホワイトワインに加工する際の収量は 48-55%であった。

干しぶどう

グレープ (5.00-5.99 kg)から手で茎が除かれた。グレープの実の重さは 4.66-5.64 kg であり、そのうちの 4.39-5.64 kg が 2.5%炭酸カリウムと 2%オレイン酸エチルの溶液に浸された。ブドウの実液につけられた後、水を切り、最終的な水分含量が 13%と 23%の間になるよう、約 40°Cでドライヤーの中で乾燥された。干しぶドウの重量は 0.88-1.21 kg (副画分で補正すると 1.07-1.21 kg)であった。

フォローアップ試験において、干しぶドウのサンプルは採取された。バランス試験では、液につける前のブドウの実、浸した後の浸し液、そして乾燥後の干しぶドウのサンプルが採取された。生のグレープから干しぶドウを加工した際の収率は 18-22%であった。

全てのサンプル (生のグレープ、加工食品のサンプル)は採取日に凍結(-18°C)され、分析のための試験所への輸送、また保存の間、凍結状態が保たれた。

“送付”サンプルについては最長 146 日間保存され、生のジュース、透明なジュース、試験 JSM0350-4 で得られたウェットポメスとドライポメスの保存サンプルについては最長 341 日間保存された。

事前に妥当性確認された分析法[JSM0269]を用いて分析は行われた。試験対象となるサンプルに合わせて分析した、添加サンプルから得られた回収率は、シクラニプロールに対して 76-106%、NK-1375 に対して 75-108%であり、この結果は、分析した日における分析法の併行精度が満足できるものであったことを示している。

全ての試験で得た生のワイングレープの房サンプルから、定量限界を超える濃度で、シクラニプロールと NK-1375 が検出されることはなかった。

訳者注) 原文は検出限界と表記している。しかし、分析法の妥当性確認において検出限界は宣言されておらず、表中の値も定量限界に相当するため、誤記と思われる。

表 108 グレープを加工した後(バランス試験)のシクラニプロールと NK-1375 の残留

^aPF parent=加工食品におけるシクラニプロール濃度 (mg/kg)/生の農産品におけるシクラニプロール濃度 (mg/kg)

^bPF total=加工食品におけるシクラニプロール+NK-1375 の濃度 (mg/kg)/生の農産品におけるシクラニプロール+NK-1375 濃度 (mg/kg)

^c生のジュース、透明なジュース、ウェットポメスとドライポメスの保管サンプルが分析された。保管サンプルは、“送付”サンプルにおける初期の残留濃度を確実にする。括弧内の値は、“送付”サンプルと保管サンプルの平均値である。

[j]ジュースの加工に由来

[w]ワインの加工に由来

表 109 グレープを加工した後(フォローアップ試験)のシクラニプロールと NK-1375 の残留

^aPF parent=加工食品におけるシクラニプロール濃度 (mg/kg)/生の農産品におけるシクラニプロール濃度 (mg/kg)

^bPF total=加工食品におけるシクラニプロール+NK-1375 の濃度 (mg/kg)/生の農産品におけるシクラニプロール+NK-1375 濃度 (mg/kg)

^cRAC における濃度が<LOQ であったため、信頼できる PF は計算することができない

グレープ、試験2

この試験の目的は、シクラニプロールの分解物である BPQO、BCPBA そして YT-1327 のワイングレープ及びそれらの加工食品における濃度を定量することである [Miller, C., 2016; report BS38WY]。先行したグレープ加工試験 JSM0350 [Schäufele, 2013n, report JSM0350] により得られたサンプル中の BPQO、BCPBA そして YT-1327 が分析された。

分析前の 3.5 年間、サンプルは -18°C で保存された。

LC-MS/MS 法 XR44SB により BPQO、BCPBA そして YT-1327 は分析された。BPQO、BCPBA そして YT-1327 に対する総平均回収率は、それぞれ 86%、101%、87% であった。未処理の生のグレープまたその加工品のコントロールサンプルを用いて、残留濃度が LOQ である 0.01 mg/kg 未満であることが示されている。

どの試験のどの様な加工食品サンプルからも、0.01 mg/kg の濃度を上回る濃度で、BPQO、BCPBA そして YT-1327 は検出されていない。

3.5 年間にわたる分析対象の保存安定性は、保存安定性試験によってカバーされていない^{P32}。

トマト、試験2

2012 年に 4 つのサイト (イタリア、南フランス、オランダ) において、トマトの加工試験が行われた [Alé, 2013p, JSM0354]。生のトマトにおけるシクラニプロールと NK-1375 の残留が調べられたその試験の一部の結果は、作物残留試験を扱う項において評価されている。

通常の投与率 0.04 kg ai/ha (4 つのサイト) あるいは過剰な投与率 0.12 kg ai/ha (1 つのサイト) で、6-7 日間の間隔で、シクラニプロールが屋外のトマトに 2 回投与された。菜種油のアジュバント (Codacide) も散布用の溶液に加えられた。トマトは、最終散布の 1 日後に収穫され、缶詰、ジュース、ピューレ、乾燥トマトに加工された。

缶詰トマト (括弧内の数値は処理された果実の重量)

トマト (1566-3147 g) の皮がむかれ、(403-617 g のサンプルが) ガラス容器に入れられた。容器は水 (310-451 g) で満たされ、ふたが閉められた後に、 95°C で約 5 分間加熱することで殺菌された。

ジュース (括弧内の数値は処理された果実の重量)

トマト (3010-4122 g; 試験 4 では、ジュースとピューレの両方用として 5260 g; バランス試験では、ジュースとピューレの両方用として 8094 g) が乱切りされ、ジュースを皮と種から分けるために、ベジタブルミルに通された。ウェットポメス (皮と種を含む) の重量が記録されていた (420-739 g; 試験 4 では、ジュースとピューレの両方用として 783 g、

バランス試験では、ジュースとピューレの両方用として 1612-8094 g。生のジュースの糖度が測定され、クエン酸によりジュースの pH が 4.25 未満になるように酸度が調整された。生のジュース(2362-3118 g; 試験 4 ではジュースとピューレの両方として 4439 g、バランス試験では、ジュースとピューレの両方として 5847 g)が、殺菌のために 95°C で約 5 分間、加熱された。副画分はとられていない。

訳者注) バランス試験で使用した生のトマトの重量が 8094 g と記載されているため、ウェットポメスの重量がこれと同一になることはあり得ない。誤記の可能性はある。

ピューレ(括弧内の数値は処理された果実の重量)

上記の通り、トマト(3064-3860 g) がまずジュース(2330-3151 g)に加工された。ジュースは、目的とする濃度(12° 糖度)が達成できるまで、陰圧で穏やかに加熱(55-60°C)しながら濃縮された。濃縮後、ピューレ(840-1010 g)は缶に詰められ、殺菌するために、95°C で 5 分間加熱された。副画分はとられていない。

乾燥トマト(括弧内の数値は処理された果実の重量)

トマト(1422-2079 g)が 2 つにカットされた。準備されたトマトは、目的の水分含量(約 10%)になるまで、40°C で規則的に通気した乾燥機に 24-48 時間、置かれた。副画分はとられていない。

皮をむいた果実と皮(バランス試験のみ; 括弧内の数値は処理された果実の重量)

皮に亀裂を入れるため、熱湯に約 60 秒間浸した後すぐに冷水に 20 秒間移すことによってトマト(2000 g)の皮をむいた(皮をむいたトマトの重量は 1912 g。皮の重量は 75 g)。副画分はとられていない。

1 つの保管サンプルが 153 日間保存されたことを除き、全ての加工食品は、得られた日に凍結され(標的溫度-18°C)、その状態で最長 106 日間保存された。

LC-MS/MS 法(JSM0269)によって、サンプル中のシクラニプロールと NK-1375 が分析された。両分析対象ともに LOQ は 0.01 mg/kg であった。操作時の回収率は、両分析対象ともに、許容可能な 70-120% の範囲に含まれていた。操作時の回収率は生のトマトでのみ確認された。どの試験においても、未処理の RAC から LOQ を超える濃度でシクラニプロールと NK-1375 は検出されなかった。表 110 に結果を示す。

トマト、試験 3

トマトを用いた加工試験が、2013 年にアメリカで実施された[Wiedmann, J.L. and McDonald, J.A. 2014c, report IB-2012-JLW-029-01-01]。

6-7 日の間隔で、過剰となる投与率 0.604-0.607 kg ai/ha でシクラニプロール (剤型

SL)が、3回投与された。最終投与の1日後にトマトは収穫された。サンプル採取日に生のトマトサンプルは凍結され、送付日まで保存された。加工用のトマトサンプルは同日中に加工を行う試験所に運ばれた。商業的な取組にできるだけ近い方法を模して、トマトはピューレとペーストに加工された。

トマトジュース

トマト(58.42 kg)が、52-60°Cで3分間、約91 kgの水と454 gの水酸化ナトリウムの入ったステンレス製のケトルに覆われた蒸気にバッチで浸された。バッチは、68-74°Cの温水を30秒間、高圧スプレーすることによってリンスされた。リンスされたトマトは、ハンマーミルで潰された。潰されたトマトは、蒸気に覆われたケトルに移され、急速に79-85°Cまで加熱されそのまま30秒間保たれた。熱せられたトマトとジュースが pulper finisher に移され、ポメスとジュースが分離された。分離されたウェットポメスは再圧搾された。再圧搾により回収されたジュースは重量測定後、すでに搾り取られていたジュースに合わされた。ピューレとペーストの加工に利用可能なジュースの重さは、30.80 kgであり、収量は53%(30.80/58.42 kg)であった。

トマトピューレ

トマトジュースの9.72 kgのサブサンプルが、ピューレを作るために、試験所用7.5 Lバキュームエバポレーターに連続して送られた。目的とする糖度が達成できた時に、エバポレーターからピューレが取り出された。乾燥させる際に除かれた水は、重量を測定した後に捨てた。糖度が望む12.0-3.0°の範囲に入るように、1.0%の塩と滅菌水を加えて調整した。ピューレを82-88°Cで加熱した。加熱後のピューレの重さは、3.35 kg(副画分で補正すると10.62 kg)であった。生のトマトからのピューレの収率は18%(3.35 kg/9.72 kg x 0.53(生のトマトからジュースを加工する際の収量))であった。加熱したピューレは#303の缶に詰め封をした。封をした缶は、96-100°Cの熱湯で約15分間加工したのち、流水で冷やした。

トマトペースト

トマトジュースの21.32 kgのサブサンプルが、トマトペーストを作るために、試験所用7.5 Lバキュームエバポレーターに連続して送られた。過剰となったトマトジュースは重量を量った後に捨てられた。目的の糖度が達成されたときに、ペーストはエバポレーターから取り出された。乾燥させる際に除かれた水は、重量を測定した後に捨てた。0.5%の塩と、もし必要ならば蒸留水が加えられ、糖度が望みの24-33°になるように調整された。残ったペーストが82-88°Cで加熱された。加熱後のペーストの重量は4.25 kg(副画分で補正すると6.14 kg)であった。生のトマトをペーストに加工する際の収量は11%(4.25/21.32 x 0.53(生のトマトをジュースに加工する際の収量))であった。加熱した

ペーストは#303の缶に詰め封をした。封をした缶は、96-100℃の熱湯で約15分間加工したのち、流水で冷やした。

分析試験所の記録によると、サンプルは受け入れ直後に-10℃未満にセットし維持していた冷凍庫に保管された。サンプルの保存期間を通じて、冷凍庫の温度は-42℃から-4℃であった。冷凍庫が故障、修理、また1度にたくさんのサンプルを受け入れた際の都合3回、温度が容易に-10℃を超えた。しかし、この条件が逸脱していた間も、サンプルは凍結したままであった。トマトサンプル(生のトマトと加工食品サンプル)の最大保存期間は71日間であった。

LC-MS/MS法JSM0269を用いて、シクラニプロールとNK-1375の分析が行われた。

各サンプルの分析にあわせて、試験所において添加されたサンプルが分析された。商業的に販売されていたものを買って上げてコントロールとしたトマトピューレとペーストを除き、圃場から得られた未処理のサンプルを添加サンプルの調製に用いた。この添加サンプルを分析して得られた回収率は、試験を通じて分析方法が十分機能していたことを示していた。全ての添加サンプルから得られた回収率は、許容可能な70-120%の範囲に含まれていた。

シクラニプロール未処理のフィールドサンプルまた加工食品サンプル(ピューレとペースト)のいずれからもLOQ(.01 mg/kg)を超える濃度でシクラニプロールとNK-1375が検出されることはなかった。結果を表110に示す。

表 110 加工後のトマトにおけるシクラニプロールとNK-1375の残留

^aPF parent=加工食品におけるシクラニプロール濃度 (mg/kg)/生の農産品におけるシクラニプロール濃度 (mg/kg)

^bPF total=加工食品におけるシクラニプロール+NK-1375の濃度 (mg/kg)/生の農産品におけるシクラニプロール+NK-1375濃度 (mg/kg)

^cRACからピューレを加工する際の収量が18%であったため、これらの試験で得たピューレに対するPFsは、ピューレの代わりに、ペーストに対するPF中央値の確立に利用することができる。

茶、試験1と試験2

2011年と2012年に、茶を用いた加工試験が日本で行われた[Koki, 2012, report JP2011C133 and Yosiyuki, 2013, report JP2012C101]。この試験の目的は茶浸出液中でのシクラニプロールとNK-1375残留物の定量と減衰を明らかにすることである。171-191 g ai/haの投与率で、50 g ai/kgのシクラニプロール(剤型SL)が一回、お茶の木に投与された。作物残留試験の項に詳細が要約されている。

投与後 3 日目に、茶の葉 (3-5 葉の段階)が収穫された。生の茶葉が、100°Cで 60 秒間蒸気にさらされ熱せられること、あるいはベルトコンベヤーで運ばれること(1 m/45 秒、40 kg/時で 45 秒、若しくは 60 kg/時で 35 秒)を通じて、荒茶に乾燥された。荒茶に加工するためにサンプリングされたその日のうちに、蒸した茶葉を 80°Cで約 90-140 分間乾燥させた。

熱水浸出

6 g の荒茶に 360 mL の熱水を加え、浸出した。荒茶に熱水を注いだ状態で 5 分間おいた。

LC-MS/MS 法 JP2011C133(分析の項を参照のこと)を用いて、シクラニプロールと NK-1375 の分析が行われた。保存期間は 99-167 日間の間であり[Yoshiyuki, 2013f, report JP2012C101 and Koki, 2012, report JP2011C133]、同一試験内で安定性はカバーされていた。

シクラニプロールの残留と、熱水浸出に対する加工係数を表 111 に要約する。

表 111 茶におけるシクラニプロールの残留と加工係数の要約

^aPF parent=加工食品におけるシクラニプロール濃度 (mg/kg)/生の農産品におけるシクラニプロール濃度 (mg/kg)

^bPF total=加工食品におけるシクラニプロール+NK-1375 の濃度 (mg/kg) をシクラニプロール濃度に換算/生の農産品におけるシクラニプロール+NK-1375 の濃度 (mg/kg) をシクラニプロールに換算

加工前の茶における残留物の濃度は、シクラニプロールについて<0.02 から 28.1 mg/kg、NK-1375 について<0.02 から 2.11 mg/kg であった。熱水浸出液中での平均残留濃度は、シクラニプロールについて<0.02 から 2.70 mg/kg、NK-1375 について<0.02 から 0.12 mg/k であった。これらの結果、熱水浸出におけるシクラニプロールに対する加工係数の中央値は 0.14 であった。NK-1375 を含む、総残留物に対する加工係数の中央値は、0.14 であった。シクラニプロールの濃縮は起こらなかった。

食用農産品の可食部における残留

可食部と同様に RAC において残留物を分析する試験は行われなかった。核果果実を対象としたいくつかの試験において、果実の可食部のみのデータが含まれていたが、果実の異なる画分のデータは提供されなかった。RAC は仁を含んでいるため、しかし仁には残留物が含まれていないと予想されるため、RAC に対する残留物の希釈が予想さ

れる。いくつかの試験では、果実、果肉そして仁の重量が報告された。このデータは、これらの情報が欠落している他のデータに使用するために、要約された。

チェリーにおける作物残留試験が日本で実施された[Kuzaki and Naruto, 2013]。果肉(種を除いた果実)の残留濃度が決定された。この報告書には、果実全体、果肉そして種子の比率に関するデータも含まれていた。表 112 に結果を要約する。果肉の果実全体に対する比率が計算され、果肉に対して報告された残留濃度を果実全体に変換するために使用された。この比率の平均と中央値はそれぞれ 1.14 と 1.13 であった。

表 112 作物残留試験から得られたチェリーにおける果実全体、果肉、そして種子の重量の比率

^a{(果肉と種子の和)/総平均重量} x 100 として計算された。総平均重量は全般的に、比率の決定に用いられた計算された総重量に比べ大きいことを注記しておく。

表 113 は、経口摂取リスク評価、またあるいは経口負荷量の計算の改善に対して受け入れることができると考えられた加工係数の概観を示している。加工係数は、加工食品における濃度を RAC における濃度で割ることで、シクラニリプロールのみの濃度とシクラニリプロールと NK-1375 を合わせた濃度の両方について計算された。

表 113 残留のある農産品を使用した加工試験から得た加工係数の概観

^j ジュースとワイン[w]の加工から得られた。いずれも同一の試験に含まれていた

^f フォローアップ試験により得られた

^l 1つの地域からの3つの浸出液(最終投与3、7、14日後)の平均値

^u 加工産物がピュレと特定されているヨーロッパで行われた試験から得られた加工係数を含む値。容量を約3倍濃縮するために、エバポレーションが用いられたため、ヨーロッパのピュレのデータはペーストに比率を合わせている。[u]の印がついた値は、アメリカの試験による。

動物性農産品における残留物

動物への直接の処理

該当しない。

家畜給餌試験

JMPR は乳牛を用いた給餌試験の結果を受領した。

乳と組織に発見される、シクラニプロロールとその顕著な代謝物 NK-1375、NSY-27、NSY-28 そして YT-1284 の残留物の定量を目的に、搾乳用のホルスタイン/フリーシアン (9-12 齢)を用いた残留物給餌試験が 2012 年にアメリカで実施された[Ross V., 2013, report JSM0515]。連続した 28-31 日間、投与群ごとに 3-6 頭の牛に対して、ゼラチンカプセルに入れられたシクラニプロロールが 1 日に 2 回、経口投与された。牛は、1 日またその体重 650 kg 当たり、0、5、15、あるいは 50 mg ai のシクラニプロロールを投与された。高投与群の牛 3 頭は、投与停止後 2 週目までの期間、投与結果としての残留物の減衰に関するデータを得るために、飼育され続けた。表 114 に実験条件を示す。毒性に関する診断上の兆候、あるいは健康上の何らかの問題がないかが 1 日に数回観察された。一定間隔で体重が測定され、濃縮食/ヘイの消費量が毎日モニターされた。産生された乳の量が、毎日 2 回記録された。試験期間を通じて、全ての牛から乳サンプルが採取され、アッセイあるいは凍結保存された。実験期間の終了時に全ての牛はと殺され、巨視的に死後観察された。残留物の濃度を分析するために、選択した組織が保持された。

投与開始時の牛の体重は 532-694 kg であり乳の産生量は 12.3-23.4 L/day であった。

純化と給餌の期間 (7 日間、また試験終了の 1 日)を通じて、乳サンプルが毎日採取された。試験の 21 日と 28 日目には、乳脂肪量を明らかにするために、全乳の追加サンプルが採取された。さらに 21 日と 28 日目に集められた乳からは、スキムミルクとクリームが加工された。

残された投与済みの牛全頭と、コントロール群からの牛 1 頭は 29-43 日目にと殺された。肝臓 (全臓器を 2 つのサブサンプルとして)、腎臓 (全臓器を 2 つのサブサンプルとして)、筋肉部位(ロイン/フランク/後ろ足のプールサンプル)及び脂肪 (皮下脂肪、腎脂肪、及び網様脂肪)のサンプルが全ての牛から採取された。分析されるまで、乳と組織のサンプルは-20°Cで保存された。

保存安定性試験の結果からは、シクラニプロロール、NK-1375、NSY-27、NSY-28 そして YT-1284 は、牛の肝臓、腎臓、筋肉部位また脂肪において、39 日間は安定であることが示されている。乳、スキムミルク、またクリームのサンプルは、製造されてから <30 日で全て分析された。

全ての組織サンプルは、それらが調製されてから <39 日、すなわち示されている保存安定性によってカバーされるタイミングで分析された。

LC-MS/MS 法 JSM0277 を用いて、サンプル中のシクラニプロロール、NK-1375、NSY-27、NSY-28 そして YT-1284 が分析された。分析では、マトリクスマッチドスタンダードが用いられた。分析法 JSM0277 は、この試験の目的に対し妥当だと考えられる。シクラニプロロール、NK-1375、NSY-27、NSY-28 そして YT-1284 の残留物は、どのコントロールサンプルからも検出されなかった (各化合物に対して、<0.01 mg/kg)。

組織サンプルにおける分析結果を表 115 に示す。シクラニプロロール残留物の濃度

は、肝臓で最も高かった。その他の組織における残留濃度は、肝臓>腎臓>脂肪>筋肉部位の順で低くなった。NK-1375 と NSY-27 の検出可能な残留は、どの組織でも見つかっておらず、そのため表には含まれていない。YT-1284 は検出されないか、高濃度投与時に LOQ である 0.01 mg/kg の濃度を下回るレベルでしか検出されなかった。NSY-28 は高濃度投与時にのみ検出され、肝臓での濃度が最大で 0.032 mg/kg であった。

表 114 牛を用いた給餌試験の実験条件

^a1-28 日にかけてのみ投与した、6 頭の牛の平均

総残留物の計算では、不検出の場合には 0 を、<LOQ の場合には 0.01 と分子量に基づく変換係数を用いた。シクラニリプロールとその代謝物の両方が LOQ を下回っていた場合には、総残留物の濃度は LOQ である 0.01 mg/kg として取り扱った。

表 115 (飼料重量に換算して)1.2、3.5、11.6 ppm を投与した牛の組織におけるシクラニリプロール関連の残留物

ND=不検出 (< 0.003 mg/kg); NA=適用外

^aシクラニリプロール等量の総残留濃度を計算するために、不検出の場合には 0 が<LOQ の場合には 0.01 mg/kg が割りあてられた。変換係数 (NSK-28 に対して 1.165、YT-1284 に対して 1.128)は分子量の違いに基づいており、LOQ あるいはそれ以上の濃度であった場合にのみ用いられた。シクラニリプロールと代謝物の両方が LOQ 未満であった場合には、LOQ として取り扱った。

シクラニリプロール由来の残留物は、非常に少数の全乳サンプルでのみ LOQ を上回る濃度で検出された。それは 1.2 ppm 相当の投与をされた 1 個体と、12 ppm 相当の投与をされた 1 個体であった。これらの濃度範囲は、0.010~0.016 mg/kg にあり、投与期間 (14、23、25、28 日)の連続しない日にのみ観察された。投与 2 群 (1.2 ppm)の動物で観察された濃度は、コントロール群でも 1 度観察されてもいるため、擬似的なものだと考えられる。21 日目と 28 日目に採取された乳から製造されたスキムミルク中では、LOQ を超えた濃度でシクラニリプロールとその代謝物の残留が確認されることはなかった。投与された動物において、クリーム中の定量可能な残留は、シクラニリプロールであった場合にのみ起こり、その濃度は投与濃度と相関していた。検出された濃度は、平均値として、投与群の 2、3 と 4 のそれぞれで 21 日目の乳を使って製造した場合に

<LOQ、0.019 mg/kg と 0.078 mg/kg、28 日目の乳を使って製造した場合に<LOQ、0.021 mg/kg と 0.077 mg/kg であった。21 日目と 28 日目のクリームサンプル中の残留物について表 116 に示す。

表 116 1.2、3.5、11.6 ppm 投与群のクリームにおけるシクラニプロール関連の残留物

商業流通するあるいは消費段階での食品における残留

該当しない

各国による残留の定義

シクラニプロールは新規化合物である。登録の申込書はいくつかの国に提出されているが、韓国とアメリカでのみ公認が与えられている。

国による残留の定義は以下の通り。

韓国：

規制のための残留の定義：シクラニプロールのみ

経口摂取によるリスク評価のための残留の定義：シクラニプロールのみ

アメリカ：

規制のための残留の定義：シクラニプロール 3-bromo-N-[2-bromo-4-chloro-6-[[[1-cyclopropylethyl)amino]carbonyl]phenyl]-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide
のみ

経口摂取によるリスク評価のための残留の定義：適用されない

APPRAISAL

シクラニプロール(Cyclaniliprole; ISO 共通名)が、CCPR の第 48 回会合において、2017 年の JMPR により新規化合物として残留の評価がされる予定とされた。

シクラニプロールは、ジアミド系殺虫剤並びにピラゾール系殺虫剤に属し、幅広い昆虫に効き目がある。いくつかのフェニルピラゾール系殺虫剤と構造が類似しているが、この化合物は異なる作用機序をもつ。この化合物がもつ作用機序は他のジアミド系殺虫剤のものと共通している。ジアミド系殺虫剤はリアノジン受容体に作用し、筋収縮にクリティカルである。

JMPR は、同定、代謝、環境動態、保存安定性、残留物分析、使用方法に関する情報、仁果類、核果類、ブドウ、アブラナ科果菜類、葉菜類、ダイズ、ジャガイモ、アーモンド、ペカンナッツ(pecan)、茶で行われた作物残留試験の結果、加工動態、家畜給餌試験の結果を受け取った。

シクラニプロールに対する IUPAC 名は、2',3-dibromo-4'-chloro-1-(3-chloro-2-pyridyl)-6'-[[[(1RS)-1-cyclopropylethyl]carbamoyl]pyrazole-5-carboxanilide である。CA 名は、3-bromo-N-[2-bromo-4-chloro-6-[[[(1-cyclopropylethyl)amino]-carbonyl]phenyl]-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide である。

構造式

Appraisal 中でコード参照される代謝物

植物代謝

JMPR は、果実(リンゴ)、葉菜(レタス)、根、及び塊茎野菜(ジャガイモ)に葉面処理した後のシクラニプロールに対する植物代謝の試験結果を受領した。

4 週間の間隔で、96-100 g ai/ha の投与率で 3 回葉面投与した、商業的に生育させたリンゴにおける ¹⁴C-フェニル-シクラニプロールと ¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールの代謝試験が実施された。最終投与後(DALA)15 と 30 日での成熟したリンゴ果実における総放射活性残存物(TRR)は、¹⁴C-フェニル-シクラニプロール等量としてそれぞれ 0.15 mg/kg と 0.042 mg/kg、¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロール等量としてそれぞれ 0.14 mg/kg と 0.036 mg/kg であった。残留物は高い割合で果実表面に残っていた (表面洗浄液中に 59-92% TRR、皮中に 5.3-29% TRR、果肉中に 2.3-12% TRR)。果実の中また

外にある残留物は、アセトニトリル/水混液で抽出することが可能であった(>89% TRR)。残留物の主要な成分は親化合物であり(40-50% TRR)、代謝物である NK-1375(23-29% TRR)と YT-1284(1.0-3.9% TRR)がそれに続いた。そのほかいくつかの代謝物も検出された(0.3-4.9% TRR)が、リンゴ果実では 0.01 mg/kg 等量を超えた濃度にはならなかった。

10 日間の間隔で、107-117 g ai/ha の投与率で 3 回葉面処理した、レタスにおける ^{14}C -フェニル-シクラニリプロールと ^{14}C -ピラゾール-シクラニリプロールの代謝試験が実施された。DALA8 と 15 日での成熟したレタスにおける TRR は、 ^{14}C -フェニル-シクラニリプロール等量としてそれぞれ 0.76 mg/kg と 0.39 mg/kg、 ^{14}C -ピラゾール-シクラニリプロール等量としてそれぞれ 0.76 mg/kg と 0.37 mg/kg であった。残留物は高い割合で葉の表面に残っていた (表面洗浄液中に 76-84% TRR)。葉の中また外にある残留物は、アセトニトリル/水混液で抽出することが可能であった(>94% TRR)。残留物の主要な成分は親化合物であり(59-78 % TRR)、代謝物である NK-1375(13-22% TRR)と YT-1284(0.3-0.6% TRR)がそれに続いた。そのほかいくつかの代謝物も検出された(0.2-2.2 % TRR)が、0.01 mg/kg 等量を超えた濃度にはならなかった。

14 日間の間隔で、40 g ai/ha の投与率で 3 回葉面処理した、ジャガイモにおける ^{14}C -フェニル-シクラニリプロールと ^{14}C -ピラゾール-シクラニリプロールの代謝試験が実施された。DALA8 と 15 日でのジャガイモの葉における TRR は、 ^{14}C -フェニル-シクラニリプロール等量としてそれぞれ 2.4 mg/kg と 1.8 mg/kg、 ^{14}C -ピラゾール-シクラニリプロール等量としてそれぞれ 3.0 mg/kg と 1.6 mg/kg であった。残留物は高い割合で葉の表面に残っていた (表面洗浄液中に 44-57% TRR)。葉の中また外にある残留物は、アセトニトリル/水混液で抽出することが可能であった(>90% TRR)。残留物の主要な成分は親化合物であり(60-67% TRR)、代謝物である NK-1375(13-15% TRR)がそれに続いた。そのほかいくつかの代謝物も検出されたが 3.9% TRR を超えたものはなかった。引き金となる値である 0.01 mg/kg を下回っていたため、ジャガイモの塊茎に含まれる残留物は調査されなかった。

要約すると、葉面処理後の作物内の代謝は類似している。果実、葉菜、根、及び塊茎野菜中では、親化合物が残留物の主成分であり、これに代謝物である NK-1375 が続く。2つの経路に沿って代謝される。主要な経路は、酸素部分と塩素部分との間に起こる反応により環状化し、NK-1375 を与える (経路 1)。マイナーな経路は、シクラニリプロールの脱窒素アルキル化と側鎖のアミド部分にある窒素原子に結合した 1-シクロプロピルエチル基が失われることにより、対応する一次アミド YT-1284 が生じる(経路 2)

その他のどんな動物組織からも検出されず、ある程度の NK-1375 がラットの脂肪において検出されているが、概して、植物とラットの間で代謝は類似していない。植物の代謝物 YT-1284(0.3-3.9% TRR のマイナーな代謝物)は、動物性食品から検出された(6.0-19% TRR)。

転作作物における動態

1つの閉鎖系での転作作物試験と、2つの圃場転作作物試験によって、シクラニプロールの代謝が検討された。

閉鎖系転作作物試験では、室内条件下 98-110 g ai/ha の投与率で、サンディロームの土壤に、 ^{14}C -フェニル-シクラニプロールと ^{14}C -ピラゾール-シクラニプロールが投与された。転作作物 (小麦、レタス、ニンジン) が 30、120、365 日の戻し作付け期間(PBI)を経て播種された。総放射活性量は、PBI 30 日のニンジンのフォレージで 0.002 mg/kg 等量であったことを除き、全ての戻し作付け期間におけるレタス、ニンジンの根、ニンジンのフォレージ、小麦の穀粒において、0.001 mg/kg 等量であった。小麦フォレージにおける総放射活性量は、0.018 mg/kg 等量(PBI 30 日)、0.028 mg 等量(PBI 120 日)、0.015 mg/kg 等量(PBI 365 日)であった。小麦のヘイでは、総放射活性量が 0.030 mg/kg 等量(PBI 30 日)から 0.017 mg/kg 等量(PBI 365 日)まで減少した。小麦のわらでは、総放射活性量が 0.058 mg/kg 等量(PBI 30 日)から 0.029 mg/kg 等量(PBI 365 日)まで減少した。

小麦のフォレージ、ヘイ、わらでは、3つの PBI において、シクラニプロールが主要な残留成分であり、67-90% TRR の範囲であった。代謝物である NK-1375 は、フォレージ(PBI 30 日)において、最大で 14% TRR で検出された。そのほかの PBI では、フォレージ、ヘイ、わらにおける NK-1375 は不検出から 3.5% TRR の範囲であった。

これらのデータから、JMPR は、穀物に関しては、戻し作付け期間が長期であっても (PBI 365 日)、閉鎖系ではシクラニプロールが土壤から吸収されるが、葉菜あるいは根菜類では検出可能な残留につながらないと結論した。閉鎖系での転作作物試験において、追加となる代謝物が検出されていないことは、一次作付けされる作物と同一の代謝経路であることを示している。

JMPR は、実際の土壤からの残留物の吸収を検証するための、2つの圃場における転作作物試験の結果を受領した。

最初の圃場における転作作物試験では、EU の 3つの異なる地域において、一次作付け作物としてのトマトとペッパーに対し、10-11 日間の間隔で 40 g ai/ha の投与率でシクラニプロールが 2 回投与された。小麦が転作作物として、投与の 29-32 日、124-154 日間後に作付けされた。4つのサンプルにおいて、最大で LOQ(0.01 mg/kg)に等しい濃度としてシクラニプロールが検出された。この 4つのサンプルは以下の通りである。最終投与から約 30 日後に播種された小麦のわらサンプルが 2つ。最終投与から 124 日後に播種された小麦のわらサンプルが 1つ。最終投与から 128 日後に播種された小麦フォレージサンプルが 1つ。その他全てのサンプルにおけるシクラニプロールの濃度は LOQ である 0.01 mg/kg を下回っていた。NK-1375 が検出されたサンプルはなかった。

もう一件の圃場における転作作物試験では、アメリカの 6つの異なる地域において、レタス、ダイズそして小麦に対し、300 g ai/ha の投与率で 1 回、シクラニプロールが投与された。一次作付け作物の BBCH71-89 のタイミングに最後の投与は行われた。転

作作物を作つけするまえに、一次作物を刈り取り、圃場の区画を耕し、あるいは整地した。シクラニプロールを投与した 29-30、119-127/147、あるいは 263-366 日後に転作作物である小麦を播種した。

小麦の穀粒から、シクラニプロールの残留物が検出されることはなかった(<0.01 mg/kg)。小麦フォレージと小麦のわらからは、<0.01-0.073 mg/kg (PBI 20-30 日)、<0.01-0.189 mg/kg(個別の分析値として最高の値;PBI 119-127 日)、そして<0.01-0.083 mg/kg (PBI 147-366 日)の濃度で、シクラニプロールが検出された。代謝物である NK-1375 は、1 地域における 127 日目に戻し作付けされた小麦のわらを除き、どの地域で収穫されたどの農産品からも>0.01 mg/kg の濃度レベルで検出されることはなかった。

300 g ai/ha の 1 回投与は、現在の最大のシーズン投与率をカバーしている。

JMPR は、葉菜類、根菜類、穀粒、根菜類の葉では、転作による残留は予想されないと結論した。油糧種子と豆類に関するデータはなかった。小麦のフォレージとわらにおける転作に起因する残留物の濃度は予測することができる。

動物による代謝

JMPR は実験動物(ラット)、搾乳用山羊、そして産卵鶏における代謝試験の結果を受領した。

実験動物における代謝は 2017 年に開かれた JMPR の WHO パネルによって要約と評価がされた。

放射性標識した化合物 1 つにつき一頭の搾乳用山羊に対し、¹⁴C-フェニル-シクラニプロールあるいは ¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールを含むゼラチンカプセルが、連続する 5 日間、毎日 1 回、経口投与された。実際の投与濃度は、¹⁴C-フェニル-シクラニプロールと ¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールのそれぞれに対し、12.3 ppm と 11.2 ppm であった。両方の標識化合物について、放射活性量の総回収率は、最終投与の 23 時間後に行われたと殺時に蓄積していた量の 81-87% であった。主要な放射活性は、糞中から回収された(68/59% TAR, フェニル/ピラゾール)。投与した放射性標識された化合物の残りは、尿(5.1/6.6% TAR)消化管の内容物(5.4/9.5% TAR)、檻の洗浄液(0.2/0.3% TAR)から回収された。乳と組織における総放射活性回収率は、それぞれ 8.8% と 6.0% TAR であった。

可食組織における最も高い放射活性濃度は、肝臓(1.5/1.3 mg/kg 等量)、脂肪(0.86/0.79 mg/kg 等量)、腎臓(0.58/0.55 mg/kg 等量)で観察され、これに筋肉部位(0.12/0.12 mg/kg 等量)が続いた。¹⁴C-フェニル-シクラニプロールを投与した山羊から採取された乳中の総放射活性残留物は 96-119 時間で約 0.12-0.14 mg/kg 等量のプラトーに達した。¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールを投与した山羊から採取された乳中の総放射活性残留物は 72 時間で約 0.081-0.091 mg/kg 等量のプラトーに達した。

アセトニトリルを用いた溶媒抽出による、組織と乳からの残留物抽出効率は 84%(腎

臓)から 100%(脂肪)の範囲であった。

シクラニプロールは乳及び山羊の全ての組織で同定された。その濃度は、乳において 71/58% TRR(0.094/0.048 mg/kg 等量)、肝臓において 33/30% TRR(0.48/0.40 mg/kg 等量)、腎臓において 30/19% TRR(0.17/0.10 mg/kg 等量)、筋肉において 44/23% TRR(0.052/0.027 mg/kg 等量)、脂肪において 76/44% TRR(0.67/0.31 mg/kg 等量)であった。全ての組織と乳で同定されたもっとも主要な代謝物は、NSY-28 と YT-1284 であった。NSY-28 の量は、5.2% TRR (乳)から 53% TRR(腎臓)までの範囲、YT-1284 の量は、6.0% TRR(脂肪)から 21% TRR(乳)までの範囲にあった。NSY-28 の腎臓における濃度(0.21-0.29 mg/kg 等量)、筋肉における濃度(0.055 mg/kg 等量)、肝臓における濃度(0.42 mg/kg 等量)は、シクラニプロールの濃度よりも高かった。その他の代謝物(NSY-27 を含む)の濃度は、10% TRR 未満であった。

放射性標識した化合物 1 つにつき 5 羽の産卵鶏に対し、¹⁴C-フェニル-シクラニプロールあるいは ¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールを含むゼラチンカプセルが、連続する 14 日間、毎日 1 回、経口投与された。乾燥飼料あたりの 1 日平均投与量は、¹⁴C-フェニル-シクラニプロールと ¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールのそれぞれに対し、11.03 ppm と 10.8 ppm であった。産卵鶏は最終投与の 12 時間後にと殺された。投与量に対する放射活性の総回収率は、¹⁴C-フェニル-シクラニプロールと ¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールのそれぞれに対し 96% と 98% であった。主要な放射活性は、尿中から回収された(92/93%)。その一方で、卵(2.0/2.5% TAR、フェニル/ピラゾール)と組織(0.8/0.7% TAR、フェニル/ピラゾール)から低濃度で検出された。

最も高い放射活性濃度は、肝臓(1.7/1.5 mg/kg 等量、フェニル/ピラゾール)で観察され、これに脂肪(0.34/0.27 mg/kg 等量、フェニル/ピラゾール)、皮(0.27/0.30 mg/kg 等量、フェニル/ピラゾール)、筋肉(0.072/0.067 mg/kg 等量、フェニル/ピラゾール)が続いた。全卵中の総放射活性残留物は投与の 8-9 日後に、0.62-0.67 mg/kg 等量のプラトーに達した。自身と黄身別の総放射活性残存量は測定されていない。

アセトニトリルを用いた溶媒抽出による、卵と組織からの残留物抽出効率は>76% であった。

シクラニプロールは肝臓、筋肉、卵、脂肪、そして皮で同定された。その濃度は、肝臓において 4.4-12% TRR(0.073-0.17 mg/kg 等量)、筋肉において 9.7-16% TRR(0.006-0.011 mg/kg 等量)、卵において 21-23% TRR(0.15-0.16 mg/kg 等量)、脂肪において 44-58% TRR(0.15-0.16 mg/kg 等量)、皮において 26-30% TRR(0.069/0.090 mg/kg 等量)であった。全ての組織と卵で同定されたもっとも主要な代謝物は NSY-28 であり、その濃度は卵において 54-63% TRR (0.38-0.42 mg/kg 等量)、肝臓において 63-56% TRR(0.82-1.0 mg/kg 等量)、脂肪において 27-26% TRR(0.069-0.093 mg/kg 等量)、皮において 38-47% TRR(0.10-0.14 mg/kg 等量)、筋肉において 27-48% TRR(0.019-0.033 mg/kg 等量)であった。これに

YT-1284(卵において 4.0% TRR、筋肉において 28% TRR)が続いた。卵、皮、筋肉、そして肝臓における NSK-28 の濃度は、シクラニプロールの濃度に比べ高かった。

要約すると、搾乳用山羊と産卵鶏において観察された代謝は、シクラニプロールの脱窒素アルキル化と側鎖のアミド部分にある窒素原子に結合した 1-シクロプロピルエチル基が失われることを介して YT-1284 を生じる。YT-1284 は、構造内にある 2 つのアミド部分の間での環状化反応を経て、キナゾリン化合物である NSY-28 を与える。

山羊と産卵鶏の組織、乳あるいは卵において同定された主な化合物は、シクラニプロールと NSY-28 であり、これらに YT-1284 が続く。シクラニプロールと NSY-28 が組織、乳、卵における主要な残留を構成する。全ての組織と乳において、YT-1284 の追加的に顕著な寄与(>10% TRR)が見つかっている。

俯瞰すると、山羊と産卵鶏そしてラットの間で、代謝は類似している。

土壌における環境動態

JMPR は土壌中での好気代謝に関する情報を受領した。

¹⁴C-フェニル-シクラニプロールあるいは ¹⁴C-ピラゾール-シクラニプロールの土壌中での好氣的代謝と分解が、2 つの試験によって調査された。2 つの試験はともに、圃場での投与率 150 g ai/ha に相当する 0.2 mg/kg の投与率を採用した。両試験ともに、シクラニプロールが全てのタイミングでの主要な成分であった。計算された DT_{50s} は、20°C で >692 日、35°C で 482-638 日であった。

JMPR は、シクラニプロールは非常に持続性が高いと結論した。

水-沈殿物系における環境動態

該当しない。

分析法

JMPR は植物性並びに動物性農産品におけるシクラニプロール関連残留物の定量を目的とした分析法に関する記述と妥当性確認データを受領した。

植物性農産品中でのシクラニプロールとその代謝物である NK-1375 を定量するための、規制のため/モニタリングのための方法として、既存の QuEChERS 一斉分析法が提出された。JMPR は、酸性度の高い、水分含量の多い、デンプン質の多い、油分の多い植物性農産品に対し、十分な妥当性確認がされていると考えた。各マトリクス中でのシクラニプロールと NK-1375 に対する LOQ はともに 0.01 mg/kg である。

植物性の試料に含まれるシクラニプロールとその代謝物である NK-1375 また分解物である BPQO、BCPBA、そして YT-1327 を分析するために、そのほかいくつかの LC-MS/MS 法が提出された。作物の農産品からは、アセトニトリルによる抽出と SPE による精製が行われた。残留物の抽出効率を検証するために、代謝試験に用いられた分析法

との間で抽出効率が比較された。表面洗浄されたレタスにおける総残留物(シクラニリプロールと NK-1375)に対し、抽出効率は 84%であった。全ての分析法は、個々の分析対象に対する LOQ が 0.01 mg/kg であり、目的に適合していると考えられた。このようなやり方は、シクラニリプロールの分解物に対しては実施されていないが、提出された分析法は、トマトとグレープに由来するいくつかの加工農産品において妥当性が確認されている。

乳、卵そして動物性組織におけるシクラニリプロールとその代謝物である NK1375、NSY-27、NSY-28 そして YT-1284 を分析するために、類似の LC-MS/MS 法が提出されている。動物性農産品からは、アセトニトリルで 2 回抽出され、これに続けてヘキサンへの分配が行われる。LC-MS/MS による測定の前には、SPE による精製が行われる。残留物分析法の抽出効率は、代謝試験に使用された分析法の抽出効率と比較された。山羊の乳と肝臓、産卵鶏の卵と肝臓を用いたラジオバリデーションによって示された肝臓、乳そして卵におけるアセトニトリルによる抽出効率は、70-93%の範囲にあった。この分析法は、個々の分析対象に対する LOQ が 0.01 mg/kg であり、目的に適合していると考えられた。

分析用の保存サンプルにおける農薬残留物の安定性

JMPR は、生のまた加工された植物性農産品におけるシクラニリプロールとその代謝物 NK-1375 の、また、動物性農産品におけるシクラニリプロールと NK1375、NSY-27、NSY-28 そして YT-1284 の保存安定性に関する情報を受領した。

保存安定性試験の結果は、高水分含量、高酸度、高デンプン量、高タンパク量、高油量の農産品群を代表する作物農産品において、-20°Cで最低でも 18 ヶ月間、シクラニリプロールとその代謝物である NK-1375 が安定であることを示していた。

ワインにおいて、シクラニリプロールとその代謝物 NK-1375 は最低でも 18 ヶ月間安定であった。いくつかの加工の後に検出された分解物である BPQO、BCPBA、そして YT-1327 に対する保存安定性のデータは提出されていない。

牛の肝臓、腎臓、筋肉そして脂肪において、シクラニリプロールとその代謝物である NK1375、NSY-27、NSY-28 そして YT-1284 は、-20°Cで最低でも 39 日間安定であることが示された。代謝試験における安定性データは、さらに 2-3 ヶ月の期間が経過してもさらなる分解が生じないことを示している。

残留の定義

一次作物 (リンゴ、レタス、ジャガイモ)において、親化合物であるシクラニリプロールが多く、作物農産品における残留物の主たる部分を占め、その範囲は 40% TRR から 78% TRR(0.015-9.7 mg/kg 等量)であることが示された。これら農作物における主要な代謝物は NK-1375 であり、その濃度は 13-29% TRR(0.009-0.113 mg/kg 等量)であった。代

謝物 YT-1284 は、リンゴにおいて 1.0-3.9 % TRR(0.001-0.006 mg/kg)の範囲、レタスにおいて 0.3-0.6 % (0.002-0.003 mg/kg 等量)の範囲で観察された。

閉鎖系での転作作物試験において、レタス、ニンジンそして、小麦穀粒中に残留物は発見されていない(<0.001 mg/kg 等量)。小麦のフォレージ、ヘイそしてわらにおける主要な成分は親化合物であるシクラニプリノールであった(67-90% TRR、0.012-0.044 mg/kg 等量)。代謝物 NK-1375 は、より低いしかし意味のある濃度で、PBI が 30 日の小麦のフォレージのみから検出可能であった(14% TRR、0.003 mg/kg 等量)。しかし、小麦のヘイとわらそして、そのほかの PBI では、10% TRR 未満でしか検出されなかった(<3.5% TRR、<0.001 mg/kg 等量)。アメリカとヨーロッパの 9 地域で行われた小麦を用いた圃場転作作物試験では、1 度だけ検出可能な濃度で、小麦のわらから NK-1375 が検出された (0.013 mg/kg)。

シクラニプロールは、全ての一次作物農産品から検出されており、指標化合物として適切だと考えられた。JMPR は植物性農産品においてシクラニプロールとその代謝物との分析に適した方法が存在していることに言及した。JMPR は、親化合物であるシクラニプロールのみとして、規制/モニタリングのための残留物を定義することを決定した。

シクラニプロールを除くと、投与率が十分に高い場合には、意味のある濃度で、一次農産品(仁果類、核果類、グレープ、アブラナ科果菜類、葉菜類、茶)中に、NK-1375 が発見されている。これら作物のほとんどで、NK-1375 の量は、総残留物の量の 10-30% を占めていた。JMPR は代謝物 NK-1375 の毒性学上のデータを受領しており、この化合物は、親化合物であるシクラニプロールよりも毒性が強いということはなく、ラットの代謝試験において検出されていた。

加工試験の結果は、極めて特定された条件下での加水分解は、分解産物 YT-1327、BCPBA そして BPQO の生成につながる可能性があり、滅菌後に製造される加工農産品に対する残留の定義として適当かも知れない。親加工物の 3%未満の割合で YT-1327、BCPBA そして BPQO の残留が発見されたトマトペーストを除き、グレープ、リンゴ、桃、そしてトマトで行われた加工試験は、過剰な投与率であったとしても、これら分解物の残留が LOQ 未満であったことを示している。過剰投与率をもっとも投与率が高い GAP の 6.5 倍であったことを考慮すれば、クリティカル GAP に従った農薬投与の結果としての残留物は、全種類の加工農産品において LOQ 未満となることが予想され、経口リスク評価のための残留を定義するに当たり考慮する必要はない。

親化合物であるシクラニプロールに加え、NK-1375 が、経口リスク評価のための植物残留物を定義するために適当である可能性のある唯一の化合物である。JMPR は、シクラニプロールと NK-1375 として、植物性農産品に対する経口リスク評価のための残留物を定義することを決定した。

動物代謝試験において、山羊と産卵鶏の組織、乳あるいは卵において同定された主要

な化合物は、親化合物であるシクラニプロール、NSY-28 と YT-1284 である。シクラニプロールは異なる動物性農産品において、9.7% TRR から 76% TRR(0.006-0.673 mg/kg 等量)の範囲の濃度で同定された。代謝物 NSY-28 は、産卵鶏と山羊の農産品中で 5.2-63% TRR(0.007-1.049 mg/kg 等量)の範囲の濃度で同定された。代謝物 YT-1284 は、産卵鶏と山羊の組織、卵と乳において、4.0-28% TRR(0.011-0.25 mg/kg 等量)の範囲の濃度で同定された。給餌負荷量の中央値(12 ppm)を若干下回る、最大の給餌濃度 (11.6 ppm)で行われた給餌試験において、最高の投与濃度であっても YT-1284 は検出されない若しくは LOQ 未満であった。11.6 ppm の給餌濃度で、NSY-28 は肝臓(0.014-0.032 mg/kg)、腎臓及び脂肪(<0.01-0.014 mg/kg)で検出された。これは、肝臓における総残留物の 23-56%にあたり、腎臓と脂肪における総残留物の最大 12%にあたる。

シクラニプロールは、全ての動物性農産品において検出されており、そのため、指標化合物として適切である。JMPR は、親化合物であるシクラニプロールのみとして、規制/モニタリングのための残留物を定義することを決定した。

シクラニプロールの $\log K_{ow}$ は 2.0-2.8 である。山羊と産卵鶏を用いた代謝試験の結果は、親化合物であるシクラニプロールに脂肪組織に分配される傾向があることを示していた。山羊の脂肪から発見されたシクラニプロールの濃度は、山羊の筋肉における残留に比べ少なくとも 6 倍高かった。同様に、よりきわだったパターン(13.5:1)が産卵鶏の脂肪と筋肉で観察された。乳の脂肪と水層に見られたシクラニプロールの比は、最低でも 53:1 であった。給餌試験の結果も又、脂肪への分配の傾向を示していた。

JMPR は残留物が脂肪可溶性であると考えた。

シクラニプロールを除き、代謝物である NSY-28 と YT-1284 が意味のある濃度で家畜農産品中に見つかっており、残留の定義としての適正が考えられた。2つの代謝試験において、様々な動物組織中の YT-1284 の濃度は 4-28%の範囲にあったが、給餌試験ではどの組織からも検出されておらず、そのために、経口摂取への寄与は予想されなかった。肝臓と脂肪に意味のある濃度の NSY-28 が見つかっていたが、これら代謝物は、長期的な摂取評価において、臓物と脂肪の消費を通じた全体としての経口摂取に対し、意味ある寄与をすることは予測されなかった。さらに、ラットにおいて両代謝物が検出されていたことから、これら代謝物の毒性は、シクラニプロールに対する毒性試験によってカバーされていると考えられる。JMPR は動物性農産品におけるシクラニプロールとその代謝物を測定するために適した分析法の存在に言及した。

JMPR は、親化合物であるシクラニプロールのみとして、動物性農産品に対する経口リスク評価のための残留物を定義することを決定した。

JMPR はシクラニプロールに対し、以下の残留の定義を推奨した。

植物性並びに動物性農産品に対する MRL への適合判定のための残留の定義：

シクラニプロール

植物性農産品に対する経口リスク評価のための残留の定義：

シクラニリプロール+3-bromo-2-((2-bromo-4H- pyrazolo[1,5-d]pyrido[3,2-b]-[1,4]oxazin-4-ylidene)amino)-5-chloro-N-(1-cyclopropylethyl)benzamide (NK-1375)、シクラニリプロール等量として

NK-1375 をシクラニリプロールとして示すための分子量変換係数=1.064

動物性農産品に対する経口リスク評価のための残留の定義：

シクラニリプロール

JMPR は残留物が脂肪溶解性と考えた。

作物残留試験の結果

JMPR はリンゴ、洋なし、サクランボ、プラム、桃、アプリコット、ネクタリン、グレープ、キャベツ、芽キャベツ、ブロッコリー、カリフラワー、キウリ、サマースカッシュ、メロン、トマト、ペッパー、レタス、ほうれん草、マスタードグリーン、ケール、大豆、アーモンド、ペカン、そして茶に対するシクラニリプロールの作物残留試験データを受領した。

最大残留濃度を推定するための残留物は、mg シクラニリプロール/kg で示している。経口リスク評価のための残留物には、親化合物であるシクラニリプロールとその代謝物 NK-1375 が含まれる。換算係数 1.064 を NK-1375 に乗じることで、総量 (シクラニリプロールと NK-1375 の平均の和)はシクラニリプロール等量として示している。シクラニリプロールの濃度が<0.01 mg/kg であった場合、一般に、NK-1375 の濃度は検出することができない。意味のある残留濃度をもたらした作物残留試験の結果は、NK-1375 の総残留量に対する最大寄与率はおおよそ 30%であると示している。そのため、親化合物であるシクラニリプロールが LOQ 若しくはそれ以下の場合、代謝物である NK-1375 は<0.01 mg/kg であるとし、総残留量は<0.01 mg/kg として計算している。

いくつかの作物について(仁果類(アメリカ)、核果類(アメリカ)、アブラナ科(アメリカ)、キウリ(アメリカ)、そしてペッパーとトマト(ヨーロッパ))、作物残留試験は、アジュバントの利用のありなしで行われた。これらの作物残留試験の結果は、アジュバントは、残留濃度に影響しないことを示している。

投与回数、再投与までの間隔、また/あるいは投与率の観点において、アメリカにおけるクリティカル GAP に適合した作物残留試験の結果がカナダとアメリカから提出されることはなかった。しかし、いくつかの作物残留試験では、総生育期投与率がラベルに示された最大生育期投与率の±25%以内であり PHI は適合していた。これら作物残留試験のデータが最大残留濃度を推定するために使用可能かを模索するため、JMPR は、作物残留試験で使用された農薬の使用パターンから予想される残留と、at-GAP における農薬の使用パターンから予想される残留とを比較するシンプルなツールを開発した^{P33}。そのツールは、収穫時における作物中の残留をモデル化するために、投与率、再投与までの間隔、PHI そして半減期の推定値を使用する。これらのシナリオに対し、モデル化

された残留が±25%以内であれば、JMPR は作物残留試験のデータを最大残留濃度の推定に使用する事ができると決定した。

ツールの実行にあたり、作物(群)特異的な半減期推定値の中央値を導出するために、JMPR は提出された減衰試験のデータを使用した。(減衰試験データ; 少なくとも3つの減衰試験、それぞれの試験で最低4つのタイムポイント、最初のタイムポイントでは十分にLOQを超える残留があること、続く2つのタイムポイントで、最低LOQに一致するあるいはそれを超える残留があること)。もし、合理的で頑健な半減期推定値の中央値を導出するために、減衰試験のデータが十分でない場合あるいは、ラベルに示された最大生育期投与率の±25%以内に総投与率が収まらない場合には、作物残留試験データの適正を評価するためにツールは使われなかった。

仁果類

リンゴと洋なしを対象とした作物残留試験が、アメリカ、カナダ、ヨーロッパ(オランダ、ドイツ、イギリス、フランス、イタリア、スペイン)とオーストラリアで実施された。リンゴを対象にEUで実施された作物残留試験(2 x ca. 30-300 g ai/ha、投与の間隔13-15日間、PHI14日)とオーストラリアで実施された作物残留試験(2 x ca. 30-300 g ai/ha、投与の間隔13-15日間、PHI28日)がどのGAPにも一致しなかった。

仁果類に対するクリティカルGAPはアメリカから提出された以下のGAPである: 1 x 60 + 3 x 80 g ai/ha、生育期間最大投与率 300 g ai/ha、10日間の再投与期間、7日間のPHI。

アメリカとカナダから提出されたリンゴと洋なしを対象とする作物残留試験の条件(3 x 59-107 g ai/ha、再投与期間13-15日、PHI7日間)は、投与回数、投与率また再投与の間隔の点において、クリティカルGAPと異なっていた。先に説明したツールを使用し、仁果類に対する計算された $t_{1/2}$ の中央値(12日、n=16)を適用して、クリティカルGAPとその作物残留試験の投与シナリオを比較した結果、期待される残留が類似する(2.3%の乖離)ことが示された。JMPRは最大残留濃度を推定するために作物残留試験の結果を利用することができると結論した。

リンゴにおけるシクラニプロールの残留量を昇順で示す(n=16): 0.013, 0.023, 0.027, 0.035, 0.037, 0.046, 0.049, 0.054, 0.054, 0.055, 0.058, 0.068, 0.068, 0.10, 0.10, and 0.13 mg/kg シクラニプロール。

経口摂取量の推定のために、リンゴにおける代謝物NK-1375を含むシクラニプロール残留量を昇順で示す(n=16): 0.023, 0.033, 0.038, 0.046, 0.053, 0.056, 0.059, 0.065, 0.065, 0.067, 0.073, 0.079, 0.084, 0.12, 0.13, and 0.17 mg/kg シクラニプロール等量。

最大残留濃度を推定するために、洋なしにおけるシクラニプロールの残留量を昇順で示す(n=9): 0.037, 0.060, 0.069, 0.095, 0.097, 0.11, 0.13, 0.14, and 0.14 mg/kg シクラニプロール。

経口摂取量の推定のために、洋なしにおける代謝物NK-1375を含むシクラニプロ

ール残留量を昇順で示す(n=9):0.051, 0.070, 0.081, 0.11, 0.12, 0.12, 0.14, 0.16, and 0.16 mg/kg シクラニプロール等量。

リンゴと洋なしのデータセットは同一の分布である(Mann-Whitney 検定)。JMPR は仁果類に対する最大残留濃度を推定するためのデータの統合を決定した。リンゴと洋なしにおける統合したシクラニプロール残留量を昇順で示す(n=25):0.013, 0.023, 0.027, 0.035, 0.037,

0.037, 0.046, 0.049, 0.054, 0.054, 0.055, 0.058, 0.060, 0.068, 0.068, 0.069, 0.095, 0.097, 0.10, 0.10,

0.11, 0.13, 0.13, 0.14, and 0.14 mg/kg シクラニプロール。

経口摂取量の推定のための、リンゴと洋なしにおける統合した、代謝物 NK-1375 を含むシクラニプロール残留量を昇順で示す(n=25):0.023, 0.033, 0.038, 0.046, 0.051, 0.053, 0.056,

0.059, 0.065, 0.065, 0.067, 0.070, 0.073, 0.079, 0.081, 0.084, 0.11, 0.12, 0.12, 0.12, 0.13, 0.14, 0.16,

0.16, 0.17 mg/kg シクラニプロール等量。

JMPR は、仁果類に対するシクラニプロールの最大残留濃度を 0.3 mg/kg、STMR をシクラニプロール等量として 0.073 mg/kg と推定した。

JMPR は動物負荷量の計算のための残留濃度の中央値(シクラニプロールのみ)を 0.060 mg/kg と推定した。

核果類

サクランボ

サクランボを対象とした作物残留試験が、アメリカ、カナダと日本で実施された。日本での作物残留試験の条件(2 x ca. 100 g ai/ha、投与の間隔 7 日間、PHI1-21 日)がどの GAP にも適合しなかった。

サクランボに対するクリティカル GAP はアメリカから提出された以下の核果類に対する GAP である: 1 x 60 + 3 x 80 g ai/ha、生育期間最大投与率 300 g ai/ha、7 日間の再投与期間、7 日間の PHI。

アメリカとカナダから提出されたサクランボを対象とする作物残留試験の条件 (3 x 100 g ai/ha、再投与期間 6-8 日、PHI7 日間)は、投与回数と投与率の点において、クリティカル GAP と異なっていた。先に説明したツールを使用し、核果類に対する計算された $t_{1/2}$ の中央値 (7.2 日、種々の核果類作物から得られた n=15)を適用して、クリティカル GAP とその作物残留試験の投与シナリオを比較した結果、期待される残留が類似する(最大で+18.4%の乖離)ことが示された。JMPR は最大残留濃度を推定するために作物残留試験の結果を利用することができる結論した。

サクランボにおけるシクラニプロールの残留量を昇順で示す(n=15):0.010, 0.016,

0.082, 0.097, 0.13, 0.13, 0.14, 0.14, 0.18, 0.24, 0.28, 0.30, 0.33, 0.44 and 0.56 mg/kg シクラニ
リプロール。

アメリカとカナダで実施された作物残留試験における残留濃度は、仁を除いた果肉に
おける濃度である。日本で実施された作物残留試験の結果によれば、果実全体の重さに
対する種の重さの寄与率は約 10% である。この重量比を使った残留濃度の補正が同一の
最大残留濃度につながるだろう。

経口摂取量の推定のために、サクランボの果肉における代謝物 NK-1375 を含むシク
ラニリプロール残留量を昇順で示す (n=15): 0.021, 0.027, 0.10, 0.11, 0.14, 0.14, 0.16, 0.17,
0.19, 0.26, 0.32, 0.34, 0.34, 0.48 and 0.61 mg/kg シクラニリプロール等量。

JMPR は、サブグループ/サクランボに対するシクラニリプロールの最大残留濃度を
0.9 mg/kg、STMR をシクラニリプロール等量として 0.17 mg/kg と推定した。

プラム

プラムを対象とした作物残留試験が、アメリカ、カナダ、ヨーロッパ(オランダ、ドイ
ツ、イギリス、フランス、イタリア、スペイン)で実施された。ヨーロッパで実施された
プラムを対象とした作物残留試験の条件(2 x ca. 40 g ai/ha、投与の間隔 13-15 日間、PHI13-
15 日)がどの GAP にも適合しなかった。

プラムに対するクリティカル GAP はアメリカから提出された以下の核果に対する
GAP である: 1 x 60 + 3 x 80 g ai/ha、生育期間最大投与率 300 g ai/ha、7 日間の再投与期
間、7 日間の PHI。

アメリカとカナダから提出されたプラムを対象とする作物残留試験の条件 (3 x 40-
102 g ai/ha、再投与期間 6-8 日、PHI7 日間)は、投与回数と投与率の点において、クリテ
ィカル GAP と異なっていた。先に説明したツールを使用し、核果類に対する計算され
た $t_{1/2}$ の中央値 (7.2 日、種々の核果類作物から得られた n=15)を適用して、クリティカ
ル GAP とその作物残留試験の投与シナリオを比較した結果、期待される残留が類似す
る(最大で+18.4%の乖離)ことが示された。JMPR は最大残留濃度を推定するために作物
残留試験の結果を利用することができると結論した。

プラムにおけるシクラニリプロールの残留量を昇順で示す(n=7):0.019, 0.019, 0.024,
0.056, 0.062, 0.065, and 0.091mg/kg シクラニリプロール。

残留濃度は、仁を除いた果肉における濃度である。ヨーロッパで実施された作物残留
試験の結果によれば、果実全体の濃度に対する果肉の濃度の比率は 0.86 から 0.97 であ
った。これらの比率は、非常に低い残留濃度に基づいているが、約 10%の過剰推定が予
想される。

この係数を使った残留濃度の補正が同一の最大残留濃度につながるだろう。

経口摂取量の推定のために、プラムにおける代謝物 NK-1375 を含むシクラニリプロ
ール残留量を昇順で示す (n=7): 0.030, 0.03, 0.035, 0.067, 0.075, 0.076, and 0.11 mg/kg シク

ラニリプロール等量。

JMPR は、サブグループ/プラムに対するシクラニリプロールの最大残留濃度を 0.2 mg/kg、STMR をシクラニリプロール等量として 0.067 mg/kg と推定した。

桃(アプリコットとネクタリンを含む)

桃を対象とした作物残留試験が、アメリカとカナダで実施された。アプリコットと桃を対象とした作物残留試験がヨーロッパ(スペイン、フランス南部、イタリア、ドイツ、ハンガリー、ポーランド)で実施された。ヨーロッパで実施されたアプリコットと桃を対象とした作物残留試験の条件(2 x ca. 40 g ai/ha、投与の間隔 13-15 日間、PHI13-15 日)がどの GAP にも適合しなかった。

アプリコット、桃、ネクタリンに対するクリティカル GAP はアメリカから提出された以下の核果類に対する GAP である: 1 x 60 + 3 x 80 g ai/ha、生育期間最大投与率 300 g ai/ha、7 日間の再投与期間、7 日間の PHI。

アメリカとカナダから提出された桃を対象とする作物残留試験の条件 (3 x 55-103 g ai/ha、再投与期間 6-8 日、PHI7 日間)は、投与回数と投与率の点において、クリティカル GAP と異なっていた。先に説明したツールを使用し、核果類に対する計算された $t_{1/2}$ の中央値 (7.2 日、種々の核果類作物から得られた n=15)を適用して、クリティカル GAP とその作物残留試験の投与シナリオを比較した結果、期待される残留が類似する(最大で+18.4%の乖離)ことが示された。JMPR は最大残留濃度を推定するために作物残留試験の結果を利用することができると結論した。

桃におけるシクラニリプロールの残留量を昇順で示す(n=12):0.023, 0.041, 0.045, 0.050, 0.051, 0.054, 0.064, 0.081, 0.094, 0.11, 0.16, and 0.19mg/kg シクラニリプロール。

残留濃度は、果肉における濃度として報告された。ヨーロッパで実施された作物残留試験の結果によれば、果実全体の濃度に対する果肉の濃度の比率は 0.85 から 0.96 であった。これらの比率は、非常に低い残留濃度に基づいているが、約 10%の過剰推定が予想される。

この係数を使った残留濃度の補正が同一の最大残留濃度につながるだろう。

経口摂取量の推定のために、桃における代謝物 NK-1375 を含むシクラニリプロール残留量を昇順で示す (n=12): 0.034, 0.056, 0.058, 0.061, 0.062, 0.065, 0.078, 0.092, 0.10, 0.12, 0.17, 0.20 mg/kg シクラニリプロール等量。

JMPR は、桃に対するシクラニリプロールの最大残留濃度を 0.3 mg/kg、STMR をシクラニリプロール等量として 0.0715 mg/kg と推定した。JMPR は、推定された最大残留濃度と STMR がサブグループ/桃全体(アプリコットとネクタリン)に外挿できると決定した。

グレープ

グレープを対象とした作物残留試験が、アメリカ、カナダ、ヨーロッパ(イタリア、スペイン、ギリシャ、ドイツ、フランス)と日本で実施された。ヨーロッパで実施された直接消費用とワイン用のグレープを対象とした作物残留試験の条件(2 x ca. 35 g ai/ha、投与の間隔 13-15 日間、PHI 3 日)がどの GAP にも適合しなかった。日本で実施された同様の作物残留試験の条件(2 x ca. 80 g ai/ha、投与の間隔 7 日間、PHI 1-21 日)もどの GAP にも適合しなかった。

グレープに対するクリティカル GAP はアメリカから提出された以下の小果類(つる性果物)に対する GAP である: 1 x 60 + 3 x 80 g ai/ha、生育期間最大投与率 300 g ai/ha、7 日間の再投与期間、7 日間の PHI。

アメリカとカナダから提出されたグレープを対象とする作物残留試験の条件 (3 x 97-105 g ai/ha、再投与期間 6-8 日、PHI 7 日間)は、投与回数と投与率の点において、クリティカル GAP と異なっていた。先に説明したツールを使用し、グレープに対する計算された $t_{1/2}$ の中央値 (11 日、n=15)を適用して、クリティカル GAP とその作物残留試験の投与シナリオを比較した結果、期待される残留が類似する(最大で+13.9%の乖離)ことが示された。JMPR は最大残留濃度を推定するために作物残留試験の結果を利用することができる結論した。

グレープにおけるシクラニリプロールの残留量を昇順で示す(n=15):0.025, 0.044, 0.048, 0.076, 0.11, 0.12, 0.12, 0.14, 0.14, 0.16, 0.20, 0.24, 0.33, 0.39 and 0.51 mg/kg シクラニリプロール。

経口摂取量の推定のために、グレープにおける代謝物 NK-1375 を含むシクラニリプロール残留量を昇順で示す (n=15): 0.036, 0.055, 0.059, 0.092, 0.13, 0.13, 0.15, 0.15, 0.17, 0.22, 0.25, 0.28, 0.44, 0.48, and 0.59 mg/kg シクラニリプロール等量。

JMPR は、グレープに対するシクラニリプロールの最大残留濃度を 0.8 mg/kg、STMR をシクラニリプロール等量として 0.15 mg/kg と推定した。

JMPR は、動物負荷量の計算のための残留濃度の中央値(シクラニリプロールのみ)を 0.14 mg/kg と推定した。

リーキ

JMPR はリーキに対する GAP を受領したが、指示する作物残留試験データは提出されなかった。

アブラナ科野菜 (アブラナ科葉菜類を除く)

頭花アブラナ科野菜

ブロッコリーを対象とした作物残留試験が、アメリカ、カナダ、ヨーロッパ(ドイツ、イギリス、フランス、イタリア、スペイン)で実施された。カリフラワーを対象とした作物残留試験がヨーロッパ(ドイツ、オランダ、フランス、イタリア、スペイン)で実施さ

れた。ヨーロッパで実施された作物残留試験の条件がどの GAP にも適合しなかった。

頭花アブラナ科野菜に対するクリティカル GAP はアメリカから提出された以下のアブラナ科野菜に対する GAP である: 4 x 60 g ai/ha、生育期間最大投与率 240 g ai/ha、5 日間の再投与期間、1 日間の PHI。

アメリカとカナダから提出されたブロッコリーを対象とする作物残留試験の条件 (3 x 61-87 g ai/ha、再投与期間 6-8 日、PHI 1 日間)は、投与回数と投与率の点において、クリティカル GAP と異なっていたが、先に説明したツールを使用することで比較可能であった。アブラナ科野菜に対する計算された $t_{1/2}$ の中央値 (1.8 日、n=5)を適用したモデル化は、期待される残留が類似する(-8%から 22%の乖離。3 x 60 と 3 x 80 g ai/ha での投与パターンと、4 x 60 g ai/ha の GAP に従った投与パターンの比較)ことが示された。JMPR は最大残留濃度を推定するために作物残留試験の結果を利用することができる結論した。

シクラニプロールの残留量を昇順で示す(n=10):0.11, 0.12, 0.18, 0.20, 0.34, 0.37, 0.41, 0.42, 0.47, and 0.66 mg/kg シクラニプロール。

経口摂取量の推定のために、代謝物 NK-1375 を含むシクラニプロール残留量を昇順で示す (n=10): 0.12, 0.13, 0.19, 0.23, 0.38, 0.38, 0.42, 0.49, 0.54, and 0.71 mg/kg シクラニプロール等量。

JMPR は、頭花アブラナ科野菜に対するシクラニプロールの最大残留濃度を 1.0 mg/kg、STMR をシクラニプロール等量として 0.38 mg/kg と推定した。

ヘッドブラシカ類

キャベツを対象とした作物残留試験が、アメリカ、カナダ、ヨーロッパ(ドイツ、オランダ、フランス南部、イタリア、スペイン)で実施された。ヨーロッパで実施された作物残留試験の条件がどの GAP にも適合しなかった。

ヘッドブラシカに対するクリティカル GAP はアメリカから提出された以下のアブラナ科野菜に対する GAP である: 4 x 60 g ai/ha、生育期間最大投与率 240 g ai/ha、5 日間の再投与期間、1 日間の PHI。

アメリカとカナダから提出されたキャベツを対象とする作物残留試験の条件は (3 x 61-102 g ai/ha、再投与期間 6-8 日、PHI 1 日間)、投与回数と投与率の点において、クリティカル GAP と異なっていたが、先に説明したツールを使用することで比較可能であった。アブラナ科野菜に対する計算された $t_{1/2}$ の中央値 (1.8 日、n=5)を適用したモデル化は、期待される残留が類似する(3 x 80 g ai/ha での投与までは、-8%から 22%の乖離。3 x 60、3 x 80、3 x 100 g ai/ha での投与パターンと、4 x 60 g ai/ha の GAP に従った投与パターンの比較)ことが示された。JMPR は 3 x 80 g ai/ha までの投与であれば、最大残留濃度を推定するために作物残留試験の結果を利用することができる結論した。

キャベツにおけるシクラニプロールの残留量を昇順で示す(n=8):<0.01, <0.01, 0.014,

0.027, 0.082, 0.15, 0.32, and 0.39 mg/kg シクラニプロール。

経口摂取量の推定のために、キャベツにおける代謝物 NK-1375 を含むシクラニプロール残留量を昇順で示す (n=8): < 0.01, < 0.01, 0.025, 0.038, 0.094, 0.17, 0.34, and 0.42 mg/kg シクラニプロール等量。

JMPR は、ヘッドブラシカに対するシクラニプロールの最大残留濃度を 0.7 mg/kg、STMR をシクラニプロール等量として 0.066 mg/kg と推定した。

芽キャベツを対象とした作物残留試験がヨーロッパ(ドイツ、オランダ、イギリス、フランス、イタリア、ギリシャ)で実施された。ヨーロッパにおいて実施された作物残留試験の条件はどの GAP にも適合しなかった。

果菜類、ウリ科野菜

キウリとサマースカッシュを対象とした作物残留試験が、アメリカとカナダで実施された。果菜類、ウリ科野菜に対するクリティカル GAP はアメリカから提出された以下のウリ科野菜に対する GAP である: 4 x 60 g ai/ha、生育期間最大投与率 240 g ai/ha、5 日間の再投与期間、1 日間の PHI。

アメリカとカナダから提出されたキウリを対象とする作物残留試験の条件は(3 x 76-84 g ai/ha、再投与期間 6-8 日、PHI 1 日間)、サマースカッシュを対象とする作物残留試験の条件は (3 x 77-83 g ai/ha、再投与期間 6-8 日、PHI 1 日間)であり、投与回数また、あるいは投与率と再投与期間の点において、クリティカル GAP と異なっていたが、先に説明したツールを使用することで比較可能であった。キウリに対する計算された $t_{1/2}$ の中央値 (2.4 日、n=3)を適用したモデル化は、期待される残留が類似する(最大+18%の乖離)ことが示された。JMPR は、最大残留濃度を推定するために作物残留試験の結果を利用することができると結論した。

キウリにおけるシクラニプロールの残留量を昇順で示す(n=9):< 0.01, < 0.01, 0.011, 0.013, 0.014, 0.018, 0.019, 0.024, and 0.025 mg/kg シクラニプロール。

経口摂取量の推定のために、キウリにおける代謝物 NK-1375 を含むシクラニプロール残留量を昇順で示す (n=9): < 0.01, < 0.01, 0.022, 0.024, 0.025, 0.029, 0.030, 0.035, and 0.036 mg/kg シクラニプロール等量。

サマースカッシュにおけるシクラニプロールの残留量を昇順で示す(n=9):< 0.01, < 0.01, 0.014, 0.016, 0.026, 0.028, 0.028, 0.033, and 0.046 mg/kg シクラニプロール。

経口摂取量の推定のために、サマースカッシュにおける代謝物 NK-1375 を含むシクラニプロール残留量を昇順で示す (n=9): < 0.01, < 0.01, 0.025, 0.027, 0.037, 0.039, 0.040, 0.043 and 0.057mg/kg シクラニプロール等量。

キウリとサマースカッシュのデータセットは類似しているため、JMPR は 2 つのデータセットの統合を決めた。

キウリとサマースカッシュにおけるシクラニプロールの残留量を昇順で示す

(n=18): < 0.01, < 0.01, < 0.01, < 0.01, 0.011, 0.013, 0.014, 0.014, 0.016, 0.018, 0.019, 0.024, 0.025, 0.026, 0.028, 0.029, 0.033, and 0.046 mg/kg シクラニプロール。

経口摂取量の推定のために、キウリとサマースカッシュにおける代謝物 NK-1375 を含むシクラニプロール残留量を昇順で示す (n=18): < 0.01, < 0.01, < 0.01, < 0.01, 0.022, 0.024, 0.025, 0.025, 0.027, 0.029, 0.030, 0.035, 0.036, 0.037, 0.039, 0.040, 0.043, and 0.057 mg/kg シクラニプロール等量。

JMPR は、果菜類のサブグループ/ウリ科野菜-キウリとサマースカッシュに対するシクラニプロールの最大残留濃度を 0.06 mg/kg、STMR をシクラニプロール等量として 0.028 mg/kg と推定した。

メロン、パンプキン、カボチャ

メロンを対象とした作物残留試験が、アメリカとカナダで実施された。

メロンに対するクリティカル GAP はアメリカから提出された以下のウリ科野菜に対する GAP である: 4 x 60 g ai/ha、生育期間最大投与率 240 g ai/ha、5 日間の再投与期間、1 日間の PHI。

アメリカとカナダから提出されたメロンを対象とする作物残留試験の条件は (3 x 76-85 g ai/ha、再投与期間 6-8 日、PHI 1 日間)であり、投与回数また、あるいは投与率と再投与期間の点において、クリティカル GAP と異なっていた。先に説明したツールを使用し、ウリ科野菜に対する計算された $t_{1/2}$ の中央値 (2.4 日、n=3)を適用して、クリティカル GAP とその作物残留試験の投与シナリオを比較した結果、期待される残留が類似する (最大で+18%の乖離)ことが示された。JMPR は最大残留濃度を推定するために作物残留試験の結果を利用することができると結論した。

メロンにおけるシクラニプロールの残留量を昇順で示す(n=10):0.014, 0.017, 0.023, 0.039, 0.040, 0.042, 0.044, 0.051, 0.071, and 0.087 mg/kg シクラニプロール。

メロンに対する STMR と HR の推定に使用する皮なしメロンでの残留データがなかったため、果実全体のデータに基づく推定が行われた。経口摂取量の推定のために、メロンにおける代謝物 NK-1375 を含むシクラニプロール残留量を昇順で示す (n=10): 0.024, 0.028, 0.033, 0.050, 0.055, 0.055, 0.058, 0.063, 0.081, and 0.099 mg/kg シクラニプロール等量。

JMPR は、果菜類のサブグループ/ウリ科野菜-メロン、パンプキンとカボチャに対するシクラニプロールの最大残留濃度を 0.15 mg/kg、STMR をシクラニプロール等量として 0.055 mg/kg と推定した。

果菜類、ウリ科以外

ヨーロッパにおいて、トマトとスイートペッパーを対象としたシクラニプロールの投与を含む屋内作物残留試験が実施された(2 xca. 40 g ai/ha、再投与期間 10-12 日、PHI

1-7 日間)。この屋内作物残留試験の条件はどの GAP にも適合しておらず、それ以上検討されなかった。

トマト(屋外)

トマトを対象とした屋外作物残留試験が、ヨーロッパ、アメリカ、カナダ、そして日本で実施された。ヨーロッパで実施された作物残留試験の条件は (2 xca. 40 g ai/ha、再投与期間 10-12 日、PHI 1-7 日間)であり日本で実施された作物残留試験の条件は (2 x 111-141 g ai/ha、再投与期間 7 日、PHI 1-21 日間)であり、どの GAP にも適合しなかった。

トマトに対するクリティカル GAP はアメリカから提出された以下の果菜類に対する GAP である: 4 x 60 g ai/ha、生育期間最大投与率 240 g ai/ha、5 日間の再投与期間、1 日間の PHI。

アメリカとカナダから提出されたチェリートマトを含むトマトを対象とする作物残留試験の条件は (3 x 60-97 g ai/ha、再投与期間 6-8 日、PHI 1 日間)であり、投与回数また、あるいは投与率と再投与期間の点において、クリティカル GAP と異なっていた。先に説明したツールを使用し、トマトに対する計算された $t_{1/2}$ の中央値 (12 日、n=12)を適用して、作物残留試験における投与のシナリオとクリティカル GAP とを比較した結果、期待される残留が類似することが示された(-23%から+3%の乖離。4 x 60 g ai/ha の GAP による投与パターンと作物残留試験における 3 x 60 と 3 x 80 g ai/ha 両方の投与パターンとを比較)。JMPR は最大残留濃度を推定するために作物残留試験の結果を利用することができるかと結論した。

トマトにおけるシクラニプロールの残留量を昇順で示す(n=22):0.011, 0.013, 0.016, 0.018, 0.019, 0.024, 0.024, 0.025, 0.026, 0.027, 0.029, 0.030, 0.032, 0.032, 0.034, 0.037, 0.038, 0.040, 0.042, 0.043, 0.070, and 0.076 mg/kg シクラニプロール。

経口摂取量の推定のために、代謝物 NK-1375 を含むシクラニプロール残留量を昇順で示す (n=22): 0.022, 0.024, 0.029, 0.029, 0.030, 0.035, 0.035, 0.036, 0.036, 0.037, 0.040, 0.041, 0.042, 0.043, 0.045, 0.048, 0.049, 0.051, 0.053, 0.053, 0.080 and 0.10mg/kg シクラニプロール等量。

JMPR は、チェリートマトとトマトに対するシクラニプロールの最大残留濃度を 0.1 mg/kg、STMR をシクラニプロール等量として 0.041 mg/kg と推定した。

JMPR は、動物負荷量の計算のための残留濃度の中央値(シクラニプロールのみ)を 0.0295 mg/kg と推定した。

果菜類を対象としたアメリカのクリティカル GAP は、そのほかのウリ科野菜に加えナスをカバーしている。JMPR は、トマトの最大残留濃度と STMR をサブグループ・ナスへの外傷に使用する事ができるデータであると決定した。

チリペッパー、屋内

韓国におけるチリペッパーを対象としたクリティカル GAP は 45 g ai/ha の投与率で 2 回投与、10 日間の再投与期間、3 日の PHI である。

韓国で実施された、チリペッパーを対象としたシクラニプロールの 1 件の屋内作物残留試験の条件 (2 x 45 g ai/ha、再投与期間 7 日、PHI 3 日間)は、GAP の 25%以内の条件に適合していた。チリペッパーにおけるシクラニプロールの残留濃度 (n=1)は、0.040 mg/kg であった。

JMPR は、これらのデータに基づきチリペッパーの最大残留濃度を推定するには、データが不十分だと考えた。

ペッパー、屋外

ベル(9つの作物残留試験)と、ノンベル(3つの作物残留試験)を対象とした作物残留試験が、アメリカとカナダで実施された。これらの作物残留試験の条件は (3 x 60-82 g ai/ha、再投与期間 6-8 日、PHI 1 日間)であり、投与回数と投与率の点において、クリティカル GAP と異なっていた。先に説明したツールを使用し、ペッパーに対する計算された $t_{1/2}$ の中央値 (6.0 日、n=10)を適用して、クリティカル GAP とその作物残留試験の投与シナリオを比較した結果、期待される残留が類似することが示された(-20%から+7%の乖離。4 x 60 g ai/ha の GAP による投与パターンと 作物残留試験における 3 x 60 と 3 x 80 g ai/ha 両方の投与パターンとを比較)。JMPR は最大残留濃度を推定するために作物残留試験の結果を利用することができると結論した。

ペッパーとノンベルペッパーにおけるシクラニプロールの残留量を昇順で示す (n=12):0.014, 0.019, 0.025, 0.041, 0.046, 0.048, 0.057, 0.068, 0.072, 0.077, 0.098, and 0.10mg/kg シクラニプロール。

経口摂取量の推定のために、スイートベルとノンベルペッパーにおける代謝物 NK-1375 を含むシクラニプロール残留量を昇順で示す (n=12): 0.025, 0.029, 0.035, 0.051^[NB], 0.056, 0.059, 0.067^[NB], 0.083, 0.094^[NB], 0.096, 0.11, and 0.12mg/kg シクラニプロール等量。

JMPR は、サブグループ/ペッパー(マルティニア、オクラ、ローゼルを除く)に対するシクラニプロールの最大残留濃度を 0.2 mg/kg、STMR をシクラニプロール等量として 0.063 mg/kg と推定した。

葉菜類

リーフグリーン

結球レタスと非結球レタス、ほうれん草を対象とした作物残留試験が、アメリカとカナダで実施された。

結球レタス、非結球レタス、またほうれん草に対するクリティカル GAP は、アメリカから提出された以下の葉菜類(非アブラナ科葉菜)に対する GAP である: 4 x 60 g ai/ha、

生育期間最大投与率 240 g ai/ha、5 日間の再投与期間、1 日間の PHI。アメリカとカナダから提出された結球レタスを対象とする作物残留試験の条件は (3 x 61-86 g ai/ha、再投与期間 6-8 日、PHI 1 日間)、非結球レタスを対象とする作物残留試験の条件は (3 x 61-100 g ai/ha、再投与期間 6-9 日、PHI 1 日間)、ほうれん草を対象とする作物残留試験の条件は (3 x 60-81 g ai/ha、再投与期間 6-8 日、PHI 1 日間)であり、投与回数また、あるいは投与率と再投与期間の点において、クリティカル GAP と異なっていた。作物残留試験がクリティカル GAP を支持しているか(すなわち、残留が±25%であるか)を結論するために、半減期の中央値の推定並びに前述のツールを使用するために、利用できる減衰試験のデータが不十分であった。

JMPR は、葉菜類サブグループ/リーフグリーンに対する最大残留濃度並びに STMR を推定しなかった。

アブラナ科葉菜

日本で白菜を対象に実施された作物残留試験の条件(2 x 50-73 g ai/ha、6-8 日間の再投与期間、1 日間の PHI)を、韓国の GAP(2 x 45 g ai/ha、10 日間の再投与期間、14 日間の PHI)と一致させることはできなかった。

白菜とケールに対するクリティカル GAP は、以下に示すアメリカにおけるアブラナ科(cole)葉菜類に対する GAP に含まれる: 4 x 60 g ai/ha 生育期間最大投与率 240 g ai/ha、5 日間の再投与期間、1 日間の PHI。このアメリカの GAP に従った白菜とケールを対象とする作物残留試験は実施されていなかった。

カラシナに対するクリティカル GAP は、アメリカから提出された以下の葉菜類(非アブラナ科葉菜)に対する GAP である: 4 x 60 g ai/ha、生育期間最大投与率 240 g ai/ha、5 日間の再投与期間、1 日間の PHI。

アメリカとカナダから提出されたカラシナを対象とする作物残留試験の条件は (3 x 60-81 g ai/ha、再投与期間 6-8 日、PHI 1 日間)であり、投与回数また、あるいは投与率と再投与期間の点において、クリティカル GAP と異なっていた。先に説明したツールを使用し、葉菜類に対する計算された $t_{1/2}$ の中央値 (2.5 日、n=7)を適用して、作物残留試験における投与のシナリオとクリティカル GAP とを比較した結果、期待される残留が類似することが示された(-12%から+17%の乖離。4 x 60 g ai/ha のクリティカル GAP による投与パターンと 作物残留試験における 3 x 60 と 3 x 80 g ai/ha 両方の投与パターンとを比較)。JMPR は最大残留濃度を推定するために作物残留試験の結果を利用することができる結論した。

カラシナにおけるシクラニプロールの残留は以下の通り(n=5): 1.4, 3.0, 4.0, 4.1, and 5.9 mg/kg。

経口摂取量の推定のために、代謝物 NK-1375 を含むシクラニプロール残留量を昇順で示す (n=5): 1.5, 3.5, 4.3, 4.4, and 6.2 mg/kg シクラニプロール等量。

JMPR は、カラシナに対するシクラニプロールの最大残留濃度を 15 mg/kg、STMR をシクラニプロール等量として 4.3 mg/kg と推定した。

JMPR は、家畜負荷量の計算のためのカラシナに対する残留濃度の中央値と最高値をそれぞれ 4.0 と 6.5 mg シクラニプロール/kg (最高となった個別サンプルの値)と推定した。

マメ科野菜 (ダイズ、未成熟)

日本において、未成熟(鞘付き)ダイズを対象とした作物残留試験が実施された(2 x 38-50 g ai/ha、再投与期間 7 日、PHI 1-21 日間)。支持する GAP がないため、さらなる検討はされなかった。

マメ (ダイズ、乾燥)

日本において、乾燥ダイズを対象とした(6つの)作物残留試験が実施された(2 x 38-49 g ai/ha、再投与期間 6-8 日、PHI 1-21 日間)。支持する GAP がないため、さらなる検討はされなかった。

種実類

アメリカにおいて、アーモンドとペカンを対象とした作物残留試験が実施された。

種実類に対するクリティカル GAP は、以下に示すアメリカの GAP: 1 x 60 + 3 x 80 g ai/ha 生育期間最大投与率 300 g ai/ha、10 日間の再投与期間、30 日間の PHI。

アメリカとカナダから提出されたアーモンドとペカンを対象とする作物残留試験の条件は (3 x 99-105 g ai/ha、再投与期間 13-15 日、PHI 30 日間)であり、投与回数また、あるいは投与率と再投与期間の点において、クリティカル GAP と異なっていた。作物残留試験がクリティカル GAP を支持しているか(すなわち、残留が±25%であるか)を結論するために、半減期の中央値の推定並びに前述のツールを使用するために、利用できる減衰試験のデータが不十分であった。

JMPR はアーモンドとペカンに対する最大残留濃度と STMR を推定しなかった。

茶

日本において、茶を対象とした(6つの)作物残留試験が実施された(1 x 171-199 g ai/ha、PHI 3-21 日間)。支持する GAP がないため、さらなる検討はされなかった。

家畜用飼料

アーモンドの殻

アメリカにおいてアーモンドの殻を対象とした作物残留試験が実施された。

アメリカとカナダにおける種実類に対するクリティカル GAP を以下に示す: 3 x 80 +

1 x 60 g ai/ha、生育期間最大投与率 300 g ai/ha、10 日間の再投与期間、30 日間の PHI。

アメリカとカナダから提出されたアーモンドとペカンを対象とする作物残留試験の条件は (3 x 99-105 g ai/ha、再投与期間 13-15 日、PHI 30 日間)であり、投与回数また、あるいは投与率と再投与期間の点において、クリティカル GAP と異なっていた。作物残留試験がクリティカル GAP を支持しているか(すなわち、残留が±25%であるか)を結論するために、半減期の中央値の推定並びに前述のツールを使用するために、利用できる減衰試験のデータが不十分であった。

JMPR はアーモンドの殻に対する残留の中央値また最高値を推定しなかった。

転作物

閉鎖系また圃場での転作物試験の結果に基づき、JMPR は葉菜類、根菜類、穀粒、根菜の葉における残留は予想されないと結論した。油糧種子と乾燥マメ類に対するデータは入手されなかった。

JMPR はヒトの消費用の転作物に対する最大残留濃度を推定しなかった。

小麦(フォレージとわら)

閉鎖系また圃場での転作物試験の結果は、ヒトの消費用の転作物において残留がおこることを示していなかったが、JMPR は、小麦のフォレージとわらにおいて残留が起こる可能性があるとして結論し、小麦のフォレージとわらに対して残留の中央値と最高値を推定することを決めた。

戻し作付けの期間が 120 日間の場合に、小麦のフォレージにおける残留濃度が最高値となった。さらに、アメリカのラベルには、30 日間の戻し作付け制限が含まれており、120 日間が最も現実的な状況を代表していることを示していた。シクラニプロールの濃度を昇順に示す(n=6) : <0.01 (4 x), 0.019, and 0.026 mg/kg (受領データのまま)。家畜負荷量の計算のために、NK-1375 を考慮する必要はなかった。

JMPR は受領データのまま、小麦のフォレージにおける残留の中央値と最高値をそれぞれ 0.01 mg/kg と 0.026 mg/kg と推定した。

戻し作付けの期間が 120 日間の場合に、小麦のわらにおける残留濃度が最高値となった。シクラニプロールの濃度を昇順に示す(n=6) : 0.011, 0.020, 0.024, 0.071, 0.12, 0.18 mg/kg (受領データのまま)。

JMPR は、88%の乾燥物含量をもとに、小麦のわらとフォダーに対する最大残留濃度を 0.45 mg/kg (dw)と推定した。受領データに基づき、JMPR は残留の中央値と最高値をそれぞれ 0.0475 mg/kg と 0.18 mg/kg(シクラニプロールのみ)と推定した。88%の乾燥物含量に基づく乾燥物ベースへの変換により、小麦のわらとフォダーに対する、残留物濃度の中央値と最高値は、それぞれ 0.054(dw)と 0.20(dw) mg/kg(シクラニプロール)の

み)となった。

小麦のフォレージ、わら、フォダーに対するこれらの値は、穀粒のグループにおけるその他のフォレージ、わら、フォダーの全てに外挿された。

加工時における残留物の動態

高温加水分解

滅菌された pH 4、5、6 のバッファー中で、高温で最長 60 分間加熱する加水分解条件下で、¹⁴C シクラニリプロールの分解が試験された。結果は、シクラニリプロールが殺菌(pasteurisation)(pH 4、90°C、20 分間)を模した条件では分解しないことを示していた。しかし、データは、baking/boiling/brewing の条件(pH 5、100°C、60 分間)でシクラニリプロールが BPQO(11% TAR)と YT-1327(11% TAR)へと部分的に分解することを示していた。滅菌条件下(pH 6、120°C、20 分間)では、BCPBA(23% TAR)、BPQO(16% TAR)、そして YT-1237(44% TAR)が形成された。加水分解試験の結果は、特定の加工条件下でシクラニリプロールの分解物が形成される可能性を示唆していたが、最大でシクラニリプロールの 3%に相当する濃度で残留物が検出されたトマトピューレを除き、加工試験においてこれら加水分解に関する発見は支持されなかった。加工試験は、過剰な投与濃度で実施された。通常の使用条件下では分解産物が検出されるとは予想されない。

加工農産品における残留物

リンゴ、桃、トマト、プラム、グレープ、茶を対象とした加工試験が行われた。2 種類の加工試験が行われた。1 つは、スパイク試料を用いた加工試験であり、もう 1 つは投与農薬の残留物を含む試料(インカード残留)を用いた加工試験である。スパイク試料は、加工係数を導出するために適切ではないと考えられた。インカード残留物を用いた加工試験から導出された加工係数の推定値と、作物残留試験の結果から推定された最大残留濃度と STMRs との組み合わせから提案された STMR-Ps と median-P 残留とを以下の表に示す。加工食品における MRLs は、生の農産品に対する MRL に比べ高い値であった場合のみ、提案されている。STMR-P の推定では、加工係数は親化合物であるシクラニリプロールと代謝物の NK-1375 に基づいている。MRL の導出と経口負荷量の計算に関して、加工係数は親化合物のみに基づいている (別の表)

総シクラニリプロールに基づく PF; STMR-P は長期と短期の経口暴露量の評価に使用され、経口リスク評価のための残留の定義に基づいている。

^a 干しブドウに対する PF は、何故濃度が低くなるかの適切な説明がないために、適切だと考えられなかった。

加工食品がピューレであることがはっきりしているヨーロッパの試験に由来する PFs を含む値である。容量を約 3 倍に濃縮するために、エバポレーションが用いられたため、ヨーロッパのピューレのデータはペーストに比率を合わせている。

Median-P 残留は総シクラニプロールに基づいており、経口負荷量の計算に使用される。

総シクラニプロールは、リンゴとグレープのウェットポメスとドライポメスと同様に、乾燥トマトとプルーンにおいて濃縮されることが示された。乾燥工程があるのにもかかわらず、干しぶドウでは濃縮が観察されなかった。このことの説明は提供されていない。化合物の分解は予想されず、プルーンの乾燥では予想される残留物の濃縮が起きていることから、JMPR は干しぶドウに対する最大残留濃度と STMR を推定しないと決定した。

JMPR は、プルーンに対する最大残留濃度を 0.8 mg/kg ($0.2 \text{ mg/kg} \times 3.7 = 0.74 \text{ mg/kg}$)と推定した。JMPR は、親化合物のみに基づく加工係数を使用し、乾燥トマトに対する最大残留濃度を 0.4 mg/kg ($0.1 \text{ mg/kg} \times 3.8 = 0.38 \text{ mg/kg}$)と推定した。

家畜経口負荷量

JMPR は、OECD Feed Table 2013 に掲載されている飼料(アメリカ/カナダ、ヨーロッパ、オーストラリア、日本)に基づき、家畜におけるシクラニプロールの経口負荷量を推定した。

最高値の残留と中央値(いくつかのバルク農産品)からの計算は、飼料における最大と最高の残留濃度の推定に適切であり、一方、飼料に対する中央値からの計算は、動物性農産品に対する STMR の推定に適切である。

いくつかの加工またフォレージ農産品は、Recommendations Table に含まれていない(最大残留濃度が必要でないため)。しかし、家畜負荷量の推定には使われた。下記の表は、それらの農産品を含んでいる。GAP に適合させることができなかつたため、アーモンドの殻 (AB0660)とダイズは、経口負荷量の計算に含まれていない。転作作物試験において、シクラニプロールの残留物は、小麦のわらとフォレージにおいて検出された。家畜負荷量の計算のために、これらの濃度は、穀粒作物グループ全体のわら/ヘイ(乾燥飼料農産品)とフォレージ(湿った飼料農産品)に対して幅広く外挿された。入力親化合物のみの摂取に基づいている。

^a 穀物のわら、ヘイ、そしてフォレージに対する濃度は、受領したデータそのものに基づいている。

^b トマトのドライポメスに対する STMR-P として 0.76 mg/kg を使用し、乾燥物含量として 80% を想定することは、経口負荷量計算において異なる計算結果にはつながらなかった。

肉牛、乳牛、ブロイラー、産卵家禽に対するシクラニプロロールの経口負荷量の計算結果を Annex 6 に示す。計算は OECD Feed Table 2013 におけるアメリカ/カナダ、ヨーロッパ、オーストラリア、日本の家畜飼料に従って行われた。

上記表の計算に基づけば、オーストラリアの飼料での濃度が、肉牛あるいは乳牛の負荷量の最大あるいは平均の最高値となり、通常、哺乳動物の肉と乳に対する最大残留濃度の推定値のために使用されるだろう。この摂取はケール(アブラナ科の葉菜)を介した摂取によりもたらされている。オーストラリアでの登録適用には、ケール(あるいはその他の葉菜類)に対する使用は含まれていない(評価のもとでは)。さらに、予想されるオーストラリアの果樹園での使用では、作物の転作はされない。オーストラリアにおける飼料の経口負荷量の計算には、唯一リンゴのポメスが含まれた。ヨーロッパでの使用が想定されないため(活性原体が取り下げられている)、ヨーロッパでの経口負荷量はゼロ摂取として設定された。どのような飼料に関しても、家禽類に対する経口負荷は推定されていない。残った経口負荷量を、下記の表に示す。

^a 肉牛あるいは乳牛の経口負荷量の最大値の最高値が、ほ乳類の肉と乳に対する最大残留濃度の推定にとって適している。

^b 肉牛あるいは乳牛の経口負荷量の平均値の最高値が、ほ乳類の乳に対する STMR の推定に適している。

^c 肉牛の経口負荷量の平均値の最高値が、ほ乳類の肉に対する STMR の推定に適している。

動物性農産品における残留

JMPR は、搾乳用牛の給餌試験の結果を受領した。この試験結果は、動物用飼料に含まれるシクラニプロロール残留物に由来し動物組織及び乳で起こりうる残留の情報を

提供していた。

15頭のフリージアン乳牛に対し、0、1.2、3.5、11.6 ppmの給餌濃度でゼラチンカプセルに入れられたシクラニプロールが日に2回、連続する28-31日間経口投与された。これは、実際の平均投与濃度の0、4.9、14、49 mg/個体/日に相当する(0、0.0075、0.021、0.075 mg/kg bw/日に当たる)。

LOQを超える濃度のシクラニプロール由来の残留物は、全乳サンプルでたまたま見つかっただけであった。投与と浄化期間を通じ、残留濃度は、全般的に、LOQ(<0.01 mg/kg)を下回っていた。21日目と28日目に採取されたどのサンプル、またスキムミルクからはLOQ(0.01 mg/kg)を超える濃度のシクラニプロール残留物が検出されていない。21日目と28日目に採取されたサンプルから調製されたクリームでは、投与濃度に応じた定量可能な残留物が検出されており、この残留物は親化合物のみであった。平均の残留濃度は、中間濃度のまた最高濃度の投与群で0.02 mg/kgと0.078 mg/kgであり、一方、最低濃度(1.2 ppm)の投与群での平均の残留濃度は0.011 mg/kgであった。

最低濃度1.2 ppmで投与した場合のシクラニプロールの濃度は、3頭のうち1頭から0.011 mg/kgのシクラニプロールが検出された腎臓を除き、検出不能(筋肉)若しくは、<0.01 mg/kgであった。最高濃度の11.6 ppmで投与した場合のシクラニプロールの濃度は、肝臓で最高となり(最大0.14 mg/kg)、これに脂肪(0.12 mg/kg)、腎臓(0.11 mg/kg)、そして筋肉(0.032 mg/kg)が続いた。全ての組織と乳から、NK-1375、NSY-27、YT-1284の残留物は検出されないか、検出されたとしてもその濃度はLOQ(0.01 mg/kg)未満であった。代謝物NSY-28は肝臓でのみ(11.6 ppm投与群)でのみ0.014-0.032 mg/kgの濃度で検出され、1頭の牛では肝臓と皮下脂肪において0.014 mg/kgで検出された。

浄化群の結果は、総シクラニプロール残留物は蓄積し、シクラニプロールの投与が中止された後にゆっくりと減衰することを示している。

産卵鶏の試験結果は提出されていない。

動物性農産品における最大残留濃度

ほ乳類

経口負荷量の計算結果は、肉牛と乳牛からの最高の(0.12 ppm)と平均の(0.066 ppm)経口摂取量が、給餌試験に用いられた最低の投与濃度(1.2 ppm)を下回ることを示した。全乳、筋肉、肝臓と脂肪で観察された平均のまた最高の残留濃度は、検出不可若しくはLOQ(0.01 mg/kg)であった。給餌試験で採用された1.2 ppmの投与濃度では、乳脂肪と腎臓において、いくつかの残留物が観察されている。そのため、これらの組織では外挿による最大残留濃度とSTMRの計算が検討された。組織と乳における残留物の最高と平均の濃度は、最大の経口負荷量(0.12 ppm)あるいは経口負荷量の中央値(0.066 ppm)を、乳牛の給餌試験において、適切な投与濃度(1.2 ppm シクラニプロール)から得られた組織と乳(脂肪)中の最高あるいは中央値となる濃度を用いて外挿することにより計算

された。

ND=検出不可

^a クリームでのみ残留物は検出された。スキムミルクでは残留物は検出されていない。初期値となる4%の脂肪含量に基づけば、ほ乳類の乳に対する STMR は、0.000024 mg/kg (0.04 x 0.0006 mg/kg)と推定された。

^b 組織に対する最高の残留濃度並びに乳に対する平均の残留濃度

^c 組織に対する平均の残留濃度並びに乳に対する平均の残留濃度

JMPR は、ほ乳類の乳、肉(脂肪に基づく)、肝臓、腎臓そして脂肪に対する最大残留濃度を 0.01 *mg/kg として推定した。シクラニプロールは脂溶性であるが、給餌試験でのクリーム中の残留が、1.2 ppm の投与量で最大で 0.015 mg/kg となった。このことは、乳脂肪に対する最大残留濃度が、同様に 0.01* mg/kg で十分であることを示している。JMPR は、ほ乳類の乳脂肪に対する STMR を 0.0006 mg/kg、肝臓、腎臓そして脂肪に対する STMR を 0.0008 mg/kg と推定する。ほ乳類の筋肉に対する STMR は 0 mg/kg に設定された。乳脂肪の初期値4%に基づけば、ほ乳類の乳に対する STMR は 0.000024 mg/kg (0.04 x 0.0006 mg/kg)と推定された。

勧告

作物残留試験の結果に基づき、JMPR は以下に掲載する残留物の濃度を、最大残留基準値の設定、また IEDI と IESTI の評価に相当であると結論した。

JMPR は以下をシクラニプロールの残留の定義として勧告する。

植物と動物：植物性並びに動物性農産品を対象とした規制のための残留の定義：シクラニプロール

植物性農産品に対する経口リスク評価のための残留の定義：シクラニプロール + 3-bromo-2-((2-bromo-4H-pyrazolo[1,5-d]pyrido[3,2-b]-[1,4]oxazin-4-ylidene)amino)-5-chloro-N-(1-cyclopropylethyl)benzamide (NK-1375)、シクラニプロール等量として。

NK-1375 をシクラニプロール等量として表すための分子量換算係数：1.064。

動物性農産品に対する経口リスク評価のための残留の定義：シクラニプロール

JMPR は残留物が脂溶性であると考えている。

na=家禽類に対する経口負荷量がないため、適用外。

経口摂取のみを対象とした勧告

経口負荷量を計算するための、飼料農産品に対する勧告

dw: 乾燥重量

[a]受領データに基づく

経口リスク評価

長期経口暴露

JMPR が確立した最新の ADI は 0-0.04 mg/kg bw である。シクラニプロールに対する国際的に推定された経口摂取量(IEDIs)は、最新の生並びに加工農産品について推定された STMRs と対応する食品農産品に対する消費データの組み合わせを用いて、17 GEMS/Food クラスタダイエットを対象に計算された。その結果は、2017 年報告書の Annex3 に示されている。

計算された IEDIs は最大 ADI (0.04 mg/kg)の 0-7%であった。

JMPR は、検討された最新の使用方法に由来するシクラニプロール残留物に対する長期の経口暴露は、公衆衛生上の懸念につながらないだろうと結論した。

短期経口暴露

JMPR は、シクラニプロールに対する急性参照容量の設定は必要ないと決定した。そのため、JMPR は、シクラニプロール残留物に対する短期の経口暴露は、公衆衛生上の懸念につながらないだろうと結論した。

参照