

農薬登録申請時に提出する資料について
(ドシエガイダンス)

制 定	平成26年	5月15日	26消安第	537号
一部改正	平成28年	10月31日	28消安第	3224号
一部改正	平成29年	3月31日	28消安第	5955号
一部改正	平成31年	2月26日	30消安第	5421号
一部改正	平成31年	3月29日	30消安第	6280号
一部改正	令和元年	7月5日	元消安第	851号
一部改正	令和2年	8月21日	2消安第	1792号
一部改正	令和3年	9月9日	3消安第	3073号

目次

	頁
1. 趣旨.....	1
2. ドシエの構成.....	1
3. ドシエの作成.....	1
4. 提出媒体及び言語.....	6
別添 1 試験成績一覧表の作成様式.....	8
別添 2 試験成績品質報告書の作成様式.....	10
別添 3 試験成績の概要及び考察の記載項目.....	18
別添 4 製剤の概要及び考察の記載例.....	33
別添 5 基本情報、物理的・化学的性状並びに適用情報の概要及び考察の記載例.....	80
別添 6 分析法の概要及び考察の記載例.....	84
別添 7 毒性の概要及び考察の記載例.....	89
別添 8 残留の概要及び考察の記載例.....	136
別添 9 環境動態の概要及び考察の記載例.....	162
別添 10 環境毒性の概要及び考察の記載例.....	182
別添 11 非公表情報の概要及び考察の記載例.....	195
別添 12 試験成績の概要及び考察の付録の記載例.....	204
別添 13 試験成績確認表の作成様式.....	206

農薬登録申請時に提出する資料について

1. 趣旨

農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号。以下「法」という。）第 3 条第 2 項（法第 34 条第 6 項において準用する場合を含む。）及び第 7 条第 1 項（法第 34 条第 6 項において準用する場合を含む。）並びに農薬取締法施行規則（昭和 26 年農林水産省令第 21 号。以下「規則」という。）第 2 条及び第 11 条第 3 項の規定に基づき農薬（天敵及び微生物を有効成分とするものを除く。以下同じ。）の登録を申請する者（以下「申請者」という。）が申請の際に提出すべき農薬の安全性その他の品質に関する試験成績を記載した書類及び農薬の見本に係る資料（以下「ドシエ」という。）については、「農薬の登録申請において提出すべき資料について」（平成 31 年 3 月 29 日付け 30 消安第 6278 号農林水産省消費・安全局長通知。以下「30 消安第 6278 号」という。）において示しているところである。

本ガイダンスは、農薬の登録申請の際に提出するドシエを作成する上で必要な事項として、その構成、様式、記載方法等を取りまとめており、薬効、薬害、毒性及び残留全般に関して評価が必要な新規有効成分を含む農薬の登録申請を対象とした標準的な構成、様式等を示すものである。

なお、本ガイダンスは、国際的な農薬の申請資料との調和のため、「農薬製剤及びその有効成分に係る試験成績提出に関する OECD ガイダンス（ドシエガイダンス）」（第 2 版、2005 年 5 月。以下「OECD ドシエガイダンス」という。）に示されている様式を基に日本における固有の要求項目の追加・修正を行っている。

2. ドシエの構成

ドシエを構成する資料は、以下のとおりである。

- (1) 試験成績及び資料
- (2) 試験成績一覧表
- (3) 試験成績品質報告書
- (4) 試験成績の概要及び考察
- (5) 試験成績確認表

3. ドシエの作成

ドシエを構成する各資料の作成に際して、要求される事項は、以下のとおりである。

- (1) 試験成績及び資料
 - 1) 30 消安第 6278 号の第 1 に掲げる試験成績及び資料は、農薬の製剤及び有効成分ごとに取りまとめる。ただし、製剤に関する試験成績又は資料であっても、有効成分の評価に用いる場合は、有効成分に取りまとめる。
 - 2) 製剤については、①基本情報及び物理的・化学的性状、②分析法、③薬効及び薬害、④毒性、⑤環境毒性の 5 つの分野ごとに取りまとめる。
 - 3) 有効成分については、①基本情報及び物理的・化学的性状、②分析法、③毒性、④残留、⑤環境動態、⑥環境毒性の 6 つの分野ごとに取りまとめる。

- 4) 試験成績及び資料の分野の分類については、別添3「試験成績の概要及び考察の収載項目」(以下単に「別添3」という。)に掲げる項目の分類に従い、別添3に掲げられている順に取りまとめる。

(2) 試験成績一覧表

- 1) 登録申請時に提出した全ての試験成績及び資料について、農薬の製剤及び有効成分ごとに試験成績一覧表(以下単に「一覧表」という。)を作成する。
- 2) 製剤については、①基本情報及び物理的・化学的性状、②分析法、③毒性、④環境毒性、⑤薬効・薬害の5つの分野ごとに作成する。
- 3) 有効成分については、①基本情報及び物理的・化学的性状、②分析法、③毒性、④残留、⑤環境動態、⑥環境毒性の6つの分野ごとに作成する。
- 4) 2つ以上の分野に関連する試験成績及び資料については、各分野の一覧表にそれぞれ記載する。
- 5) 試験成績及び資料の分野の分類については、別添3に掲げる項目の分類に従い、別添3に掲げられている順に記載する。
- 6) 一覧表には、各試験成績及び資料について、別添3における項目番号(同一項目に複数の試験成績を提出する場合は、各試験成績に枝番号を付す。)、報告書の著者、報告年、題名、試験施設、報告書番号、GLPに準拠しているか否か、報告書が公表されているか否か、報告書の提出者、再評価の場合は報告書が、初回提出か否かを記載する。(様式は別添1「試験成績一覧表の作成様式」に例示する。)

(3) 試験成績品質報告書

- 1) 30 消安第 6278 号の第 1 に掲げる試験成績について、同通知の第 2 の資料を提出すべき条件及び第 3 の試験方法に従って適正に実施されているかどうかを判断するため、農薬の製剤及び有効成分の試験成績ごとに試験成績品質報告書(以下単に「品質報告書」という。)を作成する。
- 2) 製剤については、①毒性、②環境毒性の2つの分野ごとに作成した品質報告書を取りまとめる。
- 3) 有効成分については、①毒性、②残留、③環境動態、④環境毒性の4つの分野ごとに作成した品質報告書を取りまとめる。
- 4) 試験成績の分野の分類については、別添3に掲げる項目の分類に従い、別添3に掲げられている順に取りまとめる。
- 5) 本項 3) のうち代謝物の毒性、作物残留、後作物残留、土壌残留、環境中予測濃度算定、種子残留濃度、蜂群への影響及び花粉・花蜜残留に関する試験成績については、品質報告書を作成する必要はない。
- 6) 30 消安第 6278 号に規定している試験方法で実施している場合、品質報告書には、以下の項目を記載する。(様式は、別添2「試験成績品質報告書の作成様式」の第1に例示する。)

1 データ要求

- 1.1 30 消安第 6278 号第 1 の試験項目の識別番号及び OECD 試験項目番号
- 1.2 試験の種類
- 2 項目番号（試験成績の概要及び考察における収載項目番号）
- 3 試験成績
 - 3.1 著者
 - 3.2 題名
 - 3.3 提出者
 - 3.4 公表の有無
 - 3.5 報告書番号
 - 3.6 作成日
- 4 試験施設
 - 4.1 名称及び住所
 - 4.2 試験番号
- 5 試験の実施（実験開始日と終了日）
- 6 被験物質
 - 6.1 基本情報（一般名（ISO 名）、製造ロット番号、純度）
 - 6.2 組成（含有する成分の種類及び含有濃度。以下同じ。）明細の参照番号
- 7 試験方法
 - 7.1 準拠した試験ガイドライン
 - 7.2 試験方法が複数存在する場合、実施した試験方法を選択した理由
 - 7.3 試験実施の際に試験方法からの逸脱があった場合、その理由と妥当性
 - 7.4 30 消安第 6278 号に規定している試験方法に改訂があり、申請の 6 か月前の時点（再評価にあつては資料提出期限の終期の 6 か月前。以下「申請 6 か月前」という。）において有効な試験方法ではない場合、申請 6 か月前における最新の試験方法との相違点が試験結果に与える影響に関する考察
- 8 GLP 準拠の有無 - 準拠していない試験にあつては、その妥当性
- 7) 30 消安第 6278 号に規定している試験方法以外の方法で実施している試験成績（例えば、同通知発出以前に実施された試験成績等）の場合、品質報告書には、試験の実施、被験物質、試験方法及び GLP に関するより詳細な情報並びに試験系、データ解析及び参考文献に関する情報を項目として 6)に掲げる項目に追加し、具体的には以下の項目を記載する。該当のない項目がある場合、その理由を記載する。（様式は、別添 2「試験成績品質報告書の作成様式」の第 2 に例示する。）
 - 1 データ要求
 - 1.1 30 消安第 6278 号第 1 の試験項目の識別番号及び OECD 試験項目番号
 - 1.2 試験の種類
 - 2 項目番号（試験成績の概要及び考察における収載項目番号）
 - 3 試験成績
 - 3.1 著者

- 3.2 題名
- 3.3 提出者
- 3.4 公表の有無
- 3.5 報告書番号
- 3.6 作成日
- 4 試験施設
 - 4.1 名称及び住所
 - 4.2 試験番号
- 5 試験の実施
 - 5.1 実験開始日と終了日
 - 5.2 試験の目的
- 6 被験物質
 - 6.1 基本情報（一般名（ISO 名）、製造ロット番号、純度）
 - 6.2 組成明細の参照番号
 - 6.3 被験物質の保存安定性
 - 6.4 被験物質の投与媒体中における保存安定性
 - 6.5 被験物質の投与媒体中における均一性
 - 6.6 6.3 から 6.5 のデータが入手できない場合、その妥当性
 - 6.7 被験物質の物理的性状
 - 6.8 投与媒体の詳細な組成
- 7 試験方法
 - 7.1 試験方法の由来
 - 7.2 実施した試験方法の妥当性と 30 消安第 6278 号に規定している試験方法との比較
 - 7.3 試験方法の写し
 - 7.4 試験方法が複数存在する場合、実際に実施した試験方法を選択した理由
 - 7.5 試験実施の際に試験方法からの逸脱があった場合、その理由と妥当性
- 8 GLP
 - 8.1 試験実施機関の GLP 適合性確認の有無
 - 8.2 8.1 の GLP 適合性確認を行った機関
 - 8.3 GLP 準拠の有無
 - 8.4 準拠していない試験にあっては、その妥当性
- 9 試験系の詳細
- 10 データ解析に用いた統計手法及びその妥当性
- 11 参考文献
 - 11.1 引用した参考文献の目録（公表されている文献に限る。）
 - 11.2 引用した参考文献の写し（公表されている文献に限る。）
 - 11.3 非公表データ（試験生物の系統管理データ等）の概要

(4) 試験成績の概要及び考察

- 1) 別添 3 に従って、農薬の製剤及び有効成分ごとに試験成績の概要及び考察を作成する。
- 2) 試験成績の概要及び考察は、提出された試験成績、資料その他の情報によって裏付けられていなければならない。
- 3) 特定の試験成績が提出されていない場合、その妥当性について記載する。
- 4) 30 消安第 6278 号に規定している試験方法以外の方法を用いた場合又は当該試験方法からの逸脱があった場合は、その妥当性について記載する。なお、30 消安第 6278 号に規定している試験方法に改訂があり、申請 6 か月前において有効な試験方法ではない場合、申請 6 か月前における最新の試験ガイドラインとの相違点が試験結果に与える影響に関する考察を記載する。
- 5) 各試験成績の概要には以下の項目を含める。
 - ① 試験成績の参照番号及び参照情報（著者、報告年、題名、報告書番号）
 - ② 準拠した試験ガイドライン
 - ③ GLP に関する情報
 - ④ 試験方法
 - ⑤ 試験結果及び考察
 - ⑥ 結論
- 6) 物理的・化学的性状、作物残留、薬効及び薬害は、表形式で取りまとめる。
- 7) 有効成分については、毒性、残留、環境動態及び環境毒性の 4 つの分野に総合考察を記載する。この際、各試験成績の結果を考慮した上で、結論に至った合理性及び根拠データを示す。
- 8) 基本情報及び分析法に取りまとめる項目のうち、有効成分（農薬原体）の製造及び組成に関する項目、製剤の製造方法及び組成に関する項目の詳細情報等非公表とすることが妥当と考えるものについては、別冊に取りまとめて、非公表情報であることを明記する。
- 9) 非公表情報として取りまとめた項目については、各項目の情報を非公表とする理由を付した一覧表を作成して、別冊に添付する。
- 10) その他、試験成績の概要及び考察中に非公表とする必要がある事項（動物試験施設名等）がある場合には、その旨を記載した書面を別冊に添付する。
- 11) 試験成績の概要及び考察の記載例は、下記のとおり分野ごとに別添 4～12 に例示する。
 - 別添 4：製剤の概要及び考察の記載例
 - 別添 5：基本情報、物理的・化学的性状並びに適用情報の概要及び考察の記載例
 - 別添 6：分析法の概要及び考察の記載例
 - 別添 7：毒性の概要及び考察の記載例
 - 別添 8：残留の概要及び考察の記載例
 - 別添 9：環境動態の概要及び考察の記載例
 - 別添 10：環境毒性の概要及び考察の記載例
 - 別添 11：非公表情報の概要及び考察の記載例
 - 別添 12：試験成績の概要及び考察の付録の記載例

(5) 試験成績確認表

30 消安第 6278 号において登録申請時に提出を求めている試験成績及び資料について、必要書類の添付を確認した表を作成する。(様式は、別添 13「試験成績確認表の作成様式」に示す。)

4. 提出媒体及び言語

- (1) 2. の (1) の試験成績及び資料は、電磁的記録（電子的方式、磁気的方式その他の知覚によっては認識することができない方式で作られる記録をいう。以下同じ。）により提出する。
- (2) 2. の (2) から (5) までの資料は、書面及び電磁的記録により提出する。
- (3) 2. の (1) の試験成績及び資料は、英語で記載されているものを提出することができる。
- (4) 2. の (4) の試験成績の概要及び考察（30 消安第 6278 号第 1 の 5 (1) 及び (2)、6 (1) 並びに 7 (1) を除く。）は、英語で記載されているものを提出することができる。

附則（平成 28 年 10 月 31 日）

1. この通知による改正後の規定は、平成 29 年 4 月 1 日（以下「適用日」という。）以降に行う農薬の登録申請の際に提出する資料について適用する。
2. 前項の規定にかかわらず、「農薬の登録申請に係る試験成績について（平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知）の一部改正について」（平成 28 年 10 月 31 日付け 28 消安第 3220 号農林水産省消費・安全局長通知。以下「改正通知」という。）附則第 2 項の規定を適用する場合にあっては、適用日前に行われる農薬の登録申請の際に提出される資料について、この通知による改正後の規定を適用することとする。
3. 第 1 項の規定にかかわらず、改正通知附則第 7 項の規定を適用する場合にあっては、なお従前の例によることとする。

附則（平成 29 年 3 月 31 日）

1. この通知による改正後の規定は、平成 29 年 4 月 1 日以降の農薬の登録申請について適用する。

附則（平成 31 年 3 月 29 日）

1. この通知による改正後の規定は、平成 31 年 4 月 1 日以降に開始する試験の試験成績について適用する。
2. 前項の規定にかかわらず、この通知による改正後の別添 3「1.製剤の評価に用いる試験成績の概要及び考察の収載項目」の 5.1 又は 5.2 の規定は、2020 年 4 月 1 日以後に開始する薬効又は薬害に関する試験の試験成績に適用し、2020 年 3 月 31 日以前に開始する当該試験の試験成績については、なお従前の例による。ただし、2020 年 3 月 31 日以前に開始する試験の試

験成績について、当該規定の適用を妨げない。

附則（令和元年 7 月 5 日）

この通知による改正後の規定は、令和 2 年 4 月 1 日以降の農薬の登録申請について適用する。ただし、「農薬の登録申請において提出すべき資料についての一部改正について」（令和元年 6 月 28 日付け消安第 910 号農林水産省消費・安全局長通知）附則 2 から 6 までの規定に基づき同通知による改正前の「農薬の登録申請において提出すべき資料について」（平成 31 年 3 月 29 日付け 30 消安第 6278 号農林水産省消費・安全局長通知）により試験成績等を提出する場合における当該試験成績に係るこの通知の適用については、なお従前の例による。

附則（令和 2 年 8 月 21 日）

1. 本通知による改正後の規定は、令和 2 年 10 月 1 日以降に行われる農薬の登録申請について適用する。

附則（令和 3 年 9 月 9 日）

1. 本通知による改正後の規定は、令和 3 年 10 月 1 日以降に行われる農薬の登録申請について適用する。

別添1 試験成績一覧表の作成様式

項目番号	著者	報告年*	題名、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者	初回提出の有無**
5.1	Xxxxx X	2006	¹⁴ C-XXX 1111: Absorption, distribution, metabolism and excretion in male and female rats. Organics Inc. Report No: 20575 GLP、未公表	〇〇 (株)	
5.2.1	Xxxxx X	2001	XXX 1111 / Study for acute oral toxicity in rats – up – and – down procedure. Organics Inc. Report No: 19852 GLP、未公表	〇〇 (株)	
5.2.2	Xxxxx X	2001	XXX 1111 / Acute dermal study in rats. Organics Inc. Report No: 19854 GLP、未公表	〇〇 (株)	
5.2.3	Xxxxx X	2002	XXX 1111 / Study of the acute inhalation toxicity to rats using OECD guideline No. 403. Organics Inc. Report No: 15612 GLP、未公表	〇〇 (株)	
5.2.4/01	Xxxxx X	2002	XXX 1111 / Intracutaneous sensitisation test on guinea pigs (Draize-test). Organics Inc. Report No: 15622 GLP、未公表	〇〇 (株)	
5.2.4/02	Xxxxx X	2004	XXX 1111のmaximization法による皮膚感作性試験 〇〇(株) 〇〇研究所 報告書番号040105 GLP、未公表	〇〇 (株)	
5.3.1/01	Xxxxx X	2003a	XXX 1111 / Subchronic oral toxicity study on rats. Organics Inc. Report No: 9039 GLP、未公表	〇〇 (株)	
5.3.1/02	Xxxxx X	2003b	XXX 1111 / Subchronic toxicity study on mice (three-month feeding experiment). Organics Inc. Report No: 9040 GLP、未公表	〇〇 (株)	
5.3.2	Xxxxx X	2004	XXX 1111 / 90-day dietary study in dogs. Organics Inc. Report No: 9065 GLP、未公表	〇〇 (株)	
5.3.4	Xxxxx X	2005	One month dermal study with XXX 1111 in CD rats. Organics Inc. Report No: 9115 GLP、未公表	〇〇 (株)	
5.4.1	Xxxxx X	2001	XXX 1111農薬原体の細菌を用いた復帰突然変異試験 〇〇(株) 〇〇研究所 報告書番号010012 GLP、未公表	〇〇 (株)	

* : 同じ報告年に同じ著者の試験成績が複数ある場合は、報告年の後にa、b、c等を付し区別する。

** : 再評価の場合は、初回提出の有無の項を追加し、初めて報告書を提出する場合は〇を記載する。

別添1 試験成績一覧表の様式

項目番号	著者	報告年	題名、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者	初回提出の有無**
5.4.2	Xxxxx X	2002	XXX 1111農薬原体のヒトリンパ球細胞を用いた <i>in vitro</i> 染色体異常試験 〇〇（株）〇〇研究所 報告書番号020024 GLP、未公表	〇〇 （株）	
5.4.3	Xxxxx X	2002	XXX 1111農薬原体のマウスを用いた小核試験 〇〇（株）〇〇研究所 報告書番号020025 GLP、未公表	〇〇 （株）	
5.5.1 5.5.2	Xxxxx X	2006	XXX 1111 / Combined chronic toxicity/oncogenicity study – 2-year feeding study in rats. Organics Inc. Report No: 9172 GLP、未公表	〇〇 （株）	
5.5.3	Xxxxx X	2006	XXX 1111 / Oncogenicity study – 18-month feeding study in mice. Organics Inc. Report No: 9173 GLP、未公表	〇〇 （株）	
5.6.1	Xxxxx X	2006	XXX 1111 : ラットにおける繁殖毒性試験 （社）〇〇研究所 報告書番号T06-0011 GLP、未公表	〇〇 （株）	
5.6.2	Xxxxx X	2005	XXX 1111 : ラットにおける発生毒性試験 （社）〇〇研究所 報告書番号T05-0045 GLP、未公表	〇〇 （株）	
5.6.3	Xxxxx X	2005	XXX 1111 : ウサギにおける発生毒性試験 （社）〇〇研究所 報告書番号T05-0046 GLP、未公表	〇〇 （株）	
5.7.1	Xxxxx X	2002	XXX 1111 / Acute neurotoxicity studies in rats. Organics Inc. Report No: 19953 GLP、未公表	〇〇 （株）	
5.7.2	Xxxxx X	2002	XXX 1111 / Neurotoxicity studies on hens. Organics Inc. Report No: 8753 GLP、未公表	〇〇 （株）	
5.8/01	Xxxxx X	2007	代謝物xxxのラット急性毒性試験（固定用量法） 〇〇（株）〇〇研究所 報告書番号070050 GLP、未公表	〇〇 （株）	
5.8/02	Xxxxx X	2007	代謝物xxxの細菌を用いた復帰突然変異試験 〇〇（株）〇〇研究所 報告書番号070060 GLP、未公表	〇〇 （株）	○
5.9	Xxxxx X	2006	XXX 1111の解毒方法又は救命処置方法に関する試験 〇〇（株）〇〇研究所 報告書番号060120 未公表	〇〇 （株）	

別添2 試験成績品質報告書の作成様式

第1 30 消安第 6278 号に規定されている試験方法に従って実施された試験成績に用いる様式

例1

1. データ要求	30消安第6278号第1の5の(2)の①イ (OECD IIA 5.2.2) 急性経皮毒性
2. 項目番号	5.2.2
3. 試験成績*	X. Xxxxx XXXX－Study of acute dermal toxicity in the rat. ○○株式会社 未公表、R eport No.20417、2007年7月5日
4. 試験施設*	Organics Inc, Institute of Toxicology, Castlebar, Ireland, Report 10564
5. 実験期間	2006年10月28日-2006年12月4日
6. 被験物質	一般名：XXXX、ロット番号：17002/90、純度：93.6 % 明細書番号4 (非公表資料)
7. 試験方法	OECD 402 (1987) 逸脱－試験開始時の雄の体重が305 g-320 gであった。 逸脱の程度はわずかであり、最高用量(2,000 mg/kg)においても毒性症状が認められていないことから、試験への影響はなかったと考える。 OECD402 (2017**) との相違点は であり、との理由から、それら相違点により得られた試験結果の妥当性が損なわれることはない。
8. GLP	準拠

*：試験成績の著者及び題名、試験施設の名称及び住所については、試験成績に用いられている言語で記載する。

**：申請時の最新のOECDテストガイドラインの改訂年を記載する。以下の例2及び例3において同じ。

例2

1. データ要求	30消安第6278号第1の5の(2)の①オ (OECD IIA 5.3.2) ラット90日間反復経口投与毒性
2. 項目番号	5.3.1
3. 試験成績	X. Xxxxx, X. Xxxxx XXXX－Subchronic toxicity study in wistar rats (thirteen-week administration in the diet with a four-week recovery period). ○○株式会社 未公表、Report No. 21627、2008年8月18日
4. 試験施設	Organics Inc, Institute of Toxicology, Castlebar, Ireland, Report 11,204
5. 実験期間	2007年10月10日-2008年2月4日
6. 被験物質	一般名：XXXX、ロット番号：17002/90、純度：93.6 % 明細書番号4 (非公表資料)

別添2 試験成績品質報告書の作成様式（第1）

7. 試験方法	OECD 408（1998） 逸脱—停電による空調停止のため、室温が約6時間25℃を超えた。 室温の超過時間はわずかであり、試験への影響はなかったと考える。 OECD408（2018）との相違点は.....であり、との理由から、それら相違点により得られた試験結果の妥当性が損なわれることはない。
8. GLP	準拠

例3

1. データ要求	30消安第6278号第1の5の(2)の①オ（OECD IIA 5.3.3） イヌ90日間反復経口投与毒性
2. 項目番号	5.3.2
3. 試験成績	X. Xxxxx, X. Xxxxx XXXX：13- Week subchronic feeding study in beagle dogs. 〇〇株式会社 未公表、Report No. MR7442、2008年12月7日
4. 試験施設	Organics Inc, Institute of Toxicology, Castlebar, Ireland, Report 13,256
5. 実験期間	2007年11月5日- 2008年2月6日
6. 被験物質	一般名：XXXX、ロット番号：17002/90、純度：93.5%-94.9% 明細書番号4（非公表資料）
7. 試験方法	OECD 409（1998） 逸脱—なし OECD409（1998）との相違点はなく要求を満たしている。
8. GLP	準拠

例4

1. データ要求	30消安第6278号第1の9の（1）の①アH）（OECD IIA 8.4） 藻類・シアノバクテリア生長阻害
2. 項目番号	8.2.3
3. 試験成績	X. Xxxxx XXXX農薬原体の藻類生長阻害試験 〇〇株式会社 未公表、XX-0612、2007年12月7日
4. 試験施設	〇〇株式会社〇〇研究所 〇〇県〇〇市 XX-0612
5. 実験期間	2006年11月5日- 2007年2月6日
6. 被験物質	一般名：XXXX、ロット番号：xx1002、純度：94.9%
7. 試験方法	OECD 201 逸脱—各繰返しごとの試験期間中の平均生長速度の変動係数が10%であった。 試験最高濃度100 mg/Lにおいて生長阻害が認められていないため、試験への影響はなかったと考える。
8. GLP	準拠

第2 30 消安第 6278 号に規定されている試験方法に従っていない試験成績に用いる様式

例 1

1 データ要求

1.1 識別番号 : 30 消安第 6278 号第 1 の 5 の(2)の①イ (OECD IIA 5.2.2)

1.2 試験の種類 : 急性経皮毒性

2 項目番号 : 5.2.2

3 試験成績

注: 本報告書にはいくつか異なる投与経路による試験が含まれている。各試験は、試験成績の概要及び考察の関連する以下の項目にそれぞれ収載している。- 5.2.1 経口毒性、5.2.2 経皮毒性、5.2.3 吸入毒性、5.2.4 皮膚刺激性、5.2.5 眼刺激性

3.1 著者 : 報告書 : X.Xxxxxxx, X.Xxxxxxxx

概要書 : X.Xxxxxxxxxxx

3.2 題名 : XXX 1111 – Acute Toxicity Studies

3.3 提出者 : xxxxxxxx

3.4 公表 : なし

3.5 報告書番号 : xxxxx ファイル No.: 0000

3.6 作成日 : 1980 年 1 月 7 日

4 試験施設

4.1 名称及び住所 : Xxxxxxxx, Xxxxxxxxxxxxxx, Xxxxxxxxxxxxxx, Xxxxxxxx

4.2 試験番号 : xxxxx

5 試験の実施

5.1 実験期間 : 1979 年 2 月-1979 年 8 月

5.2 目的 : ラットを用いた急性経皮毒性の調査

6 被験物質

6.1 基本情報 : XXX 1111、農薬原体、純度 : 97.5 %、ロット番号 : xxx

6.2 組成明細 : 明細書番号 5 (非公表資料)

6.3 保存安定性 : 該当なし (単回投与のみ)

6.4 媒体中の安定性 : 該当なし (無希釈で使用)

6.5 媒体中の均一性 : 該当なし (無希釈で使用)

6.6 妥当性 : 該当なし (無希釈で使用)

6.7 物理的形状 : 油状、結晶状の粘着性固体

6.8 投与媒体の詳細 : 該当なし (無希釈で使用)

7 試験方法

7.1 由来 : X.Xxxxx (1969)の方法に基づく社内試験法による。試験実施当時、特定の試験方法は規定されていなかった。試験方法の詳細は後述参照。

- 7.2 妥当性 : 試験は、当時米国環境保護庁 (USEPA) で用いられていた試験方法 (Proposed Guidelines for Registering Pesticides in the US, Federal Register, Vol 43, No. 163, August 22, 1978)に従い実施した。OECD 402 (2017*)との相違点は.....であり、.....との理由から、それら相違点により得られた試験結果の妥当性が損なわれることはない。
- * : 申請時の最新のOECD テストガイドラインの改訂年を記載する。
- 7.3 写し : 試験報告書内に記載
- 7.4 選択肢 : 該当なし
- 7.5 逸脱 : 詳細は後述
- 8 GLP
- 8.1 GLP 機関 : 該当なし
- 8.2 GLP 認証機関 : 該当なし
- 8.3 GLP : 非準拠
- 8.4 妥当性 : 試験実施当時、GLP は適用されていなかった。
- 9 試験系 : 生物種 : ウィスターラット(TNO/W 74)
入手源 : Winkelmann, Borchon, Germany
生物数 : 雄 10、雌 15 (5/10 per group)
用量 : 2500 mg/kg 体重及び 5000 mg/kg 体重
投与 : 24 時間経皮投与—その後ぬるま湯及び石鹼により除去
症状観察 : 被験物質除去後、すべての動物を 14 日間観察
観察日 : 0 日-14 日、体重測定 : 0 日、7 日、14 日
- 10 統計処理 : 該当なし
- 11 参考文献
- 11.1 目録 : X. Xxxxx, 1969
- 11.2 写し : 試験報告書に添付
- 11.3 非公表データ : 非公表データは引用していない

例 2

- 1 データ要求
- 1.1 識別番号 : 30 消安第 6278 号第 1 の 5 の(2)の①オ (OECD IIA 5.3.2)
- 1.2 試験の種類 : 90 日間反復経口投与毒性
- 2 項目番号 : 5.3.1
- 3 試験成績
- 3.1 著者 : 報告書 : X.Xxxxxxx, X.Xxxxxxxx
追加試験 : X.Xxxxxxxx

- 概要書 : X.XXXXXXXXXXX
- 3.2 題名 : XXX 1111 sub-chronic toxicity study on rats (three-month feeding experiment), and histopathological addendum
- 3.3 提出者 : xxx
- 3.4 公表 : なし
- 3.5 報告書番号 : xxxxxxxx ファイル No.0000 (報告書)、0000 (追加試験成績)
- 3.6 作成日 : 1980 年 6 月 4 日 (試験成績)、1981 年 1 月 29 日 (追加試験成績)
- 4 試験施設
- 4.1 名称及び住所 : XXXXXXXXXXXXX,XXXXXXXXXXXXXXXX,XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX,XXXXXXXXXX
- 4.2 試験番号 : xxxxxx
- 5 試験の実施
- 5.1 実験期間 : 1979 年 11 月-1980 年 2 月
- 5.2 目的 : 表題の通り
- 6 被験物質
- 6.1 基本情報 : XXX 1111、農薬原体、純度 : 97.5 %、ロット番号 : xxx
- 6.2 組成明細 : 明細書番号 (非公表資料)
- 6.3 保存安定性 : 試験の開始時と終了時に分析した結果、安定であった。
- 6.4 媒体中の安定性 : 試験開始時及び試験期間中に 2 度、餌中の濃度分析を行った結果、安定であった。
- 6.5 媒体中の均一性 : 濃度チェックにより確認 : 複数サンプルを分析・比較した。
- 6.6 妥当性 : 該当なし
- 6.7 物理的形状 : 粉末状
- 6.8 投与媒体の詳細 : Wessalon S (シリカ、CAS 7631-86-9) と 50 %混和後、Altromin®飼料に混合した。
- 7 試験方法
- 7.1 由来 : 社内試験法を用いた。試験方法の詳細は以下の 9 項を参照。
- 7.2 妥当性 : 試験実施当時、特定の試験方法は規定されていなかった。大部分は、当時米国環境保護庁 (USEPA) で用いられていた試験方法 (Proposed Guidelines for Registering Pesticides in the US Federal Register, Vol. 43, No. 163, August 22, 1978) に従った。OECD 408 (2018*) の相違点は、脳の重量を測定しておらず、また、皮膚及び上皮小体の組織学的検査を行っていない。これら逸脱は、……………との理由から、試験の妥当性を制限したり損なったりするものではない。本試験は正確な NOAEL の設定及びあらゆる毒性学的な影響を解明できるよう設計されたものである。
- * : 申請時の最新の OECD テストガイドラインの改訂年を記載する。
- 7.3 写し : 試験方法は試験報告書内に記載されている。また、試験方法の詳細については 9 も参照。
- 7.4 選択肢 : 該当なし

- 7.5 逸脱 : 該当なし
- 8 GLP
- 8.1 GLP 機関 : 該当なし
- 8.2 GLP 認証機関 : 該当なし
- 8.3 GLP : 非準拠
- 8.4 妥当性 : 試験実施当時、GLP は適用されていなかった。
- 9 試験系 : 生物種 : ウィスターラット (TNO W. 74)
入手源 : Winkelmann, Borchon, Germany
生物数 : 雄 120、雌 120 (投与群 1 群あたり 30 匹とし、各群には 5 匹からなる 2 つのサテライト群を含めた。投与後 7 日及び 28 日における酵素誘導の検査をした。)
用量 : 0、50、100、500 ppm
1 日体重あたり換算
雄 : 3.24、8.39、28.52 mg/kg 体重/日
雌 : 3.70、9.83、32.97 mg/kg 体重/日
投与 : 混餌投与
試験期間 : 3 か月
一般状態 : 毎日生死及び一般状態を観察
摂餌量 : 毎週測定
体重 : 毎週測定
血液検査 : RBC、WBC、Hb、MCV、MCH、MCHC、PLT、Ht、白血球型別百分率、APTT (投与開始 1 か月後、3 か月後 : 1 群あたり雌雄各 5 匹)
生化学検査 : ALP、AST、ALT、クレアチニン、尿素、血糖、コレステロール、Bil、TP (投与開始 1 か月後、3 か月後)、グルタミンデヒドロゲナーゼ (試験終了時のみ ; 1 群あたり雌雄各 5 匹)
酵素誘導 : N-デメチラーゼ活性、O-デメチラーゼ活性、シトクローム P450 含量 (投与後 7 日、28 日、3 か月 ; 1 群あたり雌雄各 5 例)
尿検査 : 糖、潜血、TP、pH、ケトン体、Bil、沈渣 (投与開始 1 か月後、3 か月後 ; 1 群あたり雌雄各 5 匹)
肉眼的病理検査 : 試験中に死亡した全ラット及び全生存ラット (ジエチルエーテルによる麻酔下で放血致死)
臓器重量 : 甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣 (試験終了時 ; 全動物)
病理組織学検査 : 心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、膵臓、下垂体、甲状腺、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、卵巣、子宮、唾液

腺、食道、胃、腸(4部位)、リンパ節、胸腺、膀胱、脳、
眼球、大動脈、気管、骨格筋、大腿骨、骨髄
対照群の雄19匹、雌20匹及び最高投与群の雄20匹、雌20
匹に対し実施
肝臓については、30ppm群の雄15匹、雌15匹及び100ppm
群の雄15匹、雌14匹に対しても実施

- 10 統計処理 : 処理群から得られた数値は、Wilcoxon-Mann-Whitney U-testにより有意水準 $\alpha=5\%$ 及び $\alpha=1\%$ により対照群と比較
- 11 参考文献 : 文献は引用していない

例3

- 1 データ要求
- 1.1 識別番号 : 30 消安第 6278 号第 1 の 6 の(1) (OECD IIA 6.2.1)
- 1.2 試験の種類 : 植物代謝
- 2 項目番号 : 6.2.1
- 3 試験成績
- 3.1 著者 : 報告書 : X.X. XXXXXXXX, X.X. XXXXX
概要 : X. xxxxxxxxxx
- 3.2 題名 : Metabolism of XXX 1111 in potatoes
- 3.3 提出者 : xxxxxxx
- 3.4 公表 : なし
- 3.5 報告書番号 : xxxxxxx ファイル No. : 123456
- 3.6 作成日 : 1983 年 11 月 22 日作成、1986 年 12 月 1 日改訂
- 4 試験施設
- 4.1 名称及び住所 : XXXXXXX XXXXXXXXXXX XXXXX, XXXXXXX, XXXX
- 4.2 試験番号 : なし
- 5 試験の実施
- 5.1 実験期間 : 1982 年 9 月-1983 年 4 月
- 5.2 目的 : 成熟ばれいしょの植物体中における XXX 1111 の代謝を明らかにすること
XXX 1111 の特徴的部位であるフルオロフェノキシベンジル部位のみ調査を実施
- 6 被験物質
- 6.1 被験物質 : XXX 1111、純度 99.8 %、ロット番号 xxxx
ラベル : phenyl-UL-¹⁴C
- 6.2 仕様 : 放射化学的純度 : 99 %、23.65 mCi/mmol
化合物は、4 種類の立体・鏡像異性体の混合物で、cis/trans 比が 00/00

であり、cis/trans 比が 00/00 である工業品と同等

- 6.3 保存安定性 : 該当なし
- 6.4 媒体中の安定性 : 該当なし
- 6.5 媒体中の均一性 : 該当なし
- 6.6 妥当性 : 該当なし
- 6.7 物理的性状 : 乳化状
- 6.8 溶媒/溶剤 : 200 EC キシレン担体
- 7 試験方法
- 7.1 試験方法 : 社内試験法。試験実施当時、ガイドラインはなかった
- 7.2 妥当性 : 本試験方法は欧州の数か国の当局及び米国環境保護庁 (USEPA) との協議を基に作成した。試験の主要な部分については OECD 501 と同様である。
- 7.3 試験方法の写し : 試験方法については報告書中に記載
- 7.4 試験方法の選択 : 該当なし
- 7.5 逸脱 : 該当なし
- 8 GLP
- 8.1 試験機関の認証 : 該当なし
- 8.2 認証当局 : 該当なし
- 8.3 GLP : 非準拠
- 8.4 妥当性 : 試験実施当時、GLP は要求されていなかった。
- 9 試験系 : 植物種 : ばれいしょ種イモ (*Solanum tuberosum*)
試験条件 : 温室
処理時期 : 植え付け 60 日後 (開花開始期)
使用量 : 40 g ai/40 L/ha (200 EC キシレン担体 0.1 mL 中の^[14C] XXX 1111 20.1 mg を水 19 mL に溶解した。)
換算量 : 約 100 g ai/100 L/ha
試料採取 : 処理後 0 日、42 日、52 日、80 日及び 98 日
分析法 : xxxx による抽出、濾過、xxxx への液-液分配、フロリジルカラム、シリカゲルプレートによる TLC 及び標準品とのクロマト
プレート上の放射活性部位 : オートラジオグラフィー
非放射性標準品 : UV 下における蛍光クエンチング
放射活性 : 液体シンチレーション
- 10 統計処理 : 該当なし
- 11 参考文献 : 文献は引用していない

別添3 試験成績の概要及び考察の収載項目

I. 製剤の評価に用いる試験成績の概要及び考察の収載項目

項目番号	項目名	各項目の要求根拠	(参考) OECD 試験項目番号
1.	基本情報		
1.1	申請者	法第3条第2項第1号 (法第34条第6項において準用する場合を含む。以下同じ。)	III A 1.1
1.2	製造者	法第3条第2項第1号及び第8号	III A 1.2
1.3	名称及びコード番号		
1.3.1	名称	法第3条第2項第2号 (法第34条第6項において準用する場合を含む。以下同じ。)	III A 1.3
1.3.2	コード番号	26 消安第 537 号農林水産省消費・安全局農産安全管理課長通知 (以下「本通知」という。) 3.の (4)	III A 1.3
1.4	組成	法第3条第2項第2号 規則第2条第1項第1号 30 消安第 6278 号 第1の1の(2)及び11	III A 1.4.1
1.5	製造方法	法第3条第2項第9号 (法第34条第6項において準用する場合を含む。以下同じ。) 30 消安第 6278 号 第1の1の(2)	III A 1.4.5.1
1.6	剤型	法第3条第2項第2号	III A 1.5
1.7	分類及びラベル表示		
2.	物理的・化学的性状		
2.1	物理的・化学的性状	法第3条第2項第2号 規則第2条第1項第2号及び第11号 30 消安第 6278 号 第1の2の(2)の①～⑨及び⑩	III A 2.1-2.6 III A 2.8

項目番号	項目名	各項目の要求根拠	(参考) OECD 試験項目番号
2.2	経時安定性	30 消安第 6278 号 第 1 の 2 の(2)の⑩	III A 2.7
3.	適用に関する情報		
3.1	適用病害虫の範囲及び使用方法	法第 3 条第 2 項第 3 号 (法第 34 条第 6 項において準用する 場合を含む。以下同じ。)	III A 3.3-3.7
3.2	使用上の注意事項	法第 3 条第 2 項第 7 号 (法第 34 条第 6 項において準用する 場合を含む。以下同じ。)	III A 3.9
4.	分析法		
4.1	製剤	規則第 2 条第 1 項第 10 号及び第 2 項 30 消安第 6278 号 第 1 の 10 の(2)	III A 5.2.1 III A 5.2.2 III A 5.2.4
5.	薬効及び薬害		
5.1	薬効	規則第 2 条第 1 項第 3 号 30 消安第 6278 号 第 1 の 3 の (1)	III A 6.1
5.2	薬害	規則第 2 条第 1 項第 4 号 30 消安第 6278 号 第 1 の 4 の (1)	III A 6.2.1
5.3	茶の残臭	規則第 2 条第 1 項第 4 号 30 消安第 6278 号 第 1 の 4 の (2)	
5.4	たばこの喫味	規則第 2 条第 1 項第 4 号 30 消安第 6278 号 第 1 の 4 の (3)	
6.	毒性		
6.1	急性経口毒性	規則第 2 条第 1 項第 5 号ロ 30 消安第 6278 号 第 1 の 5 の (2) の②ア	III A 7.1.1
6.2	急性経皮毒性	規則第 2 条第 1 項第 5 号ロ 30 消安第 6278 号 第 1 の 5 の (2) の②イ	III A 7.1.2
6.3	急性吸入毒性	規則第 2 条第 1 項第 5 号ロ 30 消安第 6278 号 第 1 の 5 の (2) の②ウ	III A 7.1.3
6.4	皮膚刺激性	規則第 2 条第 1 項第 5 号ロ 30 消安第 6278 号 第 1 の 5 の (2) の②エ	III A 7.1.4

別添3 試験成績の概要及び考察の収載項目 (I. 製剤)

項目番号	項目名	各項目の要求根拠	(参考) OECD 試験項目番号
6.5	眼刺激性	規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第6278号 第1の5の(2)の②オ	III A 7.1.5
6.6	皮膚感作性	規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第6278号 第1の5の(2)の②カ	III A 7.1.6
6.7	製剤毒性に関する要約	規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第6278号第1の5の (2)の②ア、イ、ウ、エ、オ、 カ	
6.8	経皮吸収	規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第6278号 第1の5の(2)の②キ	III A 7.6
6.9	圃場における農薬使用者暴露	規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第6278号 第1の5の(2)の②ク	III A 7.3.3
6.10	農薬使用者暴露量の推定	規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第6278号 第1の5の(2)の②ケ	III A 7.3.1 III A 7.3.2
6.11	被害防止方法	法第3条第2項第4号(法第34 条第6項において準用する場合を 含む。以下同じ。)	
6.12	使用上の注意事項	法第3条第2項第4号及び第7号	
7.	環境動態		
7.1	水質汚濁予測濃度	規則第2条第1項第8号 30 消安第6278号第1の8の(5)の ⑥	
8.	環境毒性		
8.1	陸域の生活環境動植物への影響		
8.1.1	鳥類予測暴露量	規則第2条第1項第9号 30 消安第6278号 第1の9の(1)の②アB)	III A 10.1.1
8.2	水域の生活環境動植物への影響		
8.2.1	水域環境中予測濃度	規則第2条第1項第9号 30 消安第6278号 第1の9の(1)の①アJ)	
8.2.2	魚類急性毒性	規則第2条第1項第9号 30 消安第6278号 第1の9の(1)の①イA)	III A 10.2.2.1

別添3 試験成績の概要及び考察の収載項目 (I. 製剤)

項目 番号	項目名	各項目の要求根拠	(参考) OECD 試験項目番号
8.2.3	ミジンコ類急性遊泳阻害	規則第2条第1項第9号 30 消安第6278号 第1の9の(1)の①イB)	III A 10.2.2.2
8.2.4	藻類・シアノバクテリア生長阻害	規則第2条第1項第9号 30 消安第6278号 第1の9の(1)の①イC)	III A 10.2.2.3
8.2.5	水域の生活環境動植物に対する 注意事項	法第3条第2項第5号 (法第34条第6項において準用する 場合を含む。)	
8.3	節足動物への影響		
8.3.1	ミツバチ		
8.3.1.1	暴露量の推計	規則第2条第1項第9号 30 消安第6278号 第1の9の(2)の①キ	III A 10.4.1
8.3.2	野生ハナバチ類		
8.3.2.1	暴露量の推計	規則第2条第1項第9号 30 消安第6278号 第1の9の(1)の②イG)	III A 10.4
8.3.3	蚕		
8.3.3.1	蚕への影響	規則第2条第1項第9号 30 消安第6278号 第1の9の(2)の②	III A 10.5

II. 有効成分の評価に用いる試験成績の概要及び考察の収載項目

項目 番号	項目名	各項目の要求根拠	(参考) OECD データ 項目番号
1.	基本情報		
1.1	申請者	法第 3 条第 2 項第 1 号	IIA 1.1
1.2	製造者	法第 3 条第 2 項第 12 号	IIA 1.2
1.3	一般名	30 消安第 6278 号 第1の1の (1) の② 法第 3 条第 2 項第 2 号	IIA 1.3
1.4	化学名	30 消安第 6278 号 第1の1の (1) の① 法第 3 条第 2 項第 2 号	IIA 1.4
1.5	コード番号	30 消安第 6278 号 第1の1の (1) の①	IIA 1.5.1
1.6	CAS 番号	30 消安第 6278 号 第1の1の (1) の①	IIA 1.6
1.7	分子式、構造式及び分子量	30 消安第 6278 号 第1の1の (1) の①	IIA 1.7
1.8	農薬原体の製造方法	法第 3 条第 2 項第 13 号 (法第 34 条第 6 項において準用する 場合を含む。) 規則第 2 条第 1 項第 1 号 30 消安第 6278 号 第1の1の (1) の②	IIA 1.8
1.9	有効成分の含有濃度	法第 3 条第 2 項第 11 号 (法第 34 条第 6 項において準用する 場合を含む。以下同じ。) 規則第 2 条第 1 項第 1 号 30 消安第 6278 号 第 1 の 1 の (1) の①	IIA 1.9.1 IIA 1.9.2

別添3 試験成績の概要及び考察の収載項目 (II. 有効成分)

項目 番号	項目名	各項目の要求根拠	(参考) OECD データ 項目番号
1.10	異性体、添加物及び不純物の含有 濃度	法第3条第2項第11号 規則第2条第1項第1号 30 消安第6278号 第1の1の(1)の①	IIA 1.10.1 IIA 1.10.2
1.11	農薬原体の組成分析	法第3条第2項第11号 規則第2条第1項第1号 30 消安第6278号 第1の1の(1)の④及び⑤	IIA 1.11.1
1.12	農薬原体中のダイオキシン類分 析	規則第2条第1項第1号 30 消安第6278号 第1の1の(1)の④	IIA 1.11.1
1.13	毒性試験に用いた農薬原体の組 成分析	規則第2条第1項第1号 30 消安第6278号 第1の1の(1)の④及び⑥	IIA 1.11.1
2.	物理的・化学的性状		
2.1	融点	規則第2条第1項第2号 30 消安第6278号 第1の2の(1)の①	IIA 2.1.1
2.2	沸点	規則第2条第1項第2号 30 消安第6278号 第1の2の(1)の②	IIA 2.1.2
2.3	密度	規則第2条第1項第2号 30 消安第6278号 第1の2の(1)の③	IIA 2.2
2.4	蒸気圧	規則第2条第1項第2号 30 消安第6278号 第1の2の(1)の④	IIA 2.3.1
2.5	外観 (色調・形状)	規則第2条第1項第2号 30 消安第6278号 第1の2の(1)の⑤	IIA 2.4.1
2.6	臭気	規則第2条第1項第2号 30 消安第6278号 第1の2の(1)の⑥	IIA 2.4.2
2.7	スペクトル		
2.7.1	紫外可視吸収 (UV)	規則第2条第1項第2号 30 消安第6278号 第1の2の(1)の⑦ア	IIA 2.5.1.1 IIA 2.5.1.5
2.7.2	赤外吸収 (IR)	規則第2条第1項第2号 30 消安第6278号 第1の2の(1)の⑦イ	IIA 2.5.1.2

別添3 試験成績の概要及び考察の収載項目 (II. 有効成分)

項目 番号	項目名	各項目の要求根拠	(参考) OECD データ 項目番号
2.7.3	核磁気共鳴 (NMR)	規則第2条第1項第2号 30 消安第 6278 号 第1の2の(1)の㉗ウ	IIA 2.5.1.3
2.7.4	質量分析 (MS)	規則第2条第1項第2号 30 消安第 6278 号 第1の2の(1)の㉗エ	IIA 2.5.1.4
2.8	水溶解度	規則第2条第1項第2号 30 消安第 6278 号 第1の2の(1)の㉘	IIA 2.6
2.9	有機溶媒への溶解度	規則第2条第1項第2号 30 消安第 6278 号 第1の2の(1)の㉙	IIA 2.7
2.10	n-オクタノール/水分配係数	規則第2条第1項第2号 30 消安第 6278 号 第1の2の(1)の㉚及び第3の2の (3)の㉛ア	IIA 2.8.1
2.11	加水分解性	規則第2条第1項第2号 30 消安第 6278 号 第1の2の(1)の㉜	IIA 2.9.1
2.12	水中光分解性	規則第2条第1項第2号 30 消安第 6278 号 第1の2の(1)の㉝	IIA 2.9.2
2.13	解離定数	規則第2条第1項第2号 30 消安第 6278 号 第1の2の(1)の㉞	IIA 2.9.5
2.14	熱安定性	規則第2条第1項第2号 30 消安第 6278 号 第1の2の(1)の㉟	IIA 2.17.2
3.	適用に関する情報		
3.1	用途	法第3条第2項第3号	IIA 3.1
3.2	適用病害虫、雑草等への作用	30 消安第 6278 号 第1の3の(2)	IIA 3.2
3.3	使用分野	法第3条第2項第3号	IIA 3.3
3.4	活性の範囲	30 消安第 6278 号 第1の3の(2)	IIA 3.4
3.5	作用機作	30 消安第 6278 号 第1の3の(2)	IIA 3.5

項目 番号	項目名	各項目の要求根拠	(参考) OECD データ 項目番号
4.	分析法		
4.1	農薬原体	規則第2条第1項第10号 30 消安第6278号 第1の10の(1)の①	IIA 4.2.1 IIA 4.2.3 IIA 4.2.4
4.2	作物中及び家畜中残留		
4.2.1	作物	規則第2条第1項第10号 30 消安第6278号 第1の10の(1)の②	IIA 4.3
4.2.2	家畜	規則第2条第1項第10号 30 消安第6278号 第1の10の(1)の③	IIA 4.3
4.3	土壌残留	規則第2条第1項第10号 30 消安第6278号 第1の10の(1)の④	IIA 4.4
4.4	水中残留	規則第2条第1項第10号 30 消安第6278号 第1の10の(1)の⑤	IIA 4.5
4.5	圃場における農薬使用者暴露	規則第2条第1項第10号 30 消安第6278号 第1の5の(2)の②ク	IIIA 7.3.3
5.	毒性		
5.1	動物代謝	規則第2条第1項第5号イ 30 消安第6278号 第1の5の(1)	IIA 5.1
5.2	急性毒性		
5.2.1	急性経口毒性	規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第6278号 第1の5の(2)の①ア	IIA 5.2.1
5.2.2	急性経皮毒性	規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第6278号 第1の5の(2)の①イ	IIA 5.2.2
5.2.3	急性吸入毒性	規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第6278号 第1の5の(2)の①ウ	IIA 5.2.3
5.2.4	皮膚感作性	規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第6278号 第1の5の(2)の①エ	IIA 5.2.6

別添3 試験成績の概要及び考察の収載項目 (II. 有効成分)

項目 番号	項目名	各項目の要求根拠	(参考) OECD データ 項目番号
5.3	短期毒性		
5.3.1	90 日間反復経口投与毒性 (ラット)	規則第 2 条第 1 項第 5 号ロ 30 消安第 6278 号 第 1 の 5 の (2) の①オ	IIA 5.3.2
5.3.2	90 日間反復経口投与毒性 (イヌ)	規則第 2 条第 1 項第 5 号ロ 30 消安第 6278 号 第 1 の 5 の (2) の①オ	IIA 5.3.3
5.3.3	28 日間反復吸入毒性	規則第 2 条第 1 項第 5 号ロ 30 消安第 6278 号 第 1 の 5 の (2) の①カ	IIA 5.3.5
5.3.4	90 日間反復吸入毒性	規則第 2 条第 1 項第 5 号ロ 30 消安第 6278 号 第 1 の 5 の (2) の①キ	IIA 5.3.6
5.3.5	21/28 日間反復経皮投与毒性	規則第 2 条第 1 項第 5 号ロ 30 消安第 6278 号 第 1 の 5 の (2) の①ク	IIA 5.3.7
5.3.6	90 日間反復経皮投与毒性	規則第 2 条第 1 項第 5 号ロ 30 消安第 6278 号 第 1 の 5 の (2) の①ケ	IIA 5.3.8
5.4	遺伝毒性		
5.4.1	復帰突然変異	規則第 2 条第 1 項第 5 号ロ 30 消安第 6278 号 第 1 の 5 の (2) の①コ A)	IIA 5.4.1
5.4.2	染色体異常	規則第 2 条第 1 項第 5 号ロ 30 消安第 6278 号 第 1 の 5 の (2) の①コ B)	IIA 5.4.2
5.4.3	小核	規則第 2 条第 1 項第 5 号ロ 30 消安第 6278 号 第 1 の 5 の (2) の①コ C)	IIA 5.4.4
5.4.4	遺伝子突然変異又は DNA 損傷	規則第 2 条第 1 項第 5 号ロ 30 消安第 6278 号 第 1 の 5 の (2) の①コ D)	IIA 5.4.6
5.5	長期毒性及び発がん性		
5.5.1	慢性毒性 (ラット)	規則第 2 条第 1 項第 5 号ロ 30 消安第 6278 号 第 1 の 5 の (2) の①サ	IIA 5.5.1
5.5.2	発がん性 (ラット)	規則第 2 条第 1 項第 5 号ロ 30 消安第 6278 号 第 1 の 5 の (2) の①シ	IIA 5.5.2

別添3 試験成績の概要及び考察の収載項目 (II. 有効成分)

項目 番号	項目名	各項目の要求根拠	(参考) OECD データ 項目番号
5.5.3	発がん性 (マウス)	規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第 6278 号 第1の5の(2)の①シ	IIA 5.5.3
5.5.4	メカニズム	規則第2条第1項第5号ロ	IIA 5.5.4
5.6	生殖毒性		
5.6.1	繁殖毒性	規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第 6278 号 第1の5の(2)の①ス	IIA 5.6.1
5.6.2	発生毒性 (ラット)	規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第 6278 号 第1の5の(2)の①セ	IIA 5.6.10
5.6.3	発生毒性 (ウサギ)	規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第 6278 号 第1の5の(2)の①セ	IIA 5.6.11
5.7	神経毒性		
5.7.1	急性神経毒性	規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第 6278 号 第1の5の(2)の①タ	IIA 5.7.1
5.7.2	急性遅発性神経毒性	規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第 6278 号 第1の5の(2)の①チ	IIA 5.7.2
5.7.3	28日間反復投与遅発性神経毒性	規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第 6278 号 第1の5の(2)の①ツ	IIA 5.7.3
5.7.4	反復経口投与神経毒性	規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第 6278 号 第1の5の(2)の①テ	IIA 5.7.4
5.7.5	発達神経毒性	規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第 6278 号 第1の5の(2)の①ソ	IIA 5.7.5
5.8	代謝物の毒性	規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第 6278 号 第3の2の(3)の②	IIA 5.8
5.9	添加物及び不純物の毒性	規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第 6278 号 第1の5の(2)の①ト	
5.10	事故例、解毒法等		

項目 番号	項目名	各項目の要求根拠	(参考) OECD データ 項目番号
5.10.1	製造時、使用時等における事故例	規則第2条第1項第5号ロ	IIA 5.9.2
5.10.2	解毒方法又は救命処置方法	法第3条第2項第4号 規則第2条第1項第5号ロ 30 消安第6278号 第1の5の(2)の①ナ	IIA 5.9.5 IIA 5.9.6
5.11	毒性の総合考察	本通知3の(4)	IIA 5.11
6.	残留		
6.1	保存安定性	規則第2条第1項第6号 30 消安第6278号 第1の6の(5)	IIA 6.1
6.2	代謝		
6.2.1	植物	規則第2条第1項第6号 30 消安第6278号 第1の6の(1)	IIA 6.2.1
6.2.2	家畜	規則第2条第1項第7号 30 消安第6278号 第1の7の(1)	IIA 6.2.2 IIA 6.2.3
6.3	使用方法 (GAP)	法第3条第2項第3号	
6.4	作物残留	規則第2条第1項第6号 30 消安第6278号 第1の6の(2)	IIA 6.3
6.5	家畜残留	規則第2条第1項第7号 30 消安第6278号 第1の7の(2)	IIA 6.4
6.6	加工調理	規則第2条第1項第6号 30 消安第6278号 第1の6の(3)	IIA 6.5
6.7	後作物残留	規則第2条第1項第6号 30 消安第6278号 第1の6の(4)	IIA 6.6.3
6.8	魚介類残留		
6.8.1	生物濃縮性	規則第2条第1項第9号 30 消安第6278号 第1の7の(3)及び第3の2の(3) の②ア	IIA 8.2.6
6.8.2	水域環境中予測濃度	規則第2条第1項第9号 30 消安第6278号 第1の9の(1)の①アJ)	

項目 番号	項目名	各項目の要求根拠	(参考) OECD データ 項目番号
6.8.3	魚介類推定残留量	本通知 3.の (4)	
6.9	残留の総合考察		
6.9.1	評価対象化合物の提案	本通知 3.の (4)	IIA 6.7.1
6.9.2	残留農薬基準値の提案	本通知 3.の (4)	IIA 6.7.2
6.9.3	暴露評価	本通知 3.の (4)	
6.9.3.1	TMDI (理論最大 1 日摂取量)	本通知 3.の (4)	IIA 6.9.1
6.9.3.2	EDI (推定 1 日摂取量)	本通知 3.の (4)	IIA 6.9.2
6.9.3.3	ESTI (短期推定摂取量)	本通知 3.の (4)	IIA 6.9.3
6.9.4	総合考察	本通知 3.の (4)	IIA 6.11
7.	環境動態		
7.1	土壤中動態		
7.1.1	好氣的湛水土壌	規則第 2 条第 1 項第 8 号 30 消安第 6278 号 第 1 の 8 の (1) の①	
7.1.2	好氣的土壌	規則第 2 条第 1 項第 8 号 30 消安第 6278 号 第 1 の 8 の (1) の②	IIA 7.1.1
7.1.3	嫌氣的土壌	規則第 2 条第 1 項第 8 号 30 消安第 6278 号 第 1 の 8 の (1) の③	IIA 7.1.2
7.2	土壌残留	規則第 2 条第 1 項第 8 号 30 消安第 6278 号 第 1 の 8 の (2)	IIA 7.3.2
7.3	土壌吸着	規則第 2 条第 1 項第 8 号 30 消安第 6278 号 第 1 の 8 の (3) 及び第 3 の 2 の (3) の②ア	IIA 7.4.1 IIA 7.4.2
7.4	加水分解	規則第 2 条第 1 項第 8 号 30 消安第 6278 号 第 1 の 8 の (4) の①	IIA 7.5
7.5	水中光分解	規則第 2 条第 1 項第 8 号 30 消安第 6278 号 第 1 の 8 の (4) の②	IIA 7.6
7.6	環境中予測濃度算定		
7.6.1	水質汚濁性	規則第 2 条第 1 項第 8 号 30 消安第 6278 号 第 1 の 8 の (5) の①	

項目 番号	項目名	各項目の要求根拠	(参考) OECD データ 項目番号
7.6.2	実水田田面水中濃度測定	規則第2条第1項第8号 30 消安第 6278 号 第1の8の(5)の②	
7.6.3	模擬ほ場地表流出	規則第2条第1項第8号 30 消安第 6278 号 第1の8の(5)の③	
7.6.4	ドリフト	規則第2条第1項第8号 30 消安第 6278 号 第1の8の(5)の④	
7.6.5	河川における農薬濃度のモニタリング	規則第2条第1項第8号 30 消安第 6278 号 第1の8の(5)の⑤	
7.6.6	水域環境中予測濃度	規則第2条第1項第9号 30 消安第 6278 号 第1の9の(1)の①アJ)	
7.6.7	水質汚濁予測濃度	規則第2条第1項第8号 30 消安第 6278 号 第1の8の(5)の⑥	
7.7	環境動態の総合考察		
7.7.1	評価対象化合物の提案	本通知 3.の (4)	IIA 7.11
7.7.2	総合考察	本通知 3.の (4)	
8.	環境毒性		
8.1	陸域の生活環境動植物への影響		
8.1.1	鳥類急性経口毒性	規則第2条第1項第9号 30 消安第 6278 号 第1の9の(1)の②アA)	IIA 8.1.1
8.1.2	種子残留濃度 (水稻を除く)	規則第2条第1項第9号 30 消安第 6278 号 第1の9の(1)の②アC)	
8.1.3	種子残留濃度 (水稻)	規則第2条第1項第9号 30 消安第 6278 号 第1の9の(1)の②アD)	
8.1.4	鳥類予測暴露量	規則第2条第1項第9号 30 消安第 6278 号 第1の9の(1)の②アB)	
8.1.5	陸域の生活環境動植物への影響に関する要約	本通知 3.の (4)	
8.1.6	陸域の生活環境動植物における考察	本通知 3.の (4)	
8.2	水域の生活環境動植物への影響		

別添3 試験成績の概要及び考察の収載項目 (II. 有効成分)

項目 番号	項目名	各項目の要求根拠	(参考) OECD データ 項目番号
8.2.1	魚類		
8.2.1.1	魚類急性毒性	規則第2条第1項第9号 30 消安第 6278 号 第1の9の(1)の①ア A)	IIA 8.2.1
8.2.1.2	魚類急性毒性共存有機物質影響	規則第2条第1項第9号 30 消安第 6278 号 第1の9の(1)の①ア D)	
8.2.1.3	生物濃縮性	規則第2条第1項第9号 30 消安第 6278 号 第1の7の(3)	IIA 8.2.6
8.2.2	甲殻類等		
8.2.2.1	ミジンコ類急性遊泳阻害	規則第2条第1項第9号 30 消安第 6278 号 第1の9の(1)の①ア B)	IIA 8.3.1.1
8.2.2.2	ミジンコ類(成体)急性遊泳阻害	規則第2条第1項第9号 30 消安第 6278 号 第1の9の(1)の①ア C)	
8.2.2.3	ミジンコ類急性遊泳阻害共存有機物質影響	規則第2条第1項第9号 30 消安第 6278 号 第1の9の(1)の①ア D)	
8.2.2.4	ユスリカ幼虫急性遊泳阻害	規則第2条第1項第9号 30 消安第 6278 号 第1の9の(1)の①ア E)	IIA 8.3.1.2
8.2.2.5	ヌマエビ・ヌカエビ・ヨコエビ急性毒性	規則第2条第1項第9号 30 消安第 6278 号 第1の9の(1)の①ア F)	IIA 8.3.1.3
8.2.2.6	ミジンコ類繁殖	規則第2条第1項第9号 30 消安第 6278 号 第1の9の(1)の①ア G)	IIA 8.3.2.1
8.2.3	藻類等		
8.2.3.1	藻類・シアノバクテリア生長阻害	規則第2条第1項第9号 30 消安第 6278 号 第1の9の(1)の①ア H)	IIA 8.4
8.2.3.2	コウキクサ類生長阻害	規則第2条第1項第9号 30 消安第 6278 号 第1の9の(1)の①ア I)	IIA 8.6
8.2.4	水域の生活環境動植物への影響に関する要約	本通知 3.の(4)	
8.2.5	水域の生活環境動植物における考察	本通知 3.の(4)	

別添3 試験成績の概要及び考察の収載項目 (II. 有効成分)

項目 番号	項目名	各項目の要求根拠	(参考) OECD データ 項目番号
8.3	節足動物への影響		
8.3.1	ミツバチ及び野生ハナバチ類		
8.3.1.1.	成虫単回接触毒性	規則第2条第1項第9号 30 消安第6278号 第1の9の(1)の②イA)及び (2)の①ア	IIA 8.7.2
8.3.1.2	成虫単回経口毒性	規則第2条第1項第9号 30 消安第6278号 第1の9の(1)の②イB)及び (2)の①イ	IIA 8.7.1
8.3.1.3	成虫反復経口毒性	規則第2条第1項第9号 30 消安第6278号 第1の9の(1)の②イC)及び (2)の①ウ	
8.3.1.4	幼虫経口毒性	規則第2条第1項第9号 30 消安第6278号 第1の9の(1)の②イD)及び (2)の①エ	
8.3.1.5	蜂群への影響	規則第2条第1項第9号 30 消安第6278号 第1の9の(1)の②イE)及び (2)の①オ	
8.3.1.6	花粉・花蜜残留	規則第2条第1項第9号 30 消安第6278号 第1の9の(1)の②イF)及び (2)の①カ	
8.3.2	ミツバチへの影響に関する要約	本通知3の(4)	

付録1 開発の経緯 (起源、発見の経緯、開発の経過、諸外国での開発・登録状況)

付録2 代謝分解物一覧表

付録3 代謝分解物経路図

別添 4 製剤の概要及び考察の記載例

本記載例は、本通知に基づき、OECD ドシエガイダンスの付録 8 パート 1 及び 2 の記載例を参考として製剤について記載例を作成したものである。

以下に示す記載例は、推奨する試験成績の概要及び考察の作成方法を示すものである。他の様式を用いる場合、申請者は、独立行政法人農林水産消費安全技術センターに事前に相談することが望ましい。

1. 基本情報

1.1 申請者

〇〇株式会社

1.2 製造者

〇〇株式会社

(製造場)

〇〇株式会社〇〇工場

〇〇株式会社〇〇工場

1.3 名称及びコード番号

名称 : 〇〇顆粒水和剤

コード番号 : OEC 2222

1.4 組成

chemx 80.0 %

xxxxx、xxxxxx 等 20.0 %

詳細は、非公表情報として別冊に記載した。

1.5 製造方法

非公表情報として別冊に記載した。

1.6 剤型

水和剤

1.7 分類及びラベル表示

毒劇物 : 毒物及び劇物取締法 (昭和 25 年法律第 303 号) による医薬用外毒物及び劇物に該当しない。

危険物 : 消防法 (昭和 23 年法律第 186 号) による危険物に該当しない。

2. 物理的・化学的性状

2.1 農薬の物理的・化学的性状

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
外観	30 消安第 6278 号局長通知	淡褐色細粒	—
粒度	CIPAC MT170	1,700 μm 以上 <0.1 % 850-1,700 μm 52.0 % 500-800 μm 47.7 % 300-500 μm 0.1 % 45-300 μm 0.2 % 300 μm 未満 <0.1 %	Y
水和性	CIPAC MT53.3	1 min xx %	Y
懸垂性	CIPAC MT184	15 分後懸濁液中に油状物、沈殿はほとんど求められなかった。	Y

※申請する製剤の剤型に応じた項目について別添4の参考（製剤の物理的・化学的性状に関する記載例）を参考に記載する。

2.2 経時安定性

試験温度：40℃（試験期間中の平均温度：40.0℃、最低温度：39.8℃、最高温度：40.3℃）

試験容器：貼合せアルミはく袋

製造年月日：○年○月○日

GLP：準拠

試験結果：

試料 番号	経過時間						
	(試験開始年月日)	1ヶ月 (分析実施日)		2ヶ月 (分析実施日)		3ヶ月 (分析実施日)	
		分析値	分析値	分解率	分析値	分解率	分析値
1	80.12 %	79.95 %	0.21 %	79.91 %	0.26 %	79.82 %	0.40 %
・	・	・	・	・	・	・	・
・	・	・	・	・	・	・	・
・	・	・	・	・	・	・	・
平均	・	・	・	・	・	・	・
物理的 化学的 性状	外観	淡褐色固体*1	淡褐色固体*1		淡褐色固体*1		淡褐色固体*1
	粒度	300-1700 μm	300-1700 μm		300-1700 μm		300-1700 μm
		99.8%	98.5%		99.5%		99.0%
	水和性	2 秒	3 秒		2 秒		3 秒
	懸垂率	98%*2	96%*2		99%*2		97%*2
容器の 状態	良好		良好		良好		良好

*1:結晶の析出は認められない。

*2:15 分後懸濁液中に油状物、沈殿はほとんど認められない。

※使用期限の設定：農薬登録申請書に記載した使用期限を担保できる旨及び根拠を記載する。

3. 適用に関する情報

3.1 適用病害虫の範囲及び使用方法

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	Chemxを含む農薬の総使用回数
			薬量	希釈水量			
小麦	一年生雑草	発芽後-分けつ期 ただし、収穫70日前 まで	2.5 g/10 a	20-25 L/10a	1回	雑草 茎葉散布	1回

3.2 使用上の注意事項

※ 農薬登録申請書に記載した使用上の注意事項を記載する。

4. 分析法

4.1 製剤

製剤中の chemx は C18 カラムを用いて HPLC により分離し、UV 検出器（検出波長：250 nm）により検出する。定量には内部標準法を用いる。

本分析法の性能は以下のとおりである。

選択性	妨害ピークは認められない
直線性 (r)	0.999
精確性 (平均回収率 (n=5))	100.3 %
繰り返し精度 (RSD (n=5))	0.2 %

5. 薬効及び薬害

5.1 chemx80%水和剤（OEC 2222）の薬効・薬害試験の要約

作物名 (品種) (栽培形態)	実施 年度	試験場所	雑草名 (生育 ステー ジ)	発生量	栽培履歴	処理条件					対照薬剤	結果		備考
						処理量	使用濃度 * (g ai/L)	処理 回数	処理時期	処理方法		薬効	薬害	
小麦 (ハルヨコ イ) (春ま き)	H28	北海道	一年生 雑草	多	播種 mm/dd 収穫 mm/dd	2.5g/20L/10a	0.10	1回	mm/dd (発芽後 ○日後)	雑草茎葉 散布	××乳剤 30mL/100L/10a	無処理区 と比較し て高い効 果が認め られた。	無し	
小麦 (ハルヨコ イ) (春ま き)	H29	北海道	一年生 雑草	小	播種 mm/dd 収穫 mm/dd	2.5g/20L/10a	0.10	1回	mm/dd (発芽後 ○日後)	雑草茎葉 散布	××乳剤 30mL/100L/10a	無処理区 と比較し て高い効 果が認め られた。	無し	
小麦 (農林 61号) (秋ま き)	H28	福岡	一年生 雑草	小	播種 mm/dd 収穫 mm/dd	2.5g/20L/10a	0.10	1回	mm/dd (発芽後 ○日後)	雑草茎葉 散布	××水和剤 40mL/100L/10a	無処理区 と比較し て高い効 果が認め られた。	軽微な 生育抑 制が認め られたが、 その後 回復した。	
小麦 (農林 61号) (秋ま き)	H29	福岡	一年生 雑草	小	播種 mm/dd 収穫 mm/dd	2.5g/20L/10a	0.10	1回	mm/dd (発芽後 ○日後)	雑草茎葉 散布	××水和剤 40mL/100L/10a	無処理区 と比較し て高い効 果が認め られた。	軽微な 生育抑 制が認め られたが、 その後 回復した。	

5.2 chemx80%水和剤（OEC2222）の薬害試験の要約

作物名 (品種) (栽培形態)	実施年度	試験場所	栽培履歴	処理時期	処理量	処理方法	結果
小麦 (ハルヨイ) (春まき)	R2	北海道	播種 mm.dd	mm.dd (発芽後 xx 日)	2.5 g/20 L/10 a	雑草茎葉散布	薬害なし
小麦 (農林 61 号) (秋まき)	R2	茨城	播種 mm.dd	mm.dd (発芽後 xx 日)	2.5 g/20 L/10 a	雑草茎葉散布	薬害なし
				mm.dd (分けつ期)	2.5 g/20 L/10 a		

5.3 茶の残臭試験

chemx を含有する製剤について、申請している使用方法では、茶に使用しないため、茶の残臭試験は実施しなかった。

※ 試験成績を提出する場合は、以下を参考にして記載する。

作物名 (品種) (栽培形態)	実施 年度	試験場所	栽培履歴	処理条件					結果	備考
				処理量	使用濃度* (g ai/L))	処理回数	処理時期	処理方法		
茶 (やぶきた)	H28	静岡	刈り込み mm/dd	2.5g/20L/10a	0.10	1 回	mm/dd (発芽○日 後)	散布	残臭なし (処理○日 後)	
				5.0g/20L/10a	0.20	1 回			残臭なし (処理○日 後)	

5.4 たばこの喫味試験

chemx を含有する製剤について、申請している使用方法では、たばこに使用しないため、たばこの喫味試験は実施しなかった。

※ 試験成績を提出する場合は、以下を参考にして記載する。

作物名 (品種)	実施 年度	試験場所	栽培履歴	処理条件					結果	備考
				処理量	使用濃度 (g ai/L))	処理回数	処理時期	処理方法		
たばこ (第1バーレー種 バーレー21)	H28	岩手	移植 mm/dd 心止 Mm/dd	2.5g/20L/10a	0.10	1回	大土寄期	雑草茎葉 散布	中葉に対 して影響 なし 上葉に対 して影響 なし	—

OECD 404 (2002) 逸脱：なし

OECD404 (2015*) との相違点は.....であり、.....との理由から、それら相違点により得られた試験結果の妥当性が損なわれることはない。

*：申請時の最新のOECD テストガイドラインの改訂年を記載する。

試験施設：xxxxx Laboratory GLP：準拠

要約

皮膚刺激性試験において、若齢成獣ウサギ (New Zealand white、雄3匹) に0.5 gのOEC 2222 (79.3 % chemx) を4時間、試験部位 (6 cm²) に適用後、動物を72時間観察して、Draize法を用いて刺激性を採点した。

背部の2か所へのOEC 2222局所処理 (閉塞して4時間皮膚への接触を維持) により、1時間後に軽度の紅斑のみが認められ、浮腫は認められなかった。48時間後には、完全な回復が認められた。本試験の結果から、OEC 2222は、皮膚刺激性GHS区分外に分類されると判断した。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質 : OEC 2222
性状 : ベージュ色の顆粒水和剤 (80 % chemx)
ロット番号 : NPD-9501-6384-F
純度 : 有効成分 79.3 %
安定性 : 54°C で14日間安定

2. 溶媒 : 被験物質は、そのまま投与した

3. 実験動物
動物種 : ウサギ
系統 : New Zealand
齢 : 若齢成獣
投与時体重 : 雄 2.1 kg-2.4 kg
入手先 : チョーク・クリフ・ラビットリー
馴化期間 : 5日間
飼料 : 固形飼料 (#5322)、自由摂取
給水 : 水道水、自由摂取
飼育ケージ : ステンレス製懸垂ケージに個別収容
環境条件
温度 : 温度設定なし
湿度 : 相対湿度 40 %-84 %
換気 : 記録なし

照明 : 12 時間周期

B. 試験設計及び試験方法:

1. 飼育期間 : 2005 年 9 月 12 日-22 日

2. 試験群及び試験方法

投与前日に各動物の背部を刈毛した。被験物質は、ウサギ（雄 3 匹）に単回経皮投与し、半閉塞した。用量は、各個体当たり 0.5 g とした。湿ガーゼを用いて、被験物質の粉体を投与した。投与部位は、各動物当たり 2 か所とした。4 時間の暴露後、被覆を除き、被験物質を蒸留水で除去した。除去後 1 時間、24 時間、48 時間及び 72 時間に、紅斑及び浮腫について投与部位を評価した。

II. 結果及び考察

A. 所見

背部の 2 か所への OEC 2222 局所処理（閉塞して 4 時間皮膚への接触を維持）により、1 時間後に軽度の紅斑のみが認められ、浮腫は認められなかった。48 時間後には、完全な回復が認められた。3 匹（雄 1~3）の 24、48 及び 72 時間における紅斑及び浮腫の平均スコアは、それぞれ紅斑 (xx, xx, 0)、浮腫 (0, 0, 0) であった（表 6.4-1）。

III. 結論

OEC 2222 は、皮膚刺激性試験の結果において、軽度の可逆的紅斑の惹起が認められたが、本試験の結果から、OEC 2222 は、皮膚刺激性 GHS 区分外に分類されると判断した。

表 6.4-1 ウサギの皮膚に対する OEC 2222 の刺激性指数

動物		投与後の時間（時間）				24、48 及び 72 時間の平均スコア
		1	24	48	72	
雄 1	紅斑	x	x	0	0	xx
	浮腫	0	0	0	0	0
雄 2	紅斑	x	x	0	0	xx
	浮腫	0	0	0	0	0
雄 3	紅斑	x	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0	0

※ 病変が消失するまで最大 14 日間までの採点結果を記載する。

※ 30 消安第 6278 号の別紙 1 「農薬使用者への影響評価ガイダンス」の別添 5 「ハザードに基づく評価法」の 2 (3) ③の「つなぎの原則又は加成方式による分類」による分類結果の資料を提出する場合は、以下を参考として記載する。

GHS の加成方式による分類により、OEC 2222 は、皮膚刺激性 GHS 区分外に分類されると判断した。

詳細は、非公表情報として別冊に記載した。

6.5 眼刺激性

試験成績 6.5 Xxxx X 2006, Primary eye irritation study in rats with OEC 2222.
 CCC-95-192

試験ガイドライン

OECD 405 (2002) **逸脱** : なし

OECD405 (2017*) との相違点は.....であり、.....との理由から、それら相違点により得られた試験結果の妥当性が損なわれることはない。

* : 申請時の最新のOECD テストガイドラインの改訂年を記載する。

試験施設 : xxxxx Laboratory **GLP** : 準拠

要約

眼一次刺激性試験では、若齢成獣ウサギ (New Zealand white、雄 3 匹) を用い、OEC 2222 (79.3 % chemx) xx mg を含む蒸留水を右眼の結膜嚢に点眼した。その後、動物を 7 日間観察し、眼刺激性を採点した。

被験物質の点眼後、どの時点においても、角膜及び虹彩に対する影響は認められなかった。点眼後 1 時間に、3 例に軽度の結膜発赤が認められたが、2 例は 48 時間までに完全な回復がみられ、3 例目も 72 時間までに回復が認められた。軽度から中等度の結膜浮腫又は眼脂が大部分の動物に認められたが、24 時間後に完全に消失した。本試験の結果から、OEC 2222 は、眼刺激性 GHS 区分外に分類されると判断した。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. **被験物質** : OEC 2222
 性状 : ベージュ色の顆粒水和剤 (80 % chemx)
 ロット番号 : NPD-9501-6384-F
 純度 : 有効成分 79.3 %
 安定性 : 54 °C で 14 日間安定

2. **溶媒** : 蒸留水

3. **実験動物**
 動物種 : ウサギ
 系統 : New Zealand
 齢 : 若齢成獣

投与時体重	: 2.4 kg-2.8 kg
入手先	: チョーク・クリフ・ラビットリー
馴化期間	: 5 日間
飼料	: 固形飼料 (#5322)、自由摂取
給水	: 水道水、自由摂取
飼育ケージ	: ステンレス製懸垂ケージに個別収容
環境条件	
温度	: 温度設定なし
湿度	: 相対湿度 35 %-84 %
換気	: 記録なし
照明	: 12 時間周期

B. 試験設計及び方法:

1. 飼育期間 : 2005 年 10 月 11 日-24 日

2. 試験群及び試験方法

被験物質は、蒸留水と混合し、ウサギ(雄 3 匹)の右眼の結膜嚢に点眼した(1 個体当たり被験物質 xx mg)。左眼を各個体の対照とした。投与後、7 日間観察し、1 時間、24 時間、48 時間、72 時間及び 7 日における刺激性の症状について、各個体の両眼を評価した。投与後 24 時間と、反応が認められなくなるまで経時的に、フルオレセインを用いて評価した。

II. 結果及び考察

A. 所見

結膜嚢への xx mg (容量 x.x mL に相当) 点眼後、OEC 2222 は、ウサギの眼に対してわずかに刺激性を有することがわかった(表 6.5-1)。点眼後、どの時点、動物においても角膜及び虹彩に対する影響は認められなかった。1 時間後に、3 例に軽度の結膜発赤が認められたが、2 例は 48 時間までに完全な回復がみられ、3 例目も 72 時間までに回復が認められた。軽度から中等度の結膜浮腫又は眼脂が大部分の動物に生じたが、24 時間後に完全に消失した。3 匹(雄 1~3)の 24、48 及び 72 時間における角膜混濁、虹彩、結膜発赤及び結膜浮腫の平均スコアは、それぞれ角膜混濁 (0, 0, 0)、虹彩 (0, 0, 0)、結膜発赤 (xx, xx, xxx)、結膜浮腫 (0, 0, 0) であった。

表 6.5-1 ウサギの眼に対する OEC 2222 の刺激性指数

動物		投与後の時間 (時間)				24、48 及び 72 時間の平均スコア
		1	24	48	72	
雄 1	角膜	0	0	0	0	0
	虹彩	0	0	0	0	0
	結膜 浮腫	x	0	0	0	0
	発赤	x	x	0	0	xx
雄 2	角膜	0	0	0	0	0
	虹彩	0	0	0	0	0

雄3	結膜	浮腫	x	0	0	0	0
		発赤	x	x	0	0	xx
	角膜		0	0	0	0	0
	虹彩		0	0	0	0	0
	結膜	浮腫	x	0	0	0	0
		発赤	x	x	x	0	xxx

※ 病変が消失するまで最大21日間までの採点結果を記載する。

III. 結論

本試験の結果から、OEC 2222 は、眼刺激性 GHS 区分外に分類されると判断した。

※ 30 消安第6278号の別紙1「農薬使用者への影響評価ガイダンス」の別添5「ハザードに基づく評価法」の2(4)③の「つなぎの原則又は加成方式による分類」による分類結果の資料を提出する場合は、以下を参考として記載する。

GHS の加成方式による分類により、OEC 2222 は、眼刺激性 GHS 区分外に分類されると判断した。

詳細は、非公表情報として別冊に記載した。

6.6 皮膚感作性

※ 試験成績を提出する場合は、別添7(毒性の概要書記載例)を参考として記載する。

※ 30 消安第6278号の別紙1「農薬使用者への影響評価ガイダンス」の別添5「ハザードに基づく評価法」の2(5)②の「つなぎの原則又は加成方式による分類」による分類結果の資料を提出する場合は、以下を参考として記載する。

GHS の加成方式による分類により、OEC 2222 は、皮膚感作性 GHS 区分外に分類されると判断した。

詳細は、非公表情報として別冊に記載した。

6.7 製剤毒性に関する要約

※ 毒性試験の結果概要には、30 消安第6278号の別紙1「農薬使用者への影響評価ガイダンス」の別添5「ハザードに基づく評価法」の「2(1)ハザード区分の分類」に基づくハザード区分を記載する。

※ 製剤の急性吸入毒性試験が提出されていない場合は、含有する有効成分(農薬原体)の急性吸入毒性区分を表に記載すること。複数の有効成分を含有する農薬の場合、全ての有効成分(農薬原体)の急性吸入毒性区分を記載すること。

※ 皮膚感作性については、含有する有効成分(農薬原体)の皮膚感作性区分も表に記載すること。

※ 水に希釈して使用する農薬の場合、皮膚刺激性及び眼刺激性については、申請者が6.11の被

害防止方法（防護装備）及び6.12の使用上の注意事項において原液（粉末）と希釈液での書き分けを希望する場合は、最小希釈倍数の希釈液の皮膚刺激性及び眼刺激性の区分を、当該希釈液の試験成績又はGHSの加成方式による区分判定に関する資料により判定し、表に記載すること。

※ 有効成分の解毒方法に関する試験が実施されている場合には、表に記載すること。

本剤のハザード評価に用いる毒性試験の結果概要及び農薬使用者への影響評価ガイダンスに基づく区分を表6.7-1に示す。

表 6.7-1：ハザード評価に用いる毒性試験の結果概要

試験	試験系	結果概要	区分
急性経口毒性	製剤 ラット	LD ₅₀ 雄：400 mg/kg、 雌：450 mg/kg	区分4
	製剤 マウス	LD ₅₀ 雄雌：400 mg/kg	区分4
急性経皮毒性	製剤 ラット	LD ₅₀ 雌雄：> 2,000 mg/kg	区分外
急性吸入毒性	製剤 ラット（ダスト）	LC ₅₀ 雌雄：>3.5 mg/L	区分4
	製剤 ラット（ミスト）	LC ₅₀ 雌雄：>5.5 mg/L	区分外
皮膚刺激性	製剤 ウサギ	刺激性なし	区分外
眼刺激性	製剤 ウサギ	刺激性なし	区分外
皮膚感作性（Buchler法）	製剤 モルモット	感作性なし	区分外
	chemx 原体 モルモット	感作性なし	区分外
解毒方法	chemx 原体 マウス	本剤の解毒剤としては動物実験でL-メチオニン製剤、グリチルリチン製剤及びグルタチオン製剤の注射投与が有効であると報告されている。	—

6.8 経皮吸収

〇〇顆粒水和剤は、剤型によるデフォルト値における「固体製剤」に該当するため、製剤の経皮吸収率はデフォルト値の10%、希釈液の経皮吸収率のデフォルト値は50%を用いることにした。

※ 以下に申請の製剤とは別の製剤（以下「別製剤」という。）による *in vitro* 経皮吸収試験成績

を提出する場合の記載例及びガイダンスを示す。in vivo 経皮吸収試験についても、記載例を参考に、試験成績の概要を記載するだけでなく農薬使用者への影響評価ガイダンスに基づく経皮吸収率の推定結果も記載すること。

(ア) ^{14}C 標識有効成分 chemx を用いた *in vitro* 経皮吸収試験

試験成績 6.8 ^{14}C 標識 chemx を用いた *in vitro* 経皮吸収試験

試験ガイドライン

OECD 428 (2004) 逸脱：なし

OECD428 (2004*) との相違点は.....であり、.....との理由から、それら相違点により得られた試験結果の妥当性が損なわれることはない。

*：申請時の最新のOECD テストガイドラインの改訂年を記載する。

試験施設：xxxxx Laboratory GLP：準拠

要約

.....

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質

a) 非放射能標識被験物質

.....

b) 放射能標識被験物質

.....

2. 皮膚膜

.....

B. 試験設計及び試験方法

1. 被験物質の調製

2. 拡散セルの調製

3. 被験物質の適用及びレセプター液の採取

4. 終了時の操作

II. 結果及び考察

A. ^{14}C 標識 chemx の適用量

B. 被験物質のレセプター溶液中での溶解性

C. 有効成分 chemx の経皮吸収

(イ) 経皮吸収率の推定結果

※ 試験成績に記載されている「経皮吸収の結果及び考察」とは別に、以下の記載例及び表に準拠して農薬使用者への影響評価ガイダンスに基づく経皮吸収計算結果を記載すること。

※ *in vitro* 経皮吸収試験を実施した場合、試験成績のデータをBfRの計算シートに入力したものを試験成績の一部として提出すること。表は、BfRの計算シートの結果を貼り付けること（表は英語のまま可）。

Dermal absorption: refined BfR template for in vitro calculations

- *Template for dermal absorption in vitro calculations_v2*
- *Template for dermal absorption in vitro calculations_example_v2*

掲載URL <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/171207-0>

※ *in vivo* 経皮吸収試験を実施した場合、試験成績のデータを用いて農薬使用者への影響評価ガイダンスに基づく経皮吸収率を算出した過程を示した資料（計算シート）を試験成績の一部として提出すること。

農薬使用者への影響評価ガイダンスに基づき、製剤、300倍及び2000倍希釈液の経皮吸収を推定した結果の概要を表6.8-1に示す。

表 6.8-1 製剤、300倍及び2000倍希釈液の経皮吸収

(*in vitro* 経皮吸収試験の場合)

	Concentrate 製剤		Dilution 1 希釈 1 (1:300)		Dilution 2 希釈 2 (1:2000)	
	Mean 平均	SD	Mean 平均	SD	Mean 平均	SD
Target concentration [mg/mL] 設定濃度	xx		xx		xx	
Target dose [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] 設定投与量	xx		xx		xx	
Mean actual applied dose [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$] 平均実投与量	xx		xx		xx	
Recovery [%] 回収率	Mean 平均	SD	Mean 平均	SD	Mean 平均	SD
Dislodgeable dose 吸収率から除外可能な量						
Skin wash after 8, 24 hours 8、24時間後の皮膚試料洗浄液	xx	xx	xx	xx	xx	xx
Donor chamber wash ドナーチャンバー洗浄液	xx	xx	xx	xx	xx	xx
Skin associated dose 皮膚試料に関連する量						
Tape strips 1-2 テープストリップ 1-2	xx	xx	xx	xx	xx	xx
Tape strips 3-x テープストリップ 3-x	xx	xx	xx	xx	xx	xx
Skin preparation 皮膚試料中残渣量	xx	xx	xx	xx	xx	xx
Absorbed dose 吸収量						
Receptor fluid レセプター液	xx	xx	xx	xx	xx	xx

Receptor chamber wash						
レセプターチャンバー洗浄液	xx	xx	xx	xx	xx	xx
Total recovery						
総回収率	xx	xx	xx	xx	xx	xx
LLC of t0.5 absorption						
試料採取期間の半分の期間における透過率 (t0.5)	xx	xx	xx	xx	xx	xx
Absorption complete? 吸収は完全か否か	No いいえ		No いいえ		Yes はい	
Measured absorption, if LLC of t0.5 ≤ 75%						
t0.5 ≤ 75%のときの吸収量	xx	xx	xx	xx	N/A	N/A
Measured absorption, if LLC of t0.5 > 75%						
t0.5 > 75%のときの吸収量	N/A	N/A	N/A	N/A	xx	xx
Measured absorption corrected						
補正吸収量	xx	xx	xx	xx	xx	xx
Relevant absorption estimate						
最終吸収量	xx		xx		xx	
Final estimate (rounded)						
最終吸収量 (丸め値)	xx		xx		xx	

(*in vivo* 経皮吸収試験の場合)

	製剤		希釈 1 (1:300)		希釈 2 (1:2000)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
設定濃度	xx		xx		xx	
設定投与量[μg/cm ²]	xx		xx		xx	
平均実投与量[μg/cm ²]	xx		xx		xx	
回収率[%]	平均	SD	平均	SD	平均	SD
吸収率から除外可能な量						
暴露後の皮膚洗浄液	xx	xx	xx	xx	xx	xx
被験物質適用保護装置の洗浄液	xx	xx	xx	xx	xx	xx
拭き取り	xx	xx	xx	xx	xx	xx
皮膚試料に関連する量						
テープストリップ 1-2	xx	xx	xx	xx	xx	xx
テープストリップ 3-x	xx	xx	xx	xx	xx	xx
暴露部位 (皮膚) の残存量	xx	xx	xx	xx	xx	xx
吸収量						
尿中排泄量	xx	xx	xx	xx	xx	xx
糞中排泄量	xx	xx	xx	xx	xx	xx
呼気中の量	xx	xx	xx	xx	xx	xx
カーカス	xx	xx	xx	xx	xx	xx
ケージ洗浄液	xx	xx	xx	xx	xx	xx
総回収率	xx	xx	xx	xx	xx	xx
試料採取期間の半分の期間における透過率 (t0.5)	xx	xx	xx	xx	xx	xx
吸収は完全か否か (t0.5 が 75%以下なら「いいえ」、 t0.5 が 75%を超えていたら「はい」)	いいえ		いいえ		はい	
t0.5 ≤ 75%のときの吸収量	xx	xx	xx	xx	N/A	N/A
t0.5 > 75%のときの吸収量	N/A	N/A	N/A	N/A	xx	xx
補正吸収量 (吸収率を補正する場合)	xx	xx	xx	xx	xx	xx
最終吸収量	xx		xx		xx	
最終吸収量 (丸め値)	xx		xx		xx	

① 角質層中残渣量（テープストリップ）

製剤及び300倍希釈液について、試料採取期間は24時間であり、その半分の期間にあたる被験物質処理後12時間におけるレセプター液への透過率（t0.5）は75%未満であった。このため、2番目までのテープストリップ由来の被験物質を経皮吸収量の算出から除外した。

2000倍希釈液について、試料採取期間は24時間であり、その半分の期間にあたる被験物質処理後12時間におけるレセプター液への透過率（t0.5）は75%以上であった。このため、全てのテープストリップ由来の被験物質を経皮吸収量の算出から除外した。

② 試験の回収率補正

製剤、300倍及び2000倍希釈液のいずれも平均回収率が95%以上であったことから、回収率等による各吸収率の補正は行わなかった。

③ サンプル間の変動

製剤及び300倍希釈液の皮膚試料数は6であったことから係数1.0を経皮吸収量の標準偏差に乘じ経皮吸収率を算出した。製剤の経皮吸収率は $xx + xx \times 1.0 = xxx\%$ 、300倍希釈液は $xx + xx \times 1.0 = xxx\%$ であった。

2000倍希釈液の皮膚試料数は7であったことから係数0.92を経皮吸収量の標準偏差に乘じ経皮吸収率を算出した。2000倍希釈液の経皮吸収率は $xx + xx \times 0.92 = xxx\%$ であった。

以上から試験を実施した有効成分〇〇45.0%乳剤の経皮吸収率は、製剤（〇g ai/kg）は $xxx\%$ 、300倍希釈液（〇 g ai/L）は $xxx\%$ 、2000倍希釈液（〇 mg ai/L）は $xxx\%$ と推定した。

（ウ）暴露評価に用いる経皮吸収率

※ 別製剤の経皮吸収試験を利用する場合は当該別製剤の皮膚刺激性及び皮膚感作性が登録する製剤の皮膚刺激性及び皮膚感作性と同等であるかより強いことを示す必要がある。当該別製剤の皮膚刺激性及び皮膚感作性の試験成績が別の登録申請で提出されている場合は、提出元の農薬の種類及び名称、登録を受けている場合は登録番号、具体的な試験成績名、皮膚区分、皮膚感作性区分を明記して、登録する製剤の皮膚刺激性及び皮膚感作性と同等であるかより強いことを示すこと。当該別製剤の皮膚刺激性及び皮膚感作性の試験成績が提出されていない場合（例えば海外でのみ登録されている農薬のデータを利用する場合）は、当該試験を試験成績として提出するとともに、6.8 経皮吸収の項を6.8 経皮吸収（表題）、6.8.1 経皮吸収、6.8.2 経皮吸収試験に用いた製剤の皮膚刺激性、6.8.3 経皮吸収試験に用いた製剤の皮膚感作性と細分化し、当該試験の要約を6.8.2、6.8.3 にそれぞれ記載すること。

経皮吸収試験に用いた有効成分〇〇45.0%乳剤と登録する農薬の皮膚刺激性、皮膚感作性及び剤型の比較を表6.8-2に示す。

農薬使用者への影響評価ガイダンスに基づき、有効成分〇〇45.0%乳剤を用いた経皮吸収試験の結果を登録する農薬の経皮吸収率の推定に利用できると判断した。

表 6.8-2：有効成分〇〇45.0%乳剤の皮膚刺激性及び皮膚感作性

	有効成分〇〇45.0%乳剤	登録する農薬
試験	区分	区分
皮膚刺激性	区分外	区分外
皮膚感作性 (Maximization 法)	区分外	区分外
剤型	液体製剤 (有機溶剤ベース)	液体製剤 (水ベース)

リスク評価に用いる経皮吸収率は、農薬使用者への影響評価ガイダンスに基づき、表 6.8-3 のとおり推定した。

表 6.8-3：暴露評価に用いる経皮吸収率

登録する農薬の使用方法における希釈倍数	暴露評価に用いる経皮吸収率 (%)	算出根拠
製剤 (1 倍)	xxx	登録する農薬の製剤は 45.0%乳剤より低濃度であるので、固体製剤のデフォルト値と 45.0%乳剤 300 倍希釈液の経皮吸収率から低い値を選択。
800 倍	xxx	登録する農薬の 800 倍希釈液を経皮吸収試験に用いた製剤の希釈倍数に換算したうえで、経皮吸収試験の製剤及び 300 倍希釈液の経皮吸収率による 2 点外挿により算出。

※ 以下に別製剤の経皮吸収試験 (製剤 1 点、希釈液 1 点の試験結果) を利用して暴露評価に用いる経皮吸収率を算出する場合の例を示す。なお経皮吸収率を求めようとする希釈液よりも高濃度の希釈液のデータが複数ある場合には、求めようとする希釈液の濃度により近い 2 つの希釈液の経皮吸収試験結果を用いて 2 点外挿することができる。

外挿例 1：液体製剤 (有機溶媒ベース) から液体製剤 (水ベース)

60%乳剤 (液体製剤 (有機溶媒ベース)) の製剤及び希釈液で経皮吸収試験を実施しており、当該試験による経皮吸収率は、それぞれ次のとおり。

60%乳剤製剤 (1 倍希釈) の経皮吸収率は、5%

60%乳剤 2000 倍希釈液の経皮吸収率は、20%

登録する農薬は 30%水和剤 (液体製剤 (水ベース)) であり、使用方法には、500 倍希釈液の散布及び 2000 倍希釈液の散布がある。経皮吸収試験を実施した 60%乳剤と皮膚刺激性及び皮膚感作性が同等以下であるため、登録する 30%水和剤の製剤及び希釈液の経皮吸収率は、以下の様に 60%乳剤のデータを使って算出可能。

① 製剤の経皮吸収率は、以下の理由により、10%とする。

- 30%水和剤は 60%乳剤製剤よりも低濃度なので、60%乳剤 2000 倍希釈液の経皮吸収率 20%か、デフォルト値 10%のいずれかを選択可能。

- ② 500 倍希釈液の経皮吸収率は、以下の理由により、20%とする。
- ・ 30%水和剤 500 倍希釈液は、60%乳剤製剤の 1000 倍希釈液に相当 ($=60\% \div 30\% \times 500$ 倍)
 - ・ 60%乳剤 2000 倍希釈液の経皮吸収率 20%か、デフォルト値 50%のいずれかを選択可能。
- ③ 2000 倍希釈液の経皮吸収率は、以下の理由により、35%とする。
- ・ 30%水和剤 2000 倍希釈液は、60%乳剤の 4000 倍希釈液に相当 ($=60\% \div 30\% \times 2000$ 倍)
 - ・ 60%乳剤製剤と 60%乳剤 2000 倍希釈液の経皮吸収率 (1 倍、5%及び 2000 倍、20%) から 2 点外挿で求めた経皮吸収率 35% ($= (5\% \times (2000 \text{ 倍} - 4000 \text{ 倍}) + 20\% \times (4000 \text{ 倍} - 1 \text{ 倍})) \div (2000 \text{ 倍} - 1 \text{ 倍})$) か、デフォルト値 50%のいずれかを選択可能。

外挿例 2 : 液体製剤 (水ベース) から液体製剤 (水ベース)

60%水和剤の製剤及び希釈液で経皮吸収試験を実施しており、当該試験による経皮吸収率は、それぞれ 60%水和剤製剤 (1 倍希釈) は 5%、60%水和剤 2000 倍希釈液は 20%、60%水和剤 4000 倍希釈液は 30%。

登録する農薬は 30%水和剤で、1000 倍希釈液及び 3000 倍希釈液の散布の使用方法がある。経皮吸収試験を実施した 60%水和剤と皮膚刺激性及び皮膚感作性が同等以下である。

- ① 製剤の経皮吸収率は、以下の理由により、10%とする。
- ・ 30%水和剤は 60%水和剤製剤よりも低濃度なので、60%水和剤 2000 倍希釈液の経皮吸収率 20%か、デフォルト値 10%のいずれかを選択可能。
- ② 1000 倍希釈液の経皮吸収率は、以下の理由により、20%とする。
- ・ 30%水和剤 1000 倍希釈液は、60%水和剤の 2000 倍希釈液に相当 ($=60\% \div 30\% \times 1000$ 倍)
 - ・ 60%水和剤 2000 倍希釈液の経皮吸収率 20%か、デフォルト値 50%のいずれかを選択可能。
- ③ 3000 倍希釈液の経皮吸収率は、以下の理由により、40%とする。
- ・ 30%水和剤 3000 倍希釈液は、60%水和剤の 6000 倍希釈液に相当 ($=60\% \div 30\% \times 3000$ 倍)
 - ・ 60%水和剤 2000 倍希釈液と 60%水和剤 4000 倍希釈液の経皮吸収率 (2000 倍、20%及び 4000 倍、30%) から 2 点外挿で求めた経皮吸収率 40% ($= (20\% \times (4000 \text{ 倍} - 6000 \text{ 倍}) + 30\% \times (6000 \text{ 倍} - 2000 \text{ 倍})) \div (4000 \text{ 倍} - 2000 \text{ 倍})$) か、デフォルト値 50%のいずれかを選択可能。

6.9 圃場における農薬使用者暴露

圃場における農薬使用者暴露試験は実施しなかった。

※ 圃場における農薬使用者暴露試験を提出する場合は、試験の概要を記載する。なお、申請する農薬と処方の一部が異なる被験物質を用いている場合や申請している使用方法と試験設計の一部が異なる場合には、当該試験成績を農薬使用者暴露量の推定に用いることができると考える妥当な理由を記載したうえで、試験の概要を記載すること。

6.10 農薬使用者暴露量の推定

※ 予測式で推定暴露量を算出する場合（6.9の圃場における農薬使用者暴露試験を実施し、その結果（単位暴露量）を用いる場合も含む）は、農林水産省のホームページに掲載している「農薬使用者暴露計算シート」を用い、そのファイルを「6.10 農薬使用者暴露量の推定」の試験成績の一部として提出すること。

掲載 URL https://www.maff.go.jp/j/nouyaku/n_touroku/index.html

※ 予測式で暴露量が推定できないが、使用方法からみて、使用者への暴露量が非常に少ないことが予想され、使用者への暴露をさらに低減するためのリスク管理措置の提案（防護装備の着用等）により使用者への暴露のおそれがないと考える使用方法については、「6.10 農薬使用者暴露量の推定」の試験成績の一部として、使用方法の詳細（使用する器具、使用場面等の写真、図、動画等の具体的なイメージを含めること）、予想される調製時及び処理時の暴露状況、提案するリスク管理措置等を記載した資料を提出すること。

本剤について、農薬使用者への影響評価ガイダンスに基づき作物及び使用方法ごとに予測式を用いて農薬使用者推定暴露量を算定した結果、全ての適用内容において農薬使用者の1日当たりの推定暴露量に対するAOEL占有率及びAAOEL占有率は100%を下回っていた。

使用者への暴露量が非常に少ないことが予想され、使用時にリスク管理措置を行うことにより使用者への暴露をさらに低減すると申請者が判断した使用方法及び提案するリスク管理措置を表6.10-1に示す。

表 6.10-1 使用者への暴露量が非常に少ないと予想される使用方法及びリスク管理措置案

作物名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	〇〇を含む農薬の総使用回数	リスク管理措置案
らっきょう	1500～2000倍	-	植付前	1回	30分間種球浸漬	3回以内(植付前は1回以内、植付後は2回以内)	[薬剤調製者] 不浸透性手袋 [散布者]※ 不浸透性手袋、長ズボン・長袖の作業衣 [農作業者の安全を確保するためのリスク管理措置] 薬剤処理されたらっきょうの種球を取り扱う際には、不浸透

							性手袋、長ズボン・長袖の作業衣を着用すること。
--	--	--	--	--	--	--	-------------------------

※[散布者]には「散布」以外の使用方法も含めて記載する。

※ 以下に「試験成績」として提出する「農薬使用者暴露計算シート」のうち、「試験成績の概要及び考察」の「6.10 農薬使用者暴露量の推定」の中で「別添」として言及する「出力シート（主要）」の様式を示す。

※ 別添は申請書の適用表に記載されている作物及び使用方法の順番に記載すること（使用方法からみて暴露量が非常に少ないことが予想され、リスク管理措置の提案により暴露評価しない作物及び使用方法は別添に含める必要はない。）。別添は試験成績として提出する「農薬使用者暴露計算シート」の出力シート（主要）そのものであり、「試験成績の概要及び考察」にその内容を貼り付ける、あるいは収載する必要はない。

別添 暴露評価に使用したパラメーター、推定暴露量及びリスク評価結果

① 製剤情報	登録番号	xx
	種類・名称	農薬○○(有効成分○○水和剤)
② 評価対象有効成分		○○
③-1 AOEL		xx (mg/kg 体重/日)
③-2 AAOEL		xx (mg/kg 体重)
④ 有効成分濃度・含有率		xx %
⑤ 製剤の形態（製剤/散布液）		製剤: 固体/散布時: 液体
⑥ 調製時の予測式		水和剤等

⑭ 経皮吸収率	希釈倍数（倍）	経皮吸収率（%）
製剤	1	xxx
希釈液	300	xxx
	1500	xxx

別添4 製剤の概要及び考察の記載例

使用 番号	⑦作物 名	使用方法等（投下量 ／使用時期／使用方 法／評価に用いた使 用回数）	希釈 倍数	散布時の 予測式	防護装備なし				防護装備あり								備考	
					反復 ($\mu\text{g ai/kg}$ 体重/日)	急性 ($\mu\text{g ai/kg}$ 体 重)	%AO EL	%AA OEL	調製時		散布時		反復 ($\mu\text{g ai/kg}$ 体 重/日)	急性 ($\mu\text{g ai/kg}$ 体 重)	%AO EL	%AA OEL		
									マスク	手袋	防護服	マスク						手袋
1	みかん	1500 倍, 700 L/10a/ 収穫 30 日前まで／散 布／3 回	1500	液剤_果樹 (立体) (手散 布)	xx	xx	xx	xx	マスク 2	不浸透性 手袋	フード+ 不浸透性 防除衣	マスク 2	不浸透性 手袋	xx	xx	xx	xx	
1*	みかん	1500 倍, 700 L/10a/ 収穫 30 日前まで／散 布／3 回	1500	液剤_果樹 (立体) (機械散 布)	xx	xx	xx	xx	マスク 2	不浸透性 手袋	フード+ 不浸透性 防除衣	マスク 2	不浸透性 手袋	xx	xx	xx	xx	
2	いちご	1500 倍, 300 L/10a/ 収穫 75 日前まで／散 布／3 回	1500	液剤_野菜 (平面) (手散 布)	xx	xx	xx	xx			長ズボ ン・長袖 の作業衣			xx	xx	xx	xx	
2*	いちご	1500 倍, 300 L/10a/ 収穫 75 日前まで／散 布／3 回	1500	液剤_野菜 (平面) (機械散 布)	xx	xx	xx	xx						xx	xx	xx	xx	
3	ばれい しょ	1500 倍, 300 L/10a/ 収穫 21 日前まで／散 布／4 回	1500	液剤_野菜 (平面) (手散 布)	xx	xx	xx	xx			長ズボ ン・長袖 の作業衣			xx	xx	xx	xx	
3*	ばれい しょ	1500 倍, 300 L/10a/ 収穫 21 日前まで／散 布／4 回	1500	液剤_野菜 (平面) (機械散 布)	xx	xx	xx	xx		不浸透性 手袋	長ズボ ン・長袖 の作業衣			xx	xx	xx	xx	
4	だいず	1500 倍, 300 L/10a/ 収穫 30 日前まで／散 布／3 回	1500	液剤_野菜 (平面) (手散 布)	xx	xx	xx	xx			長ズボ ン・長袖 の作業衣			xx	xx	xx	xx	

別添4 製剤の概要及び考察の記載例

4*	だいず	1500 倍, 300 L/10a/ 収穫 30 日前まで/ 散布 / 3 回	1500	液剤_野菜 (平面) (機械散 布)	xx	xx	xx	xx			長ズボ ン・長袖 の作業衣			xx	xx	xx	xx
5	らっき ょう	1500 倍, 300 L/10a/ 収穫 7 日前まで/ 散布 / 3 回	1000	液剤_野菜 (平面) (手散 布)	xx	xx	xx	xx			長ズボ ン・長袖 の作業衣			xx	xx	xx	xx
5*	らっき ょう	1500 倍, 300 L/10a/ 収穫 7 日前まで/ 散布 / 3 回	1000	液剤_野菜 (平面) (機械散 布)	xx	xx	xx	xx			長ズボ ン・長袖 の作業衣			xx	xx	xx	xx
6	かぼち ゃ	1500 倍, 300 L/10a/ 収穫前日まで/ 散布 / 3 回	2000	液剤_野菜 (立体) (手散 布)	xx	xx	xx	xx			長ズボ ン・長袖 の作業衣			xx	xx	xx	xx
7	かぼち ゃ	1500 倍, 300 L/10a/ 収穫前日まで/ 散布 / 3 回	2000	液剤_野菜 (平面) (手散 布)	xx	xx	xx	xx			長ズボ ン・長袖 の作業衣			xx	xx	xx	xx
7*	かぼち ゃ	1500 倍, 300 L/10a/ 収穫前日まで/ 散布 / 3 回	2000	液剤_野菜 (平面) (機械散 布)	xx	xx	xx	xx			長ズボ ン・長袖 の作業衣			xx	xx	xx	xx
8	さとう きび	1500 倍, 1800 L/10a/ 収穫 90 日前まで/ 土壌灌注 / 2 回	1500	液剤_芝 (手散 布)	xx	xx	xx	xx		不浸透性 手袋		不浸透性 手袋		xx	xx	xx	xx
9	花き 類・観 葉植物	1500 倍, 300 L/10a/ 発生初期/ 散布 / 5 回	1500	液剤_野菜 (平面) (手散 布)	xx	xx	xx	xx			長ズボ ン・長袖 の作業衣			xx	xx	xx	xx
9*	花き 類・観 葉植物	1500 倍, 300 L/10a/ 発生初期/ 散布 / 5 回	1500	液剤_野菜 (平面) (機械散 布)	xx	xx	xx	xx			長ズボ ン・長袖 の作業衣			xx	xx	xx	xx

別添4 製剤の概要及び考察の記載例

10	芝	300 倍, 1000 L/10a/ 発生初期/散布/5 回	300	液剤_芝 (手散 布)	xx	xx	xx	xx	不浸透性 手袋				xx	xx	xx	xx
----	---	--------------------------------------	-----	-------------------	----	----	----	----	------------	--	--	--	----	----	----	----

¹⁾: AOEL 占有率 = 反復暴露量 (µg ai/kg 体重/日) ÷ 1000 (µg/mg) ÷ AOEL (mg/kg 体重/日) × 100

²⁾: AAOEL 占有率 = 急性暴露量 (µg ai/kg 体重) ÷ 1000 (µg/mg) ÷ AAOEL (mg/kg 体重) × 100

なお、体重当たり暴露量の計算には国民の平均体重 55.1 kg を用いている。

※ 表の各行は、申請している農薬の作物及び使用方法の組合せごとに記載する。1つの作物及び使用方法の組合せに対し複数の散布時の予測式が対応する場合は行を分けて記載する（例えば、かぼちやに液剤を「散布」の場合、散布時の予測式「液剤/野菜（立体）/手散布」、「液剤/野菜（平面）/手散布」及び「液剤/野菜（平面）/機械散布」それぞれについて行を分けて記載する。）。

6.11 被害防止方法

※ 6.7 及び6.10 の結果から、使用に際し講ずべき被害防止方法として (1) 防護装備、(2) その他の被害防止方法 (機械散布のみでの使用等) に分けて記載する。(1) 防護装備には 6.7 と 6.10 の結果を足し合わせた防護装備を記載する。6.7 と 6.10 の防護装備で防護部位が同じだが防護装備が異なる場合は、暴露低減がより強化される防護装備を採用する。その際、3 消安第3074 号課長通知に示した防護装備の設定も参照すること。

※ ハザード評価における急性吸入毒性区分に原体の急性吸入毒性区分を用いている場合、最も毒性の強い有効成分の急性吸入毒性区分に基づく防護装備とすることに注意。

※ 水に希釈して使用する農薬の場合、ハザード評価の皮膚刺激性及び眼刺激性については、申請者が試験成績又は GHS の加成方式により製剤のハザード区分と使用方法に従って調製される最小希釈倍数の希釈液のハザード区分が異なることを示す場合には防護装備を書き分けることができる。

例：製剤が皮膚区分 1、最小希釈倍数の希釈液が皮膚区分 2 の場合

[薬剤調製者]保護面、不浸透性手袋、ゴム長靴、不浸透性防除衣、[散布者]不浸透性手袋、ゴム長靴、長ズボン・長袖の作業衣

農薬使用者への影響評価ガイダンスに基づき、6.7 に基づくハザード評価及び 6.10 に基づくリスク評価の結果から、〇〇の使用に際して講ずべき被害防止法を以下のとおり提案する。

(1) 防護装備

※該当しない場合は「該当なし」と記載する。

[薬剤調製者]

- ・みかん：保護眼鏡、農薬用マスク (DL2、DS2) 又は防護マスク (RL2、RS2)、不浸透性手袋
- ・ばれいしょ、らっきょう (種球浸漬)、さとうきび、芝：保護眼鏡、不浸透性手袋
- ・いちご、だいち、らっきょう (散布)、かぼちゃ、花き類・観葉植物：保護眼鏡

[散布者]※

※[散布者]には「散布」以外の使用方法も含めて記載する。

- ・みかん：農薬用マスク (DL2、DS2) 又は防護マスク (RL2、RS2)、不浸透性手袋、フード付き不浸透性防除衣
- ・いちご、ばれいしょ、だいち、らっきょう (散布)、かぼちゃ、花き類・観葉植物：長ズボン・長袖の作業衣
- ・らっきょう (種球浸漬)：不浸透性手袋、長ズボン・長袖の作業衣
- ・さとうきび：不浸透性手袋
- ・芝：該当なし

(2) その他の被害防止方法

※該当しない場合は「該当なし」と記載する。

- ・みかんに散布する場合は、スピードスプレーヤを用いること。

- ・薬剤処理されたらっきょうの種球を取り扱う際には、不浸透性手袋、長ズボン・長袖の作業衣を着用すること。

6.12 使用上の注意事項

- ※ 6.7の結果から、使用上の注意事項を記載する。その際、3消安第3074号課長通知に示した使用上の注意事項の設定も参照すること。
- ※ ハザード評価における急性吸入毒性区分を原体の急性吸入毒性区分を用いている場合、最も毒性の強い有効成分の急性吸入毒性区分に基づく使用上の注意事項を付すことに注意。
- ※ 水に希釈して使用する農薬の場合、皮膚刺激性及び眼刺激性については、申請者が試験成績又はGHSの加成方式により製剤のハザード区分と使用方法に従って調製される最小希釈倍数の希釈液のハザード区分が異なることを示す場合には、使用上の注意事項を書き分けることができる(例:製剤が皮膚区分1、最小希釈倍数の希釈液が皮膚区分2の場合、[毒性情報]製剤は重篤な皮膚の薬傷・眼の損傷の危険、希釈液は皮膚に対して刺激性がある、等)。
- ※ 皮膚感作性については、農薬を区分外と判定した場合でも、0.01%以上含有する有効成分(農薬原体)を区分1と判定した場合には、「疑いの注意事項」を付すことに注意。
- ※ 記載の際のガイダンスを以下に示す。

(1) 人に有毒な農薬については、その旨及び解毒方法

ア 毒性情報

該当する場合は、急性経口毒性、急性経皮毒性、急性吸入毒性、皮膚刺激性、眼刺激性、皮膚感作性の順に記載する。該当しない場合は「該当なし」と記載する。

例) 製剤が急性経口毒性区分2、急性経皮毒性区分3、皮膚感作性区分1に該当する場合

- ①飲み込むと生命に危険。
- ②皮膚に接触すると有毒。
- ③アレルギー性反応を起こすおそれがある。

イ 解毒方法

該当する場合に記載する。該当しない場合は「該当なし」と記載する。

例) 本剤の解毒剤としては動物実験で〇〇が有効であると報告されている。

ウ 安全上の注意

該当する場合は以下の順に記載する。該当しない場合は「該当なし」と記載する。

- (ア) ~に付けないこと、~を吸入しないことで終わる注意事項
- (イ) 使用時の飲食・喫煙の禁止
- (ウ) かぶれやすい体質の人への注意事項
- (エ) 作業後の注意事項

複数のハザード区分から作業後の注意事項が付く場合は一文にまとめる。その際、「手足・顔の洗浄」は「身体の洗浄」に含まれるため、「身体の洗浄」にまとめる。

例) 製剤が急性経口毒性区分2、急性経皮毒性区分2、皮膚区分2及び眼区分2に該当する場合

作業後は身体を洗い流し、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。

例) 製剤が皮膚区分2及び眼区分2に該当する場合

作業後は手足、顔などをよく洗い、洗眼すること。

(オ) 洗濯に関する注意事項

皮膚感作性区分により衣服の洗濯が注意事項として付く場合は、他のハザード区分に基づく汚染された衣服の洗濯に関する注事事項は付さない。

(カ) その他の注意事項

公園等で使用する場合の注意事項等、農薬の剤型、使用方法、使用場所周辺の状況に即して人の安全を確保するために必要な注意事項。

エ 応急処置

該当する場合は以下の順で記載する。該当しない場合は「該当なし」と記載する。

(ア) 飲み込んだ場合

複数のハザード区分から飲み込んだ場合の注意事項が付く場合は皮膚区分1の注意事項を記載する。その際、「直ちに医師の手当を受けること」を「直ちに医師の手当を受けさせること」とする。

(イ) 吸入した場合

複数のハザード区分から吸入した場合の注意事項が付く場合は皮膚区分1の注意事項を記載する。その際、急性吸入毒性区分が区分1、2、3のいずれかの場合、「直ちに医師の手当を受けること」を「直ちに医師の手当を受けさせること」とする。

(ウ) 皮膚に付着した場合

複数のハザード区分から皮膚に付着した場合の注意事項が付く場合は一文にまとめる。

例) 急性経皮毒性区分3及び皮膚感作性区分1に該当する場合

皮膚に付着した場合、よく洗い落とすこと。気分が悪いとき、皮膚刺激または発疹が生じたときには医師の手当を受けること。

例) 皮膚区分2及び皮膚感作性区分1に該当する場合

皮膚に付着した場合、直ちによく洗い落とすこと。皮膚刺激または発疹が生じた場合、医師の手当を受けること。

(エ) 眼に入った場合

複数のハザード区分から眼に入った場合の注意事項が付く場合は眼区分1の注意事項を記載する。

オ 保管

該当する場合に記載する。該当しない場合は「該当なし」と記載する。

例) 急性吸入毒性区分3の場合

①鍵のかかる場所に保管すること。

②換気の良いところで保管すること。容器を密閉しておくこと。

農薬使用者への影響評価ガイダンスに基づき、6.7の結果から、〇〇の使用上の注意事項を以下のとおり提案する。

(1) 人に有毒な農薬については、その旨及び解毒方法

ア 毒性情報

- ①飲み込むと有毒
- ②粉末は眼に対して強い刺激性がある。
- ③アレルギー性反応を起こすおそれがある。

イ 解毒方法

動物実験により、本剤の解毒剤として硫酸アトロピン製剤が有効であると報告されている。

ウ 安全上の注意

- ①使用の際、飲食または喫煙をしないこと。
- ②作業後は手足、顔などをよく洗い、うがいをすること。
- ③街路、公園等で使用する場合は、使用中及び使用後(少なくとも使用当日)に小児や使用に関係のない者が使用区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

エ 応急処置

- ①誤って飲み込んだ場合、気分が悪いときには医師の手当を受けさせること。
- ②粉末が眼に入った場合、水で数分間注意深く洗うこと。次に、コンタクトレンズを着用していて容易に外せる場合は外すこと。その後も洗浄を続けること。眼の刺激が続く場合、医師の手当を受けること。

オ 保管

該当なし

7. 環境動態

7.1 水質汚濁予測濃度

〇〇顆粒水和剤（chemx 80%水和剤）について、chemx の水濁 PEC_{tier1} 算定に関する使用方法及びパラメーターを表 7.1.1 に示す。

表 7.1.1：〇〇顆粒水和剤（chemx 80%水和剤）の水濁 PEC_{tier1} 算出に関する使用方法及びパラメーター

剤型	80%水和剤
適用作物	小麦
農薬使用量	2.5 g/10a
地上防除／航空防除	地上防除
施用方法	散布
総使用回数	1 回
単回の有効成分投下量	20 g/ha
河川ドリフト率	0.2%
施用方法による農薬流出補正係数	1

8. 環境毒性

8.1 陸域の生活環境動植物への影響

8.1.1 鳥類予測暴露量

〇〇顆粒水和剤（chemx 80%水和剤）について、chemx の鳥類予測暴露量算定に関する使用方法及びパラメーターを表 8.1.1 に示す。

表 8.1.1 : 〇〇顆粒水和剤（chemx 80%水和剤）の鳥類予測暴露量算定に関する使用方法及びパラメーター

一次評価				
暴露シナリオ	水稻単一食	昆虫単一食		...
剤型	80%水和剤	80%水和剤		...
適用作物	水稻	水稻	りんご	...
摂餌量又は飲水量(g-diet/day 又はmL-diet/day)	4.4	6.8	6.8	...
暴露された餌等の割合	10%	1.4%	1.1%	...
単位散布量(kg-ai/ha又は kg-ai/kg-種子)	x	x	x	...
RUD((mg-ai/kg-diet)/(kg-ai/ha) 又は(mg-ai/kg-diet)/(mg-ai/kg-種子))	7.33	2.19	2.19	...
複数回散布係数	x	—	—	...
残留農薬濃度(mg-ai/kg-diet 又はmg-ai/L-diet)	x	x	x	...

8.2 水域の生活環境動植物への影響

8.2.1 水域環境中予測濃度

※ 別添9（環境動態の概要書記載例）を参考として記載する。

8.2.2 魚類急性毒性

※ 別添10（環境毒性の概要書記載例）を参考として記載する。

8.2.3 ミジンコ類急性遊泳阻害

※ 別添10（環境毒性の概要書記載例）を参考として記載する。

8.2.4 藻類・シアノバクテリア生長阻害

※ 別添10（環境毒性の概要書記載例）を参考として記載する。

8.2.5 水域の生活環境動植物に対する注意事項

※ 農薬登録申請書に記載した水域の生活環境動植物に対する注意事項を記載する。

8.2.6 水域の生活環境動植物への影響の要約

試験名	生物種	暴露方法	水温 (°C)	暴露時間 (hr)	結果
魚類急性毒性	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	止水	xx-xx	96	LC ₅₀ : xxx mg/L

別添4 製剤の概要及び考察の記載例

ミジンコ類 急性遊泳阻害	オオミジンコ <i>Daphnia magna</i>	止水	xx-xx	48	EC ₅₀ : xxx mg/L
藻類・シアノ バクテリア生 長阻害生長阻 害	淡水緑藻 <i>Raphidocelis subcapitata</i>	振とう 培養	xx-xx	72	ErC ₅₀ (0-72h) : xxx µg/L

8.3. 節足動物への影響

8.3.1 ミツバチ

8.3.1.1 暴露量の推計

蜂個体を用いた影響評価（推計スクリーニング段階）

作物名	適用 病害 虫	最小 希釈 倍率 (倍) *1	最大 使用 液量 (L/10a)*2	使用方法	暴露 シナ リオ	適用作物の 花粉・花蜜 の有無 (P:花粉,N:花 蜜)	ha 当 たり の有効成 分投下量 (kg a.i./ha)	散布液/粉 中有効成 分濃度 (%)	推定 花粉 ・花蜜 濃度 (µg/g)	推定暴露量 (µg/bee)			推定暴露量/毒性指標			
										接触	経口		接触	経口		
											(成虫)	(幼虫)		(成虫/ 単回)	(成虫/ 反復)	(幼虫)
稲	カメシ 類	5000	150	散布	茎葉 散布	P	0.064	0.0043	6.3	0.003	0.076	0.023	0.097	20	27	0.023
稲 (育苗 箱)	イネシ ゾウムシ	—	1000	育苗箱の 苗の上か ら均一に 散布	土壌 処理	P	0.2	—	0.18	—	0.0022	0.00066	—	0.60	0.79	0.00066
うめ		2000	700	散布	茎葉 散布	PN	0.35	0.0050	34	0.0035	6.1	4.2	0.11	1700	2200	4.2
こまつ な		1000	300	散布	ミツバチが暴露しないと想定されるため評価不要（開花前に収穫）											
小麦		5000	150	散布	ミツバチが暴露しないと想定されるため評価不要（ミツバチが訪花しないと知見がある開花作物）											

*1 使用量が薬量と希釈水量で記載されている場合は、最大となる薬量（mL/10a）、剤型が固体の場合はハイフン（-）を記載する。

*2 使用量が薬量と希釈水量で記載されている場合は、最小となる希釈水量（L/10a）、剤型が固体の場合は最大使用量（g/10a）を記載する。

※ なお、蜂個体を用いた影響評価において花粉・花蜜残留試験を提出し、実測値による精緻化を行う場合には、上記の代わりに以下を記載する。

※ 予測式で推定暴露量を算出する場合は、農林水産省のホームページに掲載している「蜜蜂暴露計算シート」を用い、そのファイルを「8.3.1.1 暴露量の推計」の試験成績の一部として提出すること。」

※ 蜜蜂暴露計算シートの該当するシートから貼り付けること。

蜂個体を用いた影響評価（花粉・花蜜残留試験の実測値による精緻化）

作物名	適用病害虫	最小希釈倍率(倍)*1	最大使用液量(L/10a)*2	使用方法	暴露シナリオ	ha当たりの有効成分投下量(kg a.i./ha)	散布液/粉中有効成分濃度(%)	実測花粉・花蜜濃度				推定暴露量(µg/bee)			推定暴露量/毒性指標				
								最大値(µg/g)		平均値(µg/g)		接触	経口			接触	経口		
								花粉	花蜜	花粉	花蜜		(成虫/単回)	(成虫/反復)	(幼虫)		(成虫/単回)	(成虫/反復)	(幼虫)
稲	カメムシ類	5000	150	散布	茎葉散布	0.0642	0.00428	0.84	-	0.084	-	0.003	0.010	0.0010	0.0031	0.097	2.7	0.27	0.0031

*1 使用量が薬量と希釈水量で記載されている場合は、最大となる薬量（mL/10a）、剤型が固体の場合はハイフン（-）を記載する。

*2 使用量が薬量と希釈水量で記載されている場合は、最小となる希釈水量（L/10a）、剤型が固体の場合は最大使用量（g/10a）を記載する。

※ 予測式で推定暴露量を算出する場合は、農林水産省のホームページに掲載している「蜜蜂暴露計算シート」を用い、そのファイルを「8.3.1.1 暴露量の推計」の試験成績の一部として提出すること。」

※ 蜜蜂暴露計算シートの該当するシートから貼り付けること。

8.3.1.2 ミツバチにおける考察

ミツバチへの影響試験においては、成虫に対する単回接触毒性試験の LD₅₀ 値は○µg/bee、成虫に対する単回経口毒性試験の LD₅₀ 値は○µg/bee、幼虫に対する単回経口毒性試験の LD₅₀ 値は○µg/bee であった。これらを基に、申請している使用方法.....により、暴露量の推計を行った結果、蜂個体への影響が懸念される水準を超えないことから、当該使用方法.....では、蜂群の維持に影響はないと考えられる。

※ 蜂個体を用いた影響評価において花粉・花蜜残留試験を提出し、実測値による精緻化を行った場合には、上記の代わりに以下を記載する。

ミツバチへの影響試験においては、成虫に対する単回接触毒性試験の LD₅₀ 値は○µg/bee、成虫に対する単回経口毒性試験の LD₅₀ 値は○µg/bee、幼虫に対する単回経口毒性試験の LD₅₀ 値は○µg/bee であった。これらを基に、申請している使用方法.....により、暴露量（カボチャを除く）の推計を行った結果、蜂個体への影響が懸念される水準を超えないことから、当該使用方法.....では、蜂群の維持に影響はないと考えられる。

カボチャについては、花粉・花蜜残留試験による、花粉及び花蜜への残留値はそれぞれ最大で○○µg/g 及び××µg/g、平均で△△µg/g 及び◇◇µg/g であり、これらを基に、申請している使用方法.....により、経口暴露評価における暴露量の推計を行った結果、蜂個体への影響が懸念される水準を超えないことから、当該使用方法.....では、蜂群の維持に影響はないと考えられる。

※ 蜂群への影響試験が提出された場合には以下を記載する。

蜂群への影響試験においては、ミツバチへの影響は.....であった。この結果、申請している使用方法.....では、蜂群の維持に影響はないと考えられる。

8.3.2 野生ハナバチ類

8.3.2.1 暴露量の推計

蜂個体を用いた影響評価（推計スクリーニング段階）

作物名	適用病害虫	最小希釈倍率(倍) *1	最大使用液量(L/10a) *2	使用方法	暴露シナリオ	適用作物の花粉・花蜜の有無 (P:花粉,N:花蜜)	ha当たりの有効成分投下量(kg a.i./ha)	散布液/粉中有効成分濃度(%)	推定花粉・花蜜濃度(µg/g)		野生ハナバチ類予測暴露量(µg/bee)			野生ハナバチ類毒性値(LD ₁₀ [µg/bee]*) * 成虫/反復の場合、LDD ₁₀ [µg/bee/day]			
									花粉	花蜜	接触	経口		接触	経口		
												(成虫)	(幼虫)		(成虫/単回)	(成虫/反復)	(幼虫)
稲	xxx	xxx	xxx	散布	茎葉散布	P	xxx	xxx	xxx	—	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
稲(育苗箱)	xxx	—	xxx	育苗箱の苗の上から均一に散布	土壌処理	P	xxx	—	xxx	—	—	xxx	xxx				
うめ	xxx	xxx	xxx	散布	茎葉散布	PN	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx				
こまつな	xxx	xxx	xxx	散布	野生ハナバチ類が暴露しないと想定されるため評価不要（開花前に収穫）												
小麦	xxx	xxx	xxx	散布	野生ハナバチ類が暴露しないと想定されるため評価不要（ミツバチが訪花しないとの知見がある開花作物）												

*1 使用量が薬量と希釈水量で記載されている場合は、最大となる薬量 (mL/10a)、剤型が固体の場合はハイフン (-) を記載する。

*2 使用量が薬量と希釈水量で記載されている場合は、最小となる希釈水量 (L/10a)、剤型が固体の場合は最大使用量 (g/10a) を記載する。

※ なお、蜂個体を用いた影響評価において花粉・花蜜残留試験を提出し、実測値による精緻化を行う場合には、上記の代わりに以下を記載する。

蜂個体を用いた影響評価（花粉・花蜜残留試験の実測値による精緻化）

作物名	適用害虫	最小希釈倍率 (倍) *1	最大使用液量 (L/10a) *2	使用方法	暴露シナリオ	ha当たりの有効成分投下量 (kg a.i./ha)	散布液/粉中有効成分濃度 (%)	実測花粉・花蜜濃度				野生ハナバチ類予測暴露量 (µg/bee)			野生ハナバチ類毒性値 (LD ₁₀ [µg/bee]*) * 成虫/反復の場合、LDD ₁₀ [µg/bee/day]				
								最大値 (µg/g)		平均値 (µg/g)		接触	経口			接触	経口		
								花粉	花蜜	花粉	花蜜		(成虫/単回)	(成虫/反復)	(幼虫)		(成虫/単回)	(成虫/反復)	(幼虫)
稲	xxx	xxx	xxx	散布	茎葉散布	xxx	xxx	xxx	—	xxx	—	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx

*1 使用量が薬量と希釈水量で記載されている場合は、最大となる薬量 (mL/10a)、剤型が固体の場合はハイフン (-) を記載する。

*2 使用量が薬量と希釈水量で記載されている場合は、最小となる希釈水量 (L/10a)、剤型が固体の場合は最大使用量 (g/10a) を記載する。

8.3.2.2 野生ハナバチ類における考察

ミツバチへの影響試験に基づく野生ハナバチ類毒性値 (LD₁₀相当値又はLDD₁₀相当値。以下同じ。)は、成虫の接触暴露について xx µg/bee、成虫の経口暴露 (単回) について xx µg/bee、成虫の経口暴露 (反復) について xx µg/bee/day、幼虫の経口暴露 (単回) について xx µg/bee であった。また、申請している使用方法.....により、野生ハナバチ類予測暴露量の算定を行った結果、野生ハナバチ類毒性値を超えないことから、当該使用方法.....では、蜂群の維持に影響はないと考えられる。

※ 蜂個体を用いた影響評価において花粉・花蜜残留試験を提出し、実測値による精緻化を行った場合には、上記の代わりに以下を記載する。

ミツバチへの影響試験に基づく野生ハナバチ類毒性値は、成虫の接触暴露について xx µg/bee、成虫の経口暴露 (単回) について xx µg/bee、成虫の経口暴露 (反復) について xx µg/bee/day、幼虫の経口暴露 (単回) について xx µg/bee であった。また、申請している使用方法.....より、野生ハナバチ類予測暴露量 (カボチャを除く) の算定を行った結果、野生ハナバチ類毒性値を超えないことから、当該使用方法.....では、蜂群の維持に影響はないと考えられる。

カボチャについては、花粉・花蜜残留試験による、花粉及び花蜜への残留値はそれぞれ最大で○○µg/g 及び××µg/g、平均で△△µg/g 及び◇◇µg/g であり、これらを基に、申請している使用方法.....により、経口暴露評価における野生ハナバチ類予測暴露量の算定を行った結果、野生ハナバチ類毒性値を超えないことから、当該使用方法.....では、蜂群の維持に影響はないと考えられる。

※ 蜂群への影響試験が提出された場合には以下を記載する。

蜂群への影響試験においては、ミツバチへの影響は.....であった。この結果、野生ハナバチ類への影響は.....であると考えられることから、申請している使用方法.....では、蜂群の維持に影響はないと考えられる。

8.3.3 蚕

8.3.3.1 蚕への影響

※ 別添 10 (環境毒性の概要書記載例) のミツバチ成虫単回接触毒性 (8.3.1.1) を参考として記載する。

8.3.3.2 蚕への影響の要約

試験名	生物種	供試虫数	供試薬剤	投与量	結果
残毒	蚕 (4 齢起蚕) 品種名を記載	1 区 50 頭 2 反復	0%フロアブル	2000 倍に希釈した被験物質を桑に散布し、処理当日、処理 1 日後、10 日後、30 日後、40 日後及び 60 日後に桑葉を採取し蚕に給餌	処理 10 日後まで発育遅延が認められ、処理 30 日後まで繭室に影響が認められた。 処理 40 日以降はいずれの影響も認められなかった。

別添4の参考(製剤の物理的・化学的性状に関する記載例)

① 一般粉剤、粉末の記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	類白色 (9/1*1)	—
形状	官能試験	固体 結晶の析出は認められない	—
粉末度	CIPAC MT 185	45 µm 以下 98.0%	Y

*1：三属性による表示記号を記入する（以下同じ）。

② DL粉剤の記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	類白色 (9/1)	—
形状	官能試験	固体 結晶の析出は認められない	—
粉末度	CIPAC MT 185	45 µm 以下 98.4%	Y
平均粒径	CIPAC MT 187	22 µm	Y
10µm 以下の粒子割合	CIPAC MT 187	3.5%	Y

③ 粒剤、粉粒剤、微粒剤、微粒剤F、細粒剤Fの記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	淡褐色 (5YR7/2)	—
形状	官能試験	固体、結晶の析出は認められない	—
粒度	CIPAC MT 170	1700 µm 以上 0.0% 850~1700 µm 1.2% 500~850 µm 48.2% 300~500 µm 50.0% 45~300 µm 0.2% 45 µm 以下 0.4%	Y
水溶性フィルム の溶解性 (該当する場合)	CIPAC MT 176	5 秒	Y

④ 粒剤（細粒より大）の記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	淡褐色 (5YR7/2)	—
形状	官能試験	固体 結晶の析出は認められない	—

別添 4 製剤の概要及び考察の記載例

大きさ	ノギスを用いて測定	短径 6.5 mm 長径 11.3 mm	Y
重量	天秤を用いて測定	15.3 g/10 粒	Y
水溶性フィルムの溶解性 (該当する場合)	CIPAC MT 176	3 秒	Y

⑤ 水和剤 (粉末) の記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	類白色 (9/1)	—
形状	官能試験	固体 結晶の析出は認められない	—
粉末度	CIPAC MT 185	45 µm 以下 98.0%	Y
水和性	CIPAC MT53.3	2 秒	Y
懸垂性	CIPAC MT184	70.0%	Y

⑥ 顆粒水和剤、ドライフロアブルの記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	淡褐色 (5YR7/2)	—
形状	官能試験	固体 結晶の析出は認められない	—
粒度	CIPAC MT 170	1700 µm 以上 0.0% 850~1700 µm 0.1% 500~850 µm 93.2% 300~500 µm 5.8% 45~300 µm 0.8% 45 µm 以下 0.1%	Y
水和性	CIPAC MT53.3	5 秒	Y
懸垂性	CIPAC MT184	80.0%	Y
水溶性フィルムの溶解性 (該当する場合)	CIPAC MT 176	10 秒	Y

⑦ 水和剤 (フロアブル、ゾル) の記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	類白色 (9/1)	—
形状	官能試験	懸濁液体	—

別添 4 製剤の概要及び考察の記載例

原液安定性	CIPAC MT 39.3	0°C7 日後：沈殿、分離は認められない	Y
希釈液安定性	CIPAC MT 180	30 分後：沈殿物 <0.05mL クリーム・油分 <0.05mL 24 時間後：完全に再懸濁する 再懸濁 30 分後：沈殿物 <0.05mL クリーム・油分 <0.05mL	Y
懸垂性	CIPAC MT184	90.0%	Y
密度	JIS Z 8804	1.14 g/cm ³ (25°C)	Y
粘度	CIPAC MT192	200 mPa s	Y
引火性 (該当する場合) (該当しない場合)	消防法 —	第 4 類第二石油類 農薬の組成からみて、引火性の試験は不要と判断した	—

⑧ 水溶剤（粉末）の記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	類白色 (9/1)	—
形状	官能試験	固体 結晶の析出は認められない	—
粉末度	CIPAC MT 185	45 μm 以下 98.0%	Y
水溶解性	CIPACMT 179.1	5 分後、不溶物は認められない 又は 18 時間後：1%	Y

⑨ 水溶剤（粒状）の記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	類白色 (9/1)	—
形状	官能試験	固体 結晶の析出は認められない	—
粒度	CIPAC MT 170	1700 μm 以上 0.0% 850~1700 μm 0.1% 500~850 μm 93.2% 300~500 μm 5.8% 45~300 μm 0.8% 45 μm 以下 0.1%	Y

別添 4 製剤の概要及び考察の記載例

水溶解性	CIPAC MT 179	5 分後：2% 18 時間後：1%	Y
------	--------------	----------------------	---

⑩ 水溶剤（錠形）の記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	類白色 (9/1)	—
形状	官能試験	固体 結晶の析出は認められない	—
水溶解性	CIPAC MT 179.1	2時間後：1%	Y
大きさ	ノギスを用いて測定	直径 3.2cm 厚さ 1.1cm	Y
重量	天秤を用いて測定	20 g/錠	Y

⑪ 乳剤の記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	<u>JIS Z 8723</u>	<u>淡黄色 (5Y9/7)</u>	—
形状	官能試験	液体 濁り、沈殿は認められない	—
原液安定性	<u>CIPAC MT 39.3</u>	<u>0°C7 日後：沈殿、分離は認められない</u>	Y
希釈液安定性	<u>CIPAC MT 36.3</u>	<u>30 分後：沈殿、分離は認められない</u> <u>2 時間後：沈殿、分離は認められない</u> <u>24 時間後：沈殿、分離は認められない</u> <u>再乳化 30 分後：沈殿、分離は認められない</u>	Y
密度	<u>JIS K 8804</u>	<u>1.04 g/cm³ (20°C)</u>	Y
引火性 (該当する場合)	消防法	<u>第 4 類第二石油類</u>	—

⑫ 液剤の記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	淡黄色 (5Y9/7)	—
形状	官能試験	液体 濁り、沈殿は認められない	—
原液安定性	CIPAC MT 39.3	0°C7 日後：沈殿、分離は認められない	Y

別添 4 製剤の概要及び考察の記載例

希釈液安定性	CIPAC MT 36.3	30 分後：沈殿、分離は認められない 2 時間後：沈殿、分離は認められない 24 時間後：沈殿、分離は認められない 再攪拌 30 分後：沈殿、分離は認められない	Y
密度	JIS K 8804	1.15 g/cm ³ (20°C)	Y
引火性 (該当する場合)	消防法	第 4 類第三石油類	—

⑬ 油剤の記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	淡黄色 (5Y9/7)	—
形状	官能試験	液体 濁り、沈殿は認められない	—
原液安定性	CIPAC MT 39.3	0°C7 日後：沈殿、分離は認められない	—
密度	JIS K 8804	0.97 g/cm ³ (20°C)	Y
引火性	消防法	第 4 類第二石油類	—
炭化水素との混和性	CIPAC MT 23	溶液は均一である 固形物等の分離は認められない	Y

⑭ エアゾルの記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	淡黄色 (5Y9/7)	—
形状	官能試験	懸濁液体	—
引火性	消防法	第 4 類第二石油類	—
火炎長	高圧ガス保安法	20 cm	—
内圧	高圧ガス保安法	4900 hPa(35°C)	—
噴射ガス漏えいの有無	高圧ガス保安法 (水温55±2°Cの温水中に 浸せき)	漏えいは認められない	—
噴射状態	高圧ガス保安法	均一に噴射し、バルブの閉塞は認められ ない	—

⑮ マイクロカプセル剤 (液体) の記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	類白色 (9/1)	—

別添 4 製剤の概要及び考察の記載例

形状	官能試験	乳濁液体	—
原液安定性	CIPAC MT 39.3	0°C7 日後：沈殿、分離は認められない	Y
希釈液安定性	CIPAC MT 180	30 分後：沈殿物 <0.05mL クリーム・油分 <0.05mL 24 時間後：完全に再分散する 再懸濁 30 分後：沈殿物 <0.05mL クリーム・油分 <0.05mL	Y
懸垂性	CIPAC MT184	95.1%	Y
密度	JIS K 8804	0.97 g/cm ³ (20°C)	Y
引火性	消防法	第 4 類第二石油類	—
マイクロカプセルの形状	顕微鏡を用いて測定	球形	Y
平均粒径	CIPAC MT 187	10 μm	Y
膜厚	顕微鏡を用いて測定	0.1 μm	Y
マイクロカプセル化されていない有効成分濃度	申請者法 (注*2)	0.5%	Y

*2：具体的な測定方法を添付する。

⑩ マイクロカプセル剤 (固体) の記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	淡黄色 (5Y9/7)	—
形状	官能試験	固体 結晶の析出は認められない	—
粒度 (又は粉末度)	CIPAC MT 170	1700 μm以上 0.0% 850~1700 μm 0.1% 500~850 μm 93.2% 300~500 μm 5.8% 45~300 μm 0.8% 45 μm以下 0.1%	Y
マイクロカプセルの形状	顕微鏡を用いて測定	球形	Y
平均粒径	CIPAC MT 187	10 μm	Y
膜厚	顕微鏡を用いて測定	0.1 μm	Y
マイクロカプセル化されていない有効成分濃度	申請者法 (注*2)	0.2%	Y

*2：具体的な測定方法を添付する。

⑰ ペースト剤の記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	淡黄色 (5Y9/7)	—
形状	官能試験	乳濁液体	—
稠度	稠度計を用いて測定	25.0 mm (25°C、5秒間)	Y

⑱ 塗布剤（粉末）の記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	淡黄色 (5Y9/7)	—
形状	官能試験	固体 結晶の析出は認められない	—
粉末度	CIPAC MT 185	45 μm以下 98.4%	Y
懸垂性	CIPAC MT184	80.0%	Y

⑲ 塗布剤（液体）の記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	淡黄色 (5Y9/7)	—
形状	官能試験	乳濁液体	—
原液安定性	CIPAC MT 39.3	0°C7 日後：沈殿、分離は認められない	Y
希釈液安定性*3	CIPAC MT36.3	3 分後：沈殿、分離は認められない 2 時間後：沈殿、分離は認められない 24 時間後：沈殿、分離は認められない 再攪拌 30 分後：沈殿、分離は認められない	Y
懸垂性*3	CIPAC MT184	80.0%	Y
密度	JIS K 8804	0.95 g/cm ³ (20°C)	Y

*3：希釈して使用する場合

⑳ 塗布剤（ペースト）の記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	淡黄色 (5Y9/7)	—
形状	官能試験	乳濁液体	—
稠度（ペースト状）	稠度計	25.0 mm (25°C、5秒間)	Y

㉑ くん煙剤（錠形）の記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	類白色 (9/1)	—

別添 4 製剤の概要及び考察の記載例

形状	官能試験	固体 結晶の析出は認められない	—
大きさ	ノギスを用いて測定	外径 65.3mm 内径 20.2mm 厚さ 14.5mm	Y
重量	天秤を用いて測定	75.0g/個	Y
発煙性	加熱板上に試料を置き、3分間一定温度に保つ。その後、加熱温度を徐々に高め、煙の発生が認められた時の温度を測定	250°Cで発煙する	—
発煙時間	発煙性試験における点火時から発煙終了までの時間を測定する消防法に基づく方法	34 分	—

② くん煙剤（粉末状）の記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	淡黄色 (5Y9/7)	—
形状	官能試験	固体 結晶の析出は認められない	—
粉末度	CIPAC MT 185	45 μm以下 95.3%	Y
発煙性	マッチで点火	容易に着火し、立ち消え等異状は認められない	—
発煙時間	発煙性試験における点火時から発煙終了までの時間を測定する消防法に基づく方法	65 分	—

③ くん蒸剤の記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	淡黄色 (5Y9/7)	—
形状	官能試験	液体 濁り、沈殿は認められない	—
密度	JIS K 8804	1.21 g/cm ³ (20°C)	Y
引火性	消防法	なし	—

別添 4 製剤の概要及び考察の記載例

蒸発残渣	申請者法*2 例：一定量を瓶にとり、 80℃で成分を蒸発させた 後、残渣を秤量しこれよ り算出	0.01%	—
------	---	-------	---

*2：具体的な測定方法を添付する。

④ 展着剤の記載例

試験項目	試験方法	試験結果	GLP
色調	JIS Z 8723	淡黄色 (5Y9/7)	—
形状	官能試験	液体 濁り、沈殿は認められない	—
原液安定性	CIPAC MT 39.3	0℃7 日後：沈殿、分離は認められない	Y
密度	JIS K 8804	0.94 g/cm ³ (20℃)	Y
表面張力	OECD 115	10000倍希釈*4 44.3 5000倍希釈 43.1 2500倍希釈 40.0 (20℃、N/m)	Y

*4：希釈倍率は使用時の濃度を考慮すること。

別添 5 基本情報、物理的・化学的性状並びに適用情報の概要及び考察の記載例

本記載例は、本通知に基づき、OECD ドシエガイダンスの付録 7 パート 1 の記載例を参考として、基本情報、物理的・化学的性状、適用情報について記載例を作成したものである。

以下に示す記載例は、推奨する試験成績の概要及び考察の作成方法を示すものである。他の様式を用いる場合、申請者は、独立行政法人農林水産消費安全技術センターに事前に相談することが望ましい。

1. 基本情報

1.1 申請者

〇〇〇株式会社

1.2 製造者

非公表情報として別冊に記載した。

1.3 一般名 : chemx (ISO 申請中)

1.4 化学名

IUPAC 名 :

CAS 名 :

1.5 コード番号及び商品名

コード番号 : OEC 1000、BJC 14

商品名 :

1.6 CAS 番号 : 16335-17-2

1.7 分子式、構造式及び分子量

分子式 :

構造式 :

分子量 : 440.37

1.8 農薬原体の製造方法

非公表資料として別冊に記載した。

1.9 有効成分の含有濃度

〇〇 g/kg 以上

1.10 異性体、添加物及び不純物の含有濃度

非公表情報として別冊に記載した。

1.11 農薬原体の組成分析

非公表情報として別冊に記載した。

1.12 農薬原体中のダイオキシン類分析

非公表情報として別冊に記載した。

1.13 毒性試験に用いた農薬原体の組成分析

非公表情報として別冊に記載した。

2. 物理的・化学的性状

表 2-1 chemx の物理的・化学的性状

項目番号 試験名	試験方法	被験物質 純度・規格	試験結果	GLP
2.1 融点	OECD102	純品 99 % GHQ-9209-4531-A	201.1-201.7 °C (n=3; 精度 ±0.1 °C)	Y
2.2 沸点			試験省略 (被験物質は液体及び低融点物質でないため)	
2.3 密度	CIPAC MT3. (比重びん法)	純品 99.5 % 30016916	1.518 g/cm ³ (20.0 °C)	Y
2.4 蒸気圧	OECD104 (ガス飽和法)	純品 99.5 % 30016916	7.22×10 ⁻⁷ Pa (35 °C) 1.87×10 ⁻⁶ Pa (40 °C) 3.05×10 ⁻⁸ Pa (20 °C、外挿法による) 8.81×10 ⁻⁸ Pa (25 °C、外挿法による)	Y
2.5 色調・形状		純品 99.5 % 30016919	白色粉末	
2.6 臭気		純品 99.5 % 30016919	無臭	
2.7 スペクトル	UV IR H-NMR C-NMR MS	純品 99.5 % 30016919	図2.1-2.4参照 UV吸収: (メタノール溶液、pH >10) λ _{max} =208 nm, ε=187,150 L・mol ⁻¹ ・cm ⁻¹	Y
2.8 水溶解度	EEC A.8 (フラスコ法)	純品 99 % GHQ-9209-4531-A	pH 5: 17.60±2.71 ppm (20 °C) pH 7: 1626.8±39.8 ppm (20 °C) pH 9: 482.44±8.35 ppm (20 °C) (n=3、95%信頼区域)	Y
2.9 有機溶媒への 溶解度	OECD 105 (フラスコ法)	純品 99.5 % 30016916	n-ヘプタン: <0.001 g/L (20 °C) キシレン: 0.16 g/L (20 °C) 1,2-ジクロロエタン: 4.35 g/L (20 °C) メタノール: 0.33 g/L (20 °C) アセトン: 0.71 g/L (20 °C) 酢酸エチル: 1.01 g/L (20 °C)	Y

項目番号 試験名	試験方法	被験物質 純度・規格	試験結果	GLP
2.10 n-オクタール/水 分配係数	OECD 107 (振盪フラスコ 法)	純品 99 % GHQ-9209-4531-A	pH 5: log Pow<1 pH 7: log Pow<1 pH 9: log Pow<1	Y
2.11 加水分解性	OECD 111	[¹⁴ C]-chem2-chemx [¹⁴ C]-chem3-chemx 放射化学的純度 99 % 比放射能 x.xx MBq/mg	pH 4: 半減期=7.0日(25 °C)、0.83日(40 °C) pH 5: 半減期=48日(25 °C)、6.0日(40 °C) pH 7: 半減期=168日(25 °C)、16日(40 °C) pH 9: 半減期=156日(25 °C)、15日(40 °C)	Y
2.12 水中光分解 性	FIFRA 162-2	[¹⁴ C]-chem2-chemx [¹⁴ C]-chem3-chemx 放射化学的純度 99 % 比放射能 x.xx MBq/mg	滅菌緩衝液 (pH 7.0、25 °C) 半減期(日照12時間とした変換日数): chem2: 3.2日 chem3: 2.8日	Y
2.13 解離定数	OECD 112	純品 99.5 % 30016916	pK _a =3.51 (20 °C)	Y
2.14 熱安定性	OECD 113 (示差熱分析法)		安定	Y

図 2-1 UV スペクトル

※ UV スペクトル、測定条件 (溶媒名、試料濃度)、極大吸収波長及びモル吸光係数を記載する。

図 2-2 IR スペクトル及びピークの帰属

※ IR スペクトル、測定条件 (使用機器、試料調製法)、ピークの帰属を記載する

図 2-3 NMR スペクトル及びピークの帰属

※ NMR スペクトル、測定条件 (測定核種、使用機器、溶媒名、基準物質)、ピークの帰属を記載する

図 2-4 MS スペクトル及びピークの帰属

※ MS スペクトル、測定条件 (使用機器、イオン化法、測定モード)、ピークの帰属を記載する

表 2-2 代謝物○○の物理的・化学的性状

※ 主要代謝物を用いた物理的・化学的性状に関する試験を提出する場合は、表 2-1 の記載例を参考にして作表する。

3. 適用に関する情報

3.1 用途

除草剤

3.2 適用雑草への作用

接触作用及び残留作用

3.3 使用分野

農業用

3.4 活性の範囲

えんぱく (*Avena fatua*)、スズメノチャヒキ属 (*Bromus*)、シラホシムグラ (*Galium Aparine*)、その他の広葉雑草類を含む多数の雑草防除のために、小麦の春季発芽後の処理剤として chemx の使用を推奨する。

3.5 作用機作

chemx はスルホニル尿素系の除草剤である。他のスルホニル尿素系化合物と同様に、作用機作は、脂肪族アミノ酸経路中におけるアセト乳酸合成酵素の阻害と考えられる。アセト乳酸合成酵素は、脂肪族アミノ酸バリン、イソロイシン、ロイシンを生成する経路中の最初の酵素である。これらアミノ酸は必須アミノ酸で植物体内でしか生成されない。

除草剤を処理すると成長点の成長が即座に停止する。処理した植物の外観は濃緑色となり発育は阻害され、次いで茎基部が赤くなる。植物枯死の次の段階ではネクロシスが極めてゆっくりと進行する。3～6週間で枯死するが、その速さは植物の生長度合によって左右される。

4.2 作物中及び家畜中残留

4.2.1 作物

試験成績 4.2.1 XXXX X 2008, 作物残留分析結果報告 (小麦)
XX-08-12

GLP : 非準拠

分析法の原理

本分析法では、小麦試料のアセトニトリル/水混合液 (x:x (v:v)) 抽出後、酸加水分解により chemx を代謝物 7 に変換する。酸化アルミニウム及びフッロリジルカラムによる精製後、HPLC (蛍光検出器) を用いて代謝物 7 を定量する。残留濃度は、代謝物 7 の濃度 (mg/kg) として算出し、chemx 当量に換算する。

表 4.2.1-1 小麦中の chemx 分析法のバリデーション結果

分析部位	添加レベル (mg/kg)	試験回数	平均回収率 (%)	SD	%RSD
脱穀種子	0.01	5	104	6	6
	0.02	5	98	4	4
	0.05	5	93	10	11

(a) 添加には chemx の標準溶液を用いた

(b) 回収率は、添加した chemx の加水分解代謝物 7 の生成量を、代謝物 7 の外部標準溶液と比較して算出した

回収率

回収率は、30 消安第 6278 号の要求 (70 %-120 %) を満たしていた。

直線性

代謝物 7 について 0.0025 µg/mL -0.1 µg/mL の範囲で良好な直線性 ($r=0.998$) が認められた。

選択性

本分析法は、小麦中の chemx を酸加水分解により代謝物 7 に変換して定量する。このため、本分析法において抽出され、代謝物 7 に加水分解される少量の代謝物により、残留濃度を最大 10% 程度過剰に見積もる可能性がある。しかし、本分析法は、精製工程を省くことによって、簡便かつ迅速な方法となっており、小麦中の chemx 残留分析法として許容できると考える。

小麦の成分又は使用した試薬、溶媒及びガラス器具に起因する妨害は認められなかった。

定量限界

定量限界は、許容できる回収率が得られる最低濃度として決定し、代謝物 7 の chemx 換算当量として 0.01 mg/kg である。

繰返し精度

回収率に関して算定した RSD は、30 消安第 6278 号の要求 ($RSD \leq 20\%$) を満たしていた。

結論

小麦中の chemx 定量のための残留分析法は、chemx を代謝物 7 に変換して、HPLC（蛍光検出器）によって定量する。定量限界は、代謝物 7 の chemx 換算当量として 0.01 mg/kg である。

4.2.2 家畜

申請している使用方法では、飼料に供される農作物である小麦の作物残留試験において、すべて定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であり、残留が認められないため、家畜残留試験は実施しなかった。

※ 試験成績を提出する場合は、他の分析法の記載例を参考にして記載する。

4.3 土壌中残留

試験成績 4.3 Xxxx X 2010, 土壌残留分析結果報告書 (畑地ほ場)
 XX-10-05

GLP : 非準拠

(chemx 分析法)

分析法の原理

本分析法では、メタノール/塩酸混合液 (x:x (v:v)) により土壌試料の抽出、酸化アルミニウム及びフロリジルカラムによる精製後、chemx を酸加水分解により代謝物 7 に変換する。酸化アルミニウム及びフロリジルカラムによる精製後、代謝物 7 を HPLC（蛍光検出器）により定量する。残留濃度は、代謝物 7 の濃度 (mg/kg) として算出し、chemx 当量に換算する。

回収率

回収率は、30 消安第 6278 号の要求 (70 %-120 %) を満たしていた。

直線性

代謝物 7 について 0.001 µg/mL -0.05 µg/mL の範囲で良好な直線性 (r=0.999) が認められた。

選択性

本分析法は、土壌中の chemx を抽出・精製後、酸加水分解により代謝物 7 に変換して定量する。精製後の抽出液中に chemx 以外の代謝物 7 に加水分解される代謝物は、認められなかった。

土壌の成分又は使用した試薬、溶媒及びガラス器具に起因する妨害は認められなかった。

定量限界

定量限界は、許容できる回収率が得られる最低濃度として決定し、代謝物 7 の chemx 換算当量として 0.0005 mg/kg である。

繰返し精度

回収率に関して算定した RSD は、30 消安第 6278 号の要求 ($RSD \leq 20\%$) を満たしていた。

表 4.3-1 土壌中の chemx 分析法バリデーション結果

添加レベル (mg/kg)	試験回数	平均回収率 (%)	SD	%RSD
0.0005	4	93	12	13
0.001	1	88	na	na
0.002	1	77	na	na
0.005	3	75	2	3
0.015	1	89	na	na

(a) 添加には chemx の標準溶液を用いた

(総 chemx 分析法)

分析法の原理

本分析法では、メタノール/塩酸混合液 (x:x (v:v)) により土壌試料の抽出後、chemx 及びその代謝物を酸加水分解により単一分析成分、代謝物 7 に変換する。酸化アルミニウム及びフロリジルカラムによる精製後、代謝物 7 を HPLC (蛍光検出器) により定量する。残留濃度は、代謝物 7 の濃度 (mg/kg) として算出し、chemx 当量に換算し、これを総 chemx 濃度とする。

回収率

回収率は、30 消安第 6278 号の要求 (70 %-120 %) を満たしていた。

直線性

代謝物 7 について 0.001 $\mu\text{g/mL}$ -0.05 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で良好な直線性 ($r=0.999$) が認められた。

選択性

本分析法は、土壌中の chemx 及びその代謝物を酸加水分解により代謝物 7 に変換して定量する。好氣的土壌中動態試験 (7.1.2 項参照) において、代謝物 7 に加水分解される代謝物としては、desmethyl chemx (代謝物 1) 及び xxxxxxx (代謝物 2) が同定されている。

土壌の成分又は使用した試薬、溶媒及びガラス器具に起因する妨害は認められなかった。

定量限界

定量限界は、許容できる回収率が得られる最低濃度として決定し、代謝物 7 の chemx 換算当量として 0.0005 mg/kg である。

繰返し精度

回収率に関して算定した RSD は、chemx 添加濃度 0.0005 mg/kg 試料を除いて、30 消安第 6278 号の要求 ($RSD \leq 20\%$) を満たしていた。chemx 添加濃度 0.0005 mg/kg 試料については、RSD が 24%であったが、添加濃度が 0.0005 mg/kg と低いため、許容範囲内と考える。

表 4.3-2 土壌中の総 chemx 分析法バリデーション結果

添加レベル (mg/kg)	試験回数	平均回収率 (%)	SD	%RSD
0.0005 ^(a)	6	108	26	24
0.001 ^(a)	4	84	11	13
0.01 ^(a)	3	89	4	4
0.05 ^(a)	3	77	3	4
0.0005 ^(b)	3	90	8	10
0.0005 ^(c)	3	88	10	12

(a) 添加には chemx の標準溶液を用いた

(b) 添加には desmethyl chemx (代謝物 1) の標準溶液を用いた

(c) 添加には xxxxxxx (代謝物 2) の標準溶液を用いた

結論

chemx 及び総 chemx を定量するための分析法は、土壌試料の抽出後又は抽出・精製後に酸加水分解により chemx 及びその代謝物を代謝物 7 に変換して HPLC (蛍光検出器) により定量する。総 chemx 及び chemx の残留濃度は、代謝物 7 の濃度 (mg/kg) として算出し、chemx 当量に換算する。代謝物の残留濃度は、総 chemx 残留濃度から chemx 残留濃度を引いて算出する。

4.4 水中残留

chemx を含有する製剤について、申請している使用方法では、水田に使用しないため、水質汚濁性試験は実施しなかった。

※ 試験成績を提出する場合は、4.1 から 4.3 までの分析法の記載例を参考にして記載する。

4.5 圃場における農薬使用者暴露

圃場における農薬使用者暴露試験は実施しなかった。

※ 試験成績を提出する場合は、4.1 から 4.3 までの分析法の記載例を参考にして記載する。

別添7 毒性の概要及び考察の記載例

本記載例は、本通知に基づき、OECD ドシエガイダンスの付録7 パート3 の記載例を参考として、毒性について記載例を作成したものである。

以下に示す記載例は、推奨する試験成績の概要及び考察の作成方法を示すものである。他の様式を用いる場合、申請者は、独立行政法人農林水産消費安全技術センターに事前に相談することが望ましい。

5. 毒性

5.1 動物代謝

試験成績 5.1 Xxxx X 1996, The absorption, distribution, elimination and metabolism of chemx in Sprague-Dawley rats following oral and intravenous administration. CCC-14300

試験ガイドライン

US EPA FIFRA ガイドライン § 85-1 逸脱：なし

OECD417 (2010*) との相違点は.....であり、.....との理由から、それら相違点により得られた試験結果の妥当性が損なわれることはない。

*：申請時の最新のOECD テストガイドラインの改訂年を記載する。

試験施設：xxxxx Laboratory **GLP**：準拠

要約

代謝試験において、chem2 環の C-3 位又は chem3 環の C-5 位を ¹⁴C 標識した 2 種類の chemx (純度 98 %) を複数の用量 (x, xx 及び xxx mg/kg 体重) で Sprague-Dawley ラット雌雄各 4 匹に経口投与又は静脈内投与した。4 つの用量群として、単回低用量経口投与群 (試験群 1：xx mg/kg 体重)、単回低用量静脈内投与群 (試験群 2：xx mg/kg 体重)、単回高用量経口投与群 (試験群 3：xxx mg/kg 体重) 及び非標識 chemx を 14 日間連日投与した後に ¹⁴C 標識 chemx を単回経口投与する反復低用量経口投与群 (試験群 4：xx mg/kg 体重/日) を設定した。

chemx 及びその代謝物は、ラット体内から容易に排泄され、低用量群では、尿中排泄が主要な排泄経路であり (尿中 77 %-87 %、糞中 4.8 %-13 %)、高用量群では、糞中排泄が主な排泄経路であった (糞中 59 %、尿中 32 %-33 %)。CO₂ 又は揮発性化合物の呼気中排泄は、顕著な排泄経路ではなかった (24 時間後に回収した ¹⁴CO₂ は 0.04 %未滿)。低用量群における吸収率は 90 %以上であったが、高用量群における吸収率は平均して 38 %であった。chemx 又は代謝物が残留する兆候はほとんどなく、組織中及び血中濃度は、無視できる程度であり、肝臓 (<0.13 %) を除き、投与量の 0.01 %を超える組織はなかった。投与量の 90 %以上が 3 日間で排泄された。排泄された放射性物質の主要成分は、未変化の chemx であった。

ラットにおける chemx の代謝は、脱メチル化及び chem2 環のヒドロキシル化が限定的に認めら

れた。chemx の xxx 結合の切断による chem2 及び chem3 の生成は、ラットにおいてマイナーな代謝経路であった。投与経路、投与量、投与回数又は性別に関わらず、代謝プロファイルの違いは、ほとんど認められなかった。性別により、マイナー代謝物において若干の定量的差異が認められた。ラットにおける chemx の推定代謝経路を図 5.1-1 に示す。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質

	: chemx	
chem2 環標識	: C-3 位を ¹⁴ C 標識	
		比放射活性 0.76 MBq/mg (9 mCi/mmol)
chem3 環標識	: C-5 位を ¹⁴ C 標識	
		比放射活性 0.76 MBq/mg (9 mCi/mmol)
構造及び標識位置	: chem2 環標識	chem3 環標識

構造は省略

構造は省略

性状	: 白色粉末
ロット番号	: NPD-9307-5386-T
純度	: chem2 環標識 : 放射化学的純度 ≥ 98 %
	chem3 環標識 : 放射化学的純度 ≥ 98 %
CAS 番号	: 16335-17-2
安定性	: 室温で少なくとも 7 日間安定

2. 溶媒

: Emulphor[®]を用いた

3. 実験動物

動物種	: ラット
系統	: Sprague-Dawley (CD)
投与時齢	: 雄 46 日齢-68 日齢、雌 50 日齢-70 日齢
投与時体重	: 雄 245 g-386 g、雌 162 g-384 g
入手先	: チャールス・リバー・ラボラトリーズ
馴化期間	: ステンレス製懸垂ケージ中で最低 10 日間の検疫後、個別代謝ケージで 24 時間馴化
飼料	: Purina ラット用固形飼料、自由摂取
給水	: 水道水、自由摂取
飼育ケージ	: ロス型ガラス製個別代謝ケージ
飼育法	: USPHS-NIH 公表の実験動物の取り扱い指針にしたがって飼育
環境条件	

温度	: 20 °C -24 °C
湿度	: 相対湿度 45 %-65 %
換気	: 16-20 回/時間
照明	: 12 時間周期

4. 投与溶液の調製

標識化合物投与は、chem2 環標識-chemx と ¹⁴C-標識 12-chemx を 1 : 1 の混合物とした。被験物質は、低用量投与では溶液としたが、高用量投与では懸濁液とした (chemx の水溶解度に限度があるため)。静脈内投与の溶媒は、Emulphor® : エタノール : 生理食塩水 (1 : 1 : 8) の混合物を用いた。

B. 試験設計及び試験方法

1. 予備試験

予備試験は、2 種類の標識 ¹⁴C-chemx (chem2 環標識-chemx 又は chem3 環標識-chemx) を用いて 2 つの異なる用量で動物群に投与した。試験群 P1 (chem3 環標識-chemx 投与) 及び試験群 P3 (chem2 環標識-chemx 投与) は xx mg/kg 体重を、試験群 P2 (chem3 環標識-chemx 投与) 及び試験群 P4 (chem3 環標識-chemx 投与) は xxx mg/kg 体重を投与した。

2. 本試験

本試験は、4 つの試験群、単回低用量経口投与 (試験群 1 : xx mg/kg 体重)、単回低用量静脈内投与 (試験群 2 : xx mg/kg 体重)、単回高用量経口投与 (試験群 3 : xxx mg/kg 体重)、14 日間非標識 chemx 投与後に ¹⁴C 標識 chemx の単回経口投与を行う反復低用量経口投与 (試験群 4 : xx mg/kg 体重/日) を設定した。各試験群について検討した試験項目を表 5.1-1 に示す。

表 5.1-1 試験群の構成

試験群	設定用量 (mg/kg 体重)	投与経路	試験項目	動物数	
				雄	雌
1	xx	単回経口	薬物動態、排泄、組織分布	4	4
2	xx	静脈内	排泄	4	4
3	xxx	単回経口	薬物動態、排泄、組織分布	4	4
4	xx	反復経口	排泄	4	4

II. 結果及び考察

1. 予備試験

予備試験では、24 時間後に投与量の 0.04 %未満が呼気中の ¹⁴CO₂ として回収された。このため、本試験では呼気の測定を実施しなかった。また、予備試験では、排泄される放射性物質の主要成分は、未変化の chemx であり、xxx 結合の分裂はわずかであった。

2. 保存安定性

標識 chemx の保存安定性について、-20 °C で 4 か月間保存後に測定したが、分解は認めら

れなかった。また、ラットの凍結排泄物中における12か月間の保存安定性について評価した。代謝プロファイル（マイナー代謝物）に僅かな定量的変化が認められたほかには、定性分析上の変化は認められなかった。

3. 本試験

吸収

全血及び血漿中の放射性物質濃度推移を表5.1-2に示す。経口投与後の血中及び血漿中の放射性物質濃度は投与量にかかわらず1時間後に最大になり、以後速やかに減少した。雌雄による明確な差は認められなかった。

表 5.1-2 全血及び血漿中の薬物動態パラメーター

パラメーター	xx mg/kg 体重				xxx mg/kg 体重			
	血漿		全血		血漿		全血	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C _{max} (µg eq/g)								
T _{max} (hr)								
T _{1/2} (hr)								
AUC (hr*µg eq/g)								

低用量経口投与群と静脈内投与群の排泄放射性物質量の比較から、単回経口投与では、吸収率が高いこと（雄95%、雌91%）が示された。反復投与による吸収率への影響はなかった（雄93%、雌90%）。高用量経口投与群における吸収率は、雄36%、雌39%であり、かなり低くなった。

分布

投与5日後の組織内分布の分析では、全群の動物において、組織中の放射性物質は微量であった。肝臓において最も高い放射性物質の痕跡（<0.13%）が認められた。その他の組織においては、投与量の0.01%を超えるものはなかった。残余の屠体中の放射性物質は、投与量の0.02%-0.36%の範囲であった。

表 5.1-3 放射性物質の組織内分布 (µg eq/g)

組織	xxx mg/kg 体重					
	xx 時間後*		xx 時間後**		120 時間後	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
脳						
肺						
心臓						
肝臓						

* : T_{max} 付近の時間として設定 ** : T_{max/2} 付近の時間として設定

排泄

低用量群において、尿は主要な排泄経路であり、投与量の77%-87%を占めていた。糞中には、4.8%-13%が排泄された。高用量投与群において、糞は主要な消失経路であり、投与量の59%を占めていた。尿中には、投与量の32%-33%が排泄された。尿中への放射性物質の排泄速度は、排泄過程が二相性を有することを示していた。平均半減期は、初期段階では2.2時間-5.8時間であり、最終段階では21時間-57時間であった。全身からの排泄においても、同等の排泄速度であった。投与量の90%以上が投与後3日間に排泄された。投与量に対する総回収率の平均は、97%-101%であった。

表 5.1-4 ラットにおける排泄経路及び総回収率（対投与量%）

試験群	性別	設定用量 (mg/kg 体重)	投与経路	尿	尿+ケージ洗浄	糞	総回収率
1	雄	xx	単回経口	82.5	87.0	10.2	97.4
	雌	xx	単回経口	77.5	88.7	9.4	98.3
2	雄	xx	静脈内	87.3	89.7	9.0	98.7
	雌	xx	静脈内	84.9	94.6	4.8	99.4
3	雄	xxx	単回経口	31.8	38.2	62.6	100.8
	雌	xxx	単回経口	33.4	43.2	54.7	98.0
4	雄	xx	反復経口	81.2	85.1	13.2	98.4
	雌	xx	反復経口	77.0	90.3	8.4	98.7

尿中排泄の投与量に対する割合を投与経路、投与量及び性別について比較した。また、糞中排泄の投与量に対する割合についても同様に比較した。若干の統計的有意差が認められたが、これらに生物学的に意義があるかは視覚的検査からは明らかとなっていない。

代謝

尿+ケージ洗浄水及び糞の試料から chemx 及び代謝物を抽出して、HPLC による同定及び LC-MS による確認を行った。抽出残渣は定量した。抽出試料は、HPLC による定性・定量分析（対照化合物を使用）、質量分析及び酸加水分解に用いた。全群において 95%以上の放射性物質が抽出された。

代謝プロファイルは、投与経路、投与量又は性別に関係なく、ほとんど差異がなかった。性別間において、マイナー代謝物の若干の量的差異が認められた。反復投与が代謝プロファイルに与える影響はなかった。排泄物中に存在する実質的な放射性物質は、未代謝 chemx であった。加えて、4種の代謝物、desmethyl-chemx、5-hydroxy-chemx、chem3ide 及び chem4-sulphate（痕跡）を同定したが、投与量の5%を超えるものは認められなかった。

chemx は、低用量群では、投与量の77%-89%が尿中に排泄され、高用量群では、雄35%、雌40%であった。糞中への排泄は、低用量群ではマイナーな経路であり、1.5%-3.2%であった。高用量群では、雄53%及び雌51%が糞中に排泄された。

Chemx の推定代謝経路は、(1) chem2 環の5位炭素のヒドロキシル化、(2) chem2 環の4位又は6位のいずれかのメトキシ基の脱メチル化であり、結果として、desmethyl-chemx 及び5-hydroxy-chemx（最も多量な代謝物）が形成され、その後、chem2 環の4位又は6位

のいずれかのメトキシ基の脱メチル化が起こる。chem2 及び chem3 に分離する xxx 結合の開裂は、マイナーな経路であった。

表 5.1-5 ラット排泄物中で同定された主な代謝物の割合 (対投与量%)

群	性別	排泄物	Desmethyl-chemx	chem3ide	5-hydroxy-chemx	chemx	合計
1	雄	尿	1.41	0.58	0.66	78.56	81.21
		糞	1.60	0.16	0.26	1.96	7.18
1	雌	尿	0.80	2.62	0.32	79.85	83.58
		糞	1.13	0.26	0.50	2.67	7.09
2	雄	尿	1.76	0.84	1.13	82.39	86.11
		糞	1.28	ND	0.30	1.57	5.90
2	雌	尿	1.12	1.77	0.48	88.85	92.22
		糞	0.51	0.09	0.10	1.49	3.38
3	雄	尿	0.35	0.27	0.13	34.76	35.51
		糞	3.59	ND	1.26	52.89	60.00
3	雌	尿	0.17	0.33	ND	40.03	40.53
		糞	1.33	0.53	0.31	50.71	53.26
4	雄	尿	1.74	1.68	0.57	76.55	80.54
		糞	1.56	0.15	0.41	3.22	9.21
4	雌	尿	0.72	ND	1.88	87.18	89.78
		糞	0.84	ND	0.84	2.65	5.79

ND：検出限界未満

図 5.1-1 ラットにおける chemx の推定代謝経路

※ 本通知においては、経路を省略した。

III. 結論

Chemx 及び代謝物は、速やかに排泄され、低用量群では、尿中排泄が主要な排泄経路であり、高用量群では、糞中排泄が主要な排泄経路であった。Chemx 又は代謝物が生体内に残留する兆候はほとんどなく、組織及び血中濃度は無視できる程度であり、投与量の 0.2% を超える組織はなかった。低用量群における吸収率は 90% 以上であったが、高用量群における吸収率は平均して 38% であった。ラット体内における chemx の代謝は、脱メチル化及び chem2 環のヒドロキシル化が限定的に認められた。chem2 及び chem3 に分離する xxx 結合の開裂は、ラットにおいてマイナーな経路であった。CO₂ 又は揮発性化合物の呼気中排泄は、顕著な排泄経路ではなかった。

5.2. 急性毒性

5.2.1 急性経口毒性

試験成績 5.2.1 Xxxx X 2003, chemx: Acute oral toxicity study in rats - acute toxic class method.
CCC-13156

試験ガイドライン

OECD 423 (2001) 逸脱：なし

OECD423 (2001*) との相違点はなく要求を満たしている。

*：申請時の最新のOECD テストガイドラインの改訂年を記載する。

試験施設：xxxxx Laboratory GLP：準拠

要約

急性経口毒性試験では、絶食させた Sprague-Dawley ラット雌 3 匹に対して、コーン油に懸濁した chemx (純度 98.9 %) を 2,000 mg/kg 体重の用量で単回経口投与後、14 日間観察した。初回投与において死亡例が認められなかったため、2 回目投与は、2,000 mg/kg 体重で試験を実施した。

経口 LD₅₀ : >2,000 mg/kg 体重

chemx 投与当日又は投与後 2 日間に、変色便、流涎、粘液便及び軟便が観察された。体重は、初回投与群 1 例を除いて、投与後 7 日及び 14 日に増加した。初回投与群 1 例では投与後 7 日から 14 日にかけて若干の体重減少が認められた。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質 : chemx

性状 : 白色粉末

ロット番号 : NPD-9209-4523-T

純度 : 98.9 %

CAS 番号 : 16335-17-2

安定性 : 未測定

2. 溶媒 : コーン油

3. 実験動物

動物種 : ラット

系統 : Crl:CD(SD)BR, albino

性別 : 雌

投与時齢 : 若齢成獣 (初回投与 8 週齢、2 回目投与 10 週齢)

投与時体重 : 初回投与 155 g-65 g、2 回目投与 190 g-215 g
 入手先 : チャールス・リバー・ラボラトリーズ
 馴化期間 : 7 日間以上
 飼料 : 固形飼料 (#5001)、自由摂取
 給水 : 水道水、自由摂取
 飼育ケージ : ステンレス製懸垂ケージに個別収容
 環境条件
 温度 : 温度設定なし
 湿度 : 相対湿度 35 %-84 %
 換気 : 記録なし
 照明 : 12 時間周期

B. 試験設計及び試験方法:

1. 飼育期間 : 2003 年 1 月 15 日-2 月 15 日

2. 試験群及び試験方法

一晚 (17 - 22 時間) の絶食後、chemx を 2,000 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与した。被験物質は、コーン油に懸濁して 10 mL/kg 体重の用量で投与した。投与後 0.5 時間、1 時間、2.5 時間、4 時間、それ以降 14 日間は少なくとも 1 日 1 回、一般状態及び生死を観察した。投与当日 (投与前)、投与後 7 日及び 14 日に体重を測定した。投与後 14 日に生存動物を屠殺し、全動物について剖検を実施し、肉眼的病理変化を評価した。初回投与において死亡例が認められなかったため、2 回目投与は、2,000 mg/kg 体重で試験を実施した。

II. 結果及び考察

A. 死亡率

詳細は、表 5.2.1-1 に示す。投与量 2,000 mg/kg 体重での死亡はなかった。

表 5.2.1-1 投与量及び試験動物に対する死亡率

投与量 (mg/kg 体重)	初回	2 回目
2,000	0/3	0/3

B. 一般状態

chemx 投与当日又は投与後 2 日間に、変色便、流涎、粘液便及び軟便が観察された。

C. 体重

体重は、初回投与群 1 例を除いて、投与後 7 日及び 14 日に増加した。初回投与群 1 例では投与後 7 日から 14 日にかけて若干の体重減少が認められた。

D. 剖検

剖検では、異常は認められなかった。

III. 結論

chemx の経口 LD₅₀ は、以下のとおりであった。

経口 LD₅₀ : >2,000 mg/kg 体重

5.2.2 急性経皮毒性

試験成績 5.2.2 Xxxx X 2003, Acute dermal toxicity study in rats chemx
SB-92-480

試験ガイドライン

OECD 402 (1987) 逸脱：なし

OECD402 (2017*) との相違点は.....であり、.....との理由から、それら相違点により得られた試験結果の妥当性が損なわれることはない。

* : 申請時の最新の OECD テストガイドラインの改訂年を記載する。

試験施設：xxxxx Laboratory GLP：準拠

要約

急性経皮毒性試験では、Sprague-Dawley ラットの若齢成獣雌雄各 5 匹に対して、chemx（純度 98.9%）を経皮投与した。被験物質は蒸留水で湿らせて、2,000 mg/kg 体重の用量で動物体表面積の 10% に塗布して 24 時間暴露した。投与後 15 日間、動物を観察した。

経皮 LD₅₀ 雄 : >2,000 mg/kg 体重
雌 : >2,000 mg/kg 体重

chemx をラットに経皮投与した場合の急性毒性は低かった。顔面の黒ずみ、変色尿が認められた。2 例でわずかな紅斑が認められた。これらの症状は、投与後 4 日目までに消失した。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質 : chemx
性状 : 白色粉末
ロット番号 : NPD-9209-4523-T
純度 : 98.9%
CAS 番号 : 16335-17-2
安定性 : 未測定

2. 溶媒 : 被験物質は、そのまま投与

3. 実験動物

動物種 : ラット
 系統 : Crl:CD(SD)BR, albino
 投与時齢 : 若齢成獣
 投与時体重 : 雄 240 g-260 g、雌 230 g-245 g
 入手先 : チャールス・リバー・ラボラトリーズ
 馴化期間 : 5 日間
 飼料 : 固形飼料 (#5002)、自由摂取
 給水 : 水道水、自由摂取
 飼育ケージ : ステンレス製懸垂ケージに個別収容
 環境条件
 温度 : 温度設定なし
 湿度 : 相対湿度 35 %-84 %
 換気 : 記録なし
 照明 : 12 時間周期

B. 試験設計および試験方法

1. 飼育期間 : 2003 年 10 月 28 日-12 月 16 日

2. 試験群及び試験方法

表 5.2.2-1 に示す試験群を設定した。投与前日に、各動物の背部を刈毛した。刈毛面積は、各動物の体表面積の 10%以上とした。被験物質は、蒸留水で湿らせて塗布し、閉塞した。24 時間暴露後に被験物質を蒸留水で除去した。投与日は 3 回、それ以降試験期間中は 1 日 1 回、一般症状を観察した。生死は、1 日 2 回確認した。投与後 1 日、8 日及び 15 日に体重を測定した。投与後 15 日に生存動物を屠殺し、全動物について剖検を実施し、肉眼的病理変化を評価した。

II. 結果及び考察

A. 死亡率

詳細は、表 5.2.2-1 に示す。投与量 2,000 mg/kg 体重での死亡はなかった。

表 5.2.2-1 投与量及び試験動物に対する死亡率

投与量 (mg/kg 体重)	雄	雌
0	0/5	0/5
2,000	0/5	0/5

B. 一般状態

顔面の黒ずみ、変色尿が認められた。2例でわずかな紅斑が認められた。これらの症状は、投与後4日までに消失した。

C. 体重

試験期間中、全動物で体重増加が認められた。

D. 剖検

剖検では、投与に関連する所見は認められなかった。

III. 結論

chemx の経皮 LD₅₀ は、以下のとおりであった。

経皮 LD ₅₀	雄	: >2,000 mg/kg 体重
	雌	: >2,000 mg/kg 体重

5.2.3 急性吸入毒性

試験成績 5.2.3 XXXX X 2004, Acute inhalation study of chemx herbicide.
CCC-13880

試験ガイドライン

OECD 403 (1981) 逸脱：なし

OECD403 (2009*) との相違点は.....であり、.....との理由から、それら相違点により得られた試験結果の妥当性が損なわれることはない。

*：申請時の最新の OECD テストガイドラインの改訂年を記載する。

試験施設：xxxxx Laboratory GLP：準拠

要約

急性吸入毒性試験では、Sprague-Dawley ラットの若齢成獣（雌雄各5匹）に対して、chemx（純度98.5%）を濃度5.0 mg/Lで、4時間鼻部暴露した。暴露後14日間、動物を観察した。

吸入 LC ₅₀	雄	: >5.0 mg/L
	雌	: >5.0 mg/L

chemx をラットに吸入暴露した場合の急性毒性は低かった。暴露中に赤色鼻汁と赤色眼脂が認められた。暴露直後の観察では、赤色ないしピンクの鼻汁及び赤色眼脂が認められた。暴露後1日

から14日までの間、全動物が正常であった。暴露後2日間において、雌3例で体重減少が認められた。暴露後7日には、全動物で体重増加が認められ、屠殺日まで持続した。剖検所見では、雄2例に肝臓の肥大が認められたのみであった。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質 : chemx
性状 : 白色粉末
ロット番号 : GHQ-9307-5385-T
純度 : 98.5 %
CAS 番号 : 16335-17-2
安定性 : 暗所室温保管した場合、少なくとも4週間安定

2. 溶媒 : chemx エアロゾル

3. 実験動物

- 動物種 : ラット
系統 : Crl:CD(SD)BR, albino
投与時齢 : 若齢成獣
投与時体重 : 雄 315 g-340 g、雌 235 g-255 g
入手先 : チャールス・リバー・ラボラトリーズ
馴化期間 : 8日間
飼料 : 固形飼料 (#5002)、自由摂取
給水 : 水道水、自由摂取
飼育ケージ : ステンレス製懸垂ケージに個別収容
- 環境条件
- 温度 : 温度設定なし
湿度 : 相対湿度 35 %-84 %
換気 : 記録なし
照明 : 12時間周期

B. 試験設計及び方法:

1. 飼育期間 : 2004年2月13日-3月7日

2. 試験群及び試験方法

表 5.2.3-1 に示す試験群を設定した。4時間の暴露中、約1時間ごとに動物を観察した。それ以降、1日2回、生死及び瀕死状態の確認を実施した。暴露直後及びそれ以降毎日、一般症状を観察した。暴露後2日、7日及び14日に体重を測定した。暴露後14日に生存動物を屠

殺し、全動物について剖検を実施し、肉眼的病理変化を評価した。

3. 暴露方法

鼻部暴露用 80-L チャンバーを用いた。暴露中 (4 時間)、個別収容プラスチックチューブをチャンバー外側に沿って 2 段に設置して、試験動物の鼻部のみをチャンバー内に暴露させた。JET-O-MIZER® ジェットミルを用いて被験物質を粉碎し、エアロゾルを発生させた。暴露開始後 20 分、80 分、140 分及び 223 分にチャンバー内の暴露気体を HPLC 分析用に採取した。HPLC 分析には、x カラム、2%アセトニトリル移動相及び UV (xx nm) 検出器を用いた。気体中の chemx の検出限界 (LOD) は x µg/L であり、定量限界 (LOQ) は xx µg/L であった。試験気中濃度は、5.0±0.2 mg/L であった。

2 試料を採取して、アンダーソン・カスケードインパクトを用いて粒子径分布を測定した。1 つは、暴露時間中の前半に採取し、もう 1 つは、暴露時間中の後半に採取した。

空気力学的質量中位径 : 2.7 µm

幾何標準偏差 : 1.5

xx µm 未満の粒子径分布の割合 : 65 %

x µm 未満の粒子径分布の割合 : 1.8 %

II. 結果及び考察

A. 死亡率

詳細を表 5.2.3-1 に示す。暴露濃度 5.0 mg/L での死亡はなかった。

表 5.2.3-1 暴露濃度及び試験動物に対する死亡率

暴露濃度 (mg/L)	雄	雌
0	0/5	0/5
5.0	0/5	0/5

B. 一般状態

暴露中に赤色鼻汁と赤色眼脂が認められた。暴露直後の観察では、赤色ないしピンクの鼻汁及び赤色眼脂が認められた。暴露後 1 日から 14 日までの間は、全動物が正常であった。

C. 体重

暴露後 2 日間において、雌 3 例で体重減少が認められた。暴露後 7 日には、全動物で体重増加が認められ、屠殺日まで持続した。

D. 剖検

剖検所見では、雄 2 例に肝臓の肥大が認められたのみであった。

III. 結論

chemx の急性吸入 LC₅₀ は、以下のとおりであった。

吸入 LC₅₀ 雄 : >5.0 mg/L

雌 : >5.0 mg/L

※ 農薬原体を用いた皮膚刺激性試験又は眼刺激性試験を提出する場合は、項目番号を追加し、別添4（製剤の概要書記載例）の記載例を参考として記載する。

5.2.4 皮膚感作性

試験成績 5.2.4 Xxxx X 2005, Guinea pig maximization test with chemx (Method of Magnusson and Kligman).
PL-04-047

試験ガイドライン

OECD 406 (1992) 逸脱：なし

OECD406 (1992*) との相違点はなく要求を満たしている。

*：申請時の最新の OECD テストガイドラインの改訂年を記載する。

試験施設：xxxxx Laboratory GLP：準拠

要約

皮膚感作性試験では、Dunkin Hartley モルモットの若齢成獣（雌雄各 10 匹）を用い、フロイント完全アジュバント（FCA）で乳化した chemx（純度 98.8%）の試験を実施した。1 日目に皮内注射による感作、8 日目に局所投与による感作、22 日目に局所投与による惹起を行った。

22 日目に 1 例が原因不明で死亡したが、投与に関連するものではないと判断した。感作、惹起いずれの処置に対しても皮膚反応は認められなかった。ジニトロクロロベンゼンを用いた背景データでは、陽性反応が認められた。本試験にもとづき、chemx は皮膚感作性なしと判断した。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質 : chemx
性状 : 白色粉末
ロット番号 : GHQ-0307-5385-T
純度 : 98.8 %
CAS 番号 : 16335-17-2
安定性 : 未測定
2. 溶媒 : ポリプロピレングリコール、フロイント完全アジュバント（FCA）、9%食塩水

3. 実験動物

動物種	: アルビノモルモット
系統	: Dunkin Hartley Haz : (DH) FBR
投与開始時週齢	: 5 週齢-7 週齢
投与開始時体重	: 雄 345 g-420 g、雌 270 g-435 g
入手先	: GTP
馴化期間	: 14 日間
飼料	: Agway ProLab Purina モルモット用飼料、自由摂取
給水	: 水道水、自由摂取
飼育ケージ	: 金属製網を敷いたステンレス製懸垂ケージに個別収容
環境条件	
温度	: 18 °C -24 °C
湿度	: 相対湿度 30 %-60 %
換気	: 記録せず。
照明	: 12 時間周期

B. 試験設計及び方法:

1. 飼育期間 : 2004 年 11 月 11 日-12 月 16 日

2. 試験群及び試験方法

1 日目に皮内注射による感作、8 日目に局所投与による感作、22 日目に局所投与による惹起を行った。経皮・皮内感作及び惹起の試験濃度は、刺激性予備試験に基づいて選定した。被験物質は非刺激性であったことから、皮膚反応を誘発するために 10% のラウリル硫酸ナトリウムを用いて処理部位の前処理を行った。プロピレン・グリコールは、皮内感作に用いるとともに、皮内感作用の chemx との 5% w/v 混合液の調製に用いた。フロイント完全アジュバント (FCA) は、皮内感作用に蒸留水と 50% v/v で混合するとともに、皮内感作用の chemx との 5% w/v 混合液の調製に用いた。0.9% の生理食塩水は、局所感作及び惹起に使用するとともに、局所感作及び惹起における chemx の湿潤液として用いた。被験物質は、Dunkin Hartley モルモット (雌雄各 10 匹) に対して、皮内感作には 5%、局所感作には 100% で投与した。

II. 結果及び考察

22 日目に 1 例が原因不明で死亡したが、投与に関連するものではないと判断した。感作、惹起いずれの処置に対しても皮膚反応は認められなかった。ジニトロクロロベンゼンを用いた背景データ (実施時期 : 2004 年 9 月) では、陽性反応が認められた。

表 5.2.4-1 モルモットの皮膚に対する chemx の感作性

試験群	投与濃度		供試	感作反応動物数		陽性率 (%)
	感作	惹起		24 時間後	48 時間後	

			動物数	皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24時間	48時間
				0	1	2	3		0	1	2	3			
非感作群	皮内：溶媒 局所：溶媒	100%	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
感作群	皮内：5% 局所：100%	100%	19	19	0	0	0	0/19	19	0	0	0	0/19	0	0

表 5.2.4-2 陽性対照物質（ジニトロクロロベンゼン）の背景データ（2004年9月）

試験群	投与濃度		供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)			
	感作	惹起		24時間後				48時間後							
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計		
				0	1	2	3		0	1	2	3		24時間	48時間
非感作群	皮内：溶媒 局所：溶媒	0.25%	5	5	0	0	0	0/5	5	0	0	0	0/5	0	0
感作群	皮内：1% 局所：50%	0.25%	10	0	0	0	10	10/10	0	0	3	7	10/10	100	100

III. 結論

本試験条件下では、chemx には皮膚感作性は認められなかった。本試験にもとづき、chemx は皮膚感作性なしと判断した。

5.2.5 chemx の急性毒性に関する要約

※ 急性毒性は別添4の製剤毒性試験成績の概要及び考察の6.7 製剤毒性に関する要約に準じてまとめること。GHS 区分も記載すること。皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験を提出する場合は表に含めること。

試験	動物種	結果	区分
急性経口毒性	ラット	LD ₅₀ >2,000 mg/kg 体重 毒性徴候及び死亡例なし	区分外
急性経皮毒性	ラット	LD ₅₀ >2,000 mg/kg 体重 毒性徴候及び死亡例なし	区分外
急性吸入毒性（エアロゾル）	ラット	4時間 LC ₅₀ >5.0 mg/L 毒性徴候及び死亡例なし	区分外
皮膚感作性（maximization 法）	モルモット	感作性なし	区分外

5.3 短期毒性

5.3.1 90日間反復経口投与毒性（ラット）

試験成績 5.3.1 Xxxx X and Xxxx X 2005, 90-day feeding study with chemx administered in feed to Sprague-Dawley rats.

CCC-14049

試験ガイドライン

OECD 408 (1998) 逸脱：なし

OECD408 (2018*) との相違点は.....であり、.....との理由から、それら相違点により得られた試験結果の妥当性が損なわれることはない。

*：申請時の最新のOECD テストガイドラインの改訂年を記載する。

試験施設：xxxxx Laboratory **GLP**：準拠**要約**

90日試験において、Sprague-Dawley ラット（1群雌雄各10匹）に対して、飼料中濃度0、20、200、2,000、6,000及びxx,xxx ppm（平均摂取量：雄1.2、12.1、123、370及びx,xxx mg/kg 体重/day、雌1.5、14.6、144、448及びx,xxx mg/kg 体重/日）で被験物質を投与した。

chemx を混餌投与した結果、高用量群の雄において、体重へのわずかな影響がみられた。高用量群の雌における血液学的パラメーターのわずかな変動は、検体投与に関連があるかもしれない。高用量群の雌雄において、腎臓、尿管及び膀胱に多くの病変が認められた。他の試験成績における chemx の毒性プロファイルに基づき、本試験の高用量群で認められた腎臓及び膀胱への影響は、検体投与に関連するものと判断した。無毒性量（NOAEL）は、腎臓及び膀胱への影響に基づき、雄 xxx mg/kg 体重/日、雌 xxx mg/kg 体重/日であった。

I. 材料及び方法**A. 材料**

1. **被験物質** : chemx
 - 性状 : 白色粉末
 - ロット番号 : NPD-9209-4523-T
 - 純度 : 99.3 %
 - CAS 番号 : 16335-17-2
 - 安定性 : 被験物質を室温保管した場合、少なくとも7日間安定であった。飼料中には均一に分布しており、飼料中濃度は毎週確認した。
2. **溶媒** : 未使用
3. **実験動物**
 - 動物種 : ラット
 - 系統 : CrI : CD (SD) BR, albino
 - 試験開始時齢 : 約7週齢
 - 試験開始時体重 : 雄 215.4 g-286.7 g、雌 102.9 g-147.0 g
 - 入手先 : チャールス・リバー・ラボラトリーズ

馴化期間	: 27 日間
飼料	: Purina Mills げっ歯類用固形飼料 (#5002)、自由摂取
給水	: 水道水、自由摂取
飼育ケージ	: ステンレス製懸垂ケージに個別収容
環境条件	
温度	: 20 °C -24 °C
湿度	: 相対湿度 45 %-65 %
換気	: 16-20 回/時
照明	: 12 時間周期

B. 試験設計

1. 飼育期間

開始：2003 年 2 月 22 日

終了：2003 年 5 月 30 日（投与期間終了時に屠殺した動物）

2003 年 6 月 30 日（投与期間終了後 4 週間の回復期間を設けた動物）

2. 試験群

1 用量群あたり雌雄各 10 匹を設定した（表 5.3.1-1）。雌雄各 10 匹の衛星群を高用量群及び対照群に設定し、投与後 4 週間飼育して回復性を確認した。高用量群は、限界濃度とし、その他の用量群は、無毒性量が決定でき、毒性症状の用量相関性を評価できるよう設定した。

表 5.3.1-1 試験設計

試験群	飼料中濃度 (ppm)	平均検体摂取量		動物数	
		雄 (mg/kg 体重/日)	雌 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
1	0	0	0	20	20
2	20	1.22	1.47	10	10
3	200	12.1	14.6	10	10
4	2,000	123.2	144.3	10	10
5	6,000	370	448	10	10
6	xx,xxx	x,xxx	x,xxx	20	20

表 5.3.1-2 被験物質の均一性及び安定性

設定濃度	分析濃度	対設定濃度%
20mg/kg	T=22	110
	M=22	110
	B=22	113
	S=19.7	89
xx,xxx mg/kg	T=xx,xxx	102
	M=xx,xxx	104
	B=xx,xxx	98
	S=xx,xxx	94

T = 混合器上層、M = 混合器中層、B = 混合器下層、S = 35 日間の安定性

3. 飼料の調製及び分析

所定量の被験物質を秤量後、Hobart HCM-450 ミキサーで混合して高濃度の混合飼料を調製した。これに粉碎飼料を加えて、その他の所定濃度の混合飼料を調製した。飼料は、毎週調製して、冷蔵又は室温で保存した。飼料中濃度は、毎週確認した。20 ppm 及び xx,xxx ppm の混合飼料については、その安定性と均一性を確認するため、試験開始時に分析を行い、飼料中濃度を毎週確認した。飼料中の被験物質は均一であり、最長 35 日間安定であった (表 5.3.1-2)。

4. 統計処理

体重、体重増加量、摂餌量及び APTT には Dunnett 検定、病理組織学的病変には Fisher 検定を用いた。その他適切と思われる場合には Barrette 検定、Dunnett 検定、直線回帰、ノンパラメトリック検定を採用した。

C. 試験方法

1. 観察

動物の生死及び一般状態を毎日 1 回確認した。また、詳細な状態観察を毎週 1 回実施した。

2. 体重

体重は、投与前日、その後毎週 1 回測定した。

3. 摂餌量及び検体摂取量

全動物について摂餌量を毎週 1 回記録した。

4. 機能検査

投与 12 週に全動物について機能検査 (自発運動量、握力、感覚運動反応) を実施した。

5. 眼科学的検査

試験開始前 (全群) 及び終了時 (対照群及び高用量群) に検査した。

6. 血液学的検査及び血液生化学的検査

試験終了時に全動物から採血し (動物は一晩絶食した)、以下の項目について血液学的検査及び血液生化学的検査を実施した。

血液学的検査 :

赤血球数 (RBC)、白血球数 (WBC)、血小板数 (PLT)、ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、

白血球百分率

血液生化学的検査：

総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob) アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、血糖 (Glu)、総コレステロール (T-Cho)、トリグリセリド (TG)、総ビリルビン (T-Bil)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (CREA)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GPT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)

7. 尿検査

投与 13 週に全動物から採尿し、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、比重、尿量及び沈渣について尿検査を実施した。

8. 屠殺及び病理検査

試験終了時に、全動物を二酸化炭素で窒息、放血死させた。全動物について剖検を実施し、以下の臓器の重量を測定した。対照群及び高用量群について、以下の組織の病理組織学的検査を行った。

臓器重量測定：

肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、胸腺、心臓、脳

病理組織学的検査：

皮膚、乳腺、リンパ節 (頸部、腸間膜)、大動脈、唾液腺、骨・骨髄 (胸骨、大腿骨)、胸腺、気管、肺・気管支、心臓、甲状腺・上皮小体、食道、胃、小腸 (十二指腸、空腸、回腸)、大腸 (盲腸、結腸、直腸)、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精囊、凝固腺、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、膣、脳、下垂体、坐骨神経、骨格筋、脊髄 (頸部、胸部、腰部)、眼球、ハーダー腺、肉眼的異常部位

II. 結果および考察

A. 観察

1. 一般状態

検体投与に関連する症状は、認められなかった。

2. 死亡率

死亡は、認められなかった。

3. 詳細な状態観察

検体投与に関連する症状は、認められなかった。

B. 体重及び体重増加

6,000 ppm 以下の群の雄及び全群の雌の累積体重増加量は、対照群との相違は認められなかった（表 5.3.1-3）。xx,xxx ppm 群の雄の累積体重増加量は、31 日-92 日において対照群より低く（約 15 %）、31 日及び 79 日については有意差があった。

雄において検体投与に関連した最終体重の減少（xx,xxx ppm 群：10 %）が認められた（表 5.3.1-4）。

表 5.3.1-3 雄の平均累積体重増加量 (g)

投与量(ppm)	検査日			
	3 日	31 日	79 日	92 日
0	23.16	250.14	395.28	412.46
20	21.48	254.42	388.07	409.63
200	29.22	253.87	386.66	411.07
2,000	30.08	245.13	386.97	411.91
6,000	29.73	231.17	366.69	387.09
xx,xxx	28.20	219.79*	332.13*	349.29

* : $p \leq 0.05$

表 5.3.1-4 投与終了時の体重 (g)

性別	投与量 (ppm)					
	0	20	200	2,000	6,000	xx,xxx
雄	630.0 ¹	628.9	629.2	626.5	602.1	575.8
雌	280.5	298.5	283.2	299.9	304.2	283.2

C. 摂餌量及び検体摂取量**1. 摂餌量及び検体摂取量**

統計学的に有意な摂餌量の変化は認められなかった。0、20、200、2,000、6,000 及び xx,xxx ppm 用量群における平均検体摂取量は、雄 1.2、12.1、123.2、370 及び x,xxx mg/kg 体重/日、雌 1.5、14.6、144.3、448 及び x,xxx mg/kg 体重/日であった。

2. 摂餌効率

検体投与と関連する影響は、認められなかった。

D. 機能検査

検体投与に関連する機能異常は、認められなかった。

E. 眼科学的検査

検体投与に関連する眼科学的異常は、認められなかった。

F. 血液検査

1. 血液学的検査

測定した血液学的パラメーターについて、群間で有意な差はなかった。

2. 血液生化学的検査

xx,xxx ppm 群の雄においてアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が有意に減少したが、通常値の範囲内のものであった。また、雌の投与群において、グルコース (GLU)、総蛋白質 (TP) 及びカルシウム (Ca) に有意な増加が認められたが、用量相関性がなく、通常値の範囲内であったことから検体投与に関連するものではないと判断した。雄の塩素 (Cl) は、用量相関的に増加し、6,000 ppm 群及び xx,xxx ppm 群で有意差が認められたが、通常値の範囲に収まっており、毒性学的な意義はないと判断した。高用量投与衛星群の塩素は、4 週間の回復期間の後に、対照群とほぼ同程度になった。

表 5.3.1-5 血液生化学的検査の結果

性別	検査項目	投与量 (ppm)					
		0	20	200	2,000	6,000	xx,xxx
雄	ALT (IU/L)	40.0	36.3	33.4	34.6	50.0	31.9*
	GLU (mg/dL)	227.0	228.4	218.0	252.7	230.0	229.6
	TP (g/dL)	6.58	6.82	6.87	6.77	6.78	6.55
	ALP (g/dL)	4.27	4.17	4.38	4.31	4.42	4.13
	Ca (mg/dL)	11.46	11.68	11.60	11.71	11.61	11.51
	Cl (meQ/L)	100.3	101.4	101.8	102.4	103.9**	104.4**
雌	ALT (IU/L)	42.8	46.7	38.2	35.1	37.2	28.5
	GLU (mg/dL)	160.7	214.2*	188.8	205.0	227.7**	181.9
	TP (g/dL)	6.91	7.61**	7.06	7.34	7.26	7.01
	ALP (g/dL)	4.72	5.47**	5.00	4.99	4.90	4.61
	Ca (mg/dL)	11.22	11.90*	11.44	11.76	11.52	11.34
	Cl (meQ/L)	100.9	100.5	101.8	101.2	101.9	101.9

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$

G. 尿検査

検体投与に関連する変化は、認められなかった。

H. 病理学的検査:

1. 臓器重量

用量相関性及び統計学的に有意な変化は認められなかった。

2. 肉眼的病理検査及び病理組織学的検査

病理組織学的検査では、用量相関性及び統計学的に有意な増加は認められなかった。高用量群のいくつかの病理組織学的所見 (腎盂腎炎、水腎症、腎臓の粘膜又は腎盂上皮過形成) は、腎臓又は膀胱の結石に関連して認められた。発生頻度に用量相関性はなく、対照群と比較して有意な増加ではなかったが、試験に用いた週齢における結石の発生率としては異常で

あり、検体投与に関連する影響と考えられた。

表 5.3.1-6 病変発生頻度

所見	雄						雌					
	投与量 (ppm)											
	0	20	200	2,000	6,000	xx,xxx	0	20	200	2,000	6,000	xx,xxx
腎臓												
腎盂腎炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
水腎症(左右相称)	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
腎盂上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
鉍質沈着	1	0	4	2	4	4	3	0	4	3	2	2
尿路結石又は腎結石	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
膀胱又は尿管過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
尿路鉍質沈着	0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-

III. 結論

高用量群のいくつかの病理組織学的所見は、腎臓又は膀胱の結石に関連して認められた。発生頻度に用量相関性はなく、対照群と比較して有意な増加ではなかったが、試験に用いた週齢における結石の発生率としては異常であり、検体投与に関連する影響と考えられた。

雄の体重減少及び雌雄の結石発生に基づき、本試験の無毒性量 (NOAEL) は、x,xxx ppm (雄 xxx mg/kg 体重/日、雌 xxx mg/kg 体重/日) であった。

※ 複数種のげっ歯類の 90 日間反復経口投与毒性試験を提出する場合は、下記のように枝番を設け、ラットの 90 日間反復経口投与毒性試験 (5.3.1) の記載例を参考にして記載する。

5.3.1 90 日間反復経口投与毒性 (げっ歯類)

5.3.1.1 ラット

5.3.1.2 マウス

5.3.2 90 日間反復経口投与毒性 (イヌ)

※ ラットの 90 日間反復経口投与毒性試験 (5.3.1) の記載例を参考にして記載する。

5.3.3 28 日間反復吸入毒性

急性吸入毒性 (5.2.3) において、毒性が認められなかったため、試験を実施しなかった。

※ 試験成績を提出する場合は、急性吸入毒性試験 (5.2.3) 及びラットの 90 日間反復経口投与毒性試験 (5.3.1) の記載例を参考にして記載する。

5.3.4 90 日間反復吸入毒性

急性吸入毒性 (5.2.3) において、毒性が認められず 28 日間反復吸入毒性 (5.3.3) を実施しなかったため、試験を実施しなかった。

※ 試験成績を提出する場合は、急性吸入毒性試験 (5.2.3) 及びラットの 90 日間反復経口投与毒性試験 (5.3.1) の記載例を参考にして記載する。

5.3.5 21/28 日間反復経皮投与毒性

急性経皮毒性 (5.2.2) において、毒性が認められなかったため、試験を実施しなかった。

※ 試験成績を提出する場合は、ラットの 90 日間反復経口投与毒性試験 (5.3.1) の記載例を参考にして記載する。

5.3.6 90 日間反復経皮投与毒性

急性経皮毒性 (5.2.2) において、毒性が認められず 21/28 日間反復経皮投与毒性 (5.3.5) を実施しなかったため、試験を実施しなかった。

※ 試験成績を提出する場合は、ラットの 90 日間反復経口投与毒性試験 (5.3.1) の記載例を参考にして記載する。

5.3.7 短期毒性の要約

試験	投与量 (mg/kg体重/日)	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	所見
90日間 反復経口投与 毒性ラット	0、20、200、2,000、6,000、 xx,xxx ppm 雄:0、1.2、12.1、123、370、x,xxx 雌:0、1.5、14.6、144、448、x,xxx	雄: xxx 雌: xxx	雄: x,xxx 雌: x,xxx	雄: 体重減少、結石 雌: 結石
90日間 反復経口投与 毒性イヌ	0, 30, 100, 300, x,xxx	雄: xxx 雌: xxx	雄: x,xxx 雌: x,xxx	雌雄: 尿路病理所見

5.4 遺伝毒性

5.4.1 復帰突然変異

試験成績 5.4.1 Xxxx X 2005, Ames / Salmonella mutagenicity assay of chemx.
CC-94002

試験ガイドライン

OECD471 (1997) 逸脱: なし

OECD471 (1997*) との相違点はなく要求を満たしている。

*: 申請時の最新の OECD テストガイドラインの改訂年を記載する。

試験施設：xxxxx Laboratory GLP：準拠

要約

細菌を用いた復帰突然変異試験は、*Salmonella typhimurium* の TA98、TA100、TA102、TA1535 及び TA1537 株を用いて、chemx（純度 98.5 %）の 5、15、50、150、500、1,500、x,xxx µg/plate（溶媒ジメチルスルホキシド（DMSO）の用量により、S9 mix 存在下及び非存在下で、実施した。1 条件 1 用量当たり 3 枚のプレートを用いた。

最高濃度は、生育阻害を示す用量又は限界用量である x,xxx µg/plate とした。予備試験において、S9 活性の存在下及び非存在下にかかわらず、最高用量において明らかな生育阻害が認められたため、プレート法及びプレインキュベーション法における最高用量として、x,xxx µg/plate（± S9mix）を選択した。プレート法及びプレインキュベーション法の両方において、1,500 µg/plate 以上の用量、S9mix 存在下及び非存在下で、生育阻害が認められた。陽性対照は、適応する菌株において妥当な反応を誘導した。

いずれの検査においても、復帰変異コロニー数/プレートに有意な上昇 ($p \leq 0.01$)、用量相関性は認められなかった。代謝活性化の存在下及び非存在下にかかわらず、試験した菌株において、chemx は変異原性を示さないと結論した。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質

:	chemx
性状	: 白色粉末
ロット番号	: NPD-9307-5385-T
純度	: 98.5 %
CAS 番号	: 16335-17-2
安定性	: 被験物質は室温で 1 年間安定であった。試験溶液は使用日に調製し、濃度分析した。
溶媒	: ジメチルスルホキシド（DMSO）

2. 対照物質

溶媒対照	: DMSO 0.1mL/プレート
陽性対照	
非活性化	: 4-nitroquinoline-N-oxide 0.1 µg/plate TA98、TA100
	sodium nitrite 2.5 mg/plate TA1535
	9-aminoacridine 50 µg/plate TA1537
	Cumene hydroperoxide 50 µg /plate TA102
活性化	: 2-acetylaminofluorene 15 µg/plate TA98
	benzo(a)pyrene 1 µg/plate TA100
	2-aminoanthracene 5 µg/plate TA1535, TA1537

Dantron 25 µg/plate TA102

3. 代謝活性化 : Sprague-Dawley ラット雄からの抽出 S9 (Aroclor 1254 誘導肝臓)
 ロット番号 : MolTox 0339
 タンパク含有濃度 : 39.2 mg/mL
 入手先 : Molecular Toxicology Inc.
 活性能 : 異なる S9 及び陽性対照濃度により確認
 S9mix の組成 : 成分 濃度
 sodium phosphate 緩衝液 (pH7.4) 100 µmoles
 glucose 6-phosphate 5 µmoles
 NADP 4 µmoles
 KCl 33 µmoles
 MgCl₂ 8 µmoles
 S9 10 %(v/v)
4. 試験菌株 : *S. typhimurium* 株 : TA98、TA100、TA102、TA1535、TA153 試験菌株は、適切に維持され、適切な遺伝マーカー (rfa 突然変異、R 因子) を確認している。
5. 用量設定
 (a) 予備試験 : 2 種類の予備試験を実施した。
 プレート法 : TA100 株を用いて、50、150、500、1,500、x,xxx µg/plate (±S9mix) により実施した。濃度、処理条件ごとに 1 枚のプレートを用いた。
 プレインキュベーション法 : TA100 株を用いて、50、150、500、1,500、x,xxx µg/plate (±S9mix) により実施した。濃度、処理条件ごとに 1 枚のプレートを用いた。
 (b) 本試験
 プレート法 : 全菌株を用いて、5、15、50、150、500、1,500、x,xxx µg/plate (±S9mix) により 3 枚のプレートで評価した。
 プレインキュベーション法 : 全菌株を用いて、5、15、50、150、500、1,500、x,xxx µg/plate (±S9mix) により 3 枚のプレートで評価した。

B. 試験実施

2004 年 10 月 30 日-11 月 28 日に試験を実施した。

1. プレート法

予備試験及び本試験は、全般的に同様の手順を用いた。

菌株 0.1 mL 及び所定用量の被験物質 0.1 mL、陽性対照 (本試験) 又は溶媒を、溶融した上層寒天培地 2.0 mL を入れた試験管に加えた。S9 活性化の場合には、さらに S9mix 0.5 mL を

添加した。試験管内の混合物をプレート上に注ぎ入れ、 $37\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ で48時間インキュベートした。本試験の場合、被験物質の各用量、溶媒対照及び陽性対照に3枚のプレートを使用した。突然変異データの平均値と標準偏差を求めた。

2. プレインキュベーション法

プレインキュベーション法を用いて、独立した反復試験を実施した。プレインキュベーション法は、非活性化条件下において試験培地に緩衝液0.5 mLを添加したこと、上層寒天培地への添加前に添加反応混合物を $37\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ で20分間インキュベートしたことの2点を除き、上述のとおり実施した。

3. 統計処理

データは、対数変換(\log_{10})して分散均一性をBartlett検定で分析し、プールした分散及び片側t検定を用いて試験群と対照群とを比較した。外れ値の検定には、Grubbs検定を用い、用量相関性には回帰分析を用いた。有意差は、 $p\leq 0.01$ に設定した。

4. 判定基準

溶媒対照に対して3用量群で用量相関的に有意な増加($p\leq 0.01$)を示した場合、被験物質は特定の菌株及び条件に対して陽性と判断した。

II. 結果及び考察

A. 濃度分析

濃度分析の結果、1試料(78%)を除き、バリデーション試験での実測濃度(高用量のみ)は、設定濃度の87%-119%の範囲であった。9試料に関して設定濃度からの乖離の総合的な割合は、-1.76%であった。

B. 予備試験

50 $\mu\text{g}/\text{plate-x,xxx } \mu\text{g}/\text{plate}$ ($\pm\text{S9mix}$)の範囲5用量において、プレート法及びプレインキュベーション法で評価した。最高用量のx,xxx $\mu\text{g}/\text{plate}$ においても沈澱は認められなかった。試験結果から、S9mixの有無にかかわらず、最高用量において明らかな生育阻害が認められた(試験成績付録1、表1、p.18参照)。このため、プレート法及びプレインキュベーション法における最高用量として、x,xxx $\mu\text{g}/\text{plate}$ ($\pm\text{S9mix}$)を選択した。

C. 本試験

プレート法及びプレインキュベーション法の両方において、1,500 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上の用量、S9mix存在下及び非存在下で、生育阻害が認められた。プレート法では、復帰変異コロニー数にchemix処理とDMSO溶媒対照との間に有意な違いはなかった(表5.4.1-1)。プレインキュベーション法の反復においても、同様の結果であった(表5.4.1-2、表5.4.1-3)。一方、陽性対照では、対照群の5倍-50倍の有意な復帰変異コロニー数の増加($p\leq 0.01$)を示した。

III. 結論

試験した菌株において、代謝活性化の存在下及び非存在下にかかわらず、被験物質は変異原性を有していないと結論した。陽性対照の結果から、プレート法及びプレインキュベーション法の変異原性を検出する感度が十分であることが示された。

表 5.4.1-1 プレート法の本試験結果

化合物	用量 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S9mix	復帰変異コロニー数/plate				
			TA98	TA100	TA102	TA1535	TA1537
Chemx	0	-	XX±X	XXX±X	XX±X	XX±X	XX±X
	5		XX±X	XXX±X	XX±X	XX±X	XX±X
	15		XX±X	XXX±X	XX±X	XX±X	XX±X
	50		XX±X	XXX±X	XX±X	XX±X	XX±X
	150		XX±X	XXX±X	XX±X	XX±X	XX±X
	500		XX±X	XXX±X	XX±X	XX±X	XX±X
	1,500		XX±X*	XX±X*	XX±X*	XX±X*	XX±X*
	x,xxx		X±X*	XX±X*	X±X*	X±X*	X±X*
	0	+	XX±X	XXX±X	XX±X	XX±X	XX±X
	5		XX±X	XXX±X	XX±X	XX±X	XX±X
	15		XX±X	XXX±X	XX±X	XX±X	XX±X
	50		XX±X	XXX±X	XX±X	XX±X	XX±X
	150		XX±X	XXX±X	XX±X	XX±X	XX±X
	500		XX±X	XXX±X	XX±X	XX±X	XX±X
	1,500		XX±X*	XX±X*	XX±X*	XX±X*	XX±X*
	x,xxx		X±X*	XX±X*	X±X*	X±X*	X±X*
4NQO	0.1	-	xxx±x	xxx±x	ne	ne	ne
NaNO ₂	2,500		ne	ne	ne	xxx±x	Ne
9AA	50		ne	ne	ne	ne	xxx±x
CHP	50		ne	ne	xxx±x	ne	ne
2AAF	15	+	xxx±x	ne	ne	ne	ne
BP	1		ne	xxx±x	ne	ne	ne
2AA	5		ne	ne	ne	xxx±x	xxx±x
Dantron	25		ne	ne	xxx±x	ne	ne

4NQO : 4-nitroquinoline-N-oxide、NaNO₂ : sodium nitrite、9AA : 9-aminoacridine、CHP : cumene hydroperoxide、

2AAF : 2-acetylaminofluorene、BP : benzo(a)pyrene、2AA : 2-aminoanthracene

ne : Not evaluated、* : 検体による生育阻害が認められた

表 5.4.1-2 プレインキュベーション法の本試験結果 (1回目)

※ 表 5.4.1-1 の記載例を参考にして記載する。

表 5.4.1-3 プレインキュベーション法の本試験結果 (2 回目)

※ 表 5.4.1-1 の記載例を参考にして記載する。

5.4.2 染色体異常

試験成績 5.4.2 Xxxx X 2006, Chromosome aberration study in human whole blood lymphocytes with chemx and a confirmatory assay with multiple harvests. CC-95-201

試験ガイドライン

OECD 473 (1997) 逸脱：なし

OECD473 (2016*) との相違点は.....であり、.....との理由から、それら相違点により得られた試験結果の妥当性が損なわれることはない。

*：申請時の最新の OECD テストガイドラインの改訂年を記載する。

試験施設：xxxxx Laboratory GLP：準拠

要約

哺乳動物細胞遺伝子突然変異試験では、*in vitro* 継代培養ヒトリンパ球細胞に対して、ジメチルスルホキシド (DMSO) を溶媒として、chemx (純度 98.5 %) を 100、250、500、750 及び x,xxx µg/mL の用量、代謝活性化の存在下及び非存在下で暴露した。

用量設定試験においては、chemx の 500、750 及び x,xxx µg/mL の用量で実施した。陽性対照は、妥当な反応を誘発した。染色体異常の誘発は認められなかった。

本試験では、100、250、500、750 及び x,xxx µg/mL の用量、代謝活性化の存在下 (3 時間処理) 及び非存在下 (19.5 時間及び 43.4 時間処理) において、継代培養ヒトリンパ球細胞をインキュベートした。処理開始後 22.3 時間及び 46 時間で培養細胞を採取した。この試験においては、500、750 及び x,xxx µg/mL の用量で処理をした培養細胞について、染色体異常を確認した。陽性対照は妥当な反応を誘発した。試験用量において、染色体異常出現細胞数及び倍数体の有意な増加は認められなかった。

chemx は、代謝活性化の存在下及び非存在下にかかわらず、継代培養全血ヒトリンパ球において、染色体異常又は倍数体の誘発に関して陰性であった。

I. 材料及び方法

A. 材料

- | | |
|---------|-------------------|
| 1. 被験物質 | : chemx |
| 性状 | : 白色粉末 |
| ロット番号 | : NPD-9503-6466-T |
| 純度 | : 98.5 % |
| CAS 番号 | : 16335-17-2 |

- 安定性 : 被験物質は、ジメチルスルホキシド (DMSO) 処理溶液中で 24 時間は室温で安定であった。
- 溶媒 : ジメチルスルホキシド (DMSO)

2. 対照物質

- 陰性対照 : 組織培養液
- 溶媒対照 : DMSO 1%
- 陽性対照
- S9 : mitomycin C (MMC) 水溶液 0.2、2、10 µg/mL
 - +S9 : cyclophosphamide (CP) 水溶液 30、40 µg/mL

3. 代謝活性化 : Sprague-Dawley ラット成獣雄からの抽出 S9 (Aroclor 1254 誘導肝臓)
- S9mix の組成 : S9 15 µL/mL、NADP 1.5 mg/mL、イソクエン酸 2.7 mg/mL

4. 試験細胞 : 正常、健康な一人のドナーの静脈血液から得たヒトリンパ球

5. 培養液 : RPMI 1640-ウシ胎児血清 15%、phytohaemagglutinin 1% (リンパ球分割の刺激のため)、penicillin 1%及び streptomycin 1%、L-glutamine 1%を補ったもの

6. 設定用量

- 非活性化 : 試験 1 100、250、500、750、x,xxx µg/mL
試験 2 100、250、500、750、x,xxx µg/mL
- 活性化 : 試験 1 100、250、500、750、x,xxx µg/mL
試験 2 100、250、500、750、x,xxx µg/mL

B. 試験実施

2005年9月10日-11月5日に試験を実施した。

1. 用量設定試験

培養細胞に対して、S9 存在下及び非存在下の 33.3 µg/mL-x,xxx µg/mL の用量範囲で3時間、又は S9 非存在下の 3.33 µg/mL-x,xxx µg/mL で 19.3 時間の暴露を行い、細胞毒性を有糸分裂指数 MI (計数 1,000 細胞あたりの分裂細胞数) として決定した。

2. 本試験

細胞処理

細胞には、非活性化では3時間 (試験 1) 又は 19.5 時間及び 43.4 時間 (試験 2)、活性化では3時間 (試験 1 及び 2)、被験物質、溶媒又は陽性対照を暴露した。

紡錘体形成阻害

0.1 µg/mL コルセミドを細胞採取 2 時間前に添加した。

細胞採取

被験物質、溶媒又は陽性対照に暴露した培養細胞を、非活性化では処理終了後 19 時間（試験 1）又は 2 時間（試験 2）、活性化では処理終了後 22 時間に採取した。

スライド標本

スライドは、採取した培養細胞を清浄なスライドに滴下して作成し、5%のギムザ液で染色した。全てのスライドは風乾して、封入剤を用いてカバーをした。

有糸分裂中期の検査

スライドは分析前にコード化した。培養細胞ごとに 2 反復 100 個（1 用量あたり 200 個）の細胞を検査して、構造異常及び数的異常（倍数体）を計数した。

評価基準

染色体異常データの評価には、染色体異常の発現頻度、異常細胞の比率、2 個以上の異常を有する細胞の比率、用量と異常との相関性を考慮した。

染色分体及び同位染色分体のギャップは、観察された場合には、生データとして記録及び作表した。しかしながら、ギャップは、真に染色体切断を示すものではなく、細胞毒性によって誘導される可能性があるため、被験物質の染色体異常誘発性の評価では考慮しなかった。倍数体比率は確認して、結果を作表した。背景データは提出した（試験成績、表 8 参照）。

3. 統計処理

多重比較補正フィッシャー検定を用いて、 $p \leq 0.01$ の有意水準でデータを評価した。直線性には Armitage 傾向検定も用いた。

II. 結果及び考察

A. 用量設定試験

x,xxx µg/mL で処理した活性化・非活性化のいずれの培養においてもわずかな沈澱が認められた。非活性化 3 時間処理の培養においては、10 µg/mL 及び 333 µg/mL で細胞毒性（MI で >50 % の減少）が認められたが、x,xxx µg/mL では低かった（MI で約 15 % の減少）。非活性化 19.3 時間処理の培養では、高用量群（333 µg/mL 及び x,xxx µg/mL）で 39 % 及び 61 % の細胞有糸分裂の減少が認められた。

活性化培養の場合、100 µg/mL、333 µg/mL 及び x,xxx µg/mL の MI で、14 %、33 % 及び 19 % の減少が認められた。

B. 本試験

試験1における非活性化3時間処理の培養では、100 µg/mL以上の試験群において軽度から中程度のchemxによる細胞毒性を生じた（MIで13%-33%の減少）が、構造的及び数的染色体異常は増加しなかった（表5.4.2-1）。活性化培養では、より強い細胞毒性を生じた（MIで69%の減少）が、異常発現頻度に有意な増加は認められなかった（表5.4.2-1）。22.3時間及び46時間の確認試験（試験2）では、MIで54%まで減少が観察されたが、活性化の存在下及び非存在下にかかわらず、評価を実施した用量（500、750及びx,xxx µg/mL）において、染色体異常を有する細胞の増加に有意差は認められなかった（表5.4.2-2）。

一方、陽性対照物質の処理により、染色体異常を示す細胞の割合が有意に増加したが、倍数体は、ほとんど又はまったく認められなかった。

表 5.4.2-1 本試験（試験1）の結果

化合物	用量 (µg/mL)	処理 時間 (h)	標本 作成 時間 (h)	S9mix	観察 細胞	構造異常を有する細胞数								数的 異常 (%)	MI
						染色分体型			染色体型			他	異常 細胞 (%)		
						G	B	E	G	B	E				
陰性対照 RPMI1640	—	3	22	—	200	18	1	0	4	5	1	0	2.5	0.0	3.1
溶媒対照 DMSO	10				200	13	2	0	2	0	1	0	1.5	0.5	3.0
chemx	500				200	11	0	0	1	0	0	0	0.0	0.0	2.5
	750				200	13	1	0	4	0	0	0	0.5	0.0	4.2
	x,xxx				200	21	3	0	0	1	0	0	2.0	0.0	2.1
陽性対照 MMC	2.0				200	50	53	48	14	16	3	0	39.5*	0.0	0.6
陰性対照 RPMI1640	—	3	22	+	200	5	0	0	1	0	0	0	0.0	0.0	2.4
溶媒対照 DMSO	10				200	5	0	0	1	0	0	0	0.0	0.0	2.6
chemx	500				200	7	2	0	1	1	0	0	1.5	0.0	2.0
	750				200	6	1	0	2	0	0	0	0.5	0.0	2.3
	x,xxx				200	10	1	0	1	0	0	0	0.5	0.0	0.8
陽性対照 CP	40				200	50	47	13	12	8	1	0	32.0*	0.0	0.3

G：ギャップ（染色体異常誘発の評価（異常細胞(%)）には、用いなかった。）

B：切断

E：交換（染色分体型では、3放射状、4放射状等を、染色体型では、環、二動原体等）

他：10個以上の異常を有する細胞

MI：有糸分裂指数

*：溶媒対照より有意な増加（p≤0.01）

表 5.4.2-2 本試験（試験2）の結果

※ 表5.4.2-1の記載例を参考にして記載する。

III. 結論

本試験条件下においては、chemxはヒトリンパ球に対して染色体異常誘発性または異数体誘発

性を示さなかった。

5.4.3 小核

試験成績 5.4.3 Xxxx X 2005, Mouse bone marrow micronucleus assay of chemx.
CCC-14073

試験ガイドライン

OECD 474 (1997) 逸脱：なし

OECD474 (2016*) との相違点は.....であり、.....との理由から、それら相違点により得られた試験結果の妥当性が損なわれることはない。

*：申請時の最新最新の OECD テストガイドラインの改訂年を記載する。

試験施設：xxxxx Laboratory GLP：準拠

要約

CD-1 マウスを用いた骨髄小核試験において、用量設定試験では 1,000 mg/kg 体重(雌雄各 5 匹)及び x,xxx mg/kg 体重(雌雄各 10 匹)の用量で、本試験では 1,250、2,500 及び x,xxx mg/kg 体重(1 群あたり雌雄各 5 匹-10 匹)の用量で、chemx をマウスに強制経口投与した。

対照群には、溶媒(トリカプリリン、10 mL/kg 体重)を投与し、陽性対照群にはシクロホスファミド(40 mg/kg 体重)を投与した。溶媒及び chemx の投与後 24 時間、48 時間及び 72 時間にマウスの骨髄を採取した。シクロホスファミド陽性対照群では、投与後 24 時間にのみ採取した。各群について、採取時間ごとに雌雄各 5 匹から骨髄細胞標本を作製し、小核を有する多染性赤血球(MN PCE)の出現数及び多染性赤血球/総赤血球比を記録した。

chemx 投与群、溶媒対照群及び陽性対照群において、死亡例は認められなかった。2,500 mg/kg 群の雄 1 例と、高用量群の雄 1 例の計 2 例において、毒性症状(自発運動亢進)が認められた。chemx 投与群及び対照群(溶媒及び陽性)のいずれにおいても、有意な体重減少は認められなかった。chemx 投与群及び対照群のいずれにおいても、有意な多染性赤血球/総赤血球数比の減少は認められなかった。

MN PCE に関するデータ解析の結果、投与後 24 時間で屠殺した中用量 2,500 mg/kg 群の雌において、対照群と比較して有意な($p \leq 0.01$)出現頻度の増加がみられた。この頻度増加は、検体投与に関連する反応とは考えられなかった。他のいずれの chemx 投与群においても、有意な MN PCE の出現頻度の増加は認められなかった。本群でみられた MN PCE の出現頻度(2.7 MN PCE/1000 PCE)は、コーン油を溶媒として用いた背景データの範囲内(雌雄 0.0-7.4 MN PCE/1000 PCE)であった。最高用量で MN PCE の誘発がなかった事実は、中用量における反応と一致しない。観察された影響は、生物学的変動の結果であり、検体投与に関連する影響ではないと判断した。

陽性対照群においては、妥当な反応が誘発された。本試験の結果は、本試験条件においては、chemx がマウスの骨髄細胞に対して *in vivo* 遺伝毒性を有していないことを示している。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質 : chemx
性状 : 白色粉末
ロット番号 : NPD-9307-5385-T
純度 : 98.5 %
CAS 番号 : 16335-17-2
安定性 : 被験物質は少なくとも7日間、室温で安定であった。
溶媒 : 1,2,3-trioctanoylglycerol (トリカプリリン)

2. 対照物質
溶媒対照 : 1,2,3-trioctanoylglycerol 10 mL/kg 体重 (強制経口投与)。
陽性対照 : Cyclophosphamide monohydrate 40 mg/kg 体重 (強制経口投与)。

3. 実験動物
動物種 : マウス
系統 : CD-1
投与時週齢 : 8週齢-10週齢
投与時体重 : 雄 29.6 g-38.3 g、雌 18.8 g-29.0 g
入手先 : チャールス・リバー・ラボラトリーズ
動物数 : 用量設定試験 : 1群雌雄各5匹-10匹
本試験 : 1群雌雄各5匹

4. 投与量 : 用量設定試験 : 1,000、x,xxx mg/kg 体重
本試験 : 0、1,250、2,500、x,xxx mg/kg 体重

B. 試験実施

2004年2月10日-8月2日に試験を実施した。

1. 投与及び採取時期

試料採取は、1,250、2,500及びx,xxx mg/kg 体重の用量で単回投与後24時間及び48時間に実施した。陽性対照については24時間のみ採取した。

2. 組織及び細胞

骨髓を用いた。動物当たり2,000の多染色赤血球(PCE)を検査(2人の各検査者が1,000 PCEを検査)した。1,000 PCE当りの正染色性赤血球数(NCE、より成熟した赤血球)も記録した。

3. スライド標本

被験物質及び溶媒対照については、投与後 24 時間、48 時間及び 72 時間、陽性対照については、投与後 24 時間に所定の動物群を屠殺した。骨髄を大腿骨から採取して塗株標本を調製し、通常の細胞学的手法に従って染色した。

コード化したスライドについて、動物ごとに 2,000 PCE（2 人の各検査者が 1,000 PCE）を観察して小核の有無を記録した。動物ごとの NCE に対する PCE の比率についても、標的組織に対する細胞毒性の指標として記録した。

4. 評価基準

MN PCE の出現頻度における有意な反応が投与に関連するか否かを判定するため、次の基準を用いた。

- (a) 用量及び時間に相関性があり、投与に誘発された反応と一致する影響であったか否か
- (b) 反応の程度と陰性/溶媒及び陽性対照の併行及び背景データとの関連

5. 統計処理

MN PCE 出現頻度、MN PCE/総赤血球数比及び体重変化に関しては、個々の動物を解析単位とした。各動物の MN PCE 出現頻度は、解析前に平方根に変換したが、PCE/総赤血球数比は変換しなかった。Dunnnett 検定（片側検定）を投与群・陽性対照群と溶媒対照群との比較に用い、有意差の判定には棄却限界値 $p \leq 0.05$ を用いた。

II. 結果及び考察

A. 用量設定試験

雌雄各 5 匹に 1,000 mg/kg 体重を、また、雌雄各 10 匹に x,xxx mg/kg 体重を投与し、72 時間後に屠殺した。これらの用量での chemx 投与による死亡はなかった。

B. 本試験

1. 毒性

死亡は認められなかった。2,500 mg/kg 群で雄 1 例（投与後 1 日-2 日）、x,xxx mg/kg 群でもう 1 例（投与後 1 日）に毒性症状（自発運動亢進）が観察された。

2. 多染性赤血球（PCE）比

いずれの用量及び屠殺時においても、標的細胞に対する細胞毒性（PCE/総赤血球数比の有意な減少）は認められなかった（表 5.4.3-1）。

表 5.4.3-1 多染性赤血球（PCE）の総赤血球に占める割合

性別	採取時期 (時間)	動物数	PCE/総赤血球比 (平均値±SD)				陽性対照
			溶媒対照	低用量 1,250 mg/kg	中用量 2,500 mg/kg	高用量 x,xxx mg/kg	
雄	24	5	0.26±0.07	0.34±0.10	0.30±0.07	0.28±0.06	0.37±0.12
	48	5	0.28±0.06	0.39±0.08	0.28±0.12	0.29±0.09	
	72	5	0.36±0.05	0.31±0.08	0.37±0.03	0.33±0.11	
雌	24	5	0.35±0.06	0.40±0.11	0.41±0.09	0.43±0.09	0.44±0.03
	48	5	0.37±0.05	0.46±0.06	0.45±0.09	0.43±0.05	
	72	5	0.50±0.08	0.44±0.09	0.43±0.06	0.51±0.06	

溶媒対照：1,2,3-trioctanoglycerol (10 mL/kg)、陽性対照：cyclophosphamide (40 mg/kg)

3. 小核を有する多染性赤血球 (MN PCE)

24 時間後に屠殺した中用量群 (2,500 mg/kg) の雌において、有意 ($p \leq 0.01$) な MN PCE 出現率の増加が見られた (表 5.4.3-2)。しかし、この出現率 (2.7/1,000 PCE) は、背景データの範囲内 (0.0-7.4/1000 PCE - 表 5.4.3-3) に収まるものであった。当該影響の有意差は、併行実施 (24 時間) の溶媒対照の値 (1.0/1,000 PCE) が相対的に低い (48 時間 1.3/1,000 PCE、72 時間 1.6/1,000 PCE) ことによる可能性がある。さらに、24 時間後に屠殺した x,xxx mg/kg 群の雌において影響は認められなかった (1.4/1,000 PCE)。したがって、これは散発的な現象であったと結論した。

表 5.4.3-2 小核を有する多染性赤血球 (MN PCE) の出現割合

性別	採取時期 (時間)	動物数	MN PCE/1,000PCE (平均値±SD)				陽性対照
			溶媒対照	低用量 1,250 mg/kg	中用量 2,500 mg/kg	高用量 x,xxx mg/kg	
雄	24	5	0.6±0.4	1.5±1.9	1.5±1.0	1.3±1.2	13.1±5.1**
	48	5	0.8±0.4	0.7±0.6	0.7±0.3	1.5±0.6	
	72	5	1.5±1.1	1.7±1.2	1.5±0.4	1.6±1.0	
雌		5	1.0±0.8	1.5±0.6	2.7±0.8**	1.4±0.4	8.8±3.0**
		5	1.3±1.0	2.5±1.4	1.8±0.8	1.7±1.7	
		5	1.6±1.0	2.1±0.8	1.4±1.8	2.0±1.5	

* $p \leq 0.05$ ** $p \leq 0.01$ (片側 Dunnett 検定)

溶媒対照：1,2,3-trioctanoglycerol (10 mL/kg)、陽性対照：cyclophosphamide (40 mg/kg)

表 5.4.3-3 CD-1 マウスに関するコーン油の背景対照データ (10 mL/kg) *

時点 (h)	動物数	平均値±SD	平均値の範囲	SD の対平均値%
雄 MN PCE/1,000 PCE				
48	70	1.200±1.431	0.20-2.40	130.3%±55.5%
72	45	1.022±1.469	0.20-2.20	143.8%±51.5%
総合	180	0.954±1.303	0.00-2.40	140.0%±55.4%
雌 MN PCE/1,000 PCE				
48	50	1.880±4.074	0.20-7.40	132.5%±61.5%
72	45	1.356±1.569	0.20-2.40	108.8%±53.7%
総合	180	1.421±2.676	0.00-7.40	123.1%±54.1%

* 13 種の試験 (雄) と 10 種の試験 (雌) から得た溶媒対照データ。

III. 結論

chemx は、限界用量 x,xxx mg/kg 体重 (強制経口投与) までは、マウスの多染性赤血球に小核を誘発しなかった。

5.4.4 遺伝子突然変異又は DNA 損傷

復帰突然変異 (5.4.1) の試験結果が陰性であったため、遺伝子突然変異又は DNA 損傷試験は実施しなかった。

5.4.5 遺伝毒性の要約

試験	試験系	試験濃度	結果
復帰突然変異 (Ames)	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537)	5-x,xxx µg/plate (±S9mix)	陰性
染色体異常	ヒトリンパ球	500-x,xxx µg/mL (3時間、±S9mix) (19.5、43.4時間、-S9mix)	陰性
小核	マウス骨髄	雌雄 1,250-x,xxx mg/kg	陰性

5.5 長期毒性及び発がん性

5.5.1 慢性毒性 (ラット)

※ ラットの90日間反復経口投与毒性試験 (5.3.1) の記載例を参考にして記載する。

5.5.2 発がん性 (ラット)

※ ラットの90日間反復経口投与毒性試験 (5.3.1) の記載例を参考にして記載する。

※ ラットの慢性毒性試験/発がん性併合試験を提出する場合は、5.5.1に記載して、5.5.2には、5.5.1に記載した旨を記載する。

5.5.3 発がん性 (マウス)

※ ラットの90日間反復経口投与毒性試験 (5.3.1) の記載例を参考にして記載する。

※ マウスの慢性毒性試験/発がん性併合試験を提出する場合においても、本項に記載する。

5.5.4 メカニズム

※ 試験成績を提出する場合は、ラットの90日間反復経口投与毒性試験 (5.3.1) の記載例を参考にして記載する。

5.5.5 長期毒性及び発がん性の要約

試験	投与量 (mg/kg体重/日)	NOAEL (mg/kg体重/日)	LOAEL (mg/kg体重/日)	所見
慢性毒性 / 発がん性併合ラット	0、20、xxx、x,xxx ppm 雄：0、xx、xxx、x,xxx 雌：0、xx、xxx、x,xxx	雄：xxx 雌：xxx	雄：x,xxx 雌：x,xxx	雄： 雌： 発がん性なし
18か月間発がん性マウス	0、20、xxx、x,xxx ppm 雄：0、xx、xxx、x,xxx 雌：0、xx、xxx、x,xxx	雄：xxx 雌：xxx	雄：x,xxx 雌：x,xxx	雄： 雌： 発がん性なし

5.6 生殖毒性

5.6.1 繁殖毒性

※ ラットの90日間反復経口投与毒性試験 (5.3.1) の記載例を参考にして記載するが、試験設

計及び試験結果の記載について以下の点に留意する。

※ 試験設計は、交配、調整、選抜、検査、屠殺等のスケジュールが分かるよう表を設けるなど工夫して記載する。作表例は以下に示す。

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査
P	生育 (10 週)	雌雄 1 対 1 で交配 膣栓又は膣垢中精子の存在により交配を確認 (妊娠 0 日) (分娩完了日=哺育 0 日) 哺育 4 日に同腹児数を雌雄各 4 匹に調整 (不可能な場合、雌雄計 8 匹に調整)	一般状態、生死を毎日観察 体重、摂餌量を週 1 回測定 8 週時から発情周期を観察 交配状況の観察 交配終了時に雄を屠殺 (剖検、臓器重量測定、病理組織学的検査、精子検査) 体重、摂餌量を週 1 回測定 出産状況の観察 新生児の数、生死、性別、外表異常の検査 児動物の一般状態、生死を毎日観察 児動物の体重、母動物の体重、摂餌量を哺育 0 日、4 日、7 日、14 日、21 日に測定 哺育 4 日屠殺の児動物の剖検
	交配 (3 週)		
	妊娠 (3 週)		
	出産		
	哺育 (3 週)		
F ₁	離乳	F ₁ 世代として各群雌雄 24 匹を選抜 (各腹から雌雄 1 匹又は 2 匹)	F ₁ 世代以外の児動物の屠殺 (剖検、臓器重量測定) 母動物を屠殺 (剖検、臓器重量測定、病理組織学的検査)
	生育 (10 週)	P 世代に準ずる (同腹児は避けた)	包皮分離、膣開口の観察 (その他 P 世代に準ずる)
	交配 (3 週)		(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週)		(P 世代に準ずる)
	出産		(P 世代に準ずる)
	哺育 (3 週)		(P 世代に準ずる)
F ₁	離乳		(F ₁ 世代に準ずる)

※ 試験結果は、全群の結果の概要表を設けるなど分かりやすく記載する。作表例を以下に示す。

親動物の体重及び摂餌量

項目	親動物：P				親動物：F ₁			
	投与量 (ppm)							
	0	20	200	2,000	0	20	200	2,000
(雄) 体重 (g) 生育期間終了時 最終屠殺時 体重増加量 (g) 生育期間 摂餌量 (g) 生育期間 検体摂取量 (g) 生育期間								
(雌) 体重 (g) 生育期間終了時 妊娠 0 日 妊娠 21 日 哺育 0 日 哺育 21 日 体重増加量 (g) 生育期間 妊娠 0-21 日 哺育 0-21 日 摂餌量 (g) 生育期間 妊娠 0-21 日 哺育 0-21 日 検体摂取量 (g) 生育期間 妊娠 0-21 日 哺育 0-21 日								

親動物の交配結果

項目	親動物：P				親動物：F ₁			
	投与量 (ppm)							
	0	20	200	2,000	0	20	200	2,000
発情周期 (日)								
交尾成立日数								
交尾率 (%)								
受胎率 (%)								
出産率 (%)								
妊娠期間 (日)								
着床数								
産児数								

親動物の精子検査結果

項目	親動物：P				親動物：F ₁			
	投与量 (ppm)							
	0	20	200	2,000	0	20	200	2,000
精子数 (×10 ⁶ /g)								
精巢								
精巢上体								
運動率 (%)								
異常形態率 (%)								

親動物の臓器重量

項目	親動物：P				親動物：F ₁			
	投与量 (ppm)							
	0	20	200	2,000	0	20	200	2,000
(雄)								
肝臓								
絶対重量 (g)								
体重比 (%)								
精巢								
絶対重量 (g)								
体重比 (%)								
(雌)								
子宮								
絶対重量 (g)								
体重比 (%)								

親動物の病理組織学的検査

項目	親動物：P				親動物：F ₁			
	投与量 (ppm)							
	0	20	200	2,000	0	20	200	2,000
(雄)								
肝臓								
○ ○ ○ ○	2/24	1/24	3/24	8/24				
腎臓								
○ ○ ○ ○								
(雌)								
肝臓								
○ ○ ○ ○								
子宮								
○ ○ ○ ○								

児動物の生死、生存率、体重

項目	児動物：F ₁				児動物：F ₂			
	投与量 (ppm)							
	0	20	200	2,000	0	20	200	2,000
産児数								
性比 (雄/雌雄)								
生存率 (%) 哺育 0 日 4 日 7 日 14 日 21 日								
体重 (雄) 哺育 0 日 4 日 7 日 14 日 21 日								

5.6.2 発生毒性 (ラット)

※ ラットの90日間反復経口投与毒性試験(5.3.1)の記載例を参考にして記載するが、試験結果の記載について以下の点に留意する。

※ 試験結果は、全群の結果の概要表を設けるなど分かりやすく記載する。作表例を以下に示す。

体重及び摂餌量

項目	投与量 (ppm)			
	0	100	300	1,000
体重 (g) 妊娠 21 日 子宮重量による補正值				
体重増加量 (g) 妊娠 6-21 日 子宮重量による補正值				
摂餌量 (g) 妊娠 0-21 日				

着床所見

項目	投与量 (ppm)			
	0	100	300	1,000
検査腹数				
黄体数				
着床数				
吸収胚数				
生存胎児数				
死亡胎児数				
性比 (雄/雌雄)				
胎児体重 (g)				

胎児検査結果

項目	投与量 (ppm)			
	0	100	300	1,000
外表異常 検査胎児数 (腹数) 奇形 ○○○○ 変異 ○○○○	270 (24)	275 (24)	265 (24)	272 (24)
骨格異常 検査胎児数 (腹数) 奇形 ○○○○ 変異 ○○○○ 化骨遅延 ○○○○	135 (24)	138 (24)	133 (24)	136 (24)
内臓異常 検査胎児数 (腹数) 奇形 ○○○○ 変異 ○○○○	135 (24)	137 (24)	132 (24)	136 (24)

5.6.3 発生毒性 (ウサギ)

※ ラットの90日間反復経口投与毒性試験 (5.3.1) 及び発生毒性試験 (5.6.2) の記載例を参考にして記載する。

5.6.4 生殖毒性の要約

試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
2世代繁殖毒性ラット	0、20、xxx、x,xxx ppm 生育期間 P雄：0、xx、xxx、x,xxx P雌：0、xx、xxx、x,xxx F ₁ 雄：0、xx、xxx、x,xxx F ₁ 雌：0、xx、xxx、x,xxx 妊娠期間 P雌：0、xx、xxx、x,xxx F ₁ 雌：0、xx、xxx、x,xxx 哺育期間 P雌：0、xx、xxx、x,xxx F ₁ 雌：0、xx、xxx、x,xxx	親動物 P雄：xxx P雌：xxx F ₁ 雄：xxx F ₁ 雌：xxx 繁殖能 P雌：x,xxx F ₁ 雌：x,xxx 児動物 P雌：xxx F ₁ 雌：xxx	親動物 P雄：x,xxx P雌：x,xxx F ₁ 雄：x,xxx F ₁ 雌：x,xxx 繁殖能 P雌：— F ₁ 雌：— 児動物 P雌：x,xxx F ₁ 雌：x,xxx	親動物： 児動物： 繁殖能への影響なし
発生毒性ラット	0, 30, 100, 300, x,xxx	雄：x,xxx 雌：x,xxx	雄：— 雌：—	毒性所見なし 催奇形性なし
発生毒性ウサギ	0, 30, 100, 300, x,xxx	雄：x,xxx 雌：x,xxx	雄：— 雌：—	毒性所見なし 催奇形性なし

5.7 神経毒性

5.7.1 急性神経毒性

急性経口毒性試験（5.2.1）及び90日間反復経口投与毒性試験（5.3.1）において、神経毒性を示す所見が認められなかったこと、並びに、chemxの構造に既知神経毒性物質との類似性が認められないことから急性神経毒性試験は実施しなかった。

※ 試験成績を提出する場合は、ラットの90日間反復経口投与毒性試験（5.3.1）の記載例を参考にして記載する。

5.7.2 急性遅発性神経毒性

90日間反復経口投与毒性試験（5.3.1）において、コリンエステラーゼ活性阻害が認められなかったことから急性遅発性神経毒性試験は実施しなかった。

※ 試験成績を提出する場合は、ラットの90日間反復経口投与毒性試験（5.3.1）の記載例を参考にして記載する。

5.7.3 28日間反復投与遅発性神経毒性

90日間反復経口投与毒性試験（5.3.1）において、コリンエステラーゼ活性阻害が認められなかったことから28日間反復投与遅発性神経毒性試験は実施しなかった。

※ 試験成績を提出する場合は、ラットの90日間反復経口投与毒性試験（5.3.1）の記載例を参考にして記載する。

5.7.4 反復経口投与神経毒性

90日間反復経口投与毒性試験（5.3.1）において、神経毒性を示す所見が認められなかったこと、並びに、chemxの構造に既知神経毒性物質との類似性が認められないことから反復経口投与神経毒性試験は実施しなかった。

※ 試験成績を提出する場合は、ラットの90日間反復経口投与毒性試験（5.3.1）の記載例を参考にして記載する。

5.7.5 発達神経毒性

90日間反復経口投与毒性試験（5.3.1）及び繁殖毒性（5.6.1）において、神経毒性を示す所見が認められなかったことから発達神経毒性試験は実施しなかった。

※ 試験成績を提出する場合は、ラットの90日間反復経口投与毒性試験（5.3.1）の記載例を参考にして記載する。

5.8 代謝物の毒性

5.8.1 desmethyl chemx (代謝物 1) の毒性

※ 代謝物の毒性試験を提出する場合は、実施した種類の試験の記載例を参考にして、代謝物ごとに記載する。

5.9 添加物及び不純物の毒性

非公表情報として別冊に記載した。

5.10 事故例、解毒法等

5.10.1 製造時、使用時等における事故例

現在までのところ、特に報告例はない。

5.10.2 解毒方法又は救命処置方法

急性毒性試験の結果から、解毒方法又は救命処置方法の検索は不要と考えられたため、特別な応急処置法、解毒剤はない。必要に応じ、一般的な対症療法を用いる。

5.11 毒性の総合考察

動物代謝

chemx 及びその代謝物は、ラット体内から容易に排泄され、投与量の 90 %以上が 3 日間で排泄された。低用量群では、尿中排泄が主要な排泄経路であり (77 %-87 %)、高用量群では、糞中排泄が主な排泄経路であった (59 %)。低用量群における吸収率は 90 %以上であったが、高用量群における吸収率は平均して 38 %であった。体内に残留する兆候はほとんどなく、肝臓 (<0.13 %)を除き、投与量の 0.01 %を超える組織はなかった。排泄された放射性物質の主要成分は、未変化の chemx であった。ラットにおける chemx の代謝は、脱メチル化及び chem2 環のヒドロキシル化が限定的に認められた。

急性毒性

chemx の経口、経皮及び吸入暴露による顕著な急性毒性は認められなかった。また、皮膚感作性も認められなかった。

短期毒性

ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験では、xx,xxx ppm 群の雌雄において、腎臓又は膀胱の結石に関連する病変 (腎盂腎炎、水腎症、腎盂上皮過形成) が認められた。また、xx,xxx ppm 群の雄において、体重減少が認められた。無毒性量 (NOEL) は、x,xxx ppm (雄 xxx mg/kg 体重/日、雌 xxx mg/kg 体重/日) であった。

イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験では、xx,xxx mg/kg 体重/日群の雌雄において、・・・が認められた。無毒性量 (NOEL) は、雄 xxx mg/kg 体重/日、雌 xxx mg/kg 体重/日であった。

遺伝毒性

chemx の遺伝毒性は、復帰突然変異、染色体異常及び小核試験において陰性であった。

長期毒性及び発がん性

ラットを用いた慢性毒性試験／発がん性併合試験では、xxx ppm 及び x,xxx ppm 群の雄において、・・・が認められた。発がん性は、認められなかった。無毒性量 (NOAEL) は、xxx ppm (雄 xxx mg/kg 体重/日、雌 xxx mg/kg 体重/日) であった。

マウスを用いた発がん性試験では、x,xxx ppm 群の雄において、・・・が認められた。発がん性は、認められなかった。無毒性量 (NOAEL) は、xxx ppm (雄 xxx mg/kg 体重/日、雌 xxx mg/kg 体重/日) であった。

生殖毒性

ラットを用いた2世代繁殖毒性試験では、親動物への影響として、xxx ppm 及び x,xxx ppm 群の雄 (P 及び F₁) において、・・・が認められた。繁殖能への影響は認められなかった。児動物への影響として、x,xxx ppm 群の雌雄 (F₁ 及び F₂) において、哺育期間中の・・・が認められた。無毒性量 (NOAEL) は、親動物 xxx ppm (P : 雄 xxx mg/kg 体重/日、雌 xxx mg/kg 体重/日、F₁ : 雄 xxx mg/kg 体重/日、雌 xxx mg/kg 体重/日)、繁殖能 x,xxx ppm (P : 雄 x,xxx mg/kg 体重/日、雌 x,xxx mg/kg 体重/日、F₁ : 雄 x,xxx mg/kg 体重/日、雌 x,xxx mg/kg 体重/日) 及び児動物 xxx ppm (P : 雌 xxx mg/kg 体重/日、F₁ : 雌 xxx mg/kg 体重/日)、であった。

ラットを用いた発生毒性試験では、親動物及び胎児に対する影響は認められなかった。催奇形性は認められなかった。無毒性量 (NOAEL) は、x,xxx mg/kg 体重/日であった。

ウサギを用いた発生毒性試験では、親動物及び胎児に対する影響は認められなかった。催奇形性は認められなかった。無毒性量 (NOAEL) は、x,xxx mg/kg 体重/日であった。

許容一日摂取量 (ADI)

各試験で得られた無毒性量 (NOAEL) の最小値は、ラットを用いた1年間反復経口投与毒性試験／発がん性併合試験の xxx mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した x.xx mg/kg 体重/日を許容一日摂取量 (ADI) として設定することを提案する。

急性参照量 (ARfD)

各試験で得られた結果において、急性毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量 (ARfD) の設定は不要とすることを提案する。

※ ARfD を設定する必要がある場合は、ADI の記載例を参考にして記載する。

農薬使用者暴露許容量 (AOEL)

短期毒性試験 で得られた NOAEL の最小値は、イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験の xxx mg/kg 体重/日であった。経口からの吸収率はラットを用いた胆汁排泄試験より xxx%と推定

し、これらを根拠として、安全係数100で除した x.xx mg/kg 体重/日を農薬使用者暴露許容量(AOEL)として設定することを提案する。

急性農薬使用者暴露許容量 (AAOEL)

各試験で得られた結果において、急性毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量 (AAOEL) の設定は不要とすることを提案する。

※ AAOEL を設定する必要がある場合は、AOEL の記載例を参考にして記載する。

表 5.11-1 毒性試験結果一覧

急性毒性				
試験	動物種	結果	区分	
急性経口毒性	ラット	LD ₅₀ >2,000 mg/kg 体重 毒性徴候及び死亡例なし	区分外	
急性経皮毒性	ラット	LD ₅₀ >2,000 mg/kg 体重 毒性徴候及び死亡例なし	区分外	
急性吸入毒性 (エアロゾル)	ラット	4 時間 LC ₅₀ >5.0 mg/L 毒性徴候及び死亡例なし	区分外	
皮膚感作性 (maximization 法)	モルモット	感作性なし	区分外	
短期毒性				
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
90 日間 反復経口投 与毒性ラッ ト	0、20、200、2,000、 6,000、xx,xxx ppm 雄:0、1.2、12.1、123、 370、x,xxx 雌:0、1.5、14.6、144、 448、x,xxx	雄: xxx 雌: xxx	雄: x,xxx 雌: x,xxx	雄: 体重減少、結石 雌: 結石
90日間 反復経口投 与毒性イヌ	0, 30, 100, 300, x,xxx	雄: xxx 雌: xxx	雄: x,xxx 雌: x,xxx	雌雄: 尿路病理所見

遺伝毒性				
試験	試験系	試験濃度	結果	
復帰突然変異 (Ames)	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537)	5-x,xxx µg/プレート (±S9mix)	陰性	
染色体異常	ヒトリンパ球	500-x,xxx µg/mL (3 時間、±S9mix) (19.5、43.4 時間、-S9mix)	陰性	
小核	マウス骨髄	雌雄 1,250-x,xxx mg/kg	陰性	
長期毒性及び発がん性				
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見

慢性毒性 ／発がん 性併合 ラット	0、20、xxx、x,xxx ppm 雄：0、xx、xxx、x,xxx 雌：0、xx、xxx、x,xxx	雄：xxx 雌：xxx	雄：x,xxx 雌：x,xxx	雄： 雌： 発がん性なし
18か月間 発がん性 マウス	0、20、xxx、x,xxx ppm 雄：0、xx、xxx、x,xxx 雌：0、xx、xxx、x,xxx	雄：xxx 雌：xxx	雄：x,xxx 雌：x,xxx	雄： 雌： 発がん性なし
生殖毒性				
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
2世代 繁殖毒性 ラット	0、20、xxx、x,xxx ppm 生育期間 P雄：0、xx、xxx、x,xxx P雌：0、xx、xxx、x,xxx F ₁ 雄：0、xx、xxx、x,xxx F ₁ 雌：0、xx、xxx、x,xxx 妊娠期間 P雌：0、xx、xxx、x,xxx F ₁ 雌：0、xx、xxx、x,xxx 哺育期間 P雌：0、xx、xxx、x,xxx F ₁ 雌：0、xx、xxx、x,xxx	親動物 P雄：xxx P雌：xxx F ₁ 雄：xxx F ₁ 雌：xxx 繁殖能 P雌：x,xxx F ₁ 雌：x,xxx 児動物 P雌：xxx F ₁ 雌：xxx	親動物 P雄：x,xxx P雌：x,xxx F ₁ 雄：x,xxx F ₁ 雌：x,xxx 繁殖能 P雌：－ F ₁ 雌：－ 児動物 P雌：x,xxx F ₁ 雌：x,xxx	親動物： 児動物： 繁殖能への影響なし
発生毒性 ラット	0, 30, 100, 300, x,xxx	雄：x,xxx 雌：x,xxx	雄：－ 雌：－	毒性所見なし 催奇形性なし
発生毒性 ウサギ	0, 30, 100, 300, x,xxx	雄：x,xxx 雌：x,xxx	雄：－ 雌：－	毒性所見なし 催奇形性なし

品種 : 農林 61 号
 学名 : *Triticum aestivum*
 作物部位 : 未処理脱穀種子
 サンプル量 : 10.0 ± 1 g

B. 試験設計

2007 年 7 月-2008 年 4 月に試験を実施した。

1. 試験方法

小麦の脱穀種子粉碎試料に chemx (純度 99%) を 0.2 mg/kg 濃度で添加し、-20 °C で 250 日間 (約 8 か月間) 保存した。試験試料は、2 反復とした。保存期間終了後、作物残留試験に用いた分析法と同じ小麦中 chemx 残留分析法 (4.2.1 参照) を用いて、chemx の残留分析を実施した。

2. 分析法

試験で用いた分析法は、chemx 及び代謝物を共通分析対象物質であるエチルスルホン誘導体に加水分解して定量しており、残留の定量目的において chemx と代謝物とを区別できない方法である。この方法では、chemx 自体の安定性に関する情報は把握できないが、試料中に存在するスルホンを生成する前駆体化合物の含量 (すなわち、提案している規制対象化合物) の安定性は把握可能である。

II. 結果及び考察

試験結果は、残留分析用の脱穀種子の凍結試料を 250 日間の長期保存した時、許容可能な安定性が期待できることを示していた (表 6.1-1)。

III. 結論

小麦脱穀種子中の chemx は、-20°C での保存で 250 日間は安定 (>70 %) である。この期間は、作物残留試験における試料保存の最長期間を超えるものである。

表 6.1-1 -20°C 保存における小麦脱穀種子中の chemx の安定性

試料名	分析対象	添加量 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率* (%)	添加回収率 (%)
小麦 (脱穀種子)	総 chemx	0.2	250	90	102

* : 残存率は、添加回収率による補正を行っていない値

CAS 番号 : 16335-17-2
 安定性 : 被験物質は少なくとも 7 日間、室温で安定であった。

2. 土壌 : Elder 壤質砂土

表 6.2.1.1-1 土壌の物理化学的性質

土壌名	土性分類	pH	OM %	砂土 %	シルト %	粘土 %	容水量 (1/3 バール)	CEC meg / 100 g
Elder	壤質砂土	6.6*	1.1**	78	10	12	9.92	10.7

* : 土壌 : 水への懸濁液比を 1 : 2.5 として測定

** : 有機炭素含有率に 1.72 を乗じて有機物を計算

B. 試験設計

2003 年 3 月～2004 年 5 月に試験を実施した。

1. 試験条件

chemx の代謝物は、壤質砂土を詰めた木製箱 (76 cm×91 cm、深さ 30 cm) で生育させた小麦で調査した。箱は、換気扇・窓付きの網室内で管理した。

chemx の WG 模擬製剤を発芽前及び発芽後に処理した。発芽後処理においては、分けつ期 (Feekes scale ; stage 3) に被験物質を手動スプレーを用いて処理した。処理については、残留物質の定量及び同定又は特徴付けに十分な放射性物質濃度が得られるように、過剰な量である 70 g ai/ha (推奨使用量の 3.5 倍) 及び 200 g ai/ha (推奨使用量の 10 倍) を処理した。

2. 試料採取

小麦試料は、処理後 2 週間の茎葉の段階で採取した。成熟小麦は、発芽後処理後 10 週の 2003 年 6 月に収穫して、穀粒とわらに分別した。

II. 結果及び考察

A. 総残留放射性物質濃度 (TRR)

chemx の設定用量 70 g ai/ha 及び 200 g ai/ha を発芽前 (PHI-104 日) 及び発芽後 (PHI-83 日) に小麦に処理した後、穀粒、全葉及びわら中の ¹⁴C 総残留濃度 (TRR) を測定した (表 6.2.1-2)。

この結果から、¹⁴C 残留濃度は、発芽後処理の全葉及びわらの方が発芽前処理のものより高濃度となった。穀粒中の残留濃度は、処理体型間で類似しており、使用した分析法における定量限界程度であった。この結果は、chemx を現行の推奨用量 20 g ai/ha (GS 13-39) で処理した場合、chemx 及び代謝物の残留濃度は、0.01 mg/kg を超える濃度で穀粒中に検出されないであろうことを示している。

発芽前処理の小麦の全葉及びわら中の残留濃度は、chem2 標識 chemx の方が chem3 標識 chemx より高かった。これは、chem2 部位を有する代謝物がより高い残留濃度となるほど容易に土壌から吸収されること、後作物における残留濃度に関連する可能性があることを示唆している。

発芽後 chemx 処理の植物体における平均付着率は、処理量の 13 %であった。

表 6.2.1.1-2 小麦の穀粒、全葉及びわら中の総残留放射性物質濃度 (TRR) (mg/kg)*

試料	chem2 標識 chemx		chem3 標識 chemx	
	70 g ai/ha	200 g ai/ha	70 g ai/ha	200 g ai/ha
設定処理量**⇒				
穀粒、発芽後処理	0.0027	0.0076	0.005	0.013
わら、発芽後処理	0.32	1.1	0.31	1.1
全葉、発芽後処理	0.89	2.9	0.77	1.6
穀粒、発芽前処理	0.0021	0.0044	0.0047	0.0095
わら、発芽前処理	0.065	0.21	0.031	0.066
全葉、発芽前処理	0.012	0.025	0.0046	0.01

* 定量限界は、穀粒 0.00086 mg/kg、全葉 0.0014 mg/kg、わら 0.0018 mg/kg であった。

** 設定処理量 200g ai/ha における実測値は 164.5 g ai/ha (発芽前、chem2 chemx)、185.2g ai/ha (発芽前、chem3 chemx)、197.6 g ai/ha (発芽後、chem2 chemx) 及び 171.9 g ai/ha (発芽後、chem3 chemx) であった。両標識化合物の低用量群の実測濃度は、66~70.6 g ai/ha であった。

B. 残留物質の抽出及び特徴付け

穀粒、全葉及びわらの ^{14}C 残留物質抽出効率は、アセトニトリル/水 (25/75 (v/v)) 混合液を用いて測定した (表 6.2.1.1-3)。

表 6.2.1.1-3 アセトニトリル/水 (25/75) による穀粒、全葉及びわら中の chemx 残留物質抽出効率

	穀粒		全葉		わら	
	% ^{14}C 抽出	% ^{14}C 非抽出	% ^{14}C 抽出	% ^{14}C 非抽出	% ^{14}C 抽出	% ^{14}C 非抽出
発芽後chem2 chemx, 70 g ai/ha処理	n.e.		102.3	6.9	84.2	12
発芽後chem2 chemx, 197.6 g ai/ha処理	39.8	59.6	93.7	6.3	86.7	10.3 [6.2*]
発芽後chem3 chemx, 70 g ai/ha処理	n.e.		98.9	7.3	81.4	16.5 [11.8*]
発芽後chem3 chemx, 171.9 g ai/ha処理	38.4	61.5	93.2	6.8	76.8	14.7 [10.8*]
発芽前chem2 chemx, 70 g ai/ha処理	n.e.		n.e.		78.8	15.8
発芽前chem2 chemx, 164.5 g ai/ha処理	61.1	37.6	77.5	15.6	73.2	13.9
発芽前chem3 chemx, 70 g ai/ha処理	n.e.		n.e.		63.6	24.7
発芽前chem3 chemx, 185.2 g ai/ha処理	26.2	77.4	73.6	29.3	62.5	24.9

n.e. : 抽出未実施

* : アセトニトリル/水による ^{14}C 非抽出に関して、[]中の%は溶媒として水を用いたソックスレー抽出

1. 穀粒中の残留物質の抽出及び特徴付け

穀粒においては、残留濃度は極端に低かった (表 6.2.1-2)。従って、残留物質の特徴付けは、高用量試験における抽出残留物質の特性の評価に限定した。200 g ai/ha 処理後の穀粒の抽出残留物質濃度は、chem2 標識 chemx 及び chem3 標識 chemx とともに 0.0024-0.005 mg/kg の範囲

であった。抽出残留物質を pH 1 及び pH 7 において酢酸エチルと水とに分配した結果、pH 1 で 74 %-100 %、pH 7 で残留物質の 70 %-80 %が水層に残っていた。発芽後及び発芽前処理の chem2 抽出残留物質を、pH 1、150 °C で加水分解した結果、スルホン代謝物が遊離し (^{14}C 加水分解物の 11 %及び 33 %)、chem2 部位全体を含む代謝物の存在が確認できた。chem3 標識 chemx 分画をさらに処理するには ^{14}C 濃度が不足していた。

α アミラーゼ処理によって、穀粒抽出時における非抽出 ^{14}C の 68 %-85 %程度が遊離した。遊離した ^{14}C を含む代謝物は、いずれも (グルコース又はその他として) 同定できなかったため、 ^{14}C を含む代謝物が、穀粒中の澱粉分子中に含まれているか又は組み込まれているかは明らかにならなかった。

2. わら中の残留物質の抽出及び特徴付け

わらにおいては、発芽後処理のわらの総 ^{14}C 残留物質濃度は、発芽前処理のわらを大きく上回る濃度 (5 倍-17 倍) となった (表 6.2.1-2)。発芽前及び発芽後処理の抽出画分の HPLC-LSC クロマトグラムと比較では、異なるクロマトグラフ分画の相対濃度には違いがあるが、同一成分のピークが存在するらしいことを疑う余地はない。発芽前と発芽後処理の抽出画分のクロマトグラフのパターンで最も明白な違いは、chemx の発芽後処理における chemx 濃度が、発芽前処理を大きく上回ることである。一方、発芽前処理における代謝物 chem2-4 及び chem2-7、chem3-1、chem3-4 及び chem3-6 は、発芽後処理より高濃度で存在し、また、chem2 標識代謝物は、chem3 標識代謝物より高濃度で存在していた。このことは、chemx を発芽前処理した場合、chem2 標識の土壤中代謝物が高濃度で吸収されることを示している。

抽出した ^{14}C 残留物質を、pH 7 及び pH 1 において酢酸エチルと水とに分配した結果、発芽後処理試料と比較して、発芽前処理試料中には、より多くの極性化合物が存在することが確認された。発芽後処理試料中の残留物質の 39.6 %-65.2 %が水層に分配され、一方、発芽前処理試料の場合、残留物質の 60.4 %-96.9 %が水層に分配された。

3. 残留物質の保存安定性

全葉及びわら試料中の ^{14}C 残留物質を抽出して、収穫後 40 日以内に HPLC による最初の分析を実施した。全葉及び穀粒/わら中の ^{14}C 残留分析は、170 日及び 334 日までに全て終了させた。凍結小麦試料中の ^{14}C 残留物質の保存安定性を調査するために、chem2 標識 chemx 及び chem3 標識 chemx を処理した小麦の全葉及びわらから試料を抽出して、残留物質抽出及び HPLC 分析を 2 回実施した。全葉試料は、保存 30 日後及び保存 168 日後に分析した。わら試料については、保存 43 日後及び保存 98 日月後に分析した。

全葉及びわら試料の ^{14}C 残留物質の抽出効率は、両分析ともに同等で、各分析の HPLC クロマトグラムも、2 つの保存期間ともに定性的、定量的に同等の代謝物分布パターンを示した。

4. わら中の残留物質の同定

chemx 処理した小麦中の残留物質の同定は、発芽後処理をしたわら試料の分析により行っ

た (表 6.2.1-4)。chemx について提案されている GAP は、発芽後処理に限定されており、この処理後に存在する代謝物は、提案されている規制対象化合物に最も関連すると考えられる。

アセトニトリル/水抽出後のわらについては、非抽出 ^{14}C 残留物質の特性を決定する目的でさらに詳しく試験した。発芽後 chem2 標識 chemx 処理 (200 g ai/ha) 及び chem3 標識 chemx 処理 (200 g ai/ha) の抽出後わらについて、溶媒として水を用いてソックスレー抽出を行った。この過程で残存する ^{14}C 残留物質の 60 %-74 %が遊離した。chem3 の水抽出物質の 54 %までが塩基可溶性であり、HPLC 分析では、その 27 %-29 %程度が chem3ide で構成されていた。利用可能な情報からは、chem3ide が加水分解により遊離したと提案すること以外には、なぜ水抽出によってのみ遊離したのかを説明することはできない。

1 N 塩酸、1 N 水酸化ナトリウムを用いた酸及びアルカリ加水分解及び 6 N 塩酸によって、アセトニトリル/水抽出後のわらから非抽出 ^{14}C の 86 %及び 61 %が遊離した。

表 6.2.1-4 発芽後 chemx 処理小麦のわらで検出された代謝物 (mg/kg (%TRR))

	chem2 chemx 70 g ai/ha	chem2 chemx 200 g ai/ha	chem3 chemx 70 g ai/ha	chem3 chemx 200 g ai/ha
TRR	0.32	1.1	0.31	1.1
Chemx [chem2-9=chemx3-9]	0.13 (41.0)	0.50 (45.1)	0.10 (33.4)	0.44 (39.6)
Desmethyl chemx [chem2-8=chemx3-8]	0.009 (2.9)	0.034 (3.1)	0.013 (4.1)	0.045 (4.1)
xxxxxxx[chem2-7]	0.010 (3.5)	0.037 (3.4)		
xxxxxx[chem2-4]	0.022 (6.7)	0.078 (7.1)		
xxx[chem3-7]			0.018 (5.7)	0.046 (4.2)
xxxx[chem3-5]			0.011 (3.5)	0.034 (3.1)
xxyx[chem2-3] ^a	0.003 (1.0)	0.011 (1.0)		
chem2-6 ^b	0.0xx (4.3)	0.0xx (4.4)		
chem2-5 ^c	0.0xx (2.1)	0.0xx (2.3)		
chem2-1/2 ^d	0.0xx (5.0)	0.0xx (5.9)		
chem3-6 ^e			0.0xx (4.4)	0.0xx (4.8)
chem3-4 ^f			0.0xx (4.7)	0.0xx (5.2)
chem3-3 ^g			0.0xx (4.8)	0.0xx (5.2)
chem3-1 ^h			0.0xx (7.5)	0.0xx (7.9)
小計	0.xx (72.2)	0.xx (77.6)	0.xx (68.9)	0.xx (73.4)
抽出残渣 ⁱ	0.0xx (12.4)	0.0xx (10.6)	0.0xx (16.9)	0.0xx (16.1)
合計	0.xx (84.6)	0.xx (88.2)	0.xx (85.9)	0.xx (89.5)

^a : xxyx に相当する chem2-3 ピークの約 15 %が xxyx であった。

^b : chem2 標識のわらにのみ検出され、多くの未同定化合物で構成されていた。本分画の 33 %は、加水分解でスルホンとなり、chem2 部位を有する代謝物を含むことが確認された。

^c : chem2 標識のわらにのみ検出された。複数成分からなる分画で、加水分解でスルホン分子の 53 %を生成した。

^d : イオン対クロマトグラフィー分析で多くの成分を含んでいた。加水分解でスルホン分子を生成しなかった。本分画には、chem2 環全体は含まれておらず、chem2 標識のわらにのみ存在した。

^e : chem3 標識のわらにのみ検出された。複数成分からなる混合物で、12.9 %が加水分解で chem3ide となった。

^f : chem3 標識のわらにのみ検出された。

^g : chem3 標識のわらにのみ検出された。複数成分からなる分画で、36 %が加水分解で chem3ide となった。

^h : chem3 標識のわらにのみ検出された。加水分解で chem3ide は生成せず、存在する代謝物は分解した chem3 環を含むことが示唆された。

ⁱ : chem3 (高用量) のソックスレー水抽出により残存 ^{14}C の 73.7 %が放出され、約 0.027 mg/kg の chem3ide が含まれていた。

5. 全葉中の残留物質の同定

全葉の場合、異なる抽出画分の HPLC 分析によって、これらの抽出画分にわら抽出画分で認められた全ピークが含まれているらしいことが示された。わらと全葉の抽出画分での差異は、現われるピーク間の割合であった。全葉の場合、70 g ai/ha の処理の主要なピークは、chemx (chem3 標識 : 55.4 %TRR、chem2 標識 : 65.7 %TRR) 及び desmethyl chemx (chem3 標識 : 6.4 %TRR、chem2 標識 : 4.3 %TRR) であり、その他全てのクロマトグラフ分画 (chem2-1-chem2-7 及び chem3-1-chem3-7) は、0.05 mg/kg 未満の濃度であった。

6. 分析手法の開発

試験期間中に開発した分析法では、chemx 及び代謝物を酸加水分解すると、分解は次のように進む。

1 N 塩酸、95 °C、55 分間処理により、chemx 及び chem3ide を含む部位は、chem3ide 分子に分解する。親化合物が分解した場合、xxxxxxx (chem2-7) も遊離する。

1 N 塩酸、150 °C、70 分間処理により、chemx 及び chem2 を含む代謝物は、スルホン代謝物に分解する。

このデータは、提出したスルホンを分析対象として残留物質を定量する小麦中の chemx 残留分析法の開発の基礎として使用した (4.2.1 項参照)。

7. 代謝物の同定

代謝物の同定は、抽出残留物質と合成した 12 種の推定化合物の標準物質とを比較することにより行った。抽出残留物質の LSC 分析の結果、HPLC クロマトグラムには少なくとも 9 つの異なるピークがあるが、chemx が主要な残留物であった。その他 6 種類の代謝物がわらで同定されたが (表 6.2.1-4 及び図 6.2.1-1)、desmethyl chemx (chem2-8 及び chem3-8) が両標識体に共通する唯一の代謝物であった。抽出残留物質の残りの未同定成分については、スルホン又は chem3ide 分子に加水分解する特徴を有しており、これら代謝物には当該部位が存在することを以下の調査により確認した。HPLC 分画 (分取用 HPLC により調製) を異なる HPLC 条件により追加分析し、単離分画が単一成分又は多成分であるかを決定した。¹⁴C 残留物質の酢酸エチル/水 (pH 1 及び pH 7) 分配を行い、残留物質の極性を決定した。

この方法によって、HPLC 分画 chem2-6、chem2-5、chem2-1/2、chem3-6、chem3-3 及び chem3-1 (これらは ¹⁴C 総残留濃度の 2.1 %-7.9 %存在 (表 6.2.1-4)) には、いくつかの成分が含まれていることが判明した。TRR の 6.5 %を占める chem2-3 分画の場合、その 15 %が xxyx として同定された。

chem3ide は、アセトニトリル/水ではわらから抽出されなかったが、アセトニトリル/水抽出後のわらを、ソックスレーでさらに水抽出することによって検出された。chem3ide を含む結合代謝物の加水分解の結果として、この段階で chem3ide が抽出された可能性がある。

分析時には、12 種類の異なる標準物質を単離代謝物の同定の目的で用いた。標準化合物として以下を用いた。

chemx (chem2-9 / chem3-9)	desmethyl chemx (chem2-8 / chem3-8)
xxxx (chemx3-5)	xxx (chemx3-7)
chem3ide	chem3ide-N-glucoside
monohydroxychem3ide	xxxxxxx (chem2-7)
Yyyyy	xyyx
xxxxxx (chem2-4)	xyyx (chem2-3)

代謝物の同定には、以下の手順を用いた。

- chemx (chem2-9 / chem3-9) 及び desmethyl chemx (chem2-8 / chem3-8) は、分取用 HPLC で分画し、他の HPLC 系で精製して、LC/FAB/MS 及び HPLC コクロマトによる同定を行った。desmethyl chemx (chem2-8 / chem3-8) 分画に対する MS による確認は実施しなかった。
- xxxxxx (chem2-7) は、分取用 HPLC で分画し、2 つの HPLC 系を用いて標準物質とのコクロマトにより同定し、HPLC/FAB/MS で確認した。
- 同定代謝物全てについて、別の HPLC 系を用いて標準物質とのコクロマトにより確認した。
- 使用標準物質と一致しなかった単離 HPLC 分画については、通常、さらに別の HPLC 系によって特徴づけし、加水分解により ^{14}C の何%がスルホン又は chem3ide 分子に分解するかを測定した。加水分解データは、検討中の代謝物質分画が chem3 環又は chem2 環を有しているかどうかを示した。

8. 推定代謝経路

chemx の推定代謝経路を提示する (図 6.2.1-1)。利用可能なデータからは、親化合物の直接的分解によるもの以外の代謝物を推定することはできなかった。

図 6.2.1-1 chemx による発芽後処理後わら中に確認された代謝物の推定代謝経路

※ 本通知においては、経路を省略した。

III. 結論

提出データから、次のことが明らかとなった。

- 申請している使用方法である chemx 20 g ai/ha を発芽後処理した穀粒中の残留濃度 (親化合物及び代謝物を含む) は、0.01 mg/kg 以上の濃度では検出されない。
- 収穫時のわら中の残留濃度は、chemx の発芽後処理が最も高くなり、残留物質は、主に chemx で構成され、総残留濃度の 33 %-45 %である。chemx 20 g ai/ha を発芽後処理したわら中の総残留濃度 (親化合物及びスルホンを含む全代謝物) は、0.1 mg/kg 以下となることが予測される。
- chemx 20 g ai/ha を発芽前処理 (提案されていない使用) したわら中の総残留濃度は、0.05 mg/kg

未満であり、親化合物は約 10%、並びに、chem2-7 及び chem2-4 分子は約 25% で構成される。

- 申請している使用方法に従った chemx 処理においては、chemx の残留は、わら中では検出可能であるが、親化合物又は代謝物の残留は、穀粒中では検出されない。

最も適当な chemx の規制対象物質は、小麦に処理する場合、chemx (親化合物) である。しかし、残留定量用として開発された分析法は、chemx 及びエチルスルホン分解物質に加水分解される全残留物質の残留濃度を測定するため、規制対象物質を親化合物に限定することはできない。この状況からみて、「chemx 及びエチルスルホン代謝物の総計 (chemx 換算当量)」を残留の規制対象物質として提案する。

6.2.1.2 その他の植物

小麦以外の農作物への使用は、今回は申請していないため、他の作物を用いた代謝試験は提出しなかった。

6.2.2 家畜代謝

6.2.2.1 家きん

※ 反すう動物の代謝試験 (6.2.2.2) の記載例を参考にして記載する。

6.2.2.2 反すう動物

試験成績 6.2.2/02 Xxxx X 2006, Metabolism of chemx in lactating goats.
XX-11713

試験ガイドライン

OECD 503 逸脱：なし

GLP：準拠

要約

泌乳山羊を用いた代謝試験において、chem2 環の C-2 位又は chem3 環の C-5 位を ^{14}C 標識した chemx (放射化学的純度 98%) を xxx mg/kg 体重/日 (飼料中濃度 xx mg/kg に相当) の投与量で、ゼラチンカプセルを用いて 5 日間反復経口投与した。対照群にはゼラチンカプセルのみを投与した。

総投与量 (TAR) の 85% 以上が投与 5 日間に排泄された。chem2 標識及び chem3 標識のいずれにおいても組織中への残留は少なく、TAR の 0.2% 未満であった。各組織中の総残留放射性物質濃度 (TRR) は、腎臓 0.18 mg/kg 及び 0.14 mg/kg、肝臓 0.18 mg/kg 及び 0.14 mg/kg、筋肉 0.008 mg/kg 及び 0.021 mg/kg、脂肪 0.002 mg/kg 未満及び 0.008 mg/kg であった。乳汁中の TRR は、0.027 mg/kg 及び 0.030 mg/kg であった。

chemx が肝臓、腎臓、筋肉及び乳汁中に認められる主要な残留成分として TRR の 13%-89% (0.002-0.15 mg/kg) 認められ、抽出可能な放射性物質の 73%-98%、81%-86%、72%-89% 及び 19%-37% を占めた。これらの組織及び乳汁中においては、代謝物 2 が TRR の 6%-25% (0.002-0.032 mg/kg)、代謝物 1 が TRR の 1.1%-11% (0.002 mg/kg 未満-0.015 mg/kg)、代謝物 11 が TRR

の 1.5%-19% (0.002-0.006 mg/kg) 認められた。脂肪中の放射性物質は、TRR が少なかったため、特徴付けを実施しなかった。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質 : chemx
chem2 環標識 : C-2 位を ¹⁴C 標識
比放射活性 : 0.95 MBq/mg (11.4 mCi/mmol)
chem3 環標識 : C-5 位を ¹⁴C 標識
比放射活性 : 0.88 MBq/mg (10.5 mCi/mmol)
性状 : 白色粉末
ロット番号 : NPD-9307-5386-T
放射化学的純度 : chem2 環標識 : ≥98 %
: chem3 環標識 : ≥98 %
CAS 番号 : 16335-17-2
安定性 : 被験物質は少なくとも 7 日間、室温で安定であった。

2. 実験動物

- | | |
|-------|----------------------------------|
| 動物種 | : 泌乳山羊 |
| 性別 | : 雌 |
| 投与時齢 | : 30 月齢-42 月齢 |
| 投与時体重 | : xx.x kg -xx.x kg |
| 動物数 | : 1 群 1 頭 |
| 馴化期間 | : 10 日間の検疫後、個別代謝ケージで 24 時間馴化 |
| 飼料 | : 自由摂取 (給餌飼料の種類については報告なし) |
| 給水 | : 水道水、自由摂取 |
| 飼育ケージ | : 個別代謝ケージ |
| 飼育法 | : USPHS-NIH 公表の実験動物の取り扱い指針に従って飼育 |
| 環境条件 | |
| 温度 | : 20 °C -24 °C |
| 湿度 | : 相対湿度 45 %-65 % |
| 換気 | : 16-20 回/時間 |
| 照明 | : 12 時間周期 |

B. 試験設計及び試験方法

1. 投与方法

強制経口投与 :

用量 : xxx mg/kg 体重/日 (chem2 環標識又は chem3 環標識)

摂餌量 : xx kg/日
媒体 : ゼラチンカプセル
投与時期 : 1 回/日
投与期間 : 5 日間

2. 試料採取

乳汁 : 2 回/日
尿及び糞便 : 1 回/日
屠殺 : 最終投与後 xx 時間
組織 : 腎臓, 肝臓, 筋肉, 脂肪, 消化管及び内容物

3. サンプルの保存安定性

対照群の肝臓及び乳汁試料に chem2 標識 chemx 及び chem3 標識 chemx を添加し、-20℃で 14 日-15 日間冷凍保存後、アセトニトリル/水 (1/1 (v/v)) で抽出し、放射能検出器付き高速液体クロマトグラフィー (HPLC/RAD) を用いて分析した。総放射性物質の 95%以上が抽出された。クロマトグラムには、明らかなピークが 1 つのみ認められ、ピークの保持時間は、chemx の保持時間と一致した。14 日-15 日間冷凍保存した肝臓及び乳汁試料中において、chemx は安定であると考えられる。

chem2 標識及び chem3 標識の組織及び乳汁のすべての分析を 4 か月-6 か月以内に実施したので、保存安定性試験は必要ではない。

II. 結果及び考察

A. 総残留放射性物質濃度 (TRR)

いずれの標識体においても、総残留放射性物質濃度は同等であった (表 IIA 6.2.2.2-1)。総投与量 (TAR) に対する回収率は、chem2 標識及び chem3 標識ともに 86%であった。回収された放射性物質の 99.9%以上が尿、糞及び腸内容物中に認められた。

各組織中の総残留放射性物質濃度 (TRR) は、chem2 標識及び chem3 標識において、腎臓 0.18 mg/kg 及び 0.14 mg/kg、肝臓 0.18 mg/kg 及び 0.14 mg/kg、筋肉 0.008 mg/kg 及び 0.021 mg/kg、脂肪 0.002 mg/kg 未満及び 0.008 mg/kg であり、組織中への残留は、TAR の 0.1%及び 0.2%であった。乳汁中の TRR は、chem2 標識及び chem3 標識において、0.027 mg/kg 及び 0.030 mg/kg であった。

表 6.2.2.2-1 組織及び排出物中の総残留放射性物質濃度 (TRR)

	chem2 標識		chem3 標識	
	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR
腎臓	0.18	0.010	0.14	0.008
肝臓	0.18	0.051	0.14	0.040
筋肉	0.008	0.045	0.021	0.11
脂肪	<0.002	<0.002	0.008	0.013
乳	0.027	0.027	0.030	0.040
尿	9.5	29	8.5	38
糞	28	46	26	40
消化管上部	1.1	4	0.92	2.6
消化管下部	5.6	6.9	4.1	5.1
回収率	-	86	-	86

B. 放射性物質の抽出及び加水分解

抽出効率試験の結果から、肝臓、腎臓及び筋肉試料は、アセトニトリル／水 (3/1 (v/v)) を用いて抽出した。乳試料は、脂肪が過剰抽出されるため、アセトニトリル／水 (1/1 (v/v)) を用いた。液体シンチレーションカウンター (LSC) を用いて、抽出画分の放射能を測定した。抽出残渣は、燃焼法及び LSC を用いて放射能を測定した。

HPLC/LSC を用いて、乳、組織、糞及び尿の抽出画分を分析した。Beckman Ultrasphere Cyano HPLC カラム及び Beckman Ultrasphere ODS C18 カラムを用い、参照化合物の保持時間との相関性を判定した。参照化合物の検出には、UV 検出器を用いた。

確認された放射性物質の大部分は、chem2 環を有する化合物であった。chem2 標識投与群の腎臓、肝臓、筋肉及び乳の抽出画分について、弱酸 (1N 塩酸) により酸加水分解試験を実施し、chemx の加水分解物である代謝物 7 となることを HPLC/LSC により定性的に確認した。

C. 放射性物質の特徴づけ及び同定

chem2 標識投与群の筋肉、chem3 標識投与群の筋肉及び肝臓における抽出残渣について特徴づけを行った。組織試料を抽出溶媒中でホモジナイザーで破碎した。抽出は、アセトニトリル／水 (3/1 (v/v))、0.1N 塩酸、0.1N 水酸化ナトリウムの順に行った。抽出画分は、HPLC/LSC 法を用いて分析した。

代謝物同定のため、chem3 標識投与群の乳及び尿、chem2 投与群の腎臓の抽出画分の放射性物質を HPLC により分画して精製した。

HPLC の保持時間により同定した chem2 投与群の腎臓抽出画分中の chemx 及び代謝物 2 について、高速原子衝撃質量分析法 (FAB/MS) を用いて確認した。

代謝物 11 は、尿抽出画分から HPLC を用いて単離し、HPLC/ESI/MS (負イオンモード) を用いて同定した。誘導体化及び質量分析の結果、乳及び尿から分画した代謝物 11 は、同じ構造を有していた。

腎臓、肝臓、筋肉及び乳における chemx 及び代謝物の分布を表 6.2.2.2-2 に要約する。

1. 腎臓

chem2 標識及び chem3 標識投与群の腎臓中の放射性物質は、それぞれ TRR の 98 % (0.18 mg/kg) 及び 95 % (0.13 mg/kg) が抽出可能であり、抽出残渣は、TRR の 5.1 % (0.01 mg/kg) 以下と低く、さらなる分析は行わなかった。

同定された放射性物質は、TRR の 93 % (0.13 mg/kg) 以上であった。chemx が主要な残留成分として検出され、chem2 標識及び chem3 標識投与群において、それぞれ TRR の 75 % (0.13 mg/kg) 及び 89 % (0.13 mg/kg) であった。その他 3 種類の代謝物が検出された。chem2 標識投与群では、代謝物 1 が TRR の 1.1 %、代謝物 2 が TRR の 18 % (0.03 mg/kg) 検出され、chem3 標識投与群では、代謝物 1 が TRR の 2.9 %、代謝物 11 が TRR の 1.5 % 検出された。また、TRR の 1.5 % 以下の濃度で存在する 2 種類の代謝物について、chem2 環を有することがわかった。chem3 環を有する代謝物は検出されなかった。

2. 肝臓

chem2 標識及び chem3 標識投与群の肝臓中の放射性物質は、それぞれ TRR の 97 % (0.17 mg/kg) 及び TRR の 83 % (0.12 mg/kg) が抽出可能であり、抽出残渣は、それぞれ TRR の 3.4 % (0.01 mg/kg) 及び TRR の 16 % (0.02 mg/kg) であった。

同定された放射性物質は、chem2 標識及び chem3 投与群において、それぞれ TRR の 93 % (0.17 mg/kg) 及び 80 % (0.11 mg/kg) であった。chemx が主要な残留成分として検出され、TRR の 85 % (0.15 mg/kg) 及び 69 % (0.09 mg/kg) であった。その他 2 種類の代謝物が検出された。chem2 標識及び chem3 標識投与群において、代謝物 1 がそれぞれ TRR の 2.6 % 及び 11 % (0.02 mg/kg) 検出された。また、chem2 標識投与群において、代謝物 2 が TRR の 6.0 % (0.01 mg/kg) 検出された。その他の画分については、TRR の 1.3 % 以下と低濃度であったため、特徴づけを行わなかった。

3. 筋肉

筋肉中の放射性物質は、TRR の 65 % (0.01 mg/kg) が抽出可能であり、抽出残渣は、TRR の 35 % であった。抽出残渣についてアセトニトリル/水 (3/1 (v/v))、酸及び塩基を用いてさらに分画した結果、chem3 標識投与群に 2 種類の画分、chem3-4 及び chem3-6 がそれぞれ TRR の 11 % 及び 38 % 認められた。いずれも非常に低い濃度であったため、さらなる特徴づけは行わなかった。

同定された放射性物質は、chem2 標識及び chem3 標識投与群において、それぞれ TRR の 48 % 及び 13 % であった。chemx が主要な残留成分として検出され、TRR の 13 % (0.002 mg/kg) 及び TRR の 24 % (0.003 mg/kg) であった。chem2 標識投与群において、代謝物 2 が TRR の 25 % (0.002 mg/kg) 検出された。筋肉組織中には、他の代謝物は検出されなかった。

表 6.2.2.2-2 ヤギの腎臓、肝臓、筋肉及び乳における chemx 及び代謝物の分布

	chem2 標識							
	腎臓		肝臓		筋肉		乳	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
Chemx	0.128	74.6	0.147	84.8	0.002	23.5	0.024	88.8
代謝物 1	<0.002	1.1	0.005	2.6	ND	ND	ND	ND
代謝物 2	0.032	17.7	0.011	6.0	0.002	25.0	0.002	8.9
Chem2-1	0.002	1.5	<0.002	0.4	ND	ND	ND	ND
Chem2-2	<0.002	0.9	0.002	1.3	ND	ND	ND	ND
同定物質(計)	0.164	93.4	0.166	93.4	0.004	48.5	0.026	97.7
未同定物質(計)	0.003	2.4	0.003	1.7	ND	ND	ND	ND
抽出画分	0.177	98.3	0.174	96.6	0.005	64.6	0.027	99.7
抽出残渣	0.002	1.7	0.006	3.4	0.003	35.4	<0.002	0.3
	chem3 標識							
	腎臓		肝臓		筋肉		乳	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
Chemx	0.130	89.4	0.094	69	0.003	13.0	0.021	68.3
代謝物 1	0.004	2.9	0.015	10.7	ND	ND	<0.002	3.3
代謝物 11	0.002	1.5	ND	ND	ND	ND	0.006	18.9
Chem3-1	ND	ND	<0.002	0.7	ND	ND	<0.002	2.0
Chem3-4	ND	ND	ND	ND	0.002	11.4	ND	ND
Chem3-6	ND	ND	ND	ND	0.008	38.0	ND	ND
同定物質(計)	0.136	93.8	0.109	79.7	0.003	13.0	0.028	90.4
未同定物質(計)	ND	ND	<0.002	0.7	0.010	49.4	<0.002	2.0
抽出画分	0.133	94.9	0.116	82.9	0.014	65.1	0.029	97.4
抽出残渣	0.007	5.1	0.023	16.4	0.007	34.9	<0.002	2.6

4. 乳汁

乳中の放射性物質は、TRR の 97 % (0.03 mg/kg) 以上が抽出可能であり、抽出残渣は、TRR の 2.6 %以下であった。このため、抽出残渣の特徴づけは、実施しなかった。

同定された放射性物質は、chem2 標識及び chem3 標識投与群において、それぞれ TRR の 90 % (0.03 mg/kg) 及び 98 % (0.03 mg/kg) であった。chemx が主要な残留成分として検出され、それぞれ TRR の 89 % (0.02 mg/kg) 及び 68 % (0.02 mg/kg) であった。その他 3 種類の代謝物が検出された。chem2 標識投与群において、代謝物 2 が TRR の 8.9 %、chem3 標識投与群において、代謝物 11 及び代謝物 1 がそれぞれ TRR の 19 %及び 3.3 %検出された。

5. 尿及び排泄物

尿及び糞中における主要な残留成分は、chemx であった。微量の代謝物 1 及び代謝物 2 が chem2 標識及び chem3 標識投与群の尿及び糞中に検出された。また、微量の代謝物 11 が chem3 標識投与群の尿中に検出された。これらの所見は、chemx 及び代謝物が家畜体内から急速に消失することを示し、乳及び組織中への蓄積性が低いことを示している。

6. 代謝経路に関する提案

chemx の推定代謝経路を提示する (図 6.2.2.1-1)。chemx の分解は、chem2 環の 5 位の加水分解、脱メチル化による代謝物 1 の生成及びスルフォニル尿素結合の開裂による代謝物 2 の生成を介して起こると考えられる。

図 6.2.2.1-1 泌乳山羊における chemx の推定代謝経路

※ 本通知においては、経路を省略した。

III. 結論

泌乳山羊において、chemx 及び代謝物は、家畜体中から速やかに排泄され、回収された放射性物質の 99.9%以上が排泄物中に存在した。組織中 (腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪) への残留は、TAR の 0.1%-0.2%のみであった。各組織中の残留濃度は、腎臓及び肝臓で 0.14-0.18 mg/kg、筋肉で 0.008-0.021 mg/kg、脂肪で 0.002 mg/kg 未満-0.008 mg/kg であった。乳中の残留濃度は、0.027-0.030 mg/kg であった。

chemx は、組織及び乳中における主要な残留成分であり、TRR の 13%-89% (0.002-0.15 mg/kg) であった。組織及び乳汁中においては、代謝物 2 が TRR の 6%-25% (0.002-0.032 mg/kg)、代謝物 1 が TRR の 1.1%-11% (0.002 mg/kg 未満-0.015 mg/kg)、代謝物 11 が TRR の 1.5%-19% (0.002-0.006 mg/kg) 認められた。泌乳山羊における chemx の推定代謝経路は、chem2 環の 5 位の加水分解、脱メチル化による代謝物 1 の生成、スルフォニル尿素結合の開裂による代謝物 2 の生成と考えられる。

抽出不可能な放射性物質は少なかった。さらに抽出及び特徴づけを行った結果、放射性物質は chem2 環及び chem3 環を有していたことから、主に chemx 又は chem2 環を有する代謝物であると考えられた。

泌乳山羊において、chemx が食肉、食肉副産物、乳中における主要な残留成分であることは明らかであるため、chemx (親化合物) を規制対象物質にすることが適当である。しかし、同定された放射性物質 (chemx、代謝物 1 及び代謝物 2) の大部分は chem2 環を有していること、提案した残留分析法が chemx 及び代謝物 7 に加水分解される全代謝物を定量できることから、chemx のみを規制対象物質にすることは不可能である。利用可能な分析法の限界から「chemx 及びエチルスルホン代謝物の総計 (chemx 換算当量)」を規制対象物質とするよう提案する。

6.3 使用方法 (GAP)

chemx を含有する製剤について、申請している使用方法を表 6.3-1 に示す。

表 6.3-1 chemx の GAP 一覧

作物名	剤型	使用方法	使用量 (g ai/10 a)	散布液量 (L/10 a)	使用回数 (回)	使用時期
小麦	80%水和剤	雑草茎葉散布	2	20-25	1	発芽後-分けつ期 (収穫70日前まで)

6.4 作物残留

6.4.1 小麦

試験成績 6.4.1/01 Xxxx X 2008, 作物残留分析結果報告 (小麦)
XX-08-12

試験成績 6.4.1/02 Xxxx X 2012, 作物残留試験 (小麦)
XX-12-004

試験ガイドライン

12 農産第 8147 号 逸脱：なし

試験方法は、30 消安第 6278 号の要求を満たしている。

試験施設：6.4.1/01：(社) ○○研究所、○○ (株) ○○研究所、6.4.1/02：○○ (株) ○○研究所

GLP：6.4.1/01：非準拠 (実施当時 GLP 適用対象外試験であったため)、6.4.1/02：準拠

I. 材料及び方法

最初の作物残留試験は、平成 20 年に北海道及び茨城県で実施した。薬剤処理は、小麦の分けつ期から幼穂形成期 (消長試験のため処理時期をずらした) に chemix 60 %乳剤 2.5-3.0 g/10 a (1.5-1.8 ai/10 a) を散布液量 25-30 L/10 a で茎葉散布した。試料は、同一ほ場から 2 点採取し、平成 20 年 11 月に分析した。

もう一つの作物残留試験は、平成 24 年に北海道、岩手県、茨城県及び福岡県で実施した。薬剤処理は、小麦の分けつ期から幼穂形成期に chemix 80 %水和剤 2.0-3.0 g/10 a (1.6-2.4 g ai/10a) を散布液量 20-25 L/10 a で茎葉散布した。分析は、平成 24 年 11 月-12 月に実施した。

分析法は、chemx 及びエチルスルホン代謝物を定量する小麦中 chemx 残留分析法 (4.2.1 項参照) を用いた。

試料は、採取後直ちに分析機関に送付し、到着後-20 °C で保管して、8 か月以内に分析に供した。抽出試料は、全て 24 時間以内に HPLC 分析を実施した。

II. 結果及び考察

脱穀種子を分析試料とした分析結果を表 6.4-1 に示した。分析値は、同一試料を 2 回分析した値の平均値を示した。同一ほ場から 2 点の試料を採取し、2 か所の分析機関で分析したものについては、各分析機関の分析値をそれぞれ示した。残留濃度は、chemx 及びエチルスルホン代謝物の総計で chemx 当量に換算して示した。なお、未処理区試料は、全て定量限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。

小麦を用いて実施した全 6 試験は、作物残留濃度が最大となる GAP (2 gai/10 a、1 回、収穫 70 日前) に従って chemx を使用した場合の小麦における chemx の残留濃度を評価可能と判断した。小麦の脱穀種子における chemx の残留濃度は、全て定量限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。

表 6.4-1 小麦の作物残留試験結果

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件					分析部位	DAT (日)	残留値 ¹⁾ (mg/kg)
		剤型	使用方法	使用量 (g ai/10 a)	使用回数 (回)	使用時期			
小麦 (ハルコイ) (春まき)	北海道 H20 年	60%乳剤	雑草 茎葉散布	1.5	1	分けつ期－ 幼穂形成期	脱穀種子	42 56 70	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01
小麦 (農林 61 号) (秋まき)	茨城 H20 年	60%乳剤	雑草 茎葉散布	1.8	1	分けつ期－ 幼穂形成期	脱穀種子	42 56 70	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01
小麦 (キルホ) (秋まき)	北海道 H24 年	80%水和剤	雑草 茎葉散布	2.0	1	分けつ期－ 幼穂形成期	脱穀種子	50 60 75	<0.01 <0.01 <0.01
小麦 (ナブコムギ) (秋まき)	岩手 H24 年	80%水和剤	雑草 茎葉散布	2.4	1	分けつ期－ 幼穂形成期	脱穀種子	42 56 70	<0.01 <0.01 <0.01
小麦 (農林 61 号) (秋まき)	茨城 H24 年	80%水和剤	雑草 茎葉散布	2.0	1	分けつ期	脱穀種子	60	<0.01
小麦 (シロカネコムギ) (秋まき)	福岡 H24 年	80%水和剤	雑草 茎葉散布	1.6	1	分けつ期	脱穀種子	70	<0.01

¹⁾: 有効成分濃度。同一ほ場から 2 点の試料を採取し、2 か所の分析機関で分析したものについては、各分析機関の分析値を記載。

(参考) その他の剤型、使用方法における記載例

記載例 1 (水で希釈する剤の場合)

作物名 (品種) (栽培形態)	試験場所 実施年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度 (mg/kg) ²⁾			
		剤型	使用 方法	希釈 倍数 (倍)	使用 濃度 ¹⁾ (kg ai/hL)	使用 液量 (L/10 a)	使用 回数 (回)			chemx	代謝物 B (抱合体含む)		
レタス (早生シソ) (施設)	青森 H26 年	20.0% フロアブル	散布	2,000	0.0100	250	3	葉球	1	6.78	<0.01		
						250			3			4.00	<0.01
						250			7				
						240			21	0.55	<0.01		
						240							
250													
レタス (カイザー) (施設)	長野 H26 年	20.0% フロアブル	散布	2,000	0.0100	265	3	葉球	1	0.98	<0.01		
						265			3			0.70	<0.01
						250			7				
						200			21	0.02	<0.01		
						250							
250													

¹⁾: 有効成分濃度 ²⁾: chemx 等量換算

記載例 2 (複数の使用方法で実施された試験の場合)

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度 (mg/kg) ²⁾				
		剤型	使用 方法	希釈 倍数 (倍)	使用 濃度 ¹⁾ (kg ai/hL)	使用 液量 (L/10a)	使用回数 (回)			chemx	代謝物 B	chemx +B	代謝物 C	
はくさい (黄ごころ 90) (露地)	H26年 長野	18.0% フロアブル	灌注	400	0.045	0.5 L/箱	1 (定植当 日)	合計 4	葉球	1	0.50	0.13	0.63	<0.011
							3			0.10	0.22	0.32	<0.011	
		10.0% フロアブル	散布	2,000	0.005	300 300 300	3			7	0.07	0.10	0.17	<0.011
										14	0.02	0.02	0.04	<0.011
はくさい (はるさか り) (露地)	H26年 三重	18.0% フロアブル	灌注	400	0.045	0.5 L/箱	1 (定植当 日)	合計 4	葉球	1	0.34	0.05	0.39	<0.011
							3			0.30	0.08	0.38	<0.011	
		10.0% フロアブル	散布	2,000	0.005	200 200 200	3			7	0.14	0.12	0.26	<0.011
										14	0.05	0.06	0.11	<0.011

¹⁾: 有効成分濃度 ²⁾: chemx 等量換算

記載例 3 (水稻の栽培初期に使用する剤の場合)

作物名 (品種) (栽培形態)	試験 場所 実施 年度	試験条件						分析 部位	DAT (日)	残留濃度 (mg/kg) ³⁾					
		剤型	使用 方法	使用量 ¹⁾ (g ai/10a)	使用回数 (回)	使用 時期 (日) ²⁾	chemx			代謝物 A	○+代 謝物 A	代謝物 B			
水稻 (コシカ) (露地)	宮城 H26年	1.5% 粒剤	育苗 箱 散布	15.0	1	合計 3	0	玄米	60	<0.01	<0.013	<0.023	<0.013		
									75	<0.01	<0.013	<0.023	<0.013		
									90	<0.01	<0.013	<0.023	<0.013		
									60	0.22	0.055	0.275	<0.013		
		12.0% フロアブル	散布	5.0	2	合計 3	45、60	もみ米	75	<0.01	<0.013	<0.023	<0.013		
									90	<0.01	<0.013	<0.023	<0.013		
									30、45	稲わら	60	2.73	0.72	3.44	<0.013
											75	1.46	0.81	2.27	<0.013
15、30	90	0.34	0.38	0.72	<0.013										

¹⁾: 有効成分量 ²⁾: 移植後経過日数 ³⁾: chemx 等量換算

III. 結論

GAPに従って chemx を使用した場合には、収穫時の小麦の脱穀種子における chemx の残留濃度は、定量限界未満 (<0.01 mg/kg) となることが示された。

6.5 家畜残留

6.5.1 家きん

※ 反すう動物の残留試験 (6.5.2) の記載例を参考にして記載する。

6.5.2 反すう動物

試験成績 6.5/02 Xxxx X 2006, chemx residue in lactating dairy cattle.
XX-11865

試験ガイドライン

OECD 505 逸脱：なし

GLP：準拠

要約

乳牛を用いた残留試験において、ゼラチンカプセルを用いて chemx を 3 頭のホルスタイン牛に 28 日間強制経口投与した。用量は 8.1 mg/kg 飼料、23.5 mg/kg 飼料、81.7 mg/kg 飼料に相当した。対照群にはカプセルのみを投与した。

8.1 mg/kg 飼料投与群における chemx 及び chem2 環を有する全代謝物の残留濃度 (chemx 当量換算) は、生乳、無脂肪乳、脂肪及び筋肉において定量限界 (0.004 mg/kg) 未満であった。クリーム、腎臓及び肝臓においては、それぞれ 0.005 mg/kg (平均 0.004 mg/kg)、0.12 mg/kg (平均 0.096 mg/kg)、0.10 mg/kg (平均 0.076 mg/kg) であった。81.7 mg/kg 飼料投与群においては、腎臓 (0.73 mg/kg) 及び肝臓 (0.52 mg/kg) を除く全試料で平均残留濃度が 0.1 mg/kg 未満であった。

乳中の残留濃度は、4 日後に定常状態に達し、クリーム画分に蓄積しているとは考えられなかった。

本残留試験は、作物残留試験における飼料用作物の残留濃度 0.01 mg/kg に比して、8.1 mg/kg 以上という過剰な濃度で実施したので、申請している使用方法により chemx を処理した飼料用作物の摂取により、乳牛の乳又は組織中に残留は認められないと考えられる (0.004 mg/kg 未満)。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質 : chemx
性状 : 白色粉末
ロット番号 : NPD-9503-6466-T
純度 : 98.5 %
CAS 番号 : 16335-17-2
被験物質の安定性 : 被験物質は少なくとも 7 日間、室温で安定であった。
2. 実験動物
動物種 : 乳牛
品種 : ホルスタイン

性別	: 雌
投与時月齢	: 30 月齢-42 月齢
投与時体重	: xxx.xx kg-xxx.xx kg
動物数	: 1 群 3 頭
馴化期間	: 最短 28 日間の検疫後、個別飼育に対する 24 時間の馴化
飼料	: 自由摂取 (給餌飼料の種類については報告なし)
給水	: 水道水、自由摂取
飼育ケージ	: 個別飼育
飼育法	: USPHS-NIH 公表の実験動物の取り扱い指針に従って飼育
環境条件	
温度	: 20 °C -24 °C
湿度	: 相対湿度 45 %-65 %
換気	: 16-20 回/時
照明	: 12 時間周期

B. 試験設計及び試験方法

1. 投与計画

強制経口投与

用量	: グループ 1 8.1 mg/kg 飼料 (AM の搾乳後)
	グループ 2 23.5 mg/kg 飼料 (AM の搾乳後)
	グループ 3 81.7 mg/kg 飼料 (AM の搾乳後)
	グループ 4 対照群 (AM の搾乳後)

摂餌量	: xx kg/日
媒体	: ゼラチンカプセル
投与時期	: 1 回/日
投与期間	: 28 日間

2. 試料採取

採乳: 午前及び午後、28 日間連日貯蔵
屠殺: 最終投与後 18 時間
組織: 肝臓 (各葉の遠位)、腎臓、筋肉 (肩、大腿、腰)、脂肪 (胃、腎臓、皮膚)

3. 試料保存:

-10°C で最長 159 日間
冷凍保存での安定性データから、肉及び乳中の chemx は-12 °C で最長 169 日間安定である。

4. 抽出及び特徴付け

分析法: RES-095-96、v.0

各試料をアセトニトリル/水 (3/1 (v/v)) により抽出した。固形物を遠心分離により除去し、上清を塩酸で酸性化した。抽出物を加熱してアセトニトリルを除去した後、環流して chemx 及び chem2 環を有する全代謝物を代謝物 7 に変換した。HPLC 及び蛍光検出器を用いて定量した。肉及び乳における本法の定量限界は 0.004 mg/kg であり、検出限界は 0.001 mg/kg であった。分析値は chemx 当量換算した。対照区の試料に chemx (親化合物) を添加して、本法のバリデーションに用いた (表 6.5.2-1)。

表 6.5.2-1 分析法のバリデーション結果

分析部位	添加濃度(mg/kg)	分析回数	平均回収率(%)	RSDr(%)
生乳	0.003	5	80	10
	0.5	5	90	8.5
	2.0	5	96	6.5
クリーム				
脂肪				
筋肉				
腎臓				
肝臓				

II. 結果及び考察

作物残留試験から得られた飼料用作物の残留濃度 (6.4.1 参照) を用いて、乳牛及び肉牛における飼料中最大負荷量を算出した (表 6.5.2-2 及び表 6.5.2-3)。本試験で用いた飼料濃度は、乳牛及び肉牛における飼料中最大負荷量と比較してかなり多かった。

8.1 mg/kg飼料投与群における chemx 及び chem2 環を有する全代謝物の残留濃度 (chemx 当量換算) は、生乳、無脂肪乳、脂肪及び筋肉において定量限界 (0.004 mg/kg) 未満であった (表 6.5.2-4)。クリーム、腎臓及び肝臓においては、それぞれ 0.005 mg/kg (平均 0.004 mg/kg)、0.12 mg/kg (平均 0.096 mg/kg)、0.10 mg/kg (平均 0.076 mg/kg) であった。81.7 mg/kg飼料投与群においては、腎臓 (0.73 mg/kg) 及び肝臓 (0.52 mg/kg) を除く全試料で平均残留濃度が 0.1 mg/kg 未満であった。

乳中の残留濃度は、投与開始 4 日後に定常状態に達し、クリーム画分に蓄積しているとは考えられなかった。

表 6.5.2-2 乳牛における飼料中最大負荷量

作物	作物残留濃度(mg/kg)		乾燥重量割合(%)	給与割合(%)	負荷量(mg/kg)
Xxx		HR	80	80	
Xxxx		STMR	90	10	
飼料中最大負荷量(mg/kg)					

表 6.5.2-3 肉牛における飼料中最大負荷量

作物	作物残留濃度(mg/kg)		乾燥重量割合(%)	給与割合(%)	負荷量(mg/kg)
Xxx		HR	90	55	
Xxxx		STMR	90	25	
飼料中最大負荷量(mg/kg)					

表 6.5.2-4 乳及び組織中の chemx 及び chem2 環を有する全代謝物の残留濃度(chemx 当量換算)

用量 (mg/kg 飼料当量)	生乳*	無脂肪乳**	クリーム**	脂肪	筋肉	腎臓	肝臓
対照	<0.004 [3]	<0.004 [3]	<0.004 [3]	<0.004 [3]	<0.004 [3]	<0.004 [3]	<0.004 [3]
8.1	<0.004 [3]	<0.004 [3]	<0.004 0.004 0.005	<0.004 [3]	<0.004 [3]	0.084 0.089 0.115	0.095 0.064 0.069
	Av <0.004	Av <0.004	Av <0.004	Av <0.004	Av <0.004	Av 0.096	Av 0.076
23.5	0.008 0.009 0.008	0.006 0.008 0.009	<0.004 0.004 0.006	<0.004 [2] 0.007	0.005 0.006 0.005	0.199 0.223 0.163	0.136 0.276 0.257
	Av 0.008	Av 0.008	Av 0.004	Av 0.004	Av 0.006	Av 0.195	Av 0.223
	0.015 0.024 0.023	0.013 0.024 0.021	0.006 0.012 0.009	0.044 0.005 0.070	0.018 0.017 0.024	0.766 0.412 1.006	0.522 0.478 0.556
81.7	Av 0.021	Av 0.019	Av 0.009	Av 0.040	Av 0.020	Av 0.728	Av 0.519

* : 27 日間の平均 ** : 14 日目試料から調製 [] : 個々の数値の数

III. 結論

申請している使用方法により chemx を処理した飼料用作物の摂取により、乳牛の乳又は組織中に残留は認められないと考えられる (0.004 mg/kg 未満)。

6.6 加工調理

食品中の農薬の残留基準の設定における暴露量評価に際し、推定摂取量の精緻化は不要と判断し、加工調理に関する試験は実施しなかった。

6.7 後作物残留

chemx のほ場土壌残留試験 (7.2) における 50%減衰期 (DT₅₀) は、〇〇土で xx 日、〇〇土で xx 日であり、100 日を超えないため、後作物残留試験は実施しなかった。

※ 試験成績を提出する場合は、作物残留試験 (6.4.1) の記載例を参考にして記載する。

6.8 魚介類残留

6.8.1 生物濃縮性

chemx のオクタノール/水分配係数 (log P_{ow}) は、1 未満であるため、生物濃縮性試験は、実施しなかった。そのため、生物濃縮係数 (BCF) をオクタノール/水分配係数を 1 とし、相関式 (log₁₀BCF=0.80×log₁₀P_{ow}-0.52) を用いて推定した結果、1.9 であった。

※ 試験成績を提出する場合は、別添 9（環境毒性の概要及び考察の記載例）の記載例を参考にして記載する。

6.8.2 水域環境中予測濃度

chemx を含有する製剤、80%水和剤について、申請している使用方法においては、畑地にのみ使用するため、畑地における水産 PEC_{tier1} を算定した結果、 7.9×10^{-5} µg/L となった（7.6.7 参照）。

6.8.3 魚介類推定残留量

下記計算式を用いて chemx の魚介類中の推定残留濃度を算定した結果、 7.5×10^{-7} mg/kg となった。

$$\begin{aligned} \text{推定残留濃度} &= \text{水域 PEC}_{\text{tier1}} \times (\text{BCF} \times \text{補正值}) \\ &= 7.9 \times 10^{-5} \text{ µg/L} \times (1.9 \times 5) = 7.5 \times 10^{-7} \text{ mg/kg} \end{aligned}$$

6.9 残留の総合考察

6.9.1 評価対象化合物の提案

植物中における chemx 代謝に関して提出したデータ（6.2.1 参照）から、発芽後処理後における小麦穀粒中の残留物質の主要成分が chemx であることは明らかであるため、論理的には、残留の評価対象化合物として用いるべき成分である。しかし、提案されている残留分析法では、chemx 及び分析対象のスルホンに加水分解される全代謝物を定量するため、評価対象化合物を親化合物分子だけに限定することはできない。利用可能な分析法に明確な限界があることから、残留の評価対象化合物として「chemx 及びエチルスルホン代謝物の総計（chemx 換算当量）」を提案する。

6.9.2 残留農薬基準値の提案

提出した作物残留試験において、小麦の穀粒中における chemx の残留濃度は、0.01 mg/kg を超えなかった。従って、小麦の残留農薬基準値として、0.02 mg/kg を提案する。

6.9.3 暴露評価

6.9.3.1 TMDI（理論最大1日摂取量）

各食品について基準値案の上限まで chemx が残留していると仮定した場合、平成 17～19 年度の食品摂取頻度・摂取量に基づき試算される chemx の国民平均、幼小児（1～6 歳）、妊婦及び高齢者（65 歳以上）における TMDI の提案している許容一日摂取量（ADI：0.24 mg/kg 体重/日）に対する比（TMDI/ADI）は、0.02、0.04、0.01 及び 0.02 %であった（表 6.9.3-1）。

表 6.9.3-1 chemx の推定摂取量 (TMDI) (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.02	2.3	1.6	2.5	1.7
計		2.3	1.6	2.5	1.7
ADI比 (%)		0.02	0.04	0.01	0.02

TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

6.9.3.2 EDI (推定1日摂取量)

※ EDI を算出する必要がある場合は、以下の記載例を参考にして記載する。

各食品について作物残留試験から推定される量の chemx が残留していると仮定した場合、平成 17~19 年度の食品摂取頻度・摂取量に基づき試算される chemx の国民平均、幼小児 (1~6 歳)、妊婦及び高齢者 (65 歳以上) における EDI の提案している許容一日摂取量 (ADI: 0.24 mg/kg 体重/日) に対する比 (EDI/ADI) は、○、○、○及び○%であった (表 6.9.3-2)。

表 6.9.3-2 chemx の推定摂取量 (EDI) (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	暴露評価に 用いた値 (ppm)	国民平均 EDI	幼小児 (1~6歳) EMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) EDI
小麦					
計					
ADI比 (%)					

6.9.3.3 ESTI (短期推定摂取量)

chemx については、急性参照用量 (ARfD) を設定する必要はないと考えられることから、ESTI は算出しなかった。

※ ESTI を算出する必要がある場合は、以下の記載例を参考にして記載する。

各食品について作物残留試験から推定される最大量の chemx が残留していると仮定した場合、平成 17~19 年度の食品摂取頻度・摂取量及び平成 22 年度の厚生労働科学研究の結果に基づき試算される各食品中の chemx の一般 (1 歳以上) 及び幼小児 (1~6 歳) における ESTI の提案している急性参照用量 (ARfD) に対する比 (ESTI/ARfD) は、100%未満であった (表 6.9.3-3)。

表 6.9.3-3 chemx の推定摂取量 (ESTI) (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	一般 (1歳以上)		幼小児 (1~6歳)	
	暴露評価に用いた値 (ppm)	ESTI/ARfD (%)	暴露評価に用いた 値 (ppm)	ESTI/ARfD (%)
小麦				

6.9.4 総合考察

植物代謝試験 (小麦) は、植物中で chemx が代謝されることを示していた。同定された代謝物は、desmethyl chemx (代謝物 1)、xxxxxxx (代謝物 2)、xxxxxx (代謝物 6)、xxyx (代謝物 8)、xxx (代謝物 5)、xxxx (代謝物 10) である。収穫時には、総残留物質濃度の 33%~45% 程度が chemx の形態であった。

提案している chemx の残留分析法には、chemx の酸加水分解によるエチルスルホンへの定量的な変換及び代謝物の酸加水分解によるエチルスルホンへの変換が含まれる。スルホンは HPLC (蛍光検出器) によって定量する。残留濃度は、スルホンの濃度 (mg/kg) として算出し、chemx 当量に換算する。本法により定量されない残留物は、毒性学的に意義のないものと考えた。本分析法の定量限界は、0.01 mg/kg であった。

作物残留試験において、申請した使用方法 (GAP) に従って chemx を使用した場合には、小麦の穀粒中の残留濃度は、0.01 mg/kg を超えないことが示された。この結果を踏まえ、小麦の残留農薬基準値案を 0.02 mg/kg とした。

食品からの chemx の推定暴露量は非常に低く、国民栄養調査結果に基づき試算される理論最大 1 日摂取量 (TMDI) は提案許容一日摂取量 (ADI: 0.24 mg/kg 体重/日) の 0.1% 未満であり、申請した使用方法に従えば、消費者の健康に影響はないと考えられる。

別添9 環境動態の概要及び考察の記載例

本記載例は、本通知に基づき、OECD ドシエガイダンスの付録7 パート5 の記載例を参考として、環境動態について記載例を作成したものである。

以下に示す記載例は、推奨する試験成績の概要及び考察の作成方法を示すものである。他の様式を用いる場合、申請者は、独立行政法人農林水産消費安全技術センターに事前に相談することが望ましい。

7. 環境動態

7.1 土壌中動態

7.1.1 好氣的湛水土壌

chemx を含有する製剤について、申請している使用方法では、水田に使用しないため、好氣的湛水土壌中動態試験は実施しなかった。

※ 試験成績を提出する場合は、好氣的土壌 (7.1.2) の記載例を参考にして記載する。

7.1.2 好氣的土壌

試験成績 7.1.2 Xxxx X 2006, The aerobic soil metabolism of ¹⁴C-chemx.
 XX-14019

試験ガイドライン

ISBN No. 90-5607-002-9 (SETAC-Europe, 1995) **逸脱**: なし

試験方法は、30 消安第 6278 号の要求を満たしている。

試験施設: xxxxx Laboratory **GLP**: 準拠

実施時期: 2003 年 8 月-2004 年 12 月に試験を実施した。

要約

土壌中における分解試験においては、壤土 (Speyer 2.2) を用いた ¹⁴C-chemx の好氣的微生物変換について、0.08 mg ai/kg 乾燥土壌 (約 80 g ai/ha、申請使用量の 4 倍) を添加し、19 °C-22 °C の暗所閉鎖系で 225 日間、pH 5.8 及び最大容水量の 40 % の条件下で試験した。放出された二酸化炭素及び揮発性化合物は、添加量に対して chem2-¹⁴C で 2.2 % 及び chem3-¹⁴C で 13% であった。

疑似一次反応に基づくと、土壌中における chem2-¹⁴C 及び chem3-¹⁴C chemx の分解の DT₅₀ は、それぞれ 51 日及び 54 日並びに DT₉₀ は、それぞれ 175 日及び 181 日であった。本試験における物質収支は、93 % 超であった。

検出された主要代謝物は、desmethyl chemx (総処理放射性物質 (TAR) の 29 %) であった。他の重要な代謝物は、chem2 標識化合物の処理においては、chemx の xxx 結合の切断により生成する xxxxxxx (代謝物 2) (9.0 %TAR) 及び xxxx (代謝物 10) (5.0 %TAR) であり、chem3 標識化合物の処理においては、代謝物 3 (3.4 %TAR) であった。

chem2-¹⁴C 及び chem3-¹⁴C chemx 処理土壌における抽出可能な放射性物質は、それぞれ処理後 0 日で 99 %TAR 及び 98 %TAR、100 日で 79 %TAR 及び 70 %TAR、225 日で 72 %TAR 及び 50 %TAR と減少した。いずれの標識化合物においても、抽出残渣は、それぞれ、処理後 100 日で 14 %TAR 及び 15 %TAR、225 日で 41 %TAR 及び 33 %TAR と増加した。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質

: chemx

chem2 環標識 : C-3 位を ¹⁴C 標識

比放射活性 4.92 GBq/mg (58.6 mCi/mmol)

chem3 環標識 : C-5 位を ¹⁴C 標識

比放射活性 5.34 GBq/mg (64.2 mCi/mmol)

構造及び標識位置 : chem2 環標識

chem3 環標識

構造は省略

構造は省略

性状 : 白色粉末

ロット番号 : NPD-9307-5385-T

放射化学的純度 : chem2 環標識 : ≥97 %

chem3 環標識 : ≥97 %

CAS 番号 : 16335-17-2

安定性 : 室温で少なくとも 7 日間安定

2. 土壌

Speyer 2.2 標準土壌、壤質砂土を用いた。標準土壌は、採取前の少なくとも 5 年間、無農薬及び有機肥料処理を行っていることが保証されており、立入りを制限している特定の場所から採取した。

表 7.1.2-1 土壌の物理的・化学的性質

土壌名	土性分類	pH	OM %	砂 %	シルト %	粘土 %	最大容水量 %	CEC mg/100g	バイオマス µgC/g 土
Speyer 2.2	壤質砂土	5.8*	3.94**	82	13	5	55.2	9.7	316 (0 日) 316 (312 日)

* : 土壌 : 水への懸濁液比を 1 : 2.5 として測定

** : 有機炭素含有率に 1.72 を乗じて有機物を計算

B. 試験設計

1. 試験条件

chemx の好氣的土壌中動態試験は、chem2 環標識及び chem3 環標識の chemx を 0.08 mg/kg (80 g ai/ha、申請使用量の 4 倍) 処理して試験した。

ふるいかけした乾土 60 g を、最大容水量の 40 %となるように調製し、保存カラムに移して

被験物質処理まで、1週間インキュベーションした。各標識化合物のアセトニトリル溶液を調製し、水で希釈後、0.08 mg/kg 土壌となるよう保存カラムに処理した。試料は2反復として、19 °C -22 °C の空調室において遮光条件で100日間インキュベーションした。

生成代謝物の同定目的のために実施した別途試験では、追加土壌試料に4.4 mg/kg の chemx (推奨使用量の220倍) を処理して、同じ環境条件下で225日間維持管理した。

2. 試料採取

微生物バイオマスを処理後0日及び312日に測定した (Anderson & Domsch 1978)。土壌試料の分析は、処理後0日、8日、16日、32日、64日、100日、181日及び225日に実施した。

3. 分析手順

揮発性物質捕捉用の水酸化ナトリウム溶液は、2週間ごとに交換して分析した。土壌試料は、次の抽出手順に従った。

- a) アセトニトリル : 塩化ナトリウム 0.5 %水溶液 (65:35、V:V) 80 mL による3回抽出
- b) アセトニトリル : 2 M 塩化ナトリウム (50:50、V:V) 100 mL による1回抽出、有機溶媒層の分離及び水層のアセトニトリルによる再抽出

試料は、溶媒添加後、超音波攪拌器において10分間振とうし、振とう機において毎分100回転で20分間振とうした。土壌は、約1,500 rpm で10分間遠心分離して上清から分離した。この工程は、その後の抽出ごとに繰返した。分析前に、抽出画分はプール (上記 b による有機溶媒層のみ使用) して、容量及び放射活性を測定した。

土壌残渣は、燃焼して、 ^{14}C を LSC で測定した。抽出画分及び残留物中の放射性物質濃度は、LSC で測定した。抽出画分は、逆相 HPLC (Spherisorb S5 ODS1, 25 cm × 10 mm id) を用いて、アセトニトリル及びギ酸 1 % とトリエチルアミン 1.35 % 含有水とのグラジエントの溶出により分析した。溶出液は、UV 検出器 (254 nm) により対照標準物質を検出するとともに、放射能検出器により標識された分解物質の生成量を測定した。順相 TLC 及び GC-MS を用いたクロマトグラフィーにより分解生成物質の同定を行った。chemx 及び desmethyl chemx (代謝物 1) の検出限界は、x mg ai/kg 土壌及び x mg ai/kg 土壌、定量限界は、x mg ai/kg 土壌及び x mg ai/kg 土壌であった。

II. 結果及び考察

A. データ

表 7.1.2-2 好氣的条件 (Speyer 2.2 土壤、225 日間、20°C) における分解生成物 (%TAR)

	処理後日数							
	0	8	16	32	64	100	181	225
chem2環¹⁴C標識chemx								
Chemx	93	84	74	63	39	26	16	18
xxxxxxx (代謝物2)	2.2	2.5	5.2	5.7	9.1	9.0	8.7	7.5
desmethyl chemx (代謝物1)	1.0	3.7	11	20	21	28	23	19
xxxx (代謝物10)	<0.2	0.4	0.7	1.4	1.6	2.6	5.0	3.2
未同定化合物*	<2.7	2.2	<1.7	<3.9	5.8	10	<6.4	8.7
極性化合物**	ns	1.0	1.0	2.0	3.0	4.0	7.0	9.0
抽出残渣	5.5	6.7	<2.2	5.1	17	14	28	41
CO ₂	ns	0.8	0.8	0.9	1.2	1.6	1.9	2.2
合計	105	101	93	101	97	95	94	110
chem3環¹⁴C標識chemx								
Chemx	94	89	79	60	43	24	25	23
代謝物3	0.9	0.6	0.7	3.0	1.2	3.4	0.9	1.8
desmethyl chemx (代謝物1)	0.9	4.6	10	29	26	29	18	19
未同定化合物*	<2.6	<1.8	<1.6	<4.2	<5.4	<8.7	<2.7	<3.5
極性化合物**	ns	1.0	1.0	2.0	3.0	5.0	6.0	8.0
抽出残渣	3.2	2.7	2.4	4.5	18	15	38	33
CO ₂	ns	2.6	3.2	4.0	5.8	8.1	12	13
合計	101	100	98	105	102	93	102	101

ns : 試料採取せず

* : 4 種類の化合物、それぞれの生成量は最大 2 % - 4 %TAR

** : クロマトグラフィー用のプール中に含まれなかった抽出放射性物質—ほとんどが 2 M 水酸化ナトリウムに分配した物質

B. 物質収支

全ての採取時期において、Speyer 2.2 土壤からの回収率は、93 %超 (93 %-115 %) であった。

C. 抽出物質及び抽出残渣

chem2-¹⁴C 及び chem3-¹⁴C chemx において、抽出可能な放射性物質は、それぞれ、処理後 0 日で 99 %TAR 及び 98 %TAR、100 日で 79 %TAR 及び 70 %、225 日で 72 %TAR 及び 50 %TAR と減少した。いずれの標識化合物においても、抽出残渣は、それぞれ、処理後 100 日で 14 %TAR 及び 15 %TAR、225 日で 41 %TAR 及び 33 %TAR と増加した。

D. 揮発性物質

chem2-¹⁴C 及び chem3-¹⁴C chemx において、揮発性放射性物質は、¹⁴CO₂ と同定され、それぞれ、処理後 100 日で 1.6 %TAR 及び 8.1 %TAR、225 日で 2.2 %TAR 及び 13 %TAR であった。

E. 親化合物の変換

chem2-¹⁴C 及び chem3-¹⁴C chemx における土壌抽出画分中の chemx 濃度は、それぞれ、処理後 100 日には 26 %TAR 及び 24 %TAR まで減少し、225 日にはさらに 18 %TAR 及び 23 %TAR まで減少した。

chem2-¹⁴C 及び chem3-¹⁴C chemx について、処理後 0 日-100 日のデータで算定した疑似一次反応に基づく分解半減期 (DT₅₀) は、それぞれ 51 日及び 54 日、DT₉₀ は、それぞれ 170 日及び 181 日であった。

補足すべきこととして、この分解半減期は、アセトニトリル:2M 水酸化ナトリウム (50:50) 抽出を含む土壌抽出画分を用いて作成したデータから算出していることである。この抽出は、非常に苛酷な抽出であり、土壌構造が分解され、その結果、有機物や粘土に吸着され、生物学的利用能のなかった chemx も抽出されるていることも考えられる。分解速度定数は次式から計算した。

$$\ln C = -Kt + \ln C_0$$

K = 速度定数

C = t における被験物質濃度 (0 日の放射性物質濃度に対する%)

C₀ = t₀ における被験物質濃度 (%)

t = 経過日数

表 7.1.2-3 分解速度定数の算出

標識化合物	データ数	r ²	K (x10 ⁻⁴)	DT ₅₀ (日)	DT ₉₀ (日)
chem2- ¹⁴ C chemx	6	0.996	135.5	51	170
chem3- ¹⁴ C chemx	6	0.988	127.4	54	181

土壌中における主要分解物として desmethyl chemx (代謝物 1) が生成した。desmethyl chemx は、chem2-¹⁴C 及び chem3-¹⁴C chemx において、それぞれ、処理後 100 日に 28 %TAR 及び 29 %TAR に達し、両標識ともに 225 日には 19 %TAR に減少した。chem2-¹⁴C chemx において、xxxxxxx (代謝物 2) は、処理後 100 日に最大 9 %TAR に達し、225 日には 7.5 %TAR に減少した。一方、xxxx (代謝物 10) は、最大 5 %TAR に達した後、減少した。chem3-¹⁴C chemx においては、代謝物 3 は、処理後 100 日に最大 3.4 %TAR に達し、225 日には 1.8 %TAR に減少した。

4 種類の未同定化合物が検出されたが、それぞれの生成量は、最大 4 %TAR であった。

III. 結論

chemx は、Speyer 2.2 土壌中において中程度の速度で分解した。主要代謝物は、desmethyl chemx (29 %TAR) であった。その他重要な代謝物は、chem2 標識体の処理においては、chemx の xxx 結

表 7.2-1 chemx 80%水和剤を用いたほ場土壌残留試験結果

試験場所 土壌	経過日数	残留値 (mg/kg)		
		chemx	総代謝物	総 chemx
北海道 埴壌土	0	0.0140	0.0005	0.0145
	7	0.0120	0.0010	0.0130
	14	0.0108	0.0014	0.0122
	30	0.0082	0.0030	0.0112
	60	0.0072	0.0036	0.0108
	90	0.0046	0.0050	0.0096
	120	0.0026	0.0046	0.0072
	180	0.0018	0.0036	0.0054
茨城 軽埴土	0	0.0106	0.0005	0.0111
	7	0.0110	0.0012	0.0122
	14	0.0080	0.0036	0.0116
	30	0.0088	0.0016	0.0104
	60	0.0054	0.0030	0.0084
	90	0.0032	0.0044	0.0076
	120	0.0018	0.0040	0.0058
	180	0.0014	0.0030	0.0044

表 7.2-2 土壌試料中における chemx 及び代謝物の保存安定性試験結果

試料	分析対象	添加量 (mg/kg)	保存期間 (日)	残存率 (%)	添加回収率 (%)
軽埴土	chemx	0.0010	200 日	90	102
	desmethyl chemx (代謝物 1)			86	95
	xxxxxxx (代謝物 2)			85	92
埴壌土	chemx			82	100
	desmethyl chemx (代謝物 1)			90	103
	xxxxxxx (代謝物 2)			88	99

II. 結果及び考察

試験結果概要を表 7.2.1 に示した。chemx は、埴壌土では処理後 0 日に 0.014 mg/kg、軽埴土では 7 日に 0.011 mg/kg の最大値を示し、その後、経時的に減少した。総代謝物は、埴壌土で 0.005 mg/kg、軽埴土で 0.004 mg/kg の最大値を示した後、経時的に減少した。

ほ場土壌中における DT₅₀ を SFO モデル (Single First-Order Kinetics Model) を用いて算定した結果、chemx については、埴壌土で 56 日及び軽埴土で 55 日、総 chemx については、埴壌土で 141 日及び軽埴土で 124 日であった。

土壌試料を用いた -20 °C における chemx、desmethyl chemx (代謝物 1) 及び xxxxxxx (代謝物 2)

2. 土壌

本試験は、異なる5種類の土壌（ヨーロッパ3種類、米国2種類）を用いて実施した。各土壌は、少なくとも3年間農薬を使用していないほ場の0-15 cm層から採取した。土壌は、風乾して、実験までにx週間外気温で保存した。これらの土壌の特性を表7.3.1-1に示した。砂、シルト及び粘土の比率は、Soil Survey of England and Wales (SSEW) 分類に基づき示した。

表 7.3.1-1 試験土壌の特性

土壌名	Elder	Hanford	Evesham	Sandiacre	Wick
採取地	USA	USA	UK	UK	UK
土性	砂質壤土	壤質砂土	埴壤土	砂質/シル質壤土	砂質壤土
砂(%)	70	82	35	42	67
シルト(%)	16	15	34	38	21
粘土(%)	14	3	31	20	12
OC(%)*	0.9	0.3	1.2	4.3	0.8
CEC (meq/100g)	13.5	6.4	18.9	21.1	14.2
pH [#]	6.8	7.3	7.9	7.1	5.3

*OM/1.72=OC

[#]土壌と水の懸濁液 (1:2.5) を測定

B. 試験設計

1. 実験条件

平衡溶液のpHは、x.xであった。chem2 標識 ¹⁴C chemx のアセトニトリル保存溶液を調製し、濃度が0.04、0.08、1.05及び4.7 µg/mLとなるよう、所定量を0.01 M 塩化カルシウム溶液に添加した。水溶液中のアセトニトリル濃度は、0.1% (v/v) 以内とした。適当な溶液対土壌比は、予備試験において、2:1 (約10%吸着) と決定した。試験溶液 (10 mL) を土壌試料 (乾重量 5 g) とともに振とうし、約 25 °C の暗所において 24 時間平衡化した。遠心分離 (x rpm、x 分間) 後、上清を分離し、その一部を放射活性の測定に供した。

ガラス製試験容器への吸着について評価するために、対照試験も実施した。吸着試験後、新たに0.01 M 塩化カルシウム溶液 (20 mL) を試験容器に加えて、25 °C で 24 時間平衡させ、溶液と土壌を分離定量して、脱着試験を実施した。最高用量の土壌抽出画分は、アセトニトリル 15 mL を用いて 2 回抽出し、平衡化段階における chemx の分解程度の評価に用いた。わずかな分解が観察されたため、結果を補正した。

2. 分析手順

放射活性は、LSCにより測定した。平衡後の上清及び土壌抽出画分は、最高濃度 (4.7 µg/mL) 試料について逆相 HPLC により分析した。順相 TLC 及び GC-MS は、検出された分解生成物の同定に用いた。chemx 及び代謝物 1 の検出限界は、x mg ai/kg 土壌及び x mg ai/kg 土壌であった。chemx 及び代謝物 1 の定量限界は、x mg ai/kg 土壌及び x mg ai/kg 土壌であった。

II. 結果及び考察

A. 物質収支

吸着後の上清及び土壌抽出画分の回収率は、処理量の 87 %-99 %であった。脱着後の回収率は、101 %-114 %であった。ガラス製試験容器への吸着は、認められなかった。

B. 分解生成物

24 時間の平衡化段階において、chemx は、土壌によって異なる割合で分解された。

主要分解生成物は、xxxxxxx (代謝物 2) であり、土壌抽出画分中に処理放射能の 0.1 % (Hanford) から 0.6 % (Sandiacre/Elder)、上清中に 0.8% (Evesham) から 8 % (Wick) が存在した。その他の分解生成物は、処理放射能の 1 %未満であった。

C. 所見

等温式は、吸着データ及び脱着データについて、Freundlich の等温式の直線回帰分析により計算した。

Freundlich の吸着及び脱着プロットは、全体として 1 に近い勾配をもつ直線性を示し、吸着及び脱着ともに、試験範囲において、土壌中濃度と直線的な比例関係を示した。Freundlich 吸着定数 (K^{ads}_F) は、5 種類の試験土壌において、0.076-0.71 の範囲となり、chemx がそれほど結合しないことを示した。有機炭素含量で補正した吸着係数 (K^{ads}_{Foc}) は、5.3-89 の範囲 (平均 33) であった。Freundlich 脱着定数は、吸着定数より大きく、 K^{des}_F は 1.9-4.7 の範囲、 K^{des}_{Foc} は 66-630 の範囲 (平均 400) となった。

表 7.3.1-2 25°Cにおける土壌中 chemx の吸着／脱着平衡定数

試験土壌	OC%	吸着				脱着			
		$1/n^{ads}$	K^{ads}_F	r	K^{ads}_{Foc}	$1/n^{des}$	K^{des}_F	r	K^{des}_{Foc}
Elder 砂質壤土	0.9	x.xxx	0.359	0.985	40	x.xxx	4.42	0.986	490
Hanford 壤質砂土	0.3	x.xxx	0.076	0.895	25	x.xxx	1.90	0.926	630
Evesham 埴壤土	1.2	x.xxx	0.079	0.982	6.6	x.xxx	2.59	0.996	220
Sandiacre 砂質/シル質壤土	4.3	x.xxx	0.230	0.937	5.3	x.xxx	2.82	0.940	66
Wick 砂質壤土	0.8	x.xxx	0.710	0.991	89	x.xxx	4.69	0.997	590

III. 結論

吸着定数は、試験土壌の有機炭素量との相関は見られず、 K^{ads}_{Foc} は 5.3-89 の範囲 (平均 33) であった。

7.3.2 分解生成物 desmethyl chemx (代謝物 1) の土壌吸着及び脱着

試験成績 7.3/02 XXXX X 2006, Soil adsorption/desorption of ¹⁴C-desmethyl chemx (metabolite 1), by the batch equilibrium method.
XX-14410

試験ガイドライン

OECD106 逸脱：なし

試験施設：xxxxx Laboratory **GLP**：準拠

実施時期：2005年10月に試験を実施した。

要約

吸着／脱着試験においては、バッチ平衡法を用いて、2種類の米国土壌及び2種類の英国土壌における24時間でのxxxxxxx(代謝物2)の吸着／脱着特性をpH 5.5-pH 8.1の範囲で検討した。4種類の試験土壌において、¹⁴C-desmethyl chemxの吸着係数(K_{ads_F})は、0.326-0.732の範囲であり、対応する $K_{ads_{Foc}}$ は、36.7-116の範囲であった。脱着係数(K_{des_F})は2.20-5.25の範囲であり、対応する $K_{des_{Foc}}$ は255-820の範囲(平均486)であった。

処理量に対する土壌への吸着率は、17% (Wick 砂質壤土) - 32% (Evesham 埴壤土) の範囲であった。土壌への吸着量に対する脱着率は、23% (Evesham 埴壤土) - 40% (Wick 砂質壤土) の範囲であった。 $K_{des_{Foc}}$ は、 $K_{ads_{Foc}}$ と比較して高かった。試験全体に対する平均物質収支は、100±3%であった。

I. 材料及び方法

※ 以下、有効成分の土壌吸着(7.3.1)の記載例を参考にして記載する。

7.4 加水分解

試験成績 7.4 XXXX X 2005, The hydrolysis of ¹⁴C-chemx.
XX-13700

試験ガイドライン

BBA ガイドライン(第IV部、4-3)、1990年2月 逸脱：なし

試験方法は、30 消安第 6278 号の要求を満たしている。

試験施設：xxxxx Laboratory **GLP**：準拠

実施時期：2005年4月-6月に試験を実施した。

要約

加水分解試験においては、25℃及び40℃のpH 4、pH 5、pH 7及びpH 9の滅菌緩衝液中における暗所でのchemxの加水分解について検討した。chemxの設定濃度は、pH 4においては、0.5 mg ai/L、pH 5、7及び9においては、3 mg ai/Lとした。アセトニトリル(0.1%)を溶解補助剤として用いた。放射性物質の回収率は95%-105%の範囲であった。

主要加水分解物は、xxxxxxx (代謝物 2) 及び代謝物 3 であった。xxxxxxx (代謝物 2) は、検出された (親化合物以外の) 主要放射性化合物であり、25°C、30 日間のインキュベーション後、総処理放射性物質に対して、pH 4 で 93 %、pH 5 で 34 %、pH 7 で 13 %、pH 9 で 15 % となった。一次反応として算出した chemx の推定半減期は、pH 4 で 7 日、pH 5 で 48 日、pH 7 で 168 日及び pH 9 で 156 日であった。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質

: chemx

chem2 環標識及び chem3 環標識の 1 : 1 混合物

chem2 環標識 : C-3 位を ¹⁴C 標識

比放射活性 4.90 GBq/mg (58.5mCi/mmol)

chem3 環標識 : C-5 位を ¹⁴C 標識

比放射活性 2.55 GBq/mg (30.5 mCi/mmol)

構造及び標識位置 : chem2 環標識

chem3 環標識

構造は省略

構造は省略

性状 : 白色粉末

ロット番号 : C-1872.1

放射化学的純度 : chem2 環標識 : $\geq 98.9\%$

chem3 環標識 : $\geq 99.4\%$

CAS 番号 : 16335-17-2

被験物質の安定性 : 室温で少なくとも 7 日間安定

2. 緩衝液

pH 4 及び pH 5 には、酢酸及び水酸化ナトリウムを、pH 7 には、リン酸二水素カリウム及び水酸化カリウムを、pH 9 には、ホウ酸及び水酸化ナトリウムを用いて、HPLC グレードの水によって 0.1 M 緩衝液を調製した

B. 試験設計

1. 実験条件

個別実験として、25 °C 暗所条件下の pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) における chem2 環標識及び chem3 環標識 chemx の加水分解を試験した。また、40 °C において各 pH における chem2 環標識 chemx の加水分解を試験した。試験溶液 (x mL) は、オートクレーブ滅菌して、100 mL のガラスフラスコに入れた。chemx の設定濃度は、pH 4 においては、0.5 mg ai/L、pH 5、pH 7 及び pH 9 においては、3 mg ai/L とした。アセトニトリル (0.1 %) を溶解補助剤として用いた。試料 (x mL) は、0 日、

x 日、xx 日、xxx 日、……、x_n 日に採取した。試料は、最長 30 日間インキュベートした。総 ¹⁴C は、LSC によって測定した。HPLC (x カラム、移動相 2%アセトニトリル、UV (xx nm) 及び放射能検出器) を用いて、chemx 及び加水分解物の同定及び定量分析を行った。chemx 及び代謝物 1 の検出限界、x µg ai/L 及び x µg ai/L であった。chemx 及び代謝物 1 の定量限界は、xx µg ai/L 及び xx µg ai/L であった。

II. 結果及び考察

A. 物質収支

処理放射性物質の回収率は、概ね 95 %-105 %の範囲であった。

B. 所見

chemx の加水分解は、pH 4-pH 9 の全域で認められ、pH が低いほど速やかであった。加水分解速度は、高い温度 (40 °C) ではかなり増加した。pH 4 (25 °C) の試験溶液中においては、総処理放射性物質 (TAR) に対して、0 日の 97%から 30 日の 5%まで急速に減少した。同様に pH 4 (40 °C) の試験溶液中においても、0 日の 98%TAR から 14 日の 0.2%TAR 未満まで減少した。1 次反応による chemx の加水分解の推定半減期 (25 °C) は、pH 4 で 7 日、pH 5 で 48 日、pH 7 で 168 日及び pH 9 で 156 日であった。

表 7.4-1 緩衝液中における chemx の加水分解半減期

温度	25 °C		40 °C		
	pH	半減期(日数)	r ²	半減期(日数)	r ²
	4	7.0	1.000	0.83	0.998
	5	48	0.997	6.0	0.998
	7	168	0.925	16	0.996
	9	156	0.790	15	0.998

表 7.4-2 pH 4 緩衝液中における chemx の加水分解物の推移 (%TAR)

化合物	サンプリング時間							
	0	t1	t2	t3	t4	t5	t6	tn
chem2 環標識 ¹⁴ C-chemx								
Chemx								
desmethyl chemx (代謝物 1)								
xxxxxxx (代謝物 2)								
代謝物 n								
回収率								
chem3 環標識 ¹⁴ C-chemx								
Chemx								
desmethyl chemx (代謝物 1)								
代謝物 3								
回収率								

つの未同定光分解物が検出 (chem2 環標識 ^{14}C -chemx で3つ、chem3 環標識 ^{14}C -chemx で4つ) されたが、いずれの時点においても 10% TAR 未満 (144 時間において最大 8.7% TAR) であった。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質

: chemx

chem2 環標識 : C-3 位を ^{14}C 標識

比放射活性 4.90 GBq/mg (58.5 mCi/mmol)

chem3 環標識 : C-5 位を ^{14}C 標識

比放射活性 2.55 GBq/mg (30.5 mCi/mmol)

構造及び標識位置 : chem2 環標識

chem3 環標識

構造は省略

構造は省略

性状 : 白色粉末

ロット番号 : C-1872.1

放射化学的純度 : chem2 環標識 : $\geq 98.9\%$

chem3 環標識 : $\geq 99.4\%$

CAS 番号 : 16335-17-2

安定性 : 室温で少なくとも 7 日間安定

2. 緩衝液

リン酸二水素カリウム及び水酸化カリウムを用いて、HPLC グレードの水によって pH 7 の 0.1 M 緩衝液を調製した。

B. 試験設計

1. 実験条件

被験物質として 2 種類の標識体を、個別試験において 12.64 mg/L 及び 17.98 mg/L の濃度で用いた。滅菌水溶液は、0.05 M 緩衝液とし、溶解補助剤をアセトニトリル (<1%) とした。

試験溶液の一部 (約 60%) を円筒形光分解セル (両端に波長 290 nm 未満の光をカットするフィルター) に移した。各セル (直径 7.5 cm × 長さ 10.5 cm) は、ガラス製コイルを内蔵しており、コイル内に水を循環させて照射溶液を $25 \pm 1^\circ\text{C}$ に維持した。残りの試験溶液は、遮光対照区として使用し、 25°C に維持した。試料には、キセノンアークランプの人工光を照射 (xx.x W/m^2 , 300 nm-400 nm) した。波長 300 nm-750 nm 間において、オックスフォードにおける正午の太陽光放射スペクトルとキセノンアークランプ放射スペクトルとの比較した結果、よく一致していた。光分解セル及び遮光対照区セルには、 CO_2 及び揮発性化合物のトラップを取付けた。 CO_2 のトラップ溶液として 0.01N 水酸化ナトリウムを、揮発性有機化合物のトラップ溶液としてエチレングリコールを用いた。

試料には、最長 144 時間連続照射して、chemx の光分解半減期は、分解が一次反応によると仮定して算出して、日照 12 時間として換算した。試料 (x mL) は、x 日間隔で採取し、分析まで 4 °C で 2 週間保存した。

2. 分析手順

処理期間中、試料を周期的に採取して、濾過後、LSC による分析を行い、各時点における溶液濃度を測定した。また、HPLC/RAD を用いて単離画分の特徴づけを行った。光分解を受けていない chemx 及び放射性物質の分布が 5 %以上に達した光分解物に対応するピークを定量した。HPLC 分析には X : Y (x %/y %) を移動相として用いた。chemx 及び代謝物 1 の検出限界 (LOD) は、x µg ai/L および x µg ai/L であった。chemx 及び代謝物 1 の定量限界 (LOQ) は、それぞれ x µg ai/L 及び x µg ai/L であった。

II. 結果及び考察

A. 物質収支

総処理放射性物質 (TAR) に対する回収率は、chem2 環標識 ¹⁴C-chemx で 96.8 % (試験溶液) 及び 98.2 % (遮光対照区)、chem3 環標識 ¹⁴C-chemx で 96.5 % (試験溶液) 及び 104.7 % (遮光対照区) であった。

B. 所見

CO₂ の放出は、chem2 環標識で 6.2 %TAR、chem3 環標識で 1.3 %TAR に達し、揮発性有機化合物は、両標識とも 1 %TAR 未満であった。一次反応による chemx の分解半減期を算出した (表 7.5-1)。

表 7.5-1 chemx の光分解半減期

ラベル	1次反応速度定数 (h ⁻¹)	DT ₅₀ (時間)	DT ₅₀ (12時間当量/日)	r ²
chem2環標識 ¹⁴ C-chemx	0.01907	36.3	3.2	0.9969
chem3環標識 ¹⁴ C-chemx	0.02101	33.0	2.8	0.9992

表 7.5-2 同定された chemx 光分解物

光分解物	¹⁴ Cラベル	最大分布 (%)	最大分布の時点 (時間)	mg/kg
代謝物3	chem3環	28.31	144	4.99
xxxx (代謝物9)	chem3環	20.95	144	3.69
N-hydroxy (代謝物12)	chem3環	14.98	48	2.69
zzzz (代謝物11)	chem3環	5.09	96	0.91
xxx (代謝物7)	chem3環	8.96	144	1.58
xxxxyx (代謝物10)	chem2環	15.62	144	1.74
xxxx (代謝物5)	chem2環	14.59	96	1.69
代謝物8	chem2環	28.34	96	3.28

照射中に6つ（標識体ごとに3つ）の光分解物が10% TAR以上生成し、同定した。また、7つの未同定光分解物が検出（chem2 環標識 ¹⁴C-chemx で3つ、chem3 環標識 ¹⁴C-chemx で4つ）されたが、いずれの時点においても10% TAR未満（144時間において最大8.74% TAR）であった。

水中光分解における、推定分解経路を図7.5-1に示す。

図7.5-1 chemxの推定水中光分解経路

※ 本通知においては、経路を省略した。

表7.5-3 各試料採取時間におけるchemxの光分解物の推移(%TAR)

化合物	試料採取時間							
	0	t1	t2	t3	t4	t5	t6	144
chem2 環標識 ¹⁴ C-chemx								
Chemx								
xxxix (代謝物 10)								
xyxx (代謝物 5)								
代謝物 8								
未同定代謝物								
二酸化炭素								
揮発性有機化合物								
回収率								
Chem3 環標識 ¹⁴ C-chemx								
Chemx								
代謝物 3								
xxxx (代謝物 9)								
N-ヒドロキシ (代謝物 12)								
xx (代謝物 7)								
未同定代謝物								
二酸化炭素								
揮発性有機化合物								
回収率								

III. 結論

夏期の正午の太陽光に相当する人工光を照射することによって、chemx はかなりの量が光分解され、DT₅₀は約3日（12時間日照当量）となった。光分解経路は、複雑で13種類に及ぶ光分解生成物が検出され、そのうちの6種類は10% TAR以上であった（表7.5-2）。これらの光分解生成物についての速度論的検討では、さらに分解してその半減期の範囲は22時間-346時間になる可能

性が示された。本試験によって、太陽光暴露条件下の水系において、chemx は、急速に主として光に対して不安定な代謝物に分解することが示された。

7.5.2 緩衝液における水中光分解半減期の東京春換算値

試験成績 7.5/02 「Xxxx X 2006, Aqueous photolysis studies of chemx.」における水中光分解半減期の東京春換算値について

算出方法及び結果

緩衝液における水中光分解試験 (7.5/01) において算出された水中光分解半減期 (DT₅₀) について、以下の算出方法により東京春換算値を算出した。

※ 算出例及び算出結果を記載する。

7.5.3 自然水

※ 緩衝液の水中光分解 (7.5.1) の記載例を参考にして記載する。

7.6 環境中予測濃度算定

7.6.1 水質汚濁性

chemx を含有する製剤について、申請している使用方法では、水田に使用しないため、水質汚濁性試験は実施しなかった。

※ 試験成績を提出する場合は、土壌残留 (7.2) の記載例を参考にして記載する。

7.6.2 実水田田面水中濃度測定

※ 水質汚濁性 (7.6.1) の記載例を参考にして記載する。

7.6.3 模擬ほ場地表流出

※ 水質汚濁性 (7.6.1) の記載例を参考にして記載する。

7.6.4 ドリフト

※ 水質汚濁性 (7.6.1) の記載例を参考にして記載する。

7.6.5 河川における農薬濃度のモニタリング

chemix を含有する製剤は、現に登録を受けていない農薬のため、本試験は適用対象外である。

※ 現に登録を受けている農薬について、試験成績を提出する場合は、水質汚濁性 (7.6.1) の記載例を参考にして記載する。

7.6.6 水域環境中予測濃度

申請している chemx を含有する製剤、80 %水和剤について水域 PEC_{tier1} を算定した。申請している使用方法においては、畑地にのみ使用するため、畑地使用について、表 7.6.6-1 に示すパラメーターを用いて水域 PEC_{tier1} を算定した結果、 7.9×10^{-5} µg/L となった。

表 7.6.6-1 80 %水和剤の水域 PEC_{tier1} 算出に関する使用方法及びパラメーター

剤型	80 %水和剤
適用作物	小麦
農薬使用量	2.5 g/10 a
地上防除／航空防除	地上防除
施用方法	散布
単回の有効成分投下量	20 g/ha
河川ドリフト率	0.1 %
施用方法による農薬流出補正係数	1

※ 申請している製剤のうち水産PECが最大となるものを記載する。

7.6.7 水質汚濁予測濃度

申請している chemx を含有する製剤、80%水和剤について水濁 PEC_{tier1} を算定した。申請している使用方法においては、畑地にのみ使用するため、畑地使用について、表 7.6.7-1 に示すパラメーターを用いて水濁 PEC_{tier1} を算定した結果、 4.4×10^{-4} µg/L となった。

表 7.6.7-1 chemx の水濁 PEC_{tier1} 算出に関する使用方法及びパラメーター

剤型	80 %水和剤
適用作物	小麦
農薬使用量	2.5 g/10 a
地上防除／航空防除	地上防除
施用方法	散布
総使用回数	1 回
単回の有効成分投下量	20 g/ha
河川ドリフト率	0.2 %
施用方法による農薬流出補正係数	1

7.7 環境動態の総合考察

7.7.1 評価対象化合物の提案

7.7.1.1 土壌中

好氣的土壌動態試験における主要代謝物は、desmethyl chemx (代謝物 1) (29% TAR) であった。土壌残留試験において、代謝物の生成量は、最大でも 0.005 mg/kg と微量であり、その後、経時

的に減少した。

このため、土壌中における評価対象化合物は、chemx を提案する。

7.7.1.2 水中

公共用水域における chemx の予測濃度は、chemx の分解を考慮しない第1段階で算定したことから、水中における評価対象化合物は検討しなかった。

7.7.2 総合考察

好氣的土壌動態試験における主要代謝物は、desmethyl chemx (代謝物1) (29% TAR) であった。また、その他の代謝物として、chemx の xxx 結合が開裂による xxxxxxx (代謝物2) (9.0% TAR) 及び xxxx (代謝物10) (5.0% TAR) 並びに代謝物3 (3.4% TAR) が同定された。

土壌残留試験において、chemx は最大値 0.011 mg/kg -0.014 mg/kg を示した、速やかに消失した。代謝物の生成量は、最大でも 0.005 mg/kg と微量であり、その後、経時的に減少した。このため、土壌中における評価対象化合物は、chemx とした。畑地ほ場における chemx の推定半減期 (DT₅₀) は、55日-56日であった。

pH 4、pH 5、pH 7 及び pH 9 における chemx の加水分解半減期 (DT₅₀) は、それぞれ 7日、48日、168日 及び 156日 であった。xxxxxxx (代謝物2) 及び代謝物3 が、主要加水分解物として生成した。

緩衝液 (pH 7) 及び自然水 (pH x.x) における chemx の光分解半減期 (DT₅₀) は、自然太陽光下 (東京春) において、xx日 及び xx日 であった。主要分解物として、緩衝液においては 6種類 (代謝物3、・・・)、自然水においては、x種類 (代謝物n、・・・) が認められた。

公共用水域における chemx の予測濃度として、申請している使用方法に基づき、水域 PEC_{tier1} 及び水濁 PEC_{tier1} を算出した結果、 $7.9 \times 10^{-5} \mu\text{g/L}$ 及び $4.4 \times 10^{-4} \mu\text{g/L}$ となり、想定される登録基準値 (生活環境動植物 xx $\mu\text{g/L}$ 及び水質汚濁 0.63 mg/L) と比較して十分小さく、申請した使用方法に従えば、環境への影響はないと考えられる。

別添 10 環境毒性の概要及び考察の記載例

本記載例は、本通知に基づき、OECD ドシエガイダンスの付録 7 パート 3 の記載例を参考として、環境毒性について記載例を作成したものである。

以下に示す記載例は、推奨する試験成績の概要及び考察の作成方法を示すものである。他の様式を用いる場合、申請者は、独立行政法人農林水産消費安全技術センターに事前に相談することが望ましい。

8. 環境毒性

8.1 陸域の生活環境動植物への影響

8.1.1 鳥類急性経口毒性

試験成績 8.1.1 Xxxx X 2008, chemx technical - the acute oral toxicity of chemx with the northern bobwhite.
XXX-11111

試験ガイドライン

US EPA OPPTS 850.2100 逸脱：なし

試験施設：xxxxx Laboratory GLP：準拠

要約

急性経口投与毒性試験では、絶食させたコリンウズラ 1 群各 2 羽に対して、コーン油に懸濁した chemx を 0、292、486、810、1,350 及び 2,250 mg-ai/kg-b.w. の用量（投与液量 6 mL/kg-b.w.）で単回強制経口投与後、14 日間観察した。

その結果、コリンウズラに対する chemx の LD₅₀ は、720 mg-ai/kg-b.w. であった。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質 : chemx
 性状 : 白色粉末
 ロット番号 : NPD-9209-4523-T
 純度 : 98.9 %
 CAS 番号 : 16335-17-2
 安定性 : 未測定
2. 溶媒 : コーン油
3. 供試生物 : コリンウズラ

種	: <i>Colinus virginianus</i>
投与時齢	: 約 34 週
投与時体重	: 170 g-250 g-b.w. (平均 205 g-b.w.)
入手先	: xxx Laboratory
馴化期間	: 約 17 週
飼料	: 基礎飼料、自由摂取
給水	: 水道水、自由摂取
飼育ケージ	: 側面に通電した金網製 (80×50 cm×25 cm) のおり
環境条件	
温度	: 24 °C -26 °C
湿度	: 相対湿度 15 %-35 %
照明	: 8 時間/日

※ 投与時体重の算術平均値について、試験成績に値が記載されていない場合は、申請者計算値を記載し、その値が申請者計算値である旨を記載する。

B. 試験設計及び試験方法:

1. 試験期間: 2008年2月15日-2月29日

2. 試験方法

絶食させたコリンウズラ 1 群各 2 羽に対して、コーン油に懸濁した chemx を 0、29、486、810、1,350 及び 2,250 mg-ai/kg-b.w. の用量 (投与液量 6 mL/kg-b.w.) で単回強制経口投与した。飼育ケージには、2 羽ずつ収容した。

3. 観察

投与後 14 日間、毒性症状、体重変化及び生死について観察した。死亡及び毒性症状が認められなかったため、剖検は実施しなかった。飼料効率について、0 日-3 日、4 日-7 日及び 8 日-14 日に測定した。

II. 結果及び考察

投与に関連する死亡及び毒性症状は認められなかった。各投与群の体重変化は、対照群との違いはなかった。投与に関連する飼料効率への影響は認められなかった。

III. 結論

コリンウズラに対する chemx の LD₅₀ は、720 mg-ai/kg-b.w. であった。

8.1.2 種子残留濃度 (水稻を除く)

試験結果を鳥類予測暴露量算定に使用しないため、試験は実施しなかった。

8.1.3 種子残留濃度（水稻）

試験結果を鳥類予測暴露量算定に使用しないため、試験は実施しなかった。

8.1.4 鳥類予測暴露量

申請している chemx を含有する製剤について鳥類予測暴露量を算定した。申請している使用方法において、表 8.1.4 に示すパラメーターを用いて鳥類予測暴露量を算定した結果、 $xx \text{ mg-ai/day} \cdot \text{kg-b.w.}$ (xx 単一食シナリオ、 x 次評価) となった。

表 8.1.4 : chemx の鳥類予測暴露量算定に関する使用方法及びパラメーター

一次評価			
暴露シナリオ	水稻単一食	果実単一食	...
剤型	10%水和剤	10%水和剤	...
適用作物	水稻	りんご	...
摂餌量又は飲水量(g-diet/day 又は mL-diet/day)	4.4	15	...
暴露された餌等の割合	10%	5%	...
単位散布量(kg-ai/ha 又は kg-ai/kg-種子)	x	x	...
RUD((mg-ai/kg-diet)/(kg-ai/ha) 又は(mg-ai/kg-diet)/(mg-ai/kg-種子))	7.33	1.63	...
複数回散布係数	x	x	...
残留農薬濃度(mg-ai/kg-diet 又は mg-ai/L-diet)	x	x	...
予測暴露量(mg-ai/day \cdot kg-b.w.)	xx	xx	...

※ 申請している使用方法のうち暴露シナリオごとに予測暴露量が最大となるものを記載する。

8.1.5 陸域の生活環境動植物への影響に関する要約

生物種	1 群当りの 供試数	供試鳥の投与時 体重 (平均)	投与方法	投与量	結果	観察された 影響等
コリン ウズラ	2	170-250 g-b.w. (205 g-b.w.)	強制経口	0、292、486、810、 1,350、2,250 mg ai/kg-b.w.	LD ₅₀ : 720 mg-ai/kg-b.w.	なし

※ 投与時体重の算術平均値について、試験成績に値が記載されていない場合は、申請者計算値を記載し、その値が申請者計算値である旨を記載する。

8.1.6 陸域の生活環境動植物における考察

陸域の生活環境動植物への影響試験においては、鳥類について、コリンウズラに対する強制経口 LD₅₀ は 720 mg-ai/kg-b.w. であり、供試鳥から仮想指標種への体重補正及び不確実係数を考慮した LD_{50Adj.} は $xx \text{ mg-ai/kg-b.w.}$ であった。また、鳥類予測暴露量の算定結果は $xx \text{ mg-ai/day} \cdot \text{kg-b.w.}$ であったことから、申請している使用方法においては、chemx の鳥類への影響はないと考えられる。

8.2 水域の生活環境動植物への影響

8.2.1 魚類

8.2.1.1 魚類急性毒性

試験成績 8.2.1.1 Xxxx X 2006, chemx 農薬原体のコイを用いた急性毒性試験
XXX-0011

試験ガイドライン

OECD 203 逸脱：なし

試験施設：〇〇（株）〇〇研究所 GLP：準拠

要約

コイを用いた急性毒性試験では、設定濃度 100 mg/L の限度試験を実施した。試験期間中の平均実測濃度は、xx mg/L であった。供試生物に死亡及び異常は観察されず、平均実測濃度に基づく 96 時間 LC₅₀ は、>xx mg/L であった。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質 : chemx
性状 : 白色粉末
ロット番号 : NPD-9209-4523-T
純度 : 98.9 %
CAS 番号 : 16335-17-2
安定性 : 試験系において安定であった
2. 対照区 : 蒸留水
助剤対照区 : 助剤は、使用しなかった
3. 供試生物 : コイ
種 : *Cyprinus carpio*
全長 : 4.5 cm (4.2 cm-5.8 cm)
体重 : 1.10 g (0.85 g-1.20 g)
入手先 : 〇〇研究所
馴化期間 : 17 日間
試験容器 : ガラス製水層 (L30 cm×W30 cm×H30 cm)、試験溶液 20 L (水深 22.5 cm)
環境条件
収容密度 : 10 尾/試験容器
水温 : 21.9 °C -22.1 °C
照明 : 明 16 時間/暗 8 時間 (xxx-yyy lx)

給餌 : 試験前 24 時間から給餌を止めた
溶存酸素濃度 : 6.6 mg/L -8.2 mg/L (飽和濃度の 77 %-96 %) (曝気なし)
pH : 7.7-7.8

B. 試験設計及び試験方法:

1. 試験期間 : 2006 年 2 月 15 日-2 月 19 日

2. 暴露

止水式の暴露条件において、1 群当り 10 尾に対して、蒸留水 (対照区) 及び設定濃度 100 mg/L の chemx (試験区) に 96 時間暴露した。

3. 観察及び測定

生死及び一般状態は、試験開始時及び 24 時間ごとに観察した。被験物質濃度は、試験開始時、48 時間後及び試験終了時に測定した。水温、溶存酸素濃度及び pH は、試験開始時及び 24 時間ごとに測定した。

II. 結果及び考察

試験期間中の平均実測濃度は、xx mg/L であり、設定濃度の xx %であった。供試生物に死亡及び異常は観察されなかった。硫酸銅 (II) を用いた試験における 96 時間 LC₅₀ は、xx mg/L (実施時期 : 2005 年 12 月、背景データ : xx ± x mg/L (n=xx)) であった。

III. 結論

コイに対する chemx の平均実測濃度に基づく 96 時間 LC₅₀ は、>xx mg/L であった。

8.2.1.2 生物濃縮性

試験成績 8.2.1.2 Xxxx X 2006, chemx 農薬原体の生物濃縮性試験
XXX-0020

試験ガイドライン

OECD305 逸脱 : なし

試験施設 : ○○ (株) ○○研究所 GLP : 準拠

要約

コイを用いた生物濃縮性試験では、設定濃度 10µg/L 及び 100 µg/L として、流水式により試験を実施した。試験期間中の平均実測濃度は、9.7µg/L 及び 94.5 µg/L であった。低用量群の魚体中濃度は、定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であった。高用量群では、暴露 3 日までに定常状態に達し、定常状態における平均濃度は、0.08 mg/kg であった。魚体中からの排泄は、速やかであり、1 日以内に 0.01 mg/kg 未満となった。定常状態における生物濃縮係数 (BCF_{ss}) は、0.8 であった。

I. 材料及び方法

A. 材料

※ 魚類急性毒性 (8.2.1.1) の記載例を参考にして記載する。標識化合物を使用する場合は、別添 9 (環境動態の概要及び考察の記載例) も参考として記載する。

B. 試験設計及び試験方法:

1. 試験期間：2006年2月9日-2月19日

2. 暴露

流水式の暴露条件において、1群当り50尾に対して、蒸留水 (対照区)、10 µg/L及び100 µg/Lのchemx (試験区) に7日間暴露した。高用量群では、暴露後3日間の排泄期間を設定した。

3. 観察及び測定

生死及び一般状態は、毎日観察した。魚体中の被験物質濃度は、暴露開始後1日、2日、3日、5日及び7日、排泄1日及び3日に測定した。測定には、1回4尾を用いた。水中濃度の測定は、暴露前1日、暴露開始後0日、1日、2日、3日、5日及び7日、排泄期間開始後1日及び3日に測定した。水温、溶存酸素濃度及びpHは、暴露開始時及び暴露終了時に測定した。

II. 結果及び考察

A. 観察

いずれの暴露群においても、試験期間中に死亡及び異常は求められなかった。

B. 暴露期間

低用量群及び高用量群の試験期間中の水中平均実測濃度は、9.7 µg/L及び94.5 µg/Lであった。低用量群の魚体中濃度は、定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であった。高用量群では、暴露3日までに定常状態に達し、定常状態 (3日-7日) における平均濃度は、0.08 mg/kgであった。定常状態における生物濃縮係数 (BCFss) は、低用量群において1未満、高用量群において0.8であった。

C. 排泄期間

魚体中からの排泄は、速やかであり、1日以内に0.01 mg/kg未満となった。

III. 結論

chemxの定常状態における生物濃縮係数 (BCFss) は、0.8であった。

8.2.2 甲殻類等

8.2.2.1 ミジンコ類急性遊泳阻害

試験成績 8.2.2.1 Xxxx X 2006, chemx 農薬原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験
XXX-0021

試験ガイドライン

OECD 202 逸脱：なし

試験施設：〇〇（株）〇〇研究所 GLP：準拠

要約

オオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験では、設定濃度 0、5.0、10、20、40 及び 80 mg/L により暴露を実施した。試験期間中の平均実測濃度は、4.0、8.2、16、32 及び xx mg/L であった。オオミジンコの平均実測濃度に基づく 48 時間 EC₅₀ は、xx mg/L (95 %信頼限界 xx mg/L -xx mg/L) であった。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質 : chemx
 性状 : 白色粉末
 ロット番号 : NPD-9209-4523-T
 純度 : 98.9 %
 CAS 番号 : 16335-17-2
 安定性 : 試験系において安定であった

2. 対照区 : 蒸留水 (Elendt M4 飼育水)
 助剤対照区 : 助剤は、使用しなかった

3. 供試生物 : オオミジンコ
 種 : *Daphnia magna*
 暴露時齢 : 24 時間未満
 入手先 : 試験施設による継代飼育
 試験容器 : 100 mL ガラス製ビーカー、試験溶液 50 mL (水深 4.0 cm)
 環境条件
 収容密度 : 5 頭/試験容器 4 反復
 水温 : 20.0 °C -20.5 °C
 照明 : 明 16 時間/暗 8 時間 (xxx-yyy lx)
 給餌 : 試験中の給餌なし
 溶存酸素濃度 : 8.2 mg/L -8.5 mg/L (曝気なし)
 pH : 7.5-7.6

B. 試験設計及び試験方法:

1. 試験期間：2006年3月28日-3月30日

2. 暴露

半止水式暴露条件（24時間後に試験溶液を交換）において、1群当たり20頭（各5頭4反復）に対して、設定濃度0、5.0、10、20、40及びxx mg/Lのchemxに48時間暴露した。

3. 観察及び測定

24時間ごとに遊泳阻害及び一般状態を観察した。被験物質濃度は、試験開始時、試験溶液交換前後及び試験終了時に測定した。水温、溶存酸素濃度及びpHも同様に測定した。

4. 統計処理

対照区と試験区との比較には、Fisher検定を用いた。EC₅₀は、プロビット法を用いた解析により求めた。

II. 結果及び考察

試験期間中の平均実測濃度は、4.0、8.2、16、32及びxx mg/Lであり、設定濃度の80%-xx%であった。観察された遊泳阻害の結果を表8.2.2.1-1に示した。遊泳阻害以外の異常な症状及び行動は、認められなかった。重クロム酸カリウムを用いた試験における48時間EC₅₀は、xx mg/L（実施時期：2006年2月、背景データ：xx±x mg/L（n=xx））であった。

表 8.2.2.1-1 chemx 暴露において観察された遊泳阻害

Chemx 平均実測濃度 (mg/L)	遊泳阻害頭数／試験頭数							
	24時間				48時間			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
0.0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
4.0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
8.2	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
16 ^a	2/5	1/5	2/5	1/5	3/5	2/5	3/5	3/5
32 ^a	3/5	3/5	3/5	4/5	5/5	4/5	3/5	4/5
xx ^a	5/5	4/5	3/5	5/5	5/5	5/5	4/5	5/5

I-IV：4反復で実施した各試験容器、^a：対照区（0.0 mg/L）と有意差あり（ $p \leq 0.05$ ）

III. 結論

オオミジンコの平均実測濃度に基づく48時間EC₅₀は、xx mg/L（95%信頼限界 xx mg/L-xx mg/L）であった。

8.2.3 藻類等

8.2.3.1 藻類・シアノバクテリア生長阻害

試験成績 8.2.3.1 Xxxx X 2006, chemx 農薬原体の藻類生長阻害試験
XXX-0031

試験ガイドライン

OECD 201 逸脱：なし

試験施設：〇〇（株）〇〇研究所 GLP：準拠

要約

藻類・シアノバクテリア生長阻害試験では、淡水緑藻（*Raphidocelis subcapitata*）を用いて、設定濃度 0、2.5、5.0、10、20、40 及び 80 µg/L により 72 時間暴露した。試験期間中の平均実測濃度は、1.6、3.3、6.8、12、25 及び xx µg/L であった。平均実測濃度に基づき算出した速度法による半数生長阻害濃度（ErC₅₀(0-72 h)）及び無影響濃度（NOECr）は、それぞれ xx µg/L（95%信頼限界 xx µg/L -xx µg/L）及び 6.8 µg/L であった。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質 : chemx
性状 : 白色粉末
ロット番号 : NPD-9209-4523-T
純度 : 98.9 %
CAS 番号 : 16335-17-2
安定性 : 試験系において安定ではなかった
2. 対照区 : 淡水緑藻培地（OECD 培地）
助剤対照区 : 助剤は、使用しなかった
3. 供試生物 : 淡水緑藻
種 : *Raphidocelis subcapitata*（ATCC 22662 株）
初期濃度 : 1×10^4 cells/mL
入手先 : 試験施設による継代培養
試験容器 : 250 mL 三角フラスコ、試験溶液 100 mL、シリコン栓
環境条件
温度 : 22.5 °C -23.5 °C

照明 : 連続照射（xxx lx -xxx lx）
pH : 7.5-7.9
培養方法 : 振とう培養（100 rpm）

B. 試験設計及び試験方法:

1. 試験期間：2006年7月2日-7月10日

2. 暴露

1 濃度区 3 反復（対照区 6 反復）で、設定濃度 0、2.5、5.0、10、20、40 及び 80 µg/L の chemx に 72 時間振とう培養した。

3. 観察及び測定

細胞濃度は、24 時間ごとに血球計数盤及び顕微鏡を用いて測定した。細胞形状は顕微鏡を用いて観察した。被験物質濃度は、試験開始時及び終了時に測定した。照度、温度及び pH は、毎日測定した。

4. 統計処理

対照区と試験区との比較には、Dunnett 検定を用いた。EC₅₀ は、プロビット法を用いた解析により求めた。

II. 結果及び考察

試験期間中の平均実測濃度は、1.6、3.3、6.8、12、25 及び xx µg/L であり、設定濃度の 60%-xx% であった。対照区の 72 時間後の細胞濃度は、試験開始時の 24 倍、各繰返しごとの各日の生長速度の変動係数は、12.5%、各繰返しごとの 0 時間から 72 時間の平均生長速度の変動係数は、3.0% であった。72 時間暴露による生長阻害率を表 8.2.3.1-1 に示した。細胞の形態学的な異常は認められなかった。

重クロム酸カリウムを用いた試験における 48 時間 EC₅₀ は、xx mg/L（実施時期：2006 年 6 月、背景データ：xx±x mg/L (n=xx)）であった。

表 8.2.3.1-1 72 時間暴露による生長阻害率（対照区に対する%）

Chemx 平均実測濃度 (µg/L)	細胞濃度	生長速度
0	—	—
1.6	8	3
3.3	5	2
6.8	10	3
12	40 ^a	10 ^a
25	xx ^a	xx ^a
xx	xx ^a	xx ^a

^a：対照区（0.0 mg/L）と有意差あり（p≤0.05）

III. 結論

淡水緑藻（*Raphidocelis subcapitata*）に対する chemx の平均実測濃度に基づき算出した速度法による半数生長阻害濃度及び無影響濃度は、以下の通りであった。

ErC₅₀ (0-72h) = xx µg/L (95%信頼限界 xx µg/L-xx µg/L)

NOECr = 6.8 µg/L

8.2.4 水域の生活環境動植物への影響に関する要約

試験名	生物種	暴露方法	水温 (°C)	暴露時間 (hr)	結果
魚類急性毒性	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	止水	21.9-22.1	96	LC ₅₀ : >xx mg ai/L
ミジンコ類急性遊泳阻害	オオミジンコ <i>Daphnia magna</i>	半止水	20.0-20.5	48	EC ₅₀ : xx mg ai/L
藻類・シアノバクテリア生長阻害	淡水緑藻 <i>Raphidocelis subcapitata</i>	振とう培養	22.5-23.5	72	ErC ₅₀ (0-72h) : xx µg ai/L

8.2.5 水域の生活環境動植物における考察

水域の生活環境動植物への影響試験においては、魚類、甲殻類等及び藻類等の各生物種の LC₅₀、EC₅₀ は、以下のとおりであった。

魚類 (コイ急性毒性)	96h LC ₅₀	>xx,000 µg/L
甲殻類等 (オオミジンコ急性遊泳阻害)	48h LC ₅₀	xx,000 µg/L
藻類等 (<i>Raphidocelis subcapitata</i> 生長阻害)	72h ErC ₅₀	xx µg/L

これらに不確実係数を考慮した急性影響濃度は、以下のとおりであった。

魚類急性影響濃度	AECf = LC ₅₀ /10	>x,x00 µg/L
甲殻類等急性影響濃度	AECd = EC ₅₀ /10	x,x00 µg/L
藻類等急性影響濃度	AECa = ErC ₅₀ /10	xx µg/L

申請している使用方法に基づき算定した水域環境中予測濃度 (x 日間非水田 PECtier1) は、7.9 × 10⁻⁵ µg/L であり、chemx の水域の生活環境動植物への影響はないと考えられる。

8.3 節足動物への影響

8.3.1 ミツバチ

8.3.1.1 成虫単回接触毒性

試験成績 8.3.1.1 Xxxx X 2005, chemx 農薬原体のミツバチ接触毒性試験
XXX-0051

試験ガイドライン

OECD 214 逸脱：なし

試験施設：〇〇 (株) 〇〇研究所 GLP：準拠

要約

ミツバチ接触毒性試験では、設定濃度 100 µg/頭の限度試験を実施した。供試生物に死亡及び異常は観察されず、LD₅₀ は、>100 µg/頭であった。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質 : chemx
性状 : 白色粉末
ロット番号 : NPD-9209-4523-T
純度 : 98.9 %
CAS 番号 : 16335-17-2
安定性 : 未測定

2. 対照区
溶媒対照 : 蒸留水
陽性対照 : ジメトエート水溶液

3. 供試生物 : セイヨウミツバチ
種 : *Apis mellifera*
入手先 : ○○
投与時齢 : 成虫 (働き蜂)
飼料 : 50 % ショ糖液
試験容器 : ステンレス製ケージ (L10 cm×W8.5 cm×H5.5 cm)
環境条件
温度 : 23.0 °C-25.0 °C
湿度 : 相対湿度 38 %-70 %
照明 : 暗所

B. 試験設計及び試験方法:

1. 試験期間 : 2005 年 2 月 14 日-2 月 16 日

2. 暴露
1 試験区 10 頭 3 反復 (1 用量 30 頭) として、蒸留水 (溶媒対照)、限界用量 (100 µg/頭) の chemx (試験区) 及び 3 用量のジメトエート (陽性対照) を処理した。

3. 観察及び測定
生死及び一般状態は、処理後 4 時間、24 時間及び 48 時間に観察した。

II. 結果及び考察

供試生物に死亡及び異常は観察されなかった。陽性対照のジメトエート処理の結果は、妥当な範囲であった。

III. 結論

ミツバチに対する chemx の 48 時間 LD₅₀ は、>100 µg/頭であった。

8.3.1.2 成虫単回経口毒性

※ ミツバチ成虫単回接触毒性 (8.3.1.1) の記載例を参考にして作成する。

8.3.1.3 成虫反復経口毒性

※ ミツバチ成虫単回接触毒性 (8.3.1.1) の記載例を参考にして作成する。

8.3.1.4 幼虫経口毒性

※ ミツバチ成虫単回接触毒性 (8.3.1.1) の記載例を参考にして作成する。

8.3.1.5 蜂群への影響 * 製剤で実施

※ ミツバチ成虫単回接触毒性 (8.3.1.1) の記載例を参考にして作成する。

8.3.1.6 花粉・花蜜残留 * 製剤で実施

※ 作物残留 (6.4) の記載例を参考にして作成する。

8.3.2 ミツバチへの影響に関する要約

試験名	生物種	供試虫数	供試薬剤	投与量	結果
成虫 単回接触毒性	セイヨウミツバチ (成虫) <i>Apis mellifera</i>	1 区 10 頭 3 反復	農薬原体 (98.9%)	100 µg/頭	LD ₅₀ (48h) : >100 µg/頭
成虫 単回経口毒性	セイヨウミツバチ (成虫) <i>Apis mellifera</i>	1 区 10 頭 3 反復	農薬原体 (98.9%)	100 µg/頭	LD ₅₀ (48h) : >100 µg/頭
成虫 反復経口毒性	セイヨウミツバチ (成虫) <i>Apis mellifera</i>	1 区 10 頭 5 反復	農薬原体 (98.9%)	100 µg/頭	LDD ₅₀ (10d) : >100 µg/頭
幼虫 経口毒性	セイヨウミツバチ (幼虫) <i>Apis mellifera</i>	1 区 12 頭 3 反復	農薬原体 (98.9%)	100 µg/頭	LD ₅₀ (72h) : >100 µg/頭

別添 11 非公表情報の概要及び考察の記載例

I. 製剤の非公表情報の記載例

○○顆粒水和剤の非公表情報一覧

項目番号	項目名	非公表とする理由
1.4	組成（詳細情報）	
1.5	製造方法（詳細情報）	
6.1	急性経口毒性	補助成分名及びその含有量が記載されているため。
6.2	急性経皮毒性	補助成分名及びその含有量が記載されているため。
6.3	急性吸入毒性	補助成分名及びその含有量が記載されているため。
6.4	皮膚刺激性	補助成分名及びその含有量が記載されているため。
6.5	眼刺激性	補助成分名及びその含有量が記載されているため。
6.6	皮膚感作性	補助成分名及びその含有量が記載されているため。
6.8	経皮吸収	補助成分名及びその含有量が記載されているため。
6.9	圃場における農薬使用者暴露	補助成分名及びその含有量が記載されているため。

1. 基本情報

1.4 組成

区分	種類	名称	含有濃度(%)*
有効成分	農薬原体	chemx	
補助成分 (その他の成分)			
合計			100.0

*：仕込み時と最終製品における含有濃度（%）に相違がある場合、含有濃度（%）は、仕込み時と最終製品の欄を設けて、それぞれ記載する。

1.5 製造方法

※ 製造工程をフローシート様式により、混合、粉碎、造粒、乾燥等の各処理について農薬原体及び各補助成分の投入ポイントが分かるように記載する。

6. 毒性

6.1 急性経口毒性

※試験に用いた被験物質の組成を記載すること。

被験物質として使用された製剤の組成は以下のとおりである。

試験名（報告年）、試験施設名：

被験物質名：○○ Lot.

区分	種類	名称	含有濃度(%)
有効成分	農薬原体	chemx	
補助成分 (その他の成分)			
合計			100.0

※ GHS 加算式による分類結果の資料を提出する場合について、別添7 では chemx の急性経口毒性試験の結果は>2000mg/kg 体重であるが、>300、≤2000mg/kg 体重と仮定した場合の記載例を以下に示す。

○○顆粒水和剤の各成分の急性経口毒性データをもとに GHS の加算式により分類した結果を表 6.1 に示す。

表 6.1 ○○顆粒水和剤の各成分データによる加算式による急性経口毒性 GHS 区分

成分名	含有濃度(%)	急性経口毒性	区分 (ATE変換値)	○○顆粒水和剤のGHS区分
有効成分 chemx	80.0	LD50 >300、≤2000mg/kg 体重 GLP	区分4 (500)	GHS 3.1.3.6の加算式を適用する： $ATE_{mix} = \frac{100}{\sum_n \frac{C_i}{ATE_i}}$ $= 100 \div (80.0/500 + 15.0/2500)$ $= 602$ ○○顆粒水和剤は区分4 (>300、≤2000mg/kgbw)と判定する。
補助成分1 xxxx	15.0	LD 50 >2000 mg/kg体重 投与後1日間、変色 便、粘液便及び軟便 を観察 GLP	区分外 (2500)	
補助成分2 xxxx	3.5	LD 50 >2000 mg/kg体重 毒性徴候なし 非GLP	区分外 (∞：計算に 入れない)	
補助成分3 xxxx	0.6	データなし*	-	
補助成分4 xxxx	0.9	データなし*	-	
合計	100			

○○顆粒水和剤の各成分のうち、補助成分 3 及び補助成分 4 は急性経口毒性データがなかったが、含有濃度がいずれも 1.0%未満であるため、農薬の急性経口毒性を評価するうえで特に問題ないと判断した。補助成分 3 及び補助成分 4 を除くその他の成分の毒性データをもとに加算式を適用して推定した半数致死量 (LD₅₀) は、602 mgkg/体重であった。区分 4 の判定基準>300、≤2000 mg/kg 体重を満たすことから、○○顆粒水和剤の急性経口毒性 GHS 区分は「区分 4 飲み込むと有害」に分類されると判断した。

6.2 急性経皮毒性

※ 試験に用いた被験物質の組成を記載すること。6.1 急性経口毒性を参照。

※ GHS 加算式による分類結果の資料を提出する場合は、6.1 急性経口毒性を参考として記載する。

6.3 急性吸入毒性

※ 試験に用いた被験物質の組成を記載すること。6.1 急性経口毒性を参照。

※ GHS 加算式による分類結果の資料を提出する場合は、6.1 急性経口毒性を参考として記載する。

6.4 皮膚刺激性

※ 試験に用いた被験物質の組成を記載すること。6.1 急性経口毒性を参照。

※ GHS 加算方式による分類結果の資料を提出する場合について、別添7 では chemx の皮膚刺激性試験の記載例がないが、試験が実施されていると仮定した場合の記載例を以下に示す。

〇〇顆粒水和剤の各成分の皮膚刺激性データをもとに GHS の加算方式により分類した結果を表 6.4 に示す。

表 6.4 〇〇顆粒水和剤の各成分データによる加算方式による皮膚刺激性 GHS 区分

成分名	含有濃度 (%)	皮膚刺激性	区分	〇〇顆粒水和剤のGHS区分
有効成分 chemx	80.0	試験動物3匹のパッチ除去後24、48及び72時間における平均スコア：紅斑/痂皮 (0,x,0)、浮腫 (0,0,x) GLP	区分外	GHS 3.2.3.3の加算方式(表3.2.3)を適用する： 農薬が区分1か否かの判定： 皮膚区分1の成分の合計が $\geq 5\%$ 〇〇顆粒水和剤は区分1であると判定されない。 農薬が区分2か否かの判定： 皮膚区分1の成分の合計が $< 5\%$ 、 $\geq 1\%$ 又は皮膚区分2の成分の合計が $\geq 10\%$ 〇〇顆粒水和剤は区分2であると判定されない。 〇〇顆粒水和剤は区分外であると判定する。
補助成分 1 xxxx	15.0	試験動物3匹のパッチ除去後24、48及び72時間における平均スコア：紅斑/痂皮 (0,0,0)、浮腫 (0,0,0) 非GLP	区分外	
補助成分 2 xxxx	3.5	試験動物3匹中2匹の動物で、14日後まで炎症が残った（脱毛（限定領域内）、過角化症、過形成、落屑）。 非GLP	区分2	
補助成分 3 xxxx	0.6	データなし	ニ	
補助成分 4 xxxx	0.9	データなし	ニ	
合計	100			

〇〇顆粒水和剤は、成分に腐食性物質及び界面活性剤を含んでいないため、通常の加成方式 (GHS3.2.3.3 表 3.2.3) を適用できると判断した。

(通常の加成方式の適用の適否について述べる。腐食性物質を含有しており界面活性剤を含有している場合や pH ≤ 2 又は ≥ 11 の成分を含有している場合は、通常の加成方式 (GHS3.2.3.3 表 3.2.3) ではなく加成方式を適用できない場合の分類法 (GHS3.2.3.3 表 3.2.4) で評価すること。)

有効成分 chemx 及び補助成分 1 は、区分外であるため無視できる。補助成分 3 及び補助成分 4 は皮膚刺激性データがなかったが、含有濃度が 1.0%未満であるため、農薬の皮膚刺激性を評価するうえで特に問題ないと判断した。補助成分 2 は区分 2 に分類されることからこれに加成方式を適用した。混合物の区分 2 の判定基準 (区分 1 の成分の合計が < 5、≥ 1% 又は区分 2 の成分の合計が ≥ 10%) を満たさないことから、〇〇顆粒水和剤の皮膚刺激性 GHS 区分は「区分外」に分類されると判断した。

6.5 眼刺激性

※ 試験に用いた被験物質の組成を記載すること。6.1 急性経口毒性を参照。

※ GHS 加成方式による分類結果の資料を提出する場合について、別添 7 では chemx の眼刺激性試験の記載例がないが、試験が実施されていると仮定した場合の記載例を以下に示す。

〇〇顆粒水和剤の各成分の眼刺激性データをもとに GHS の加成方式により分類した結果を表 6.5 に示す。

表 6.5 〇〇顆粒水和剤の各成分データによる加成方式による眼刺激性 GHS 区分

成分名	含有濃度 (%)	眼刺激性	区分	〇〇顆粒水和剤のGHS区分
有効成分 chemx	80.0	1 匹の試験動物に21日間の観察期間中に完全には回復しない作用 (角膜白濁) が見られた。 GLP	区分外	GHS 3.3.3.3の加成方式(表3.3.3)を適用する： 農薬が区分1か否かの判定： 皮膚区分1及び眼区分1の成分の合計が ≥ 3% 〇〇顆粒水和剤は区分1であると判定されない。 農薬が区分2か否かの判定： 皮膚区分1及び眼区分1の成分の合計が < 3、≥ 1% 又は眼区分2の成分の合計が ≥ 10% 〇〇顆粒水和剤は区分2であると判定されない。 〇〇顆粒水和剤は区分外であると判定する。
補助成分1 xxxx	15.0	試験動物3匹とも、被験物質滴下後24、48 時間まで結膜発赤が認められたが、平均スコアはいずれも < 2 であり、かつ72時間目には消失した。 非GLP	区分外	
補助成分2 xxxx	3.5	試験動物3匹中2匹で、被験物質滴下後24、48及び72 時間における平均スコアが角膜混濁 > 1 であり、いずれも7日目には消失した。 非GLP	区分2	
補助成分3 xxxx	0.6	データなし	=	
補助成分4 xxxx	0.9	データなし	=	
合計	100			

〇〇顆粒水和剤は、成分に腐食性物質及び界面活性剤を含んでいないため、通常の加方式 (GHS3.3.3.3 表 3.3.3) を適用できると判断した。

(通常の加方式の適用の適否について述べる。腐食性物質を含有しており界面活性剤を含有している場合や pH ≤ 2 又は ≥ 11 の成分を含有している場合は、通常の加方式 (GHS3.3.3.3 表 3.3.3) ではなく加方式を適用できない場合の分類法 (GHS3.3.3.3 表 3.3.4) で評価すること。)

有効成分 chemx 及び補助成分 1 は、区分外であるため無視できる。補助成分 3 及び補助成分 4 は眼刺激性データがなかったが、含有濃度が 1.0%未満であるため、農薬の眼刺激性を評価するうえで特に問題ないと判断した。補助成分 2 は区分 2 に分類されることからこれに加方式を適用した。混合物の眼区分 2 の判定基準 (眼区分 1 の成分の合計が < 3、≥ 1%又は眼区分 2 の成分の合計が ≥ 10%) を満たさないことから、〇〇顆粒水和剤の眼刺激性 GHS 区分は「区分外」に分類されると判断した。

6.6 皮膚感作性

※ 試験に用いた被験物質の組成を記載すること。6.1 急性経口毒性を参照。

※ GHS 加方式による分類結果の資料を提出する場合について記載例を以下に示す。

〇〇顆粒水和剤の各成分の皮膚感作性データをもとに GHS の加方式により分類した結果を表 6.6 に示す。

表 6.6 〇〇顆粒水和剤の各成分データによる加方式による皮膚感作性 GHS 区分

成分名	含有濃度(%)	毒性データ	区分	〇〇顆粒水和剤のGHS区分
有効成分 chemx	80.0	maximization法 感作、惹起いずれの処置に対しても皮膚反応は認められなかった。 GLP	区分外	〇〇顆粒水和剤は区分外と判定する。 GHS 3.4.3.3の加方式(表3.4.5)を適用する： 農薬が区分1か否かの判定基準： 区分1の一成分が ≥ 1.0% いずれの成分も区分外
補助成分1 xxxx	15.0	LLNA:DA法 SI = 1.2 非GLP	区分外	
補助成分2 xxxx	3.5	LLNA:BrdU-ELISA法 SI = 1.4 非GLP	区分外	
補助成分3 xxxx	0.6	データなし	-	
補助成分4 xxxx	0.9	データなし	-	
合計	100			

〇〇顆粒水和剤の各成分のうち、補助成分 3 及び補助成分 4 は皮膚感作性データがなかったが、含有濃度がいずれも 1.0%未満であるため、農薬の皮膚感作性を評価するうえで特に問題ないと判断した。補助成分 3 及び補助成分 4 を除くその他の成分は、皮膚感作性データをもとにいずれも「区分外」と判定した。混合物の皮膚感作性 GHS 区分 1 の判定基準 (皮膚感作性区分 1 の一成分が ≥ 1.0%) を満たさないことから、〇〇顆粒水和剤の皮膚感作性 GHS 区分は「区分外」に分類されると判断した。

6.8 経皮吸収

※ 試験に用いた被験物質の組成を記載すること。6.1 急性経口毒性を参照。

6.9 圃場における農薬使用者暴露

※ 試験に用いた被験物質の組成を記載すること。6.1 急性経口毒性を参照。

別紙：その他、試験成績の概要及び考察における非公表とする必要がある事項

事項名	非公表とする理由

II. 有効成分の非公表情報の記載例

有効成分 chemx の非公表情報一覧

項目番号	項目名	非公表とする理由
1.2	製造者	
1.8	農薬原体の製造方法	
.		
.		
.		

1. 基本情報

1.2 製造者

〇〇〇株式会社

(製造場)

〇〇〇株式会社〇〇工場

1.8 農薬原体の製造方法

※ 原料から有効成分までの合成工程及び精製工程をフローシート様式により、工程ごとに以下の情報を記載する。

- ・ 製造方法 (バッチ製造、連続製造等)
- ・ 各工程で用いる化学反応 (化学式を用いる。)
- ・ 各工程で用いる反応物、溶媒及び触媒並びにそれらの投入順
- ・ 生成物の組成に影響を及ぼすと考えられる各工程で用いる設備及び操作
- ・ 各工程で用いる反応条件 (温度、圧力、pH、湿度等) 及び管理幅

※ 農薬原体の製造方法ごとに、農薬原体中に含有されると考えられる不純物について、それらが含有されると考えられる要因を次の項目ごとに分類した結果を記載する。

- ・ 農薬原体の製造に用いる原料
- ・ 農薬原体の製造に用いる原料中の不純物
- ・ 農薬原体の製造時の中間体
- ・ 農薬原体の製造時の副生成物
- ・ 農薬原体の製造後の有効成分、中間体等の分解物
- ・ 農薬原体の製造に用い溶媒、触媒等

1.10 異性体、添加物及び不純物の含有濃度

名称		分子式	構造式	分子量	含有濃度
一般名	化学名*				
〇〇					〇〇 g/kg 以下
〇〇〇					〇〇 g/kg 以下

* : IUPAC 命名法に準拠した化学名を記載すること。

※ 考慮すべき毒性を有する不純物がある場合は、当該不純物が分かる様に記載し、当該不純物が考慮すべき毒性を有すると判断した根拠を脚注に記載する。

1.11 農薬原体の組成分析

〇〇〇株式会社〇〇工場

区分	成分名	含有濃度(g/kg)					平均値	SD
		Lot.123						
有効成分	chemix							
不純物	〇〇							
	〇〇〇							

※ 有効成分、添加物及び不純物の農薬原体中の含有濃度の根拠として、本組成分析における各成分の平均値+3SD 又は平均値-3SD を用いていない場合は、含有濃度の根拠とした試験成績及び設定方法に関する情報も記載する。

1.12 農薬原体中のダイオキシン類分析

〇〇〇株式会社〇〇工場

分析対象		定量限界	含有濃度(g/kg)	
			Lot.123	
PCDDs	2,3,7,8-TeCDD			

1.13 毒性試験に用いた農薬原体の組成

区分	成分名	含有濃度(g/kg)		
		Lot.0401	Lot.0503	Lot.0604
有効成分	chemix			
不純物	〇〇			
	〇〇〇			

※ 農薬の製造に用いる農薬原体及び毒性試験に用いた農薬原体について、毒性学的に同等と考えられる理由（組成の比較又は毒性の比較）も記載する。

4. 分析法

4.1 農薬原体

4.1.2 不純物

- ※ 別添 6 (分析法の概要書記載例) を参考として記載する。
- ※ なお、上記については以下の表にとりまとめて記載してもよい。

農薬原体中の不純物の HPLC-UV 分析法の妥当性確認結果

	選択性	直線性	精確さ		併行精度		
			添加濃度 (g/kg)	回収率 (%)	含有濃度 (g/kg)	(RSDr (%) (n=5))	許容範囲 (2 ^(1-0.5logC) ×0.67)
ABC	妨害ピークは認められない	0.999 (濃度範囲:0.1~10 g/kg)	0.5	99	1.2	0.5	3.7
			5	100			
DEF	妨害ピークは認められない	0.999 (濃度範囲:0.1~10 g/kg)	0.5	101	3.4	0.6	3.2
			5	102			

5.9 添加物及び不純物の毒性

表5.9：農薬原体の組成の比較

成分名	含有濃度 (g/kg)			
	製造に用いられる農薬原体 (製造場の 5 バッチ中の平均含有濃度)	毒性試験に用いられた農薬原体 (バッチ中の含有濃度)		
	〇〇株式会社〇〇工場	Lot.0401 ^a	Lot.0503 ^b	Lot.0604 ^c
chemix				
〇〇				
〇〇〇				

^a : 急性毒性 (5.2.1.1、5.2.2、5.2.3、5.2.4)、短期毒性 (5.3.1.2)、遺伝毒性 (5.4.1.1、5.4.2、5.4.3)、長期毒性・発がん性 (5.5.1、5.5.2、5.5.3)、繁殖毒性 (5.6.1)、発生毒性 (5.6.2、5.6.3)、神経毒性 (5.7.1、5.7.4)、その他 (5.x.x)

^b : 短期毒性 (5.3.2)

^c : 急性毒性 (5.2.1.2)、短期毒性 (5.3.1.2)、遺伝毒性 (5.4.1.2)

※ 添加物及び不純物の毒性について、既存の利用可能なデータを用いて考察する場合は、添加物及び不純物ごとに、その毒性が農薬原体の毒性に影響を与え得るかどうかについての考察を記載する。

※ 添加物及び不純物の毒性試験を提出する場合は、実施した種類の試験の記載例を参考にして、添加物及び不純物ごとに記載し、その毒性が農薬原体の毒性に影響を与え得るかどうかについての考察を記載する。

別紙：その他、試験成績の概要及び考察における非公表とする必要がある事項

※ 製剤の記載例を参考として記載する。

別添 12 試験成績の概要及び考察の付録の記載例

I. 付録 1 「開発の経緯」の記載例

付録 1 開発の経緯

1. 開発の経緯

chemx は、xxxx 年に〇〇〇社が発見したスルホニル尿素系の除草剤である。海外においては、小麦に対して開発が進められ、〇〇国における xxxx 年の登録以降、現在までに〇ヶ国で登録がなされている。

日本においては、当社が開発権*を取得し、xxxx 年から検討を開始し、chemx が広葉雑草、イネ科雑草等多数の雑草に対して高い防除効果を有するとともに、小麦に対する高い安全性を有することが判明した。また、近年、スルホニル尿素系除草剤に対する抵抗性発現が問題となっている〇〇〇に対しても、chemx は、高い防除効果を有していた。

xxxx 年から chemx80%顆粒水和剤（試験コード：OEC 2222 水和剤）の本格的な委託試験を開始し、xxxx 年に実用性が確認された。

*：特許については、xxxx 年に出願し、xxxx 年に公表されている。

2. 諸外国での開発・登録状況

xxxx 年末現在、〇〇、〇〇、・・・及び〇〇の〇ヶ国で登録がなされている。各国において登録がなされている作物及び MRL の設定状況を以下に示す。

〇〇：小麦（MRL：0.01 mg/kg）

- ・
- ・
- ・

II. 付録 2 「代謝分解物一覧表」の記載例

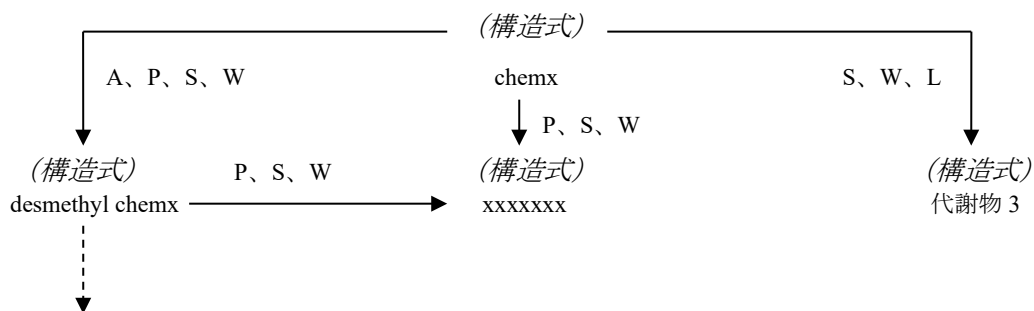
付録 2 代謝分解物一覧表

記号	名称 略称	化学名*	構造式	由来
	Chemx			動物 植物 土壌 加水分解 水中光分解
1	desmethyl chemx 代謝物 1			動物 植物 土壌 加水分解
2	xxxxxxx 代謝物 2			植物 土壌 加水分解
3	代謝物 3			土壌 加水分解 水中光分解

* : IUPAC 命名法に準拠した化学名を記載すること。

III. 付録 3 「代謝分解経路図」の記載例

付録 3 chemx の代謝分解経路図



————— : 代謝経路、----- : 推定代謝経路、[] : 推定化合物

A : 動物、P : 植物、S : 土壌、W : 加水分解、L : 水中光分解

別添 13 試験成績確認表の作成様式

第 1 製剤の試験成績の確認に用いる様式

農薬名：〇〇顆粒水和剤（登録番号 xxxxx）

種類名：chemx 水和剤

申請者：〇〇株式会社

〇〇顆粒水和剤の試験成績提出状況等確認表

○：今回提出 ●：既提出

試験項目	試験成績	代替書	除外理由書	同意書	備考
農薬の組成等					
組成及び製造方法	○				
農薬の見本検査	○				
物理的・化学的性状					
物理的・化学的性状（外観、粉末度、・・・）	○				
経時安定性	○				
薬効・薬害					
薬効・薬害（※適用作物ごとに記載。薬効試験と薬害試験を分けて実施した場合は、その別を記載。）					
小麦	○				
茶の残臭			○		
たばこの喫味			○		
人に対する影響					
急性経口毒性（ラット）	○				
急性経皮毒性（ラット）	○				
急性吸入毒性（ラット）	○				
皮膚刺激性（ウサギ）	○				
眼刺激性（ウサギ）	○				
皮膚感作性（モルモット）	○				
経皮吸収			○		
圃場における農薬使用者暴露			○		
農薬使用者暴露量の推定	○				
環境毒性					
水域の生活環境動植物					
水域環境中予測濃度算定結果	○				
魚類急性毒性（コイ）	○				
ミジンコ類急性遊泳阻害	○				
藻類・シアノバクテリア生長阻害	○				
節足動物への影響					

別添 13 試験成績確認表の作成様式

試験項目	試験成績	代替書	除外理由書	同意書	備考
ミツバチへの暴露量の推計	○				
野生ハナバチ類への暴露量の推計	○				
蚕への影響	○				

第2 有効成分の試験成績の確認に用いる様式

農薬名：○○顆粒水和剤（登録番号 xxxxx）

種類名：chemx 水和剤

申請者：○○株式会社

有効成分 chemx の試験成績提出状況等確認表

○：今回提出 ●：既提出

試験項目	試験成績	代替書	除外理由書	同意書	備考
基本情報					
農薬原体中の成分及びその含有濃度	○				
農薬原体の製造方法	○				
農薬原体中に含有される不純物及びその理由	○				
農薬原体の組成分析	○				
農薬原体中のダイオキシン類分析	○				
毒性試験に用いた農薬原体の組成分析	○				
農薬原体中の含有濃度の上限値及び下限値の設定	○				
農薬原体の分析法		○			農薬原体の組成分析で代替
物理的・化学的性状					
融点	○				
沸点	○				
密度	○				
蒸気圧	○				
外観（色調、形状）	○				
臭気	○				
スペクトル（紫外可視吸収（UV））	○				
（赤外吸収（IR））	○				
（核磁気共鳴（NMR））	○				
（質量分析（MS））	○				
水溶解度	○				
有機溶媒への溶解度	○				
n-オクタノール／水分配係数	○				
加水分解性		○			動態試験で代替
水中光分解性		○			動態試験で代替
解離定数	○				
熱安定性	○				
毒性					
動物代謝	○				
急性毒性					
急性経口毒性（ラット）	○				

試験項目	試験成績	代替書	除外理由書	同意書	備考
急性経皮毒性 (ラット)	○				
急性吸入毒性 (ラット)	○				
皮膚感作性 (モルモット)	○				
短期毒性					
90 日間反復経口投与毒性 (ラット)	○				
(イヌ)	○				
28 日間反復吸入毒性			○		
90 日間反復吸入毒性			○		
21/28 日間反復経皮投与毒性			○		
90 日間反復経皮投与毒性			○		
遺伝毒性					
復帰突然変異 (<i>in vitro</i>)	○				
染色体異常 (<i>in vitro</i>)	○				
小核 (<i>in vivo</i>)	○				
遺伝子突然変異又は DNA 損傷 (<i>in vivo</i>)	○				
長期毒性及び発がん性					
慢性毒性 (ラット)	○				併合試験として
発がん性 (ラット)	○				併合試験として
(マウス)	○				
生殖毒性					
繁殖毒性 (ラット)	○				
発生毒性 (ラット)	○				
(ウサギ)	○				
神経毒性					
急性神経毒性 (ラット)	○				
急性遅発性神経毒性			○		
28 日間反復投与遅発性神経毒性			○		
反復経口投与神経毒性			○		
発達神経毒性	○				
添加物及び不純物の毒性	○				
解毒方法又は救命処置方法			○		
残留					
植物代謝 (小麦)	○				
家畜代謝			○		
作物残留 (適用作物ごとに記載する。)					
小麦	○				
家畜残留			○		
後作物残留			○		
環境動態					
土壌中動態					
好氣的湛水土壌			○		
好氣的土壌	○				

試験項目	試験成績	代替書	除外理由書	同意書	備考
嫌氣的土壤			○		
土壤残留	○				
土壤吸着	○				
水中動態					
加水分解	○				
水中光分解	○				
環境中予測濃度算定					
水質汚濁性			○		
実水田田面水中濃度測定			○		
模擬ほ場地表流出			○		
ドリフト			○		
水質汚濁予測濃度算定結果	○				

環境毒性

陸域の生活環境動植物への影響					
鳥類急性経口毒性（コリンウズラ）	○				
種子残留濃度（水稻を除く）			○		
種子残留濃度（水稻）			○		
鳥類予測暴露量	○				
水域の生活環境動植物への影響					
魚類への影響					
魚類急性毒性（コイ）	○				
魚類急性毒性共存有機物質影響			○		
生物濃縮性			○		
甲殻類等への影響					
ミジンコ類急性遊泳阻害	○				
ミジンコ類（成体）急性遊泳阻害			○		
ミジンコ類急性遊泳阻害共存有機物質影響			○		
ユスリカ幼虫急性遊泳阻害			○		
ヌマエビ・ヌカエビ・ヨコエビ急性毒性			○		
ミジンコ類繁殖			○		
藻類等への影響					
藻類・シアノバクテリア生長阻害	○				
コウキクサ類生長阻害			○		
ミツバチへの影響及び野生ハナバチ類への影響					
成虫単回接触毒性	○				
成虫単回経口毒性			○		
成虫反復経口毒性			○		
幼虫経口毒性			○		
蜂群への影響			○		
花粉・花蜜残留			○		