

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

農薬抄録

オキサチアピプロリン

殺菌剤

平成26年 2月18日

平成26年 7月 9日 改訂

平成26年11月17日 改訂

デュポン株式会社

連絡先： デュポン株式会社

担当部課： 農業製品事業部 研究・開発本部 登録・安全部

担当者名：

電話番号：

目 次

	[頁]
I. 開発の経緯	I-1
II. 物理的・化学的性状	II-1
III. 生物活性	III-1
IV. 適用及び使用上の注意	IV-1
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係	V-1
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	VI-1
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	VII-1
VIII. 毒性	
<毒性試験一覧表>	VIII-1
1. 原体	VIII-7
(1) 急性毒性	VIII-7
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	VIII-11
(3) 皮膚感作性	VIII-15
(4) 急性神経毒性	VIII-18
(5) 急性遅発性神経毒性	VIII-22
(6) 90日間反復経口投与毒性	VIII-23
(7) 28日間反復経皮毒性	VIII-76
(8) 90日間反復吸入毒性	VIII-80
(9) 反復経口投与神経毒性	VIII-81
(10) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性	VIII-82
(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	VIII-83
(12) 繁殖毒性及び催奇形性	VIII-146
(13) 変異原性	VIII-182
(14) 生体機能影響	VIII-192
(15) その他(メカニズム試験等)	VIII-197
2. 代謝分解物	VIII-208
3. 製剤	VIII-249
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	
<代謝分解試験一覧表>	IX-1
<代謝分解物一覧表>	IX-6
1. 動物代謝に関する試験	IX-16
2. 植物代謝に関する試験	IX-42
3. 土壌中動態に関する試験	IX-70
4. 水中動態に関する試験	IX-89
5. 土壌吸着性	IX-103
6. その他	IX-109
7. 参考試験	IX-112
代謝分解のまとめ	IX-136
代謝分解経路図	IX-140
代謝分解の概要	IX-141
[附]オキサチアピプロリン開発年表	[附]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

I. 開発の経緯

オキサチアピプロリンは米国デュポン社により開発されたピペリジニル・チアゾール・イソキサゾリン (piperidinyl thiazole isoxazoline) 系の新規殺菌剤で、卵菌類に分類されるべと病菌や疫病菌に対して、予防効果と優れた治療効果を有することが確認されている。

米国デュポン社による広範囲な研究及び開発の結果、いずれの既存化合物とも異なる骨格の化合物群の中から [] に卵菌類に特異的に高い活性を示す最初のリード化合物が合成された。このリード化合物の類縁化合物群の中で高い殺菌活性を示す化合物群より、毒性・残留性等の観点から安全性の高い化合物として [] にオキサチアピプロリンが選抜され、世界的に開発活動が開始された。

日本では、デュポン株式会社が [] より ZF-9646 10%OD、 [] 年からは DKF-1001 10%OD の試験名で、(社)日本植物防疫協会を通じて委託試験を開始した。その結果、本剤はばれいしょ疫病、ぶどうべと病、きゅうりべと病、はくさいべと病、レタスべと病など卵菌類による作物病害に低濃度で卓効を示し、特にその高い治療効果と優れた残効性から主要作物のべと病・疫病防除剤として高い実用性が確認された。本剤は浸透移行性に優れていることから植物の新展開部位においても高い効果を示すという特性を持つため、本剤処理によりべと病・疫病剤の散布を複数回省略できることが期待される。

毒性、代謝・動態、生態影響、作物残留性や土壌残留性などの試験を [] から実施し、その安全性が確認された。本剤はばれいしょ、野菜、ぶどうなどの疫病及びべと病防除剤として農作業の効率化に貢献できると判断し、商品化へ向けて [] に農薬登録申請を行った。

海外においては、OECD Global Joint Review として参加国（米国、カナダ、メキシコ、ブラジル、日本等）による共同評価のために、Global Joint Review リード国である米国・カナダに対して [] に農薬登録申請がなされ、現在評価中である。EU に対しては Rapporteur Member State であるアイルランドへ [] 申請された。またその他ブラジル、豪州、ニュージーランド、中国、韓国、フィリピン、ベトナム、マレーシア、インドネシア、タイ、インドなどの世界各国において、野菜、果樹、いも類及び豆類など幅広い作物のべと病及び疫病的防除剤として登録申請中あるいは申請準備中である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 一般名

和名：オキサチアピプロリン (ISO名申請中)

英名：oxathiapiprolin (ISO名申請中)

2) 別名

試験名：DPX-QGU42、DKF-1001 OD、ZF-9646 OD

3) 化学名

和名：

(IUPAC名)

1-[4-{4-[(5*RS*)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-
オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)-2-
[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-1-イル]エタノン

(CAS名)

1-[4-[4-[5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-3-
イソキサゾリル]-2-チアゾリル]-1-ピペリジニル]-2-[5-メチル-3-
(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-1-イル]エタノン

英名：

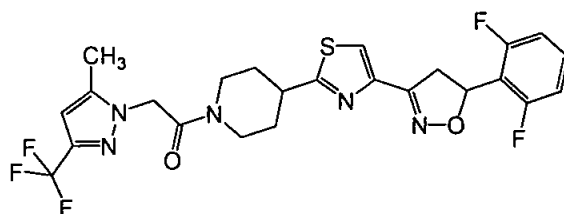
(IUPAC名)

1-[4-{4-[(5*RS*)-5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-1,2-
oxazol-3-yl]-1,3-thiazol-2-yl}-1-piperidyl)-2-
[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone

(CAS名)

1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-
isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-
(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone

4) 構造式



5) 分子式 $C_{24}H_{22}F_5N_5O_2S$

6) 分子量 539.53

7) CAS No. 1003318-67-9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

2. 有効成分の物理的・化学的性状

項目	測定値	測定方法	試験機関 (報告年/GLP)
外観・臭気	色調：類白色 形状：固体（結晶） 臭気：無臭	官能法	
密度	1.4684 g/mL (20°C)	OECD 109 ピクノメーター法	
融点	146.4°C	OECD 102 示差走査熱量 測定法	
沸点	測定不能 (289.5°Cで分解)	OECD 103 示差走査熱量 測定法	
蒸気圧	1.4055×10^{-6} Pa (25°C)	OECD 104 気体流動法	
溶解度	水 0.1749 mg/L	OECD 105 カラム溶出法 (20°C)	
	アセトニトリル 111.0 g/L	OECD 105 フラスコ法 (20°C)	
	メタノール 13.0 g/L		
	アセトン 147.3 g/L		
	酢酸エチル 31.7 g/L		
	ジクロロメタン 347.3 g/L		
	トルエン 5.7 g/L		
	n-オクタノール 0.04 g/L		
	n-ヘキサン 0.01 g/L		
解離定数 (pKa)	解離しない	OECD 112 分光光度法	
分配係数 (logPow)	3.67 ± 0.01 (pH 7、20°C)	OECD 107 フラスコ振とう法	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

項目	測定値	測定方法	試験機関 (報告年/GLP)
生物濃縮性	BCF _{SS} 53 (10 µg/L) 62 (100 µg/L) BCF _k 80 (10 µg/L) 87 (100 µg/L)	OECD 305	
安定性	① 熱 : 289.5 °Cで分解	OECD 113 示差走査熱量測定法	
	② 加水分解性 (25°C) : pH 4、7、9 安定 (半減期1年以上)	OECD 111	
	③ 水中光分解性 : 滅菌緩衝液 (pH 7) 半減期 約15.4日 (東京春換算 : 71.0 日) 自然水 半減期 20.2日 (東京春換算 : 93.2日)	OECD Draft Guideline (2000) 12 農産第 8147 号 光照度 : 456 W/m ² (300~800nm)	
土壌吸着係数 (鉍質土壌)	K _F ^{ads} _{oc} 4350 ~ 45586 (20°C)	OECD 106	
土壌吸着係数 (火山灰土壌・ 鉍質土壌)	K _F ^{ads} _{oc} 1690 ~ 13300 (25°C)	OECD 106 12 農産第 8147 号	
紫外-可視 吸収、MS、IR、 ¹ H-NMR、 ¹³ C-NMR スペクトル	図 1、2、3、4、5 参照	UV : OECD 101	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

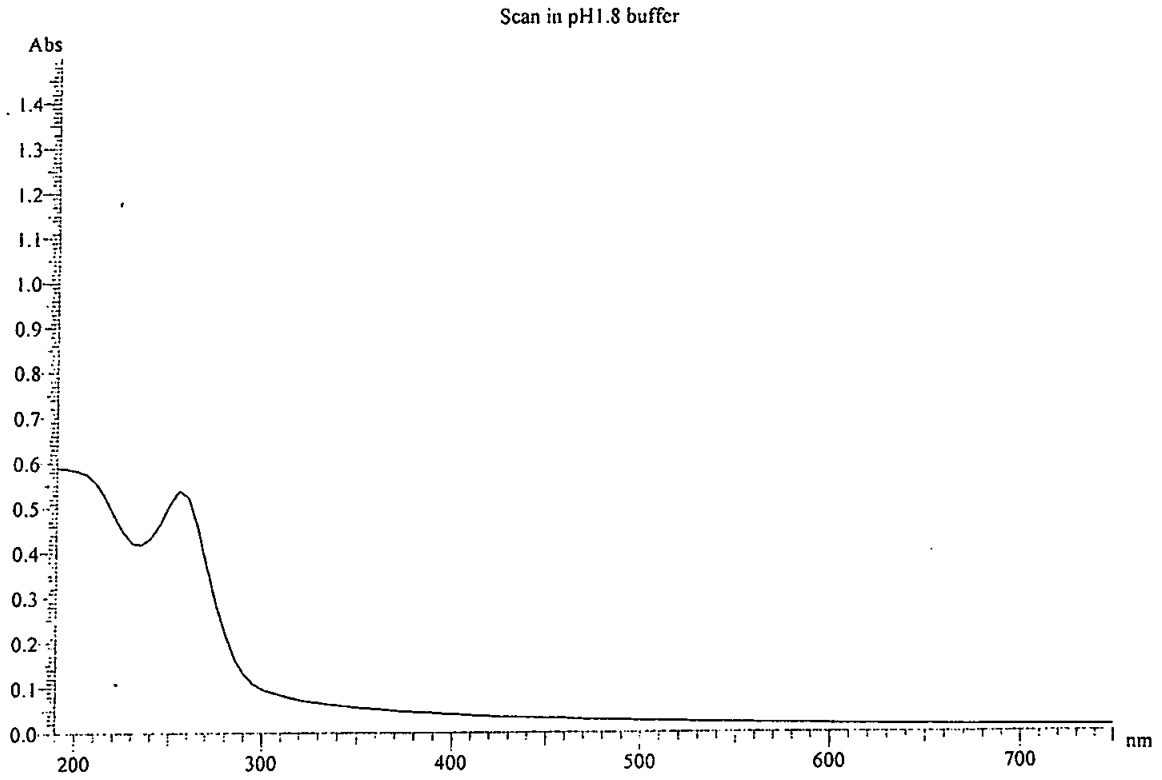


図 1-1. オキサチアピプロリンの酸性メタノール水溶液における UV スペクトル

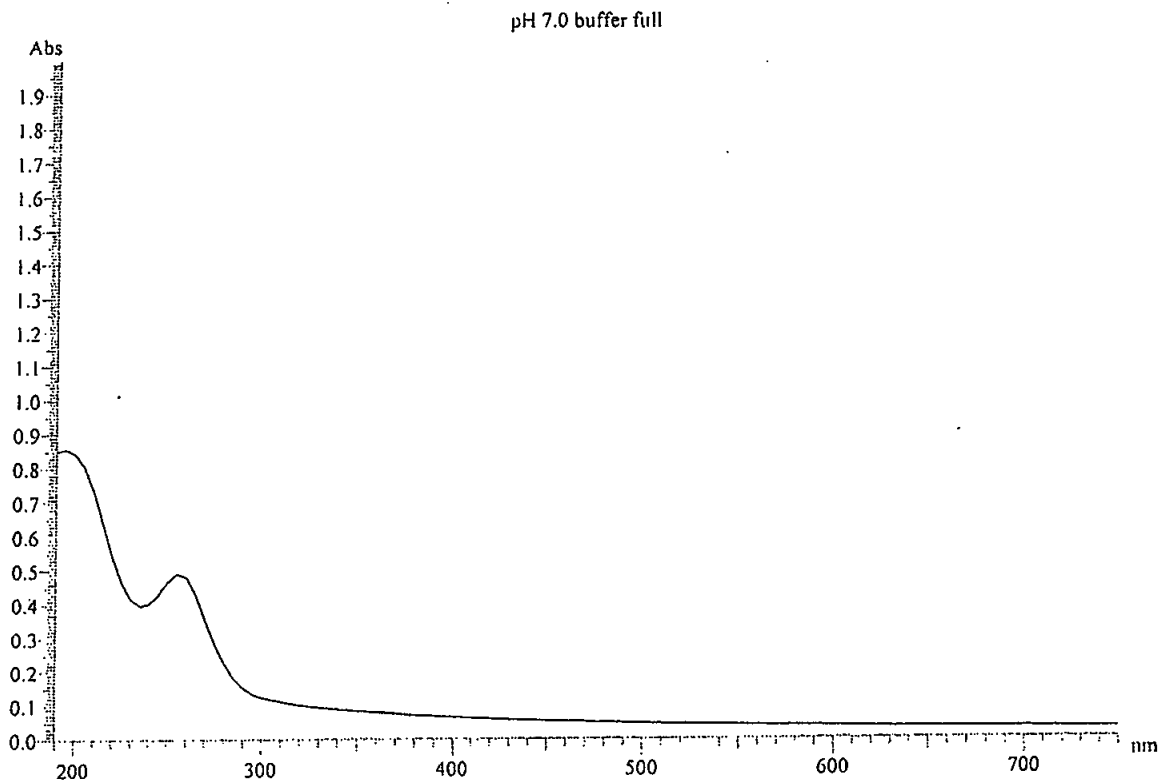


図 1-2. オキサチアピプロリンの中性メタノール水溶液における UV スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

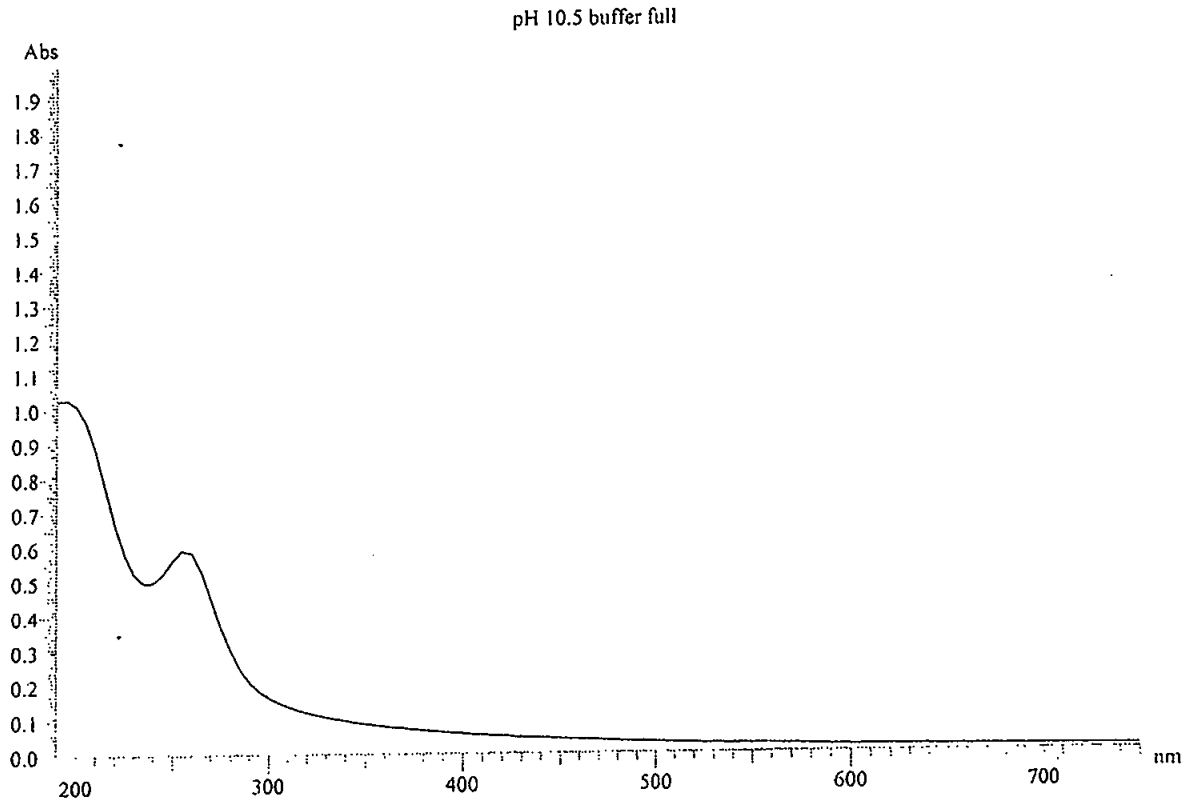


図 1-3. オキサチアピプロリンの塩基性メタノール水溶液における UV スペクトル

溶媒	モル吸光係数 (L/mol·cm)	極大吸収波長 (nm)	UV 可視吸収
酸性	14055	257、258	0.513
中性	13863	256、257	0.506
塩基性	16384	258、259	0.598

試験機関：

試験年： 年

測定方法： OECD 101、OPPTS 830.7050

使用機器： ダブルビーム型 UV/可視分光光度計 HITACHI V-3310

使用溶媒： 酸性 (pH 1.8) 塩酸/メタノール

中性 (pH 7.0) 水酸化ナトリウム/メタノール

塩基性 (pH 10.5) 水酸化ナトリウム/メタノール

光路長： 1 cm

測定範囲： 190~750 nm

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

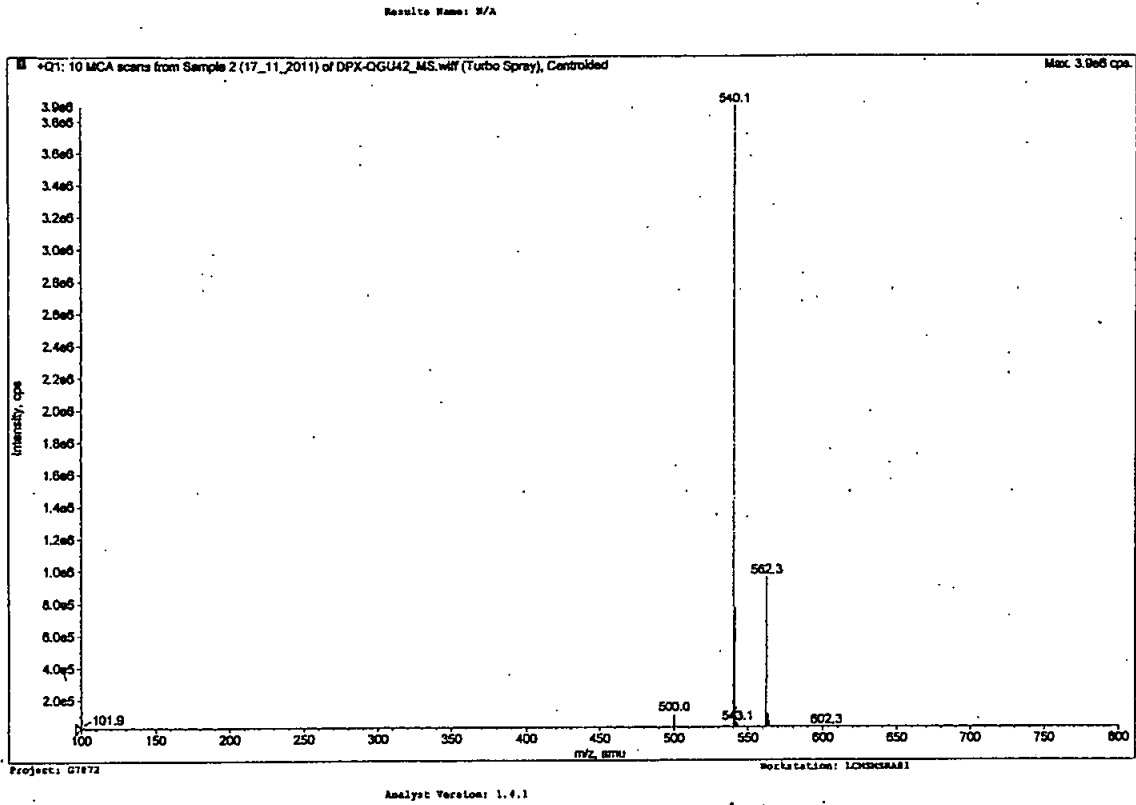


図 3-1. オキサチアピプロリンの MS スペクトル

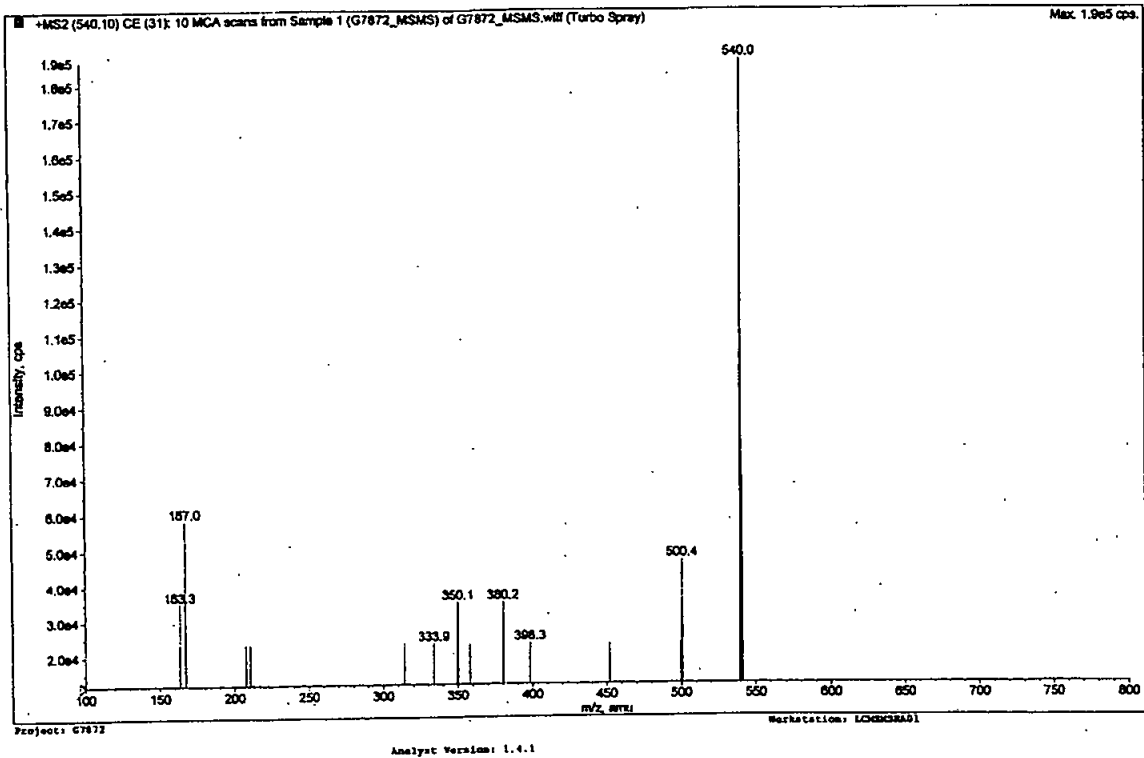


図 3-2. オキサチアピプロリンの MS/MS スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

m/z	帰属
540.1	$C_{24}H_{22}F_5N_5O_2S$
398.3	$C_{18}H_{24}F_2N_4O_2S$
380.2	$C_{18}H_{22}F_2N_4OS$
350.1	$C_{17}H_{18}F_2N_3OS$
167.0	$C_8H_{11}N_2S$

試験機関：

試験年： 年

使用機器： Applied Biosystems API-2000 LC-MS/MS 質量分析計

イオン化法： エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法

G7872(DuPont-32472)
D81-112
D850-48

exp1 PROTON

data	Aug 19 2011	temp	SPECIAL	25.0
solvent	dmsd	gain	10	
file	/home/vmr1/A	spin	not used	
UG-2011/081-112-10	ht	0.000		
	.fid	pu93	0.000	
		atfa	0.000	
sv	8012.8	FLAGS		
at	2.040	ii	n	
ap	32830	in	n	
is	4800	sp	y	
bs	4	hc	nn	
dl	1.000	PROCESSING		
nl	512	lb	0.20	
ct	100	rn	65530	
tn		DI	DISP	
tfreq	399.870	wp	-130.5	
tof	1139.0	rfl	5010.0	
tpwr	60	rfp	792.0	
pu	4.300	rp	0	
		rs	161.0	
		rt	-15.0	
dn	C13	PLOT		
dof	0	uc	100	
dm	nnn	sc	0	
dms	c	vs	4942	
dpar	42	lh	0	
daf	17100	al	ph	2

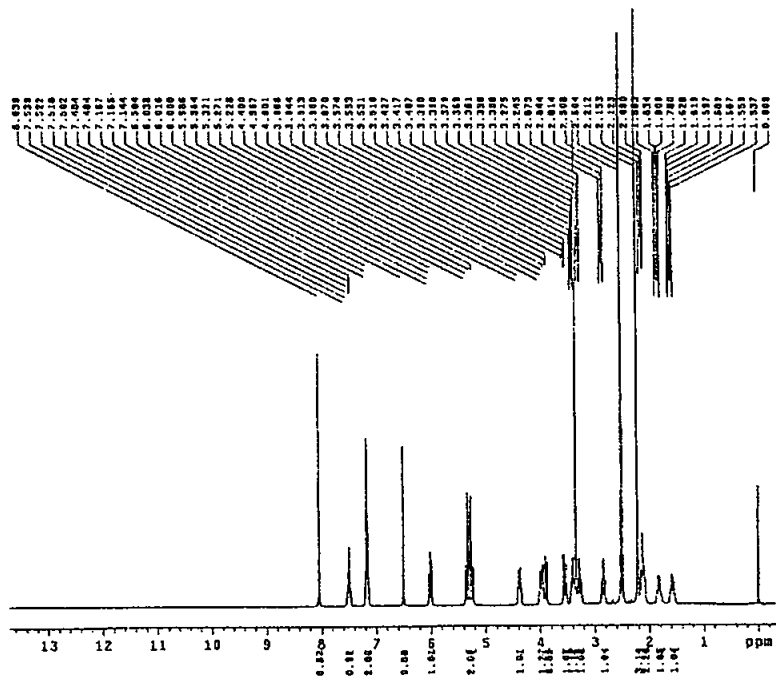


図 4-1. オキサチアピプロリンの ¹H-NMR スペクトル (0~14 ppm)

G7872(DuPont-32472)
D81-112
D850-48

exp1 PROTON

data	Aug 19 2011	temp	SPECIAL	25.0
solvent	dmsd	gain	10	
file	/home/vmr1/A	spin	not used	
UG-2011/081-112-10	ht	0.000		
	.fid	pu90	0.000	
		atfa	0.000	
sv	8012.8	FLAGS		
at	2.040	ii	n	
ap	32830	in	n	
is	4800	sp	y	
bs	4	hc	nn	
dl	1.000	PROCESSING		
nl	512	lb	0.20	
ct	100	rn	65530	
tn		DI	DISP	
tfreq	399.870	wp	531.0	
tof	1139.0	rfl	527.0	
tpwr	60	rfp	0	
pu	4.300	rp	161.0	
		rt	-13.0	
dn	C13	PLOT		
dof	0	uc	100	
dm	nnn	sc	0	
dms	c	vs	13067	
dpar	42	lh	0	
daf	17100	al	ph	2

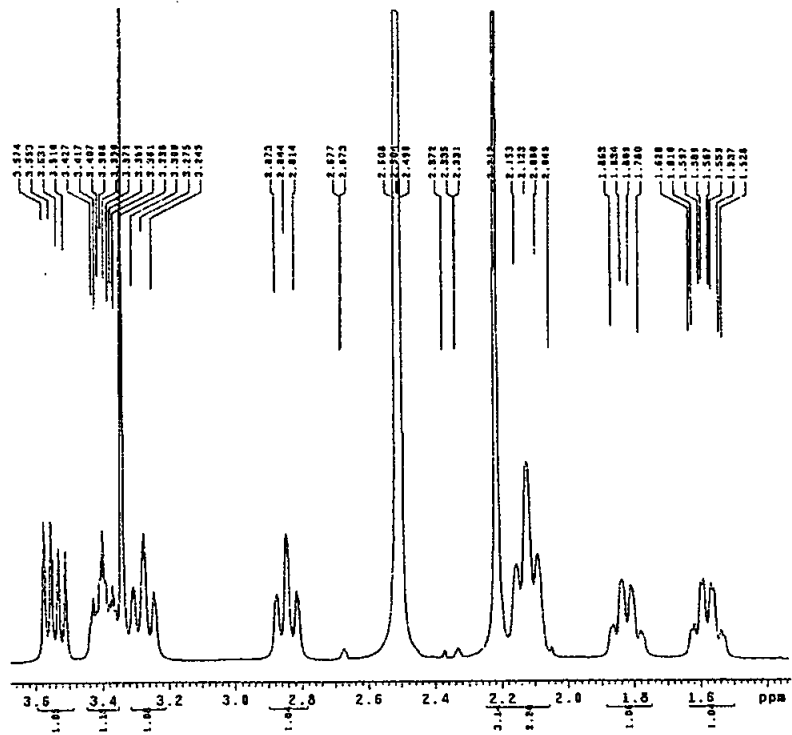
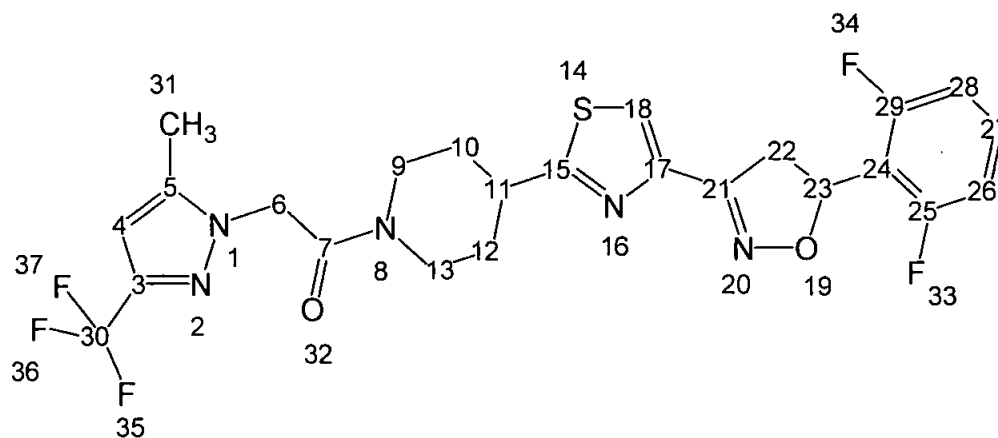


図 4-2. オキサチアピプロリンの ¹H-NMR スペクトル (1.4~3.6 ppm)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。



プロトン	化学シフト (ppm)	多重度
12	1.589、2.123	マルチプレット
10	1.809、2.153	マルチプレット
31	2.212	シングレット
13	2.844、4.367	マルチプレット
9	3.275、3.966	マルチプレット
11	3.98	マルチプレット
22、22'	3.531、3.913	ダブルダブレット
6、6'	5.228、5.364	ダブレット
23	6.008	ダブルダブレット
4	6.504	シングレット
26、28	7.165	マルチプレット
27	7.502	マルチプレット
18	8.039	シングレット

試験機関：

試験年： 年

使用機器： 核磁気共鳴スペクトル測定装置 Varian-400 MHz

測定溶媒： 重 DMSO

内部標準物質： テトラメチルシラン

測定温度： 25°C

07872(DuPont-31473)
081-113
13C-Expt
DMSO-d6

expt1 CARBON

SAMPLE		PRESATURATION	
date	Aug 19 2011	satmode	n
solvent	d2o	wet	n
file	/home/vnmr1/du-	SPECIAL	
UG-2011/081-113-13-	Temp	25.0	
ACQUISITION	C.Fid	gbln	20
sv	25518.2	hsl	0.000
at	1.285	pu30	3.000
np	55538	slfa	10.000
rb	17800	FLAGS	
bs	4	f1	n
d1	1.000	fn	n
nt	16000	dn	y
ct	16000	hs	nm
TRANSMITTER		PROCESSING	
ln	C13	lb	0.50
freq	100.580	fn	not used
tof	1531.1	DISPLAY	
lpur	54	sp	-812.1
pw	4.700	wp	22289.3
DECOUPLER		rf1	1385.1
dn	H1	rfd	0
do	0	rp	-142.2
deco	YYY	lp	21.4
deco	v	PLOT	100
spur	40	vc	0
caf	5574	vc	0
		vs	149254
		lh	0
		at	cdc ph

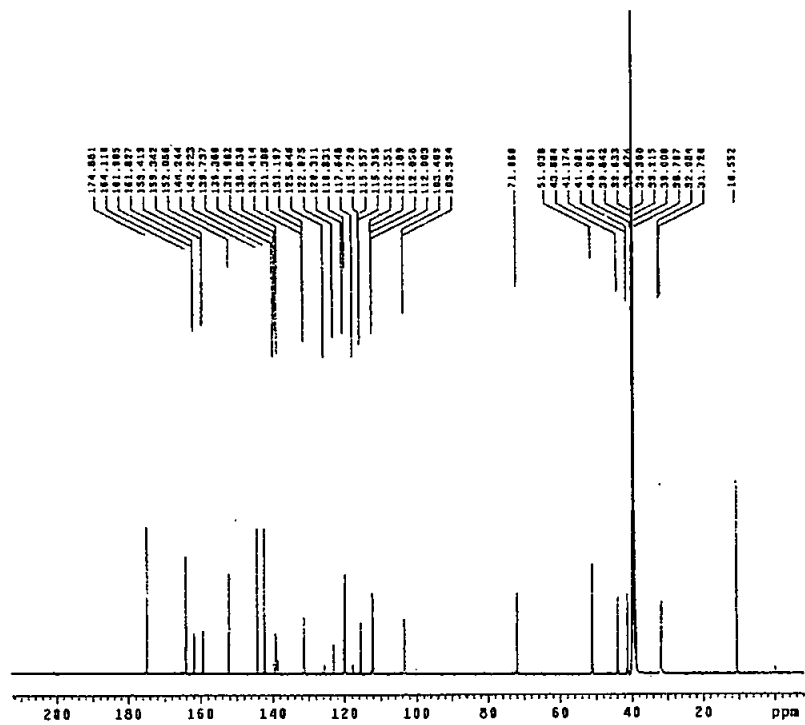


図 5-1. オキサチアピプロリンの ^{13}C -NMR スペクトル (0~200 ppm)

07872(DuPont-31473)
081-113
13C-Expt
DMSO-d6

expt1 CARBON

SAMPLE		PRESATURATION	
date	Aug 19 2011	satmode	n
solvent	d2o	wet	n
file	/home/vnmr1/du-	SPECIAL	
UG-2011/081-113-13-	Temp	25.0	
ACQUISITION	C.Fid	gbln	20
sv	25518.2	hsl	0.000
at	1.285	pu30	3.000
np	55538	slfa	10.000
rb	17800	FLAGS	
bs	4	f1	n
d1	1.000	fn	n
nt	16000	dn	y
ct	16000	hs	nm
TRANSMITTER		PROCESSING	
ln	C13	lb	0.50
freq	100.580	fn	not used
tof	1531.1	DISPLAY	
lpur	54	sp	811.3
pw	4.700	wp	6806.8
DECOUPLER		rf1	1385.1
dn	H1	rfd	0
do	0	rp	-142.2
deco	YYY	lp	21.4
deco	v	PLOT	100
spur	40	vc	0
caf	5574	vc	0
		vs	171154
		lh	0
		at	cdc ph

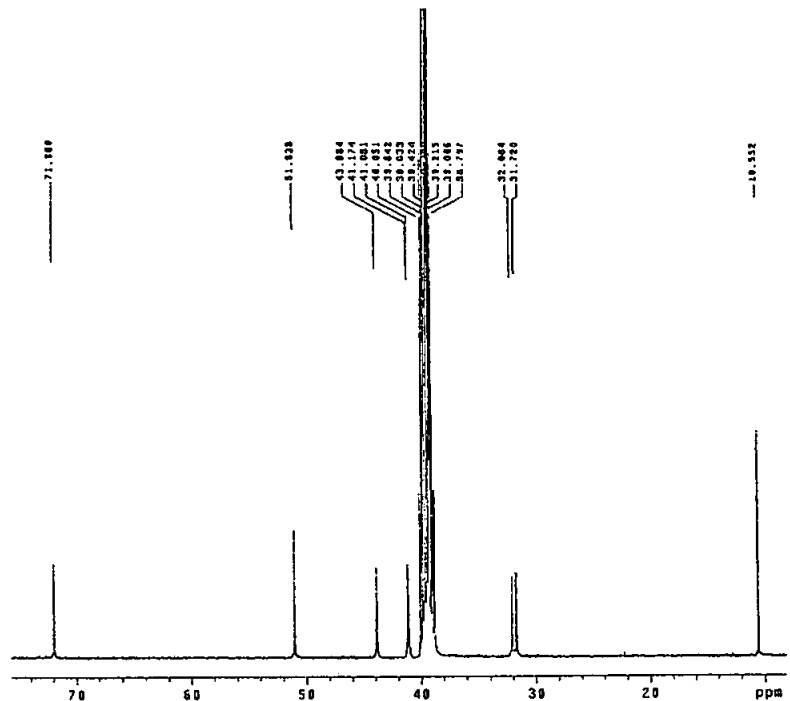


図 5-2. オキサチアピプロリンの ^{13}C -NMR スペクトル (10~75 ppm)

07872(DuPont-32473)
D81-113
13C-Expt
DKSD-65

exp1 CARBON

```

SAMPLE          PRESATURATION
date Aug 19 2811 satmode n
solvent d2o wet n
file /home/vmr1/A- SPECIAL n
UC-2811/D81-113-13 temp 25.0
-C.fid gain 25
ACQUISITION    spin not used
cv 25510.2 hz 0.000
at 1.285 pps 0.400
ng 55328 a17a 10.000
fb 17000
bs 4 ii n
d1 1.000 in n
nt 18000 dp y
ct 18000 hs nn
TRANSMITTER C13 lb PROCESSING 0.50
sfrq 100.540 fn not used
tof 1531.1 DISPLAY
tprf 54 sp 10218.0
pw 4.700 vp 2116.1
DECOUPLER H1 rfi 1365.1
an 0 rfp 0
ds 0 rp -142.2
decouple w lp PLOT 21.4
dprf 40 vc 180
dat 5574 vc 12382.4
lh 1
at cdc ph 1
    
```

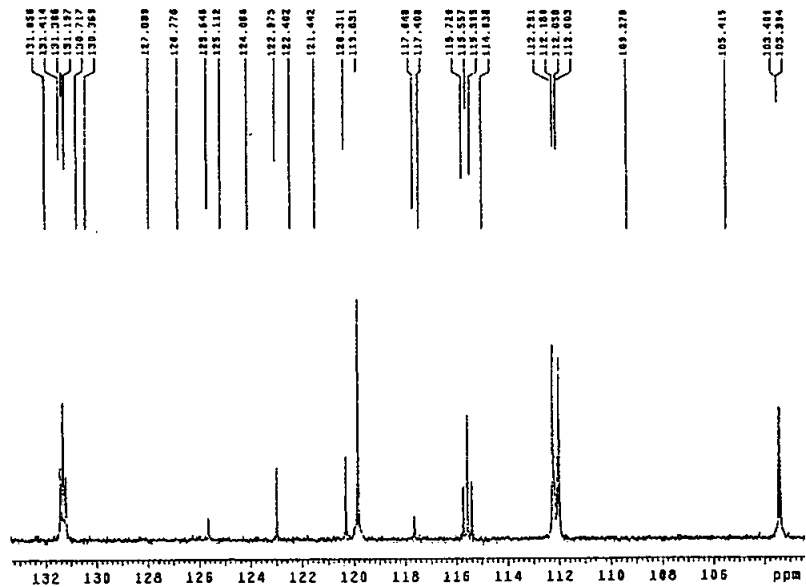


図 5-3. オキサチアピプロリンの ^{13}C -NMR スペクトル (103~133 ppm)

07872(DuPont-32473)
D81-113
13C-Expt
DKSD-66

exp1 CARBON

```

SAMPLE          PRESATURATION
date Aug 19 2811 satmode n
solvent d2o wet n
file /home/vmr1/A- SPECIAL n
UC-2811/D81-113-13 temp 25.0
-C.fid gain 25
ACQUISITION    spin not used
cv 25510.2 hz 0.000
at 1.285 pps 0.400
ng 55328 a17a 10.000
fb 17000
bs 4 ii n
d1 1.000 in n
nt 18000 dp y
ct 18000 hs nn
TRANSMITTER C13 lb PROCESSING 0.50
sfrq 100.540 fn not used
tof 1531.1 DISPLAY
tprf 54 sp 12818.7
pw 4.700 vp 4932.7
DECOUPLER H1 rfi 1365.1
an 0 rfp 0
ds 0 rp -142.2
decouple w lp PLOT 21.4
dprf 40 vc 180
dat 5574 vc 12382.4
lh 1
at cdc ph 1
    
```

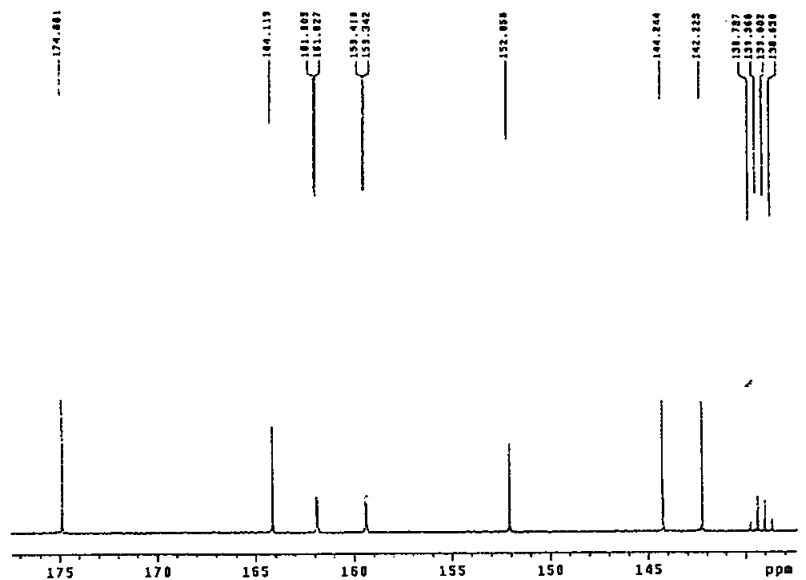
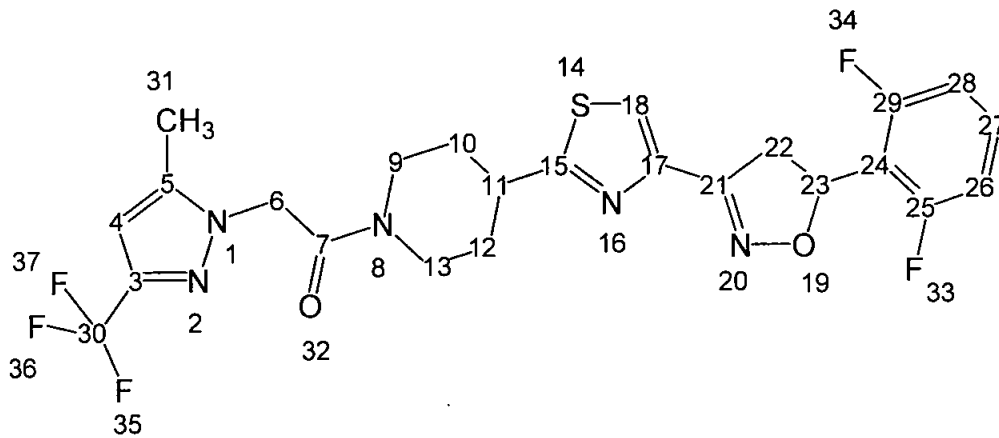


図 5-4. オキサチアピプロリンの ^{13}C -NMR スペクトル (138~177 ppm)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。



標識位置	化学シフト (ppm)	多重度
31	10.522	シングレット
12	31.720	シングレット
10	32.084	シングレット
11	39.300	シングレット
22	41.081	シングレット
13	41.174	シングレット
9	43.884	シングレット
6	51.038	シングレット
23	71.966	シングレット
4	103.394	カルテット
26、28	112.058	マルチプレット
24	115.557	トリプレット
18	119.831	シングレット
30	125.646	カルテット
27	131.306	トリプレット
3	139.002	カルテット
5	142.223	シングレット
21	144.244	シングレット
17	152.056	シングレット
25、29	159.419	ダブルダブレット
7	164.119	シングレット
15	174.881	シングレット

試験機関：

試験年： 年

使用機器： 核磁気共鳴スペクトル測定装置 Varian-400 MHz

使用溶媒： 重 DMSO

内部標準物質： テトラメチルシラン

測定温度： 25°C

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名 (コード名)	化学名				規格値	通常値
有効成分	オキサチア ピプロリン DPX-QGU42 (注)	1-(4-{4-[(5RS)-5-(2,6-ジフル オロフェニル)-4,5-ジヒドロ -1,2-オキサゾール-3-イル]- 1,3-チアゾール-2-イル}-1- ピペリジル)-2-[5-メチル -3-(トリフルオロメチル)-1H- ピラゾール-1-イル]エタノン	別紙	$C_{24}H_{22}F_5N_5O_2S$	539.53		
原体混在物							

(注) オキサチアピプロリン (DPX-QGU42) R 体と S 体の異性体比： 1.01 (平均)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

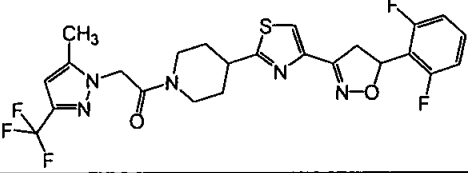
区分	名 称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名 (コード名)	化学名				規格値	通常値
原体混在物							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

区分	名 称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名 (コード名)	化学名				規格値	通常値
原体混在物							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

<有効成分及び原体混在物の化学構造>

化合物	構造式
オキサチアピプロリン (DPX-QGU42)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

化合物	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

化合物	構造式

4. 製剤の組成

10.2%水和剤（農薬名 デュポン ゾーベック エニケード）

オキサチアピプロリン 10.2%

界面活性剤 等 89.8%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

III. 生物活性

1. 活性の範囲

オキサチアピプロリンは卵菌類に分類されるべと病菌や疫病菌に対して 10~30ppm で優れた防除効果を示し、また同じ卵菌類に属するピシウム菌に対しては一部の菌で効果を示す。

2. 作用機作

本化合物の作用機作についてはいまだ解明されていないが、いずれの既登録剤とも異なる全く新規の作用点に作用することが判明している。これらの作用が植物体内における菌糸の伸長抑制や胞子形成阻害、遊走子嚢の直接発芽阻害や遊走子の間接発芽阻害、また遊走子の放出や運動性の阻害等の生体反応として現れる。

なお本化合物は鏡像異性体を有し、R 体 () 及び S 体 () を 1:1 で含有するラセミ混合物であることから、社内ポット試験にて両異性体の殺菌活性を比較した。その結果 R 体と S 体の殺菌活性は同等であると確認されたことから、両異性体の薬効に差はないと考えられる。

3. 作用特性と防除上の利点等

オキサチアピプロリンの作用特性及び防除上の利点は次のとおりである。

- 感染圧の高い状況下でも非常に低い薬量で卓効を示す。
- 卓越した治療効果と抗胞子形成性を持つため、病原菌の感染後に散布された場合でも高い効果を示す。
- 葉面から速やかに吸収され、散布後の降雨に対しても安定した効果を示す。
- 導管を通して新展開部位へ移行し、長い散布間隔でも十分に新展開葉を保護する。
- 通常の散布において薬害は認められておらず、また対象作物の周辺作物に対しても影響を及ぼすことなく安全に使用できる。
- 全く新規の作用機作を持ち、フェニルアマイド剤やストロビルリン系殺菌剤等に対する各種耐性菌に対しても高い効果を示す。

以上の特性から、本剤は主要作物のべと病及び疫病に対して非常に有効であり、農業生産の安定と省力化に有用な防除剤である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

種類：オキサチアピプロリン水和剤（10.2%）

名称：ゾーベック エニケード

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	オキサチアピプロリン を含む農薬の 総使用回数
ばれいしょ	疫病	5000 倍	100～ 300L/10a	収穫 7 日前 まで	2 回以内	散布	2 回以内
トマト				収穫前日 まで			
きゅうり	200～ 700L/10a		収穫 14 日前 まで				
はくさい							
レタス							
ぶどう	べと病						

2. 使用上の注意事項

種類：オキサチアピプロリン水和剤（10.2%）

名称：ゾーベック エニケード

- (1) 使用前によく振って、薬液が十分懸濁されていることを確認してから使用すること。
- (2) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきること。
- (3) 散布液調製後はできるだけ速やかに散布すること。
- (4) 使用液量は、対象作物の生育段階、栽培形態及び使用方法に合わせて調節すること。
- (5) ぶどうで使用する場合、無袋栽培は果実肥大中期（あずき大）以降の散布において、有袋栽培は果実肥大中期（あずき大）以降袋かけ前までの散布においては、果粉の溶脱が生じることがあるので十分注意すること。
- (6) 散布にあたっては、風向きなどに注意し、薬液が周辺の作物に飛散してかからないように十分注意すること。
- (7) 過度の連用をさけ、可能な限り作用性の異なる薬剤やその他の防除手段を組み合わせ使用すること。
- (8) 空容器は圃場などに放置せず、3回以上水洗し、環境に影響のないよう適切に処理すること。洗浄水はタンクに入れること。
- (9) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、とくに初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

種類：オキサチアピプロリン水和剤（10.2%）

名称：ゾーベック エニケード

この登録に係る使用方法では該当がない。

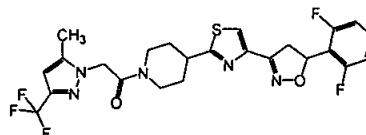
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留

1)分析法の原理と操作概要；試料からギ酸および含水アセトニトリルで抽出し、10%塩化ナトリウム溶液添加のうえ酢酸エチル/ヘキサン混液に転溶した。酢酸エチル/ヘキサン層をSCXとNH₂の連結ミニカラムおよびPSA ミニカラムで精製し、測定溶液を高速液体クロマトグラフ質量分析計（LC/MS）分析に供し、各成分を定量する。

2)分析対象化合物

名称	化学名、分子式(分子量)	構造式	代謝経路図 中での記号
オキサチア ピプロリン	1-(4-{4-[(5 <i>R,S</i>)-5-(2,6-ジフルオロ フェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキ サゾール-3-イル]-1,3-チアゾール -2-イル}-1-ピペリジル)-2-[5-メ チル-3-(トリフルオロメチ ル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]エタ ノン C ₂₄ H ₂₂ F ₅ N ₅ O ₂ S (539.53)		P

3)残留試験結果

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(ppm)*							
					オキサチア ピプロリン[P]							
					最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
					化学分析コンサルタント							
ばれいしょ (露地) [塊茎] 平成24年	10.2%7077* 5000倍 198L/10a 散布	青森植	0	—	<0.01	<0.01						
			2	7	<0.01	<0.01						
			2	14	<0.01	<0.01						
			2	21	<0.01	<0.01						
	10.2%7077* 5000倍 187L/10a 散布	日植防 (茨城)	0	—	<0.01	<0.01						
			2	7	<0.01	<0.01						
			2	14	<0.01	<0.01						
			2	21	<0.01	<0.01						
はくさい (露地) [茎葉] 平成24年	10.2%7077* 5000倍 200L/10a 散布	福井植	0	—	<0.01	<0.01						
			2	1	0.03	0.03						
			2	3	0.04	0.04						
			2	7	<0.01	<0.01						
	10.2%7077* 5000倍 300L/10a 散布	長野植 (南信)	2	14	<0.01	<0.01						
			2	1	0.02	0.02						
			2	3	0.05	0.05						
			2	7	0.05	0.05						
			2	14	0.01	0.01						

* 分析値は各化合物相当量（親化合物への換算はしていない）

3)残留試験結果

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(ppm)							
					オキサチア ピプロリン[P]							
					最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
					化学分析コンサルタント							
レタス (施設) [茎葉] 平成24年	10.2%7077* 5000倍 200L/10a 散布	群馬植	0	—	<0.01	<0.01						
			2	1	0.11	0.11						
			2	3	0.14	0.14						
			2	7	0.12	0.12						
			2	14	0.11	0.10						
	10.2%7077* 5000倍 300L/10a 散布	長野植 (松代)	0	—	<0.01	<0.01						
			2	1	0.15	0.15						
			2	3	0.08	0.08						
			2	7	0.02	0.02						
			2	14	0.02	0.02						
トマト (施設) [果実] 平成23年	10.2%7077* 5000倍 243L/10a 散布	奈良植	0	—	<0.01	<0.01						
			2	1	0.05	0.05						
			2	3	0.06	0.06						
			2	7	0.03	0.02						
			2	14	0.03	0.02						
	10.2%7077* 5000倍 280L/10a 散布	日植防 (茨城)	0	—	<0.01	<0.01						
			2	1	0.03	0.03						
			2	3	0.03	0.03						
			2	7	0.04	0.04						
			2	14	0.05	0.04						

* 分析値は各化合物相当量（親化合物への換算はしていない）

3)残留試験結果

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 使用量 使用方法	試料調製 場所	使用 回数	経過 日数	分析結果(ppm)								
					オキサチア ピプロリン[P]								
					最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	
					化学分析コンサルタント								
きゅうり (施設) [果実] 平成 23 年	10.2%アザラキ [®] ル 5000 倍 280L/10a 散布	日植防 (茨城)	0	—	<0.01	<0.01							
			2	1	0.03	0.03							
			2	3	0.03	0.03							
			2	7	0.02	0.02							
			2	14	<0.01	<0.01							
		日植防 (高知)	0	—	<0.01	<0.01							
			2	1	0.04	0.04							
			2	3	0.02	0.02							
			2	7	<0.01	<0.01							
			2	14	<0.01	<0.01							
ぶどう (施設) [果実] 平成 24 年	10.2%アザラキ [®] ル 5000 倍 350L/10a 散布	石川植 (ブラックオ リンピア)	0	—	<0.01	<0.01							
			2	1	0.10	0.10							
			2	3	0.08	0.08							
			2	7	0.08	0.08							
			2	14	0.06	0.06							
	日植防 (宮崎) (デラウェア) ア)	10.2%アザラキ [®] ル 5000 倍 325L/10a 散布	0	—	<0.01	<0.01							
			2	1	0.19	0.18							
			2	3	0.22	0.22							
			2	7	0.18	0.18							
			2	14	0.15	0.15							

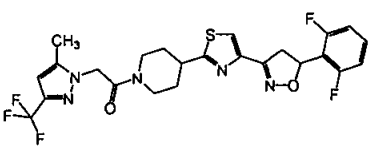
* 分析値は各化合物相当量 (親化合物への換算はしていない)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

2. 土壌残留

1) 分析法の原理と操作概要； 試料をギ酸及び含水アセトニトリルで抽出し、溶媒を減圧留去後、酢酸エチル/ヘキサン混液に転溶する。NH₂ ミニカラム及び PSA ミニカラムを用いて精製し、液体クロマトグラフ質量分析計 (LC-MS) を用いて各成分を定量する。

2)分析対象化合物

名称	化学名、分子式(分子量)	構造式	代謝経路図中の記号
オキサチア ピプロリン	1-(4-{4-[(5RS)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)-2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]エタノン C ₂₄ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₂ S (539.53)		P

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

3)残留試験結果

畑地状態圃場試験

推定半減期：	親化合物	沖積土	約 17 日(DFOP)
		火山灰	約 12 日(DFOP)
	親化合物+代謝物	沖積土	約 18 日(DFOP)
		火山灰	約 12 日(DFOP)

分析機関：化学分析コンサルタント

試料調製 及び 採取場所 [土壌種] 年度	被験物質の 処理方法		経過 日数	分析値(オキサチアピプロリン換算値、mg/kg)				平均値 の合計
				オキサチア ピプロリン[P]		代謝分解物		
	濃度	回数		最高値	平均値	最高値	平均値	
日植防 (高知) [沖積土、 壤土] 平成 24 年	10.2%70アブル 2000 倍 300L/10a 散布	0	-	<0.002	<0.002			
		2	0	0.169	0.168			
		2	1	0.156	0.148			
		2	3	0.148	0.146			
		2	14	0.098	0.094			
		2	30	0.053	0.050			
		2	60	0.012	0.011			
		2	91	0.012	0.012			
		2	120	<0.002	<0.002			
2	150	<0.002	<0.002					
熊本環境 [火山灰、 埴壤土] 平成 24 年	10.2%70アブル 2000 倍 300L/10a 散布	0	-	<0.002	<0.002			
		2	0	0.604	0.580			
		2	1	0.563	0.561			
		2	3	0.427	0.418			
		2	14	0.299	0.295			
		2	30	0.247	0.246			
		2	64	0.116	0.112			
		2	87	0.100	0.096			
		2	120	0.080	0.080			
		2	150	0.065	0.064			
2	178	0.054	0.050					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

3. 後作物残留

土壌中半減期が 100 日を超えないため、試験省略。

4. 水質汚濁性

水田において使用されないため、試験省略。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質 [報告書番号]	供試 生物	1群当り 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ またはEC ₅₀ 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)	頁
						24 h	48 h	72 h	96 h		
水産 1 GLP	魚類急性毒性試験 原体(%) []	コイ	7	止水	22.8~ 23.0	>0.65 ¹⁾	>0.65 ¹⁾	>0.65 ¹⁾	>0.65 ¹⁾		VI -2
水産 2 GLP	シノコ類急性遊泳 阻害試験 原体(%) []	材 シノコ	20頭 (4連 各5頭)	止水	19.7~ 20.8	-	0.67 ²⁾	-	-		VI -4
水産 3 GLP	藻類生長阻害試験 原体(%) []	緑藻 ³⁾	初期 生物量 約1×10 ⁴ cells/mL	振と う培 養法	23.0~ 24.0	ErC ₅₀ (0-72h) >0.140 ²⁾ NOECr(0-72h) ≥0.140 ²⁾					VI -5
水産 製剤 1 GLP	魚類急性毒性試験 10.2%水和剤 []	コイ	7	止水	23.0~ 23.2	>1000	>1000	>1000	>1000		VI -6
水産 製剤 2 GLP	シノコ類急性遊泳 阻害試験 10.2%水和剤 []	材 シノコ	20頭 (4連 各5頭)	止水	19.2~ 19.4	-	>9.62	-	-		VI -7
水産 製剤 3 GLP	藻類生長阻害試験 10.2%水和剤 []	緑藻 ³⁾	初期 生物量 約1×10 ⁴ cells/mL	振と う培 養法	23.0~ 23.9	ErC ₅₀ (0-72h) >7.0 NOECr(0-72h) 3.5					VI -8

試験結果について、原体は平均実測濃度に基づく値であり、有効成分換算値である。一方、製剤は設定濃度に基づく値である。

- 1) 測定濃度の幾何平均に基づく値
- 2) 測定濃度の算術平均に基づく値
- 3) 供試生物名： *Pseudokirchneriella subcapitata*

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

1. 魚類急性毒性試験

(資料 水産 1)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年[GLP 対応]

被験物質：オキサチアピプロリン原体(純度 %)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群 7 匹、全長:4.8±0.3cm、体重:1.2±0.2g

方 法：

暴露条件：止水式

試験区：希釈水中への溶解可能な限界濃度に近い 0.80mg/L を設定濃度とした。試験濃度区に加えて、ジメチルホルムアミド (DMF) 0.10mL/L を用いた溶媒対照区及び希釈水のみを対照区を設けた。

試験液の調製：被験物質を DMF に溶解し、8000 mg/L の試験原液を調製した。この試験原液に希釈水及び DMF を添加、約 5 分間攪拌し試験液を調製した。

環境条件：

収容密度：7 匹/50L

水 温：22.8～23.0℃

照 明：室内光で 16 時間明

給 餌：暴露期間中は給餌しなかった。

希釈水：脱塩素水道水

溶存酸素濃度：7.7～8.1 mg/L

pH：7.6～7.8

観 察：暴露開始 3、24、48、72 及び 96 時間後に供試魚の一般状態及び死亡の有無を観察した。吻や鰓蓋等の運動が停止し、尾柄部に刺激を与えても反応が認められない個体を死亡と判定した。

結 果：

設定濃度(mg/L)	0.80	
平均実測濃度(mg/L)	0.65	
LC ₅₀ (mg/L)	24h	>0.65
	48h	
	72h	
	96h	
NOEC(mg/L)	0.65	

LC₅₀及び NOEC は測定濃度の幾何平均に基づく値。有効成分換算値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

暴露期間中、試験濃度において毒性症状及び死亡は認められなかった。このため、96時間 LC_{50} は >0.65 mg/L、NOEC は 0.65 mg/L となった。すなわち、被験物質は溶解度付近の濃度において試験生物に対し急性的な影響を及ぼさないことが示された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

2. ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 水産2)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年[GLP 対応]

被験物質：オキサチアピプロリン原体(純度 %)

供試生物：オオミジンコ(*Daphnia magna*) 24 時間齢未満、一群 20 頭 (4 連各 5 頭)

方法：

暴露条件：止水式、48 時間

試験区：試験濃度区として 0.063、0.13、0.25、0.50 及び 1.0mg/L の 5 濃度区を設けた。試験濃度区に加えて、無処理対照区及び溶媒対照区を設けた。

試験液の調製：被験物質をジメチルホルムアミド (DMF) に溶解し原液を作成した後、希釈水にて所定の濃度に希釈して調製した。DMF の濃度は 0.1 mL/L とした。

環境条件：

収容密度：5 頭 200mL/250mL ガラス容器

水温：19.7~20.8°C

照明：試験開始時 529 ルックスで 16 時間明/8 時間暗、16 時間明期の前後に低い光強度で 30 分の照明時間を設定

給餌：暴露期間中は給餌しなかった。

希釈水：Wildlife International Ltd. (米国メリーランド州) 内の井戸水

溶存酸素濃度：7.6~8.1mg/L

pH：8.1~8.5

観察：暴露開始 1.5、24、48 時間後に遊泳阻害及び一般状態を観察した。試験容器を穏やかに動かした後、15 秒間一度も泳がない個体を遊泳阻害されたとみなした。

結果：

試験濃度 (mg a.i./L)	設定濃度	0.063、0.13、0.25、0.50、1.0
	実測濃度	0.060、0.12、0.24、0.44、0.78
48h EC ₅₀ (mg a.i./L) [95%信頼限界]	実測濃度	0.67 [0.44~0.78]

EC₅₀は測定濃度の算術平均に基づく値。有効成分換算値。

48 時間試験終了時点で遊泳阻害が発生しなかった最高平均実測試験濃度は 0.44 mg/L であった。一方 100%の遊泳阻害が発生した最低平均実測試験濃度は、0.78 mg/L を上回った。

平均実測濃度(算術平均)は、設定濃度の 78~96%の範囲にあった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

3. 藻類生長阻害試験

(資料 水産3)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年[GLP 対応]

被験物質：オキサチアピプロリン原体(純度 %)

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*、系統番号 61.81 SAG)

初期生物量：約 1×10^4 cells/mL

方法：

暴露条件：振とう培養法、96 時間

試験区：被験物質濃度区を平均実測濃度 10、20、36、70 及び 142µg/L の 5 区設けた。試験濃度区に加えて無処理対照区を設けた。

試験液の調製：被験物質 10 mg/L 懸濁液を調製し、室温暗所で約 24 時間にわたって注意深く攪拌して、可能な限り多く被験物質を溶解させた。その後、未溶解の被験物質による物理的影響を避けるために膜ろ過し、OECD 培地を用いて所定の濃度に希釈した。被験物質は試験水 (OECD 培地) に不溶であるが、溶媒は使用しなかった。

環境条件：

容器：50mL/50mL 容三角フラスコ 3 反復

水温：23.0~24.0°C

照明：4510~4720 ルックスで連続照射

pH：0 時間 8.1 96 時間 9.5~9.6

観察：暴露 0、24、48、72 及び 96 時間時に各試験区の細胞密度及び相当する生長速度を分光光度法により測定した。また、暴露終了後に細胞の変形や異常な細胞の出現について顕微鏡下で観察した。

結果：

試験濃度	設定濃度 (%) ¹⁾	6.25、12.5、25、50、100
	平均実測濃度(mg/L) ²⁾	0.0099、0.020、0.036、0.069、0.140
ErC ₅₀ (mg/L) ³⁾ [95%信頼限界]	0-72h	> 0.140 [算出不能]
NOECr(mg/L)	0-72h	≥ 0.140

1) 10mg/L の試験原液の 6.25~100%に相当

2) 平均実測濃度は試験開始時と 96h の実測濃度の算術平均である。報告書では被験物質濃度に基づく記載であったため、申請者が有効成分換算した。

3) 試験結果は有効成分の算術平均実測濃度に基づく値。有効成分換算値。

細胞形態について全ての試験区で外観の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

4. 魚類急性毒性試験 (製剤)

(資料 水産製剤 1)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年[GLP 対応]

被験物質：オキサチアピプロリン水和剤 (オキサチアピプロリン 10.2%)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio*)

一群 7 匹、全長：4.8±0.1cm、体重：1.1±0.0g

方 法：

暴露条件：止水式、96 時間

試験区：被験物質濃度 200、300、440、670 及び 1000mg/L の 5 濃度区を設けた。試験濃度区に加えて、希釈水のみを対照区を設けた。

試験液の調製：所定量の被験物質を直接希釈水に添加し試験水を調製した。

環境条件：

収容密度：7 匹/50L

水 温：23.0～23.2°C

照 明：室内灯で 16 時間明

給 餌：暴露期間中は給餌しなかった。

希釈水：脱塩素水道水

溶存酸素濃度：7.2～8.5mg/L

pH：7.4～7.7

観 察：暴露開始 3、24、48、72 及び 96 時間後に供試魚の一般状態及び死亡の有無を観察した。吻や鰓蓋等の運動が停止し、尾柄部に刺激を与えても反応が認められない個体を死亡と判定した。

結 果：

試験濃度(mg/L) (設定濃度)	200、300、440、670、1000	
LC ₅₀ (mg/L) (設定濃度に基づく) [95%信頼限界]	24h	>1000 [算出不能]
	48h	
	72h	
	96h	

100%死亡最低濃度は>1000 mg/Lであった。0%死亡最高濃度は 670 mg/Lであった。また、観察された症状は、表層集中、眼球突出、出血、軽度平衡喪失及び活動度の低下であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

5. ミジンコ類急性遊泳阻害試験(製剤)

(資料 水産製剤 2)

試験機関 :

報告書番号 :

報告書作成年 : 年[GLP 対応]

被験物質 : オキサチアピプロリン水和剤 (オキサチアピプロリン 10.2%)

供試生物 : オオミジンコ(*Daphnia magna*) 24 時間齢未満、一群 20 頭 (4 連各 5 頭)

方 法 :

暴露条件 : 止水式、48 時間

試験区 : 被験物質濃度 0.601、1.20、2.41、4.81 及び 9.62mg/L の 5 試験濃度区を設けた。

試験濃度区に加えて、無処理対照区を設けた。

試験液の調製 : 被験物質を希釈水に加え 24 時間 42 分にわたって攪拌し 1 mg/L の原液を作成した。この原液を希釈水で希釈し約 12 分間攪拌し、所定濃度の試験溶液を調製した。

環境条件 :

収容密度 : 5 頭/200mL

水 温 : 19.2~19.4℃

照 明 : 16 時間明(約 185~239 ルックス)/8 時間暗、16 時間明期の前後に 30 分の過渡的照明時間(11~20 ルックス)を設定

給 餌 : 暴露期間中は給餌しなかった。

希釈水 : Haskell 研究所 (米国デラウェア州) 内の井戸水

溶存酸素濃度 : 7.9~9.1 mg/L

pH : 8.2~8.3

観 察 : 暴露開始 24、48 時間後に遊泳阻害の有無を観察した。試験容器を穏やかに攪拌し反応がない個体を遊泳阻害と判定した。試験液中の有効成分濃度は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて測定した。

結 果 :

試験濃度(mg/L) 設定濃度	0.601、1.20、2.41、4.81、9.62
EC ₅₀ (mg/L) (設定濃度に基づく) [95%信頼限界]	>9.62 [算出不能]

平均実測濃度は設定濃度の 82~114%の範囲にあった。

試験終了時点で遊泳阻害を発現しない最高濃度は、9.62mg/L であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

6. 藻類生長阻害試験(製剤)

(資料 水産製剤 3)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年[GLP 対応]

被験物質：オキサチアピプロリン水和剤(オキサチアピプロリン 10.2%)

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*、トロント大学所蔵株の由来)

初期生物量：約 1×10^4 cells/mL

方法：

暴露条件：振とう培養法、72 時間

試験区：被験物質濃度 0.44、0.88、1.8、3.5、及び 7.0mg/L の 5 試験濃度区を設けた。

試験濃度区に加えて試験培地のみを対照区を設けた。

試験液の調製：淡水藻類用培地に被験物質を添加して、被験物質 70mg/L を含有する試験原液を調製した。この一次原液を培地で 10 倍に希釈し二次原液を調製した。二次原液を培地を用いて比例的に希釈し、試験液を調製した。

環境条件：

容器：100mL/250mL 容ガラス製三角フラスコ

水温：23.0~23.9°C

照明：5860~6610 ルックスで連続照射

pH：暴露開始時 7.3~7.6、暴露終了時 7.7~8.1

観察：暴露 0、24、48、72 時間時に各試験区の細胞濃度及び相当する生長速度を測定した。細胞の計数は血球計及び顕微鏡を用いて行った。また、暴露終了後に細胞の変形や異常な細胞の出現について顕微鏡下で観察した。

結果：

試験濃度(mg/L) 設定濃度	0.44、0.88、1.8、3.5、7.0
ErC ₅₀ (mg/L) (設定濃度に基づく) [95%信頼限界]	>7.0 [算出不能]
NOECr(mg/L)	3.5 ¹⁾

1) Dunnett 検定に基づく

設定濃度 0.44 及び 0.88 mg/L 処理群中の細胞の形態は、サイズ、形状及び色調において正常であった。一方、1.8、3.5 及び 7.0 mg/L の処理群中には、肥大した細胞が観察された。いずれの群においても、凝固、凝集及び試験容器への付着を示す徴候はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

1) ミツバチ・蚕・天敵昆虫等に対する影響

No.	供試生物 [報告番号]	試験区 当り 供試虫数	供試 薬剤	試験方法 投与方法、投与量、 試験条件等	試験結果	試験機関 (報告年)
有用 1 GLP	セイヨウ ミツバチ (働き蜂若齢 成虫) []	10頭 (5反復)	原体 ()	経口毒性：2.58、5.13、 10.63、20.47、40.26 µg a.i./bee 給餌管を用いて給与	48時間 LD ₅₀ ： >40.26(µg a.i./bee)	
	セイヨウ ミツバチ (働き蜂若齢 成虫) []	10頭 (5反復)		接触毒性：6.25、12.5、25、 50、100 µg a.i./bee アセトンに溶解し、胸部 背面アセトン2µL/bee滴 下により処理	48時間 LD ₅₀ ： >100 (µg a.i./bee)	
有用 2	蚕 朝日×東海 (4齢起蚕) []	20頭 (3反復)		経口毒性：0.52 mg a.i./飼 料50gとなるよう人工飼 料に混入し、給餌	処理4日後累積 死亡率：0%	
有用 3 GLP	捕食性ダニ <i>Typhlodromus</i> <i>pyri</i> (第1若虫) []	20頭 (4反復)		接触毒性：3.25、9.11、 25.51、71.43、200.00 g a.i./ha ガラス板に散布し、風乾 後放飼	処理7日後 LR ₅₀ ： >200g a.i./ha 処理14日後 ER ₅₀ ： >200g a.i./ha	
有用 4 GLP	寄生蜂 <i>Aphidius</i> <i>rhopalosiphii</i> (2齢～成虫) []	雌雄各5頭 (4反復)	水和剤 (10.2%)	接触毒性：1.16、3.25、 9.11、25.51、71.43、200.00 g a.i./ha ガラス板に散布し、風乾 後放飼	処理48時間後 LR ₅₀ ：116.09 g a.i./ha 71.43 g a.i./ha 以下で は、繁殖に対する影 響はなかった	
有用 5 GLP	クサ カゲロウ <i>Chrysoperla</i> <i>carnea</i> Steph. (1齢幼虫) []	1頭 (30反復)		接触毒性：5.12、12.80、 32.0、80.0、200 g a.i./ha 切り取ったマメ科植物の 葉に散布、風乾後放飼	処理6～13日後 LR ₅₀ 及び ER ₅₀ ：>200g a.i./ha 当該試験最高濃度 200g a.i./haにて、繁 殖に対する影響は なかった	

LR₅₀：50% Lethal Rate

ER₅₀：50% Effective Rate

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

2)鳥類に対する影響

No.	試験の種類 ・被験物質 [報告書番号]	供試生物	一群当 り 供試数	投与 方法	投与量	LD ₅₀ 又はLC ₅₀ 及び無毒性量	試験機関 (報告年)
有 用 6 GLP	急性経口 毒性試験 原体(%) []	コリン ウズラ	雌雄 各5羽	強制 経口 投与	0, 2250 mg/kg	LD ₅₀ : >2250 mg/kg NOEL : 2250 mg/kg	
有 用 7 GLP	混餌投与毒性試験 8日間観察 原体(%) []	コリン ウズラ (生後 10日)	10羽	5日間 混餌 投与	0, 562, 1000, 1789, 3160, 5620 ppm	LC ₅₀ : >5620 ppm NOEC : 5620 ppm	
有 用 8 GLP	急性経口 毒性試験 原体(%) []	キンカ チョウ	雌雄 各5羽	強制 経口 投与	0, 2250 mg/kg	LD ₅₀ : >2250 mg/kg NOEL : 2250 mg/kg	
有 用 9 GLP	混餌投与毒性試験 8日間観察 原体(%) []	マガモ (生後 10日)	10羽	5日間 混餌 投与	0, 562, 1000, 1789, 3160, 5620 ppm	LC ₅₀ : >5620 ppm NOEC : 5620 ppm	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

種類：オキサチアピプロリン水和剤（10.2%）

名称：ゾーベック エニケード

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。
- (2) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用するとともに保護クリームを使用すること。作業後は直ちに身体を洗い流し、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (4) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (5) かぶれやすい体質の人は作業に従事しないようにし、施用した作物等との接触を避けること。
- (6) 夏期高温時の使用を避けること。

2. 解毒法及び治療法

なし

3. 製造時、使用時等における事故例

なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間 [報告書番号]	供試動物	1群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
毒1 GLP	急性毒性 14日間観察 []	ラット	♀6	強制 胃内	175, 550, 1750, 5000	♀>5000		VIII-9
毒2 GLP	急性毒性 14日間観察 []	ラット	♂5 ♀5	経皮	5000	♂♀>5000		VIII-10
毒3 GLP	急性毒性 14日間観察 []	ラット	♂5 ♀5	吸入	5.1mg/L	♂♀>5.1 (mg/L)		VIII-11
毒4 GLP	皮膚刺激性 72時間観察 []	ウサギ	♂1 ♀2	塗布	0.71g (70%ドライペ ースト)	刺激性なし		VIII-13
毒5 GLP	眼刺激性 72時間観察 []	ウサギ	♀3	点眼	0.07g (0.1mL)	刺激性なし		VIII-15
毒6 GLP	皮膚感作性 Maximization 法 []	モルモ ット	♂20 非感作群 ♂10		皮内感作: 5%鉍物油溶液 経皮感作: 70%鉍物油溶液 経皮惹起: 6, 18%鉍物油溶液	感作性なし		VIII-17
毒7 GLP	急性神経毒性 15日間観察 []	ラット	♂12 ♀12	強制 胃内	♂♀: 0, 200, 1000, 2000	♂♀ 2000 神経毒性なし		VIII-20
—	急性遅発性 神経毒性	コリンエステラーゼ阻害性を有しないことから提出除外。						VIII-24
毒8 GLP	反復経口 投与毒性 90日間 []	ラット	主群 ♂10♀10 神経病理 試験群 ♂5♀5	飼料 混入	♂♀0, 500, 2000, 6000, 18000ppm ♂0, 29, 117, 359, 1096 ♀0, 36, 145, 433, 1300	♂♀ 18000ppm ♂ 1096 ♀ 1300		VIII-25
毒8- 用量 設定 ①	反復経口 投与毒性 28日間 []	ラット						
毒8- 用量 設定 ②	反復強制胃内 投与毒性 14日間 []	ラット						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間 [報告書番号]	供試動物	1群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁	
毒9 GLP	反復経口 投与毒性 90日間 []	イヌ	♂4 ♀4	飼料 混入	♂♀0, 40 (♂のみ), 400, 4000, 36000ppm ♂0, 1.6, 16.6, 166.8, 1415.3 ♀0, 16.1, 172.1, 1428.6	♂♀ 36000ppm ♂ 1415.3 ♀ 1428.6		VIII-43	
毒9- 用量 設定	反復経口 投与毒性 28日間 []	イヌ							
毒10 GLP	反復経口 投与毒性 90日間 []	マウス	♂10 ♀10	飼料 混入	♂♀0, 200, 800, 3500, 7500ppm ♂0, 28.5, 118.6, 490.6, 1058.4 ♀0, 35.3, 155.4, 660.1, 1468.0	♂♀ 7500ppm ♂ 1058.4 ♀ 1468.0		VIII-63	
毒10- 用量 設定	反復経口 投与毒性 28日間 []	マウス							
毒21 GLP	反復経皮毒性 28日間 []	ラット	♂10 ♀10	経皮	♂♀ 0, 150, 450, 1000	♂♀ 1000		VIII-76	
—	90日間反復 吸入毒性	急性吸入毒性試験の結果から他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められないことから提出除外。							VIII-80
—	反復経口投与 神経毒性	90日間反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと認められることから提出除外。							VIII-81
—	28日間反復 投与遅発性 神経毒性	コリンエステラーゼ阻害性を有しないため、急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないことから提出除外。							VIII-82
毒11 GLP	反復経口 投与毒性 1年間 []	イヌ	♂4 ♀4	飼料 混入	♂♀0, 40, 400, 4000, 36000ppm ♂0, 1.4, 13.6, 148.0, 1242.2 ♀0, 1.4, 13.8, 136.9, 1460.6	♂♀ 36000ppm ♂ 1242.2 ♀ 1460.6		VIII-83	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間 (報告書番号)	供試動物	1群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
毒12 GLP	発がん性 18ヶ月 []	マウス	♂60 ♀60	飼料 混入	♂♀0, 200, 800, 3500, 7000ppm ♂0, 26.8, 109.9, 467.8, 948.4 ♀0, 30.0, 124.9, 529.0, 1106.4	♂♀ 7000ppm ♂ 948.4 ♀ 1106.4 催腫瘍性なし		VIII-95
毒13 GLP	反復経口投与毒性/ 発がん性 2年間 []	ラット	発がん性 群 ♂60 ♀60 中間屠殺 群 ♂10 ♀10	飼料 混入	♂♀0, 500, 2000, 6000/7500, 18000ppm ♂0, 20.7, 84.3, 309.3, 735.2 ♀0, 27.2, 109.2, 378.0, 957.5	♂♀18000ppm ♂ 735.2 ♀ 957.5 催腫瘍性なし		VIII -114
毒14 GLP	繁殖毒性 2世代 []	ラット	♂30 ♀30	飼料 混入	♂♀ 0, 500, 1500, 6000, 17000ppm (交 尾前及び妊娠期間 中) ♂♀ 0, 300, 900, 3500, 10000ppm (哺育期間 及び生後42日まで)	親動物 ♂♀ 17000ppm 児動物 ♂ 1500ppm ♀ 6000ppm		VIII -146
毒14 GLP			P♂ (交配前) 0, 29.2, 86.4, 346.1, 1013.0 P♀ (交配前) 0, 34.3, 105.6, 429.9, 1210.3 (妊娠期間) 0, 31.4, 95.1, 382.7, 1112.7 (哺育期間) 0, 40.9, 119.1, 483.3, 1373.6 F1♂ (~生後42日) 0, 36.6, 107.5, 421.6, 1228.0 (生後42日~) 0, 34.4, 104.3, 411.4, 1195.6 F1♀ (生後42日) 0, 37.1, 108.9, 425.6, 1242.7 (生後42日~交尾前) 0, 41.2, 115.8, 464.8, 1364.1 (妊娠期間) 0, 32.5, 98.1, 390.1, 1148.7 (哺育期間) 0, 41.3, 126.8, 494.0, 1416.8		親動物 P♂ 1013.0 ♀ 1210.3 F1♂ 1195.6 ♀ 1364.1 児動物 F1♂ 104.3 ♀ 464.8 繁殖能に対する影 響なし			
毒14- 用量 設定	繁殖毒性 1世代 []							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間 (報告書番号)	供試動物	1群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
毒15 GLP	催奇形性 []	ラット	♀22	強制 胃内	0, 100, 300, 1000	母動物、胎児 1000 催奇形性なし		VIII -173
毒16 GLP	催奇形性 []	ウサギ	♀22	強制 胃内	0, 100, 300, 1000	母動物、胎児 1000 催奇形性なし		VIII -177
毒17 GLP	変異原性 復帰突然変異 []	サルモネラ菌; TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌; WP2uvrA		<i>in vitro</i>	0, 333, 667, 1000, 3333, 5000 (µg/plate)	陰性		VIII -182
毒18 GLP	変異原性 染色体異常 []	ヒト末梢血リンパ球		<i>in vitro</i>	-S9Mix: 0, 50, 100, 200, 5000 +S9Mix: 0, 50, 100, 2000 (µg/mL)	陰性		VIII -185
毒22 GLP	遺伝子突然変異試験 (CHO/HGPRT) []	CHO-K ₁ 細胞		<i>in vitro</i>	-S9Mix: 0, 5, 10, 25, 50, 100 +S9Mix: 0, 5, 10, 25, 50, 100 (µg/mL)	陰性		VIII -187
毒19 GLP	変異原性 小核 []	マウス	♂10 ♀10	<i>in vivo</i> (強制 胃内)	♂♀ 0, 500, 1000, 2000	陰性		VIII -189
毒20 GLP	生体機能影響試験 []	症状観察 (Irwin法)	マウス	♂5 ♀5	強制 胃内	♂♀ 0, 200, 600, 2000	影響なし	VIII -192
		中枢神経系 (自発運動量)	マウス	♂5 ♀5	強制 胃内	♂♀ 0, 200, 600, 2000	影響なし	
		呼吸器系 (呼吸数・ 1回換気量)	ラット	♂5 ♀5	強制 胃内	♂♀ 0, 200, 600, 2000	影響なし	
		循環器系 (血圧・ 心拍数)	ラット	♂5 ♀5	強制 胃内	♂♀ 0, 200, 600, 2000	影響なし	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 ・期間 [報告書番号]	供試 動物	1群 当たり 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
参毒1 GLP	免疫毒性 28日間 []	マウス						VII -197
参毒2	内分泌機能影響 確認試験 15日間 []	ラット						VII -201
参毒3	内分泌機能影響 確認 (子宮肥大) 試験 4日間 []	ラット						VII -204
参毒4	ステロイド産生能 影響確認試験 []	胞						VII -206

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

2. 代謝分解物を用いた毒性試験成績

資料 No.	試験の種類 ・期間 [報告書番号]	供試 動物	1群 当たり 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 ・期間 [報告書番号]	供試 動物	1群 当たり 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間 [報告書番号]	供試動物	1群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁

3. 製剤を用いた試験成績

10.2%水和剤 (ゾーベック エニケード)

資料 No.	試験の種類・期間 [報告書番号]	供試動物	1群 当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
製毒1 GLP	急性毒性 14日間観察 []	ラット	♀3	強制 胃内	5000	♀>5000		VIII -249
製毒2 GLP	急性毒性 14日間観察 []	ラット	♂5 ♀5	経皮	5000	♂♀>5000		VIII -250
—	急性吸入毒性	当該農薬の成分物質を気化させて使用する以外の農薬であるため除外。						VIII -251
製毒3 GLP	皮膚刺激性 14日間観察 []	ウサギ	♂1 ♀2	塗布	0.5mL	軽度刺激性		VIII -252
製毒4 GLP	眼刺激性 72時間観察 []	ウサギ	♀3	点眼	0.1mL	刺激性なし		VIII -254
製毒5 GLP	皮膚感作性 Buchler 法 []	モルモ ット	♂20	経皮感作：100%検体 経皮惹起：50%検体		感作性あり		VIII -256

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

1. 原体

(1) 急性毒性

① ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 毒1)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット、投与時約 9～10 週齢、体重； 雌 172～200g、一群雌 6 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 上げ下げ法

投与方法： 検体を 0.5%メチルセルロース及び 0.1% Tween80 の混合溶媒に 20%の濃度となるよう懸濁し強制胃内投与した。175、550 及び 1750mg/kg を各 1 匹に、さらに 5000mg/kg を 3 匹に投与した。なお、動物は投与前一晚絶食させた。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。各動物の体重を投与前、投与 7 日及び 14 日後に測定した。

結果：

投与方法	強制胃内
投与量 (mg/kg)	175、550、1750、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 > 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	症状は認められなかった。
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状は観察されなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また試験期間中、全ての動物において体重の増加が認められた。

以上の結果から、Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。

U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーIVに分類される。

GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 毒2)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Crl:CD(SD)系ラット、投与時9週齢

体重； 雄 308.2~331.5g、雌 199.2~236.9g、一群雌雄各5匹

観察期間： 14日間

投与方法： 検体を脱イオン水に湿らせ背部に24時間塗布した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時の全生存動物について適用部位の皮膚を含む組織の肉眼的病理検査を行った。各動物の体重を投与前、投与7日及び14日後に測定した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	症状は認められなかった。
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状は観察されなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

投与14日後の雌1例において、投与7日後と比較し体重が4%減少したが、それ以外の動物に生物学的に意味のある体重減少は認められなかった。

以上の結果から、Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。

U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーIVに分類される。

GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

③ ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 毒3)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Crl:CD(SD)系ラット、雌雄約 9 週齢
体重； 雄 332～392g、雌 212～259g、一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

暴露方法： 検体はジェットミルを用いてエアロゾルを発生させ、4 時間鼻部暴露させた。暴露空気をグラスファイバー製フィルターを用いて捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件；

設定濃度(mg/L)		5.0
実際濃度(mg/L)		5.1
粒子径分布(%) ¹⁾	<10 μ m	94
	<3 μ m	58
	<1 μ m	8
空気力学的質量中位径(μ m)		2.7 \pm 2.0
呼吸可能な粒子(<3 μ m)の割合(%)		58
チャンバー容積(L)		34
チャンバー内通気量 (L/分)		30
暴露条件	エアロゾル 4 時間 鼻部暴露	

¹⁾重量法により 2 回測定した平均 (申請者により平均を算出した)

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。各動物の体重を投与前、投与 1、2、7 及び 14 日後に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

結果：

投与方法	吸入
投与量(mg/L)	5.1
LC ₅₀ (mg/L)	>5.1
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	症状は認められなかった。
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/L)	求められなかった。
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/L)	5.1

高濃度の暴露であったため、暴露期間中はチャンバー内を観察できなかったが、観察期間中に一般状態の変化は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

暴露当日に全ての動物で体重減少（雄で 2.7～4.7%、雌で 1.4～4.9%）が認められたが、その後の観察期間を通して体重は順調に増加した。

以上の結果から、U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーIVに分類される（LC₅₀>2mg/L）。

EEC Directive 93/21 の判定基準によると、本剤の分類は必要ない（LC₅₀>5mg/L）。

GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される（LC₅₀>5mg/L）。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 毒4)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、若齢成獣

体重；雄 2063g、雌 2976、2130g、一群3匹 (雄1匹、雌2匹)

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体は乾燥が顕著であり皮膚との適切な接触を確保できないことから、検体を粉碎したのち、鉱物油 (1 匹) または蒸留水を用いて 70% のドライペーストを調製した。調製したドライペースト 0.71g を刈毛した動物の背中の皮膚 (6cm²) に適用し半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は取り除いた。

観察項目： 暴露終了 30~60 分後、24、48 及び 72 時間後に適用部分の刺激性変化 (紅斑・痂皮及び浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点*	投与後時間			
			30~60 分	24 時間	48 時間	72 時間
3501 (雌)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3502 (雌)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3503 (雄)	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

*判定基準の最高評点

試験期間中、動物の皮膚に何ら異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性はないと判断される。

なお、Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。

U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーIV（刺激性なしまたは軽微な刺激性）に分類される。

GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

② ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 毒5)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： ニュージーランド白色種ウサギ、若齢成獣
体重； 雌 1840～2187g、一群雌 3 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 粉碎した検体 0.07g (0.1mL) をそのまま右眼に適用した。

観察項目： 適用後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。適用 24 時間後にはフルオレセイン染色によって角膜損傷の有無を確認した。結果は EEC、米国 EPA 及び GHS 分類基準に従って判定した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

項目		最高評点*	適用後時間 (時間)					
			1	24	48	72		
非洗眼群	動物 番号 3401 (雌)	角膜混濁	程度(A)	4	0	0	0	0
			面積(B)	4	4**	4	4	4
		虹彩(A)		2	0	0	0	0
		結膜	発赤(A)	3	1****	1	0	0
			浮腫(B)	4	0	0	0	0
			分泌物(C)	3	1	1	0	0
	動物 番号 3402 (雌)	角膜混濁	程度(A)	4	0	0	0	0
			面積(B)	4	4	4	4	4
		虹彩(A)			0	0	0	0
		結膜	発赤(A)	3	1	0	0	0
			浮腫(B)	4	0	0	0	0
			分泌物(C)	3	2	0	0	0
	動物 番号 3403 (雌)	角膜混濁	程度(A)	4	0	0	0	0
			面積(B)	4	4	4	4	4
		虹彩(A)			0	0	0	0
		結膜	発赤(A)	3	1	1	1	0
			浮腫(B)	4	1	0	0	0
			分泌物(C)	3	2	0	0	0
	合計***		330	18	6	2	0	
	平均***		110	6	2	0.67	0	

* : 判定基準の最高評点

** : [申請者注 : 程度(A)が該当する面積が評点 4 (3/4~全体) という意味。]

*** : 申請者が Draize 法による評価点を算出した。

角膜評点 (A×B×5) + 虹彩評点 (A×5) + 結膜評点 ((A+B+C) ×2)

**** : 結膜発赤におけるスコア 1 は陽性反応ではないと判断される (Draize, J. H.等、Pharmacol. Exp. Ther. 944;82:377-390)。

いずれの動物にも角膜及び虹彩に変化はみられなかった。適用後 1 時間に全例に結膜発赤及び分泌物がみられたが、これらの変化は適用後 72 時間には消失した。

以上の結果から、Directive 67/548/EEC の判定基準によると、本剤の分類は必要ない。
U.S.EPA の判定基準によると、本剤はカテゴリーIV (刺激性なし) に分類される。GHS 分類の判定基準によると、本剤は「区分外」に分類される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 毒6)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： ハートレー系白色モルモット、若齢成獣、体重； 雄 365～481g、
検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹

観察期間： 48 時間

試験操作： [Maximization 法]

投与量設定根拠；

皮内感作； 皮内感作前日に肩部を刈毛し、翌日以下の表に示す皮内感作処置物質をそれぞれ 0.1mL ずつ皮内投与した。

感作部位*	検体感作群	検体非感作群
背部頭側	FCA と蒸留水の等量混合物	
背部中部	検体 5% 鉍物油溶液	鉍物油
背部尾側	FCA 50% 水懸濁液と 検体 5% 溶液の混合液	FCA 50% 水懸濁液と鉍物油 (1:1) の混合液

*：各々左右 2 箇所皮内投与した

経皮感作；皮内感作 7 日後に以下の表に示す経皮感作処置物質を 48 時間閉塞貼付した。

感作部位	検体感作群	検体非感作群
皮内感作部位	検体 70% 鉍物油混合液	鉍物油

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

惹起； 皮内感作 22 日後に左右の腹側部を刈毛し、翌日以下の表に示す惹起処置物質 0.5mL を 24 時間閉塞貼付した。

感作部位	検体感作群	検体非感作群
右腹側部中央*	鉱物油	
左腹側部頭側*	検体 18% 鉱物油混合液	
左腹側部尾側*	検体 6% 鉱物油混合液	

*：2 例の処置では左右を反転し実施された。

観察項目： 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

以下に皮膚反応の評価表を記載する。

皮膚反応の程度	評点
反応無し	0
非常に軽微な紅斑	0.5*
軽微な紅斑	1
中等度の紅斑	2
時に浮腫を伴う強い紅斑	3

*非常に軽微な紅斑は陽性反応とはみなさない。

結果： 各観察時間において感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数											陽性率 (%)		
感作 (皮内)	惹起	検体		24 時間後					48 時間後					24 h	48 h		
				皮膚反応評点					皮膚反応評点								
				0	0.5	1	2	3	計	0	0.5	1	2	3	計		
検体感作群	5%	18% 検体	20	7	13	0	0	0	0/20	15	5	0	0	0	0/20	0	0
		6% 検体		20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
検体非感作群	溶媒	18% 検体	9	5	4	0	0	0	0/9	6	3	0	0	0	0/9	0	0
		6% 検体		**	8	1	0	0	0	0/9	9	0	0	0	0	0/9	0
陽性対照*	5% HCA	75% HCA	10	0	1	7	2	0	9/10	0	4	4	2	0	6/10	90	60
	溶媒			5	0	5	0	0	0	0/5	1	4	0	0	0	0/5	0

*試験完了日：2009 年 12 月 31 日

**経皮感作後に 1 匹死亡

HCA: alpha-Hexylcinnamaldehyde

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

検体感作群の動物の皮膚において、非常に軽微な紅斑（評点 0.5）がみられたが、
検体非感作群の動物にも同様の皮膚反応が認められた。

一方、陽性対照群においては明瞭な紅斑がみられた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

① ラットを用いた急性経口神経毒性試験

(資料 毒7)

試験機関：

報告書番号：

報告書作成年： 年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Crl:CD(SD)系ラット、投与時 48 日齢

体重； 雄 210.0~279.2g、雌 145.9~190.3g、一群雌雄各 12 匹

観察期間： 15 日間

投与方法： 検体を 0.5%メチルセルロース及び 0.1%Tween の混合溶媒に懸濁し、0、200、1000 及び 2000mg/kg の用量で単回強制胃内投与した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

死亡率； 生死を毎日観察した。

試験期間中に死亡は認められなかった。

一般状態；一般状態を毎日観察した（神経行動評価日を除く）。

試験期間中に投与に関連した影響は認められなかった。

体重変化；投与前、試験 2、8 及び 15 日に全ての動物の体重を測定した。

試験終了時の体重及び対照群と比較し統計学的有意差の認められた体重増加量を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg)		200	1000	2000	200	1000	2000
項目	検査時						
体重	15 日	(104)	(103)	(99)	(102)	(101)	(102)
体重増加量	1~2 日			↑464			

Dunnett 多重比較検定 ↓↑: p<0.05 ()内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした値を表したもの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

試験期間中の体重及び体重増加量に検体投与に関連のある変化は認められなかった。

試験 1~2 日における 2000mg/kg 投与群雄の体重増加量は、対照群に比して統計学的に有意な高値を示したが、肉眼的病理検査において付随する所見は認められず、神経行動学的変化及び病理組織学的変化も認められなかったことから、偶発性的変化と考えられた。

摂餌量及び食餌効率；試験 1、2、8 及び 15 日に全動物の摂餌量を測定し、試験 1~2 日、2~8 日、8~15 日及び 1~15 日の 1 日あたり食餌効率を算出した。

対照群と比較し統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg)		200	1000	2000	200	1000	2000
項目	検査時						
食餌効率	1~2 日			↑536			

Dunnett 多重比較検定 ↓↑: p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした値を表したもの

試験期間中の摂餌量及び食餌効率に検体投与に関連のある変化は認められなかった。

試験 1~2 日における 2000mg/kg 投与群雄の食餌効率において、対照群に比して統計学的に有意な高値が認められた。しかし本変化は同時期における体重増加量の高値の二次的所見であり、肉眼的病理検査において付随する所見は認められず、神経行動学的及び病理組織学的変化も認められなかったことから偶発性的変化と考えられた。

神経行動評価；投与開始前、試験 1 日（投与 2 時間後）、8 及び 15 日に全動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

1) 機能検査 (FOB)

- ホームケージ内
姿勢、眼瞼閉鎖、歩行/協調性、振戦、痙攣
- ケージからの取り出し及び取り扱い
取り出し易さ、取り扱い易さ、異常発声、筋緊張、立毛、被毛/皮膚の外観、粘膜、眼瞼閉鎖、眼球突出、流涙、流涎、脱水、削瘦
- オープンフィールド
正向反射、眼瞼閉鎖、姿勢、歩行/協調性、振戦、痙攣、筋の痙攣/線維束性収縮、呼吸緩和、呼吸数、覚醒、異常発声、下痢、多尿の有無、立ち上がり動作回数
- 感覚検査
接近/接触、聴覚刺激、テールピンチ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

- その他
前肢及び後肢握力、後肢開脚幅、直腸体温
- 以下の項目は自発運動量の検査の後に確認した。
縮瞳、下痢、多尿の有無

2) 自発運動量 (MA)

自動運動モニターにより、運動時間及び運動回数を各 10 分、連続 9 回測定した。

機能検査及び自発運動量において統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg)		200	1000	2000	200	1000	2000
項目	検査時						
前肢握力(kg)	1 日			↑124			

反復測定分散分析及び線形対比検定 ↓↑: p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした値を表したもの

自発運動時間 (単位: 秒)										
性別	雄									
投与量 (mg/kg)	試験15日									
	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	計
200										
1000										
2000								↑237		
性別	雌									
投与量 (mg/kg)	試験8日									
	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	計
200										
1000								↑214		
2000								↑228		

自発運動回数 (単位: 回)										
性別	雄									
投与量 (mg/kg)	試験8日									
	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	計
200										
1000								↑196		
2000								↑129		
性別	雌									
投与量 (mg/kg)	試験8日									
	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	計
200										
1000										
2000								↑215		

*: 連続する 10 分間隔のブロック (合計 90 分) Jonckheere-Terpstra 傾向検定 ↓↑: p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした値を表したもの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

機能検査及び自発運動量のいずれの項目にも、検体投与に関連のある異常は認められなかった。

前肢握力及び自発運動量に対照群と比較し統計学的有意差がみられたが、それぞれ以下に述べる理由から検体投与に関連しないと考えられた。

- 前肢握力：試験 1 日の 2000mg/kg 群の雄で、対照群と比較し統計学的に有意に高い前肢握力を示した。しかし、雌雄の神経行動評価項目及び自発運動量に影響はなく、また本群の平均値 (0.72kg) は当該試験機関の蓄積対照値 (0.50 ~ 0.85kg) の範囲内であったことから、この変化は検体投与に関連しないと考えられた。
- 自発運動量：試験 15 日における 2000mg/kg 群雄の 8 回目の 10 分区分間、及び試験 8 日における 1000 及び 2000mg/kg 群雌の 8 回目の 10 分区分間の平均運動時間が対照群と比較し統計学的に有意な増加を示した。また試験 8 日における 1000 及び 2000mg/kg 群雄の 8 回目の 10 分区分間、及び同日における 2000mg/kg 群雌の 8 回目の 10 分区分間の平均運動回数が対照群と比較し統計学的有意な増加を示した。しかし、これらの差は総運動時間または総運動回数に対して影響を及ぼさず、一区間のみで認められたのみであったことから検体投与に関連しないと考えられた。

肉眼的病理検査；試験終了時に各群雌雄 6 匹を対象に検査した。

検体投与に関連のある肉眼的病変は認められなかった。

対照群の雄 1 匹において腎の拡張 (両側)、1000mg/kg 群の雌 1 匹において腎の小型化、2000mg/kg 群の雄 1 匹において小型精巣 (片側) が認められたが、これらはこの齢期及び系統の正常なラットの背景病変と一致しており、偶発的所見と考えられた。

病理組織学的検査；試験終了時に各群雌雄各 6 匹を麻酔後灌流固定した。以下の組織について対照群及び 2000mg/kg 群の病理標本を作製し、検鏡を行った。

脳 (前脳大脳 (海馬を含む)、中脳、小脳、橋、延髄)、脊髄 (頸部及び腰部)、
眼 (視神経を含む)、腓腹筋、頸部・腰部の背根線維及び神経節並びに腹根線維、坐骨・脛骨及び腓腹神経、ガッサー神経節

いずれの投与群にも、病理組織学的検査に異常は認められなかった。

以上の結果より、本剤のラットに対する急性神経毒性試験における影響として、最高用量の 2000mg/kg においても毒性がみられなかったことから、本剤の神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 2000mg/kg であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

<試験成績提出除外>

オキサチアピプロリンの急性遅発性神経毒性試験については、以下の根拠条文に基づき、試験成績の提出は除外可能と判断した。

根拠条文：

農林水産省生産局生産資材課長通知

13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について(2)-⑧-ア

具体的理由：

コリンエステラーゼ阻害性を有さないため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

① ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料 毒8)

試験機関:

報告書番号:

報告書作成年: 年 [GLP 対応]

検体純度: %

供試動物: Crl:CD(SD)系ラット、投与開始時約8週齢

主群; 1群雌雄各10匹

神経病理試験群; 1群雌雄各5匹

投与期間: 90日間 (2009年10月5日~2010年1月5日)

投与方法: 検体を飼料に0、500、2000、6000及び18000ppmの濃度で混入し、91あるいは92日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、週に1回調製し室温で保管した。

試験設計を下表に示す。

投与量 (ppm)	主群 (匹)		神経病理試験群 (匹)	
	雄	雌	雄	雌
0	10	10	5	5
500	10	10	5	5
2000	10	10	5	5
6000	10	10	5	5
18000	10	10	5	5

用量設定根拠;

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 主群及び神経病理試験群の全動物を対象として、一般状態及び生死を毎日観察した。詳細な身体的検査を週1回実施した。

全ての動物が試験終了時まで生存した。

検体投与に関連する一般状態の変化は認められなかった。

検体投与群に観察された一般症状は対照群に同等の頻度で認められるか、単一の動物に限定的な所見であるか、または用量相関性がないか、あるいはこの齢および系統に一般的なものであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

体重変化；主群及び神経病理試験群の全動物を対象として、体重を週1回測定した。

試験終了時の体重及び試験期間を通じた体重増加量を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		500	2000	6000	18000	500	2000	6000	18000
項目	検査時								
体重	13週	99	103	101	97	106	100	104	101
体重増加量	0~13週	99	106	102	95	113	101	111	103

Dunnett 多重比較検定 (いずれも $p < 0.05$ で統計学的有意差なし)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした値を表したもの

いずれの投与群の平均体重及び体重増加量にも対照群との間に統計学的有意差はなく、検体投与に関連した影響は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；主群及び神経病理試験群の全動物を対象として、摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

対照群と比較し統計学的有意差の認められた摂餌量を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		500	2000	6000	18000	500	2000	6000	18000
検査時									
6~7週						(105)	(100)	↑105	(100)
11~12週						↑112	(106)	↑112	↑112
0~13週		(100)	(104)	(104)	(100)	(106)	(106)	(106)	(106)

Dunnett 多重比較検定 ↓↑ : $p < 0.05$, () 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

いずれの投与群においても検体投与に関連した摂餌量及び食餌効率の変化は認められなかった。

雌の投与群において対照群との間に統計学的有意差を伴う摂餌量の増加が散見されたが、僅かな変化であったこと、摂餌量の減少ではなく増加であったこと、用量相関性がなかったことから、検体投与に関連しないと判断された。

食餌効率については、いずれの投与群にも対照群と比較し統計学的有意差を伴う変化はなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		500	2000	6000	18000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	29	117	359	1096
	雌	36	145	433	1300

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

詳細な状態の観察；神経病理試験群の全動物及び主群の雌雄各 5 匹/群（計雌雄各 10 匹/群）を対象として、投与前、試験 3、7 及び 12 週時に機能観察総合評価（FOB）及び自発運動量（LA）の測定を行った。機能検査の測定項目を以下に示す。

- 1) ホームケージ内
姿勢、嘔み付き、振戦/痙攣、眼瞼閉鎖、糞の硬さ
- 2) ハンドリングによる観察
ケージからの取り出し易さ、取り扱い易さ、流涙/紅涙、流涎、立毛、被毛の状態、眼瞼閉鎖、呼吸数/状態、眼球突出、粘膜/眼/皮膚の色調、赤色/外皮様の沈着物、筋緊張
- 3) オープンフィールド
運動量、歩行、立ち上がり、覚醒、痙攣/振戦、排尿/排糞、身づくろい、歩行のスコア、異常な行動/常同行動、後退、移動開始までの時間（秒）
- 4) 感覚機能の観察
接近に対する反応、接触に対する反応、驚愕反射、テールピンチ反応、瞳孔反射、瞬膜の反射、前肢の進展、後肢の進展、空中立ち直り反応、嗅覚性方向反応
- 5) 神経筋の観察
後肢の伸筋の筋力、握力（前肢及び後肢）、着地時後肢開脚幅、ロータロッド運動性
- 6) 生理学的観察
カタレプシー、体重、体温

対照群と比較し統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	500	2000	6000	18000	0	500	2000	6000	18000
項目	週										
糞塊*	3	(1/10)	@5/10	(3/10)	@5/10	(4/10)					
立ち上がり**	7						(18.5)	↓12.1	↓11.6	(14.3)	(15.0)
身づくろい**	7						(0.1)	↑0.5	(0.1)	(0.0)	(0.1)

Dunnett 多重比較検定 ↓↑ : p<0.05、Fisher の正確確率検定 @ : p<0.05

() 内は統計学的有意差なし

* : 所見を示した動物数、 ** : 所見がみられた回数

いずれの機能観察総合評価及び自発運動量の測定項目にも、検体投与による影響はみられなかった。

ホームケージ内における観察所見では、試験 3 週時に糞塊の認められた雌の数が 500 及び 6000ppm で対照群に比して統計学的に有意に高い値を示したが、用量相関性がなかったことから投与との関連性はなかった。

オープンフィールドにおける観察所見では、試験 7 週の 500 及び 2000ppm 群の雌における立ち上がり回数の減少、同時期に 500ppm 群の雄における身づくろいの回数の増加がみられたが、雌雄で一貫した用量相関性の傾向がなかったことから、検体投与との関連性はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

その他の機能観察総合評価測定項目及び自発運動量の測定項目に、対照群との間に統計学的な差はなかった。

血液学的検査；試験 13 週時に主群の全動物を対象として眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。凝固パラメータ測定用の血液試料は屠殺時に大静脈から採取した。

総白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、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)、網赤血球 (割合及び数)、型別白血球数 (割合及び数)、赤血球分布幅、ヘモグロビン分布幅、赤血球形態

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	500	2000	6000	18000	500	2000	6000	18000
投与量(ppm)								
検査項目								
好中球 (%)					(66)	(58)	(62)	↓ 47
リンパ球 (%)					(111)	(113)	(111)	↑ 117
好酸球 (%)					(82)	(94)	(88)	↓ 65
大型非染色細胞(%)					↑ 133	(133)	↑ 150	↑ 133

Dunnett 多重比較検定 ↓ ↑ : p<0.05, † : p<0.01, () 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

いずれの投与群の検査項目にも検体投与に関連した影響は認められなかった。投与群雌において型別白血球割合 (リンパ球、好中球、好酸球及び大型非染色細胞) が対照群と比して統計学的に有意な増減を示したが、型別白血球割合は型別白血球数を算出する手段であり、動物の状態の評価においてそれ自体は殆ど意味がない。なお、いずれの投与群にも型別白血球数に統計学的有意な変化はなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

アルブミン、総タンパク質、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、アルカリフォスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、グルコース、総コレステロール、カルシウム、塩素、リン、カリウム、ナトリウム、トリグリセリド、ソルビトール脱水素酵素

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	500	2000	6000	18000	500	2000	6000	18000
投与量(ppm)								
検査項目								
ビリルビン					(105)	(95)	(110)	↑125
ALT	(87)	(92)	↓82	(92)				
コレステロール	(96)	(93)	(96)	(107)	(103)	(130)	(125)	(122)

Dunnett 多重比較検定 ↓↑ : p<0.05, ↓↑ : p<0.01、() 内は統計学的有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

いずれの測定項目にも、検体投与による毒性影響はみられなかった。

18000ppm 投与群の雌で総ビリルビンが対照群と比較し僅かな高値を示した。血清中ビリルビンの高値は、赤血球破壊によるビリルビン生成の増加、または肝臓によるビリルビンの輸送あるいは排泄阻害の可能性はあるが、本試験において、関連する検査項目（赤血球容積、血清アルカリホスファターゼ、尿中ビリルビン、肝臓の病理組織学）に関連する変化がみられなかった。本所見と検体投与の関連性は不明であるが、血清中ビリルビンの軽微な高値に有害な影響はない。またその他に赤血球または肝臓に対する検体投与による影響を示す所見がなかったこと、軽微な変化であることから、18000ppm 投与群雌でみられた総ビリルビンの高値は、毒性影響ではないと判断された。

6000ppm 群雄においてアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が対照群と比較し低値を示したが、用量相関性がみられなかったことから、検体投与との関連性はないと考えられた。

その他に対照群との間に統計学的有意差を伴う差はなかった。

〔申請者注：

〕

尿検査； 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

比重、pH、ウロビリノーゲン、総量、色調、透明度、尿タンパク質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、白血球、硝酸塩、尿沈渣

いずれの投与群においても対照群との間に統計学的有意差はみられず、検体投与に関連した影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

眼科学的検査； 投与開始前 (-2 週) 及び試験 12 週に主群の全動物を対象として、間接検眼鏡及び細隙灯付生体顕微鏡を用いて検査した。

いずれの投与群にも、検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量； 投与終了時に主群の全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺及び上皮小体 (固定後)、子宮及び卵管

いずれの投与群においても対照群との間に統計学的有意差はみられず、検体投与に関連した影響は認められなかった。

肉眼的病理検査； 試験終了時に主群の全動物を対象として剖検を行った。

検体投与に関連した肉眼的病理所見はなかった。

病理組織学的検査； 主群の全動物を対象として、以下の組織について病理組織標本を作製し、対照群及び 18000ppm 群について検鏡を行った。

肝臓、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、唾液腺 (顎下腺、耳下腺、舌下腺)、膵臓、腎臓、膀胱、肺、気管、鼻腔、咽頭、喉頭、心臓、大動脈、骨髄 (大腿骨及び胸骨)、胸腺、脾臓、パイエル板、顎下リンパ節、腋窩リンパ節、縦隔リンパ節、腸間膜リンパ節、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、脳 (大脳、小脳、延髄/橋)、脊髓 (頸部、胸部中央、腰部)、坐骨神経、眼 (視神経を含む)、骨格筋、大腿骨/膝関節、胸骨、精巣、精巣上体、前立腺*、精囊及び凝固腺、卵巣及び卵管、子宮、子宮頸部、膣、乳腺、皮膚 (乳腺を含む)、ハーダー腺、眼窩外涙腺*、肉眼的異常部位

*：雌の眼窩外涙腺及び雄の前立腺は、高用量群においてリンパ様凝集物の増加が認められたため中間用量群についても検査を行った。その結果、高用量群におけるこれら所見の増加は偶発的なものであり、用量相関性がなく検体投与と関連しないことが判明した。

いずれの投与群にも検体投与に関連する影響はみられなかった。認められた全ての所見は、本試験で用いられた齢期及び系統に一般的にみられる所見であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

神経病理学的検査；神経病理試験群の全動物を対象として灌流固定し、脳の重量（嗅球を含む）及び大きさ（嗅球を除く）を測定した。以下の組織について病理組織標本作製し、対照群及び 18000ppm 群について検鏡した。

脳：嗅球、大脳皮質（2 部位）、海馬／歯状回、基底核、視床、視床下部、
中脳、小脳、脳橋および延髄
脊髄：頸膨大部 C3-C7 および腰膨大部 T13-L4
神経：三叉神経節／神経、T13-L4 の腰髄背根神経節、T13-L4 の腰髄背根
神経線維、T13-L4 の腰髄腹根神経線維、C3-C7 の頸髄背根神経節、
C3-C7 の頸髄背根神経線維、C3-C7 の頸髄腹根神経線維、頸髄神経、
腰髄神経、坐骨神経（大腿中央部）、坐骨神経（坐骨神経切痕）、腓腹神
経、脛骨神経、腓骨神経、視神経
眼球
骨格筋；腓腹筋

いずれの投与群にも検体投与に関連する影響はみられなかった。

以上、ラットに対する飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験の結果、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったことから、本試験の無毒性量は雌雄とも本試験での最高用量である 18000ppm（雄：1096mg/kg/日、雌：1300mg/kg/日）と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

- 1)ラット 90 日間反復経口投与毒性試験の用量設定試験
(ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

- ① -2)ラット 28 日間反復経口投与毒性試験の用量設定試験
(ラットを用いた 14 日間反復強制胃内投与毒性試験)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。