

No. _____

農 薬 抄 録

一 般 名 スルホキサフロル

(用途別種類名) 「殺虫剤」

(作成年月日) _____

2016年12月15日改訂

(作成会社名) ダウ・ケミカル日本株式会社

(作成責任者・所属) _____

連絡先 (会社名)	(担当部課)	(担当者名)	(TEL)
ダウ・ケミカル日本(株)			

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	VIII-1
1. 原体	
(1) 急性毒性	VIII-11
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	VIII-17
(3) 皮膚感作性	VIII-20
(4) 急性経口投与神経毒性	VIII-22
(5) 急性遅発性神経毒性	VIII-29
(6) 90日間反復経口投与毒性	VIII-30
(7) 28日間反復経皮投与毒性	VIII-54
(8) 90日間反復吸入毒性	VIII-59
(9) 反復投与遅発性神経毒性	VIII-60
(10) 慢性毒性および発がん性	VIII-61
(11) 繁殖毒性および催奇形性	VIII-108
(12) 変異原性	VIII-151
(13) 生体の機能に及ぼす影響	VIII-162
(14) その他の試験	VIII-170
2. 代謝物及び原体混在物	VIII-230
3. 製 剤	VIII-312
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	IX-1
1. 動物における代謝試験	IX-16
2. 植物体における代謝試験	IX-35
3. 土壌における運命	IX-76
4. 環境中における挙動	IX-123
代謝分解のまとめ	IX-160
[附] スルホキサフロルの開発年表	X-1

I. 開発の経緯

1. 開発の経緯

スルホキサフロルはダウ・アグロサイエンスにより創製された新規化合物で吸汁性害虫に対し高い活性を示す殺虫剤である。本剤はニコチン性アセチルコリン受容体に作用し殺虫効果を示すが、その作用機作は既存のネオニコチノイド系殺虫剤とは異なり、同系統の殺虫剤をはじめ既存殺虫剤に対し低感受性系統の害虫にも高い効果を示す。また、本剤はこれまでにない作用性を示すことから、新たな作用機作を有す殺虫剤として IRAC (Insecticide Resistance Action Committee) に知見を提出し、2012年2月に Group 4、Subgroup 4C として分類された。

本剤は、綿花、大豆、穀物、水稻、葉菜、果菜、果樹、茶をはじめとする種々の作物を加害するアブラムシ類、コナジラミ類、カイガラムシ類、ウンカ・ヨコバイ類、カメムシ類など主要なカメムシ目害虫に対して殺虫効果を示すことが明らかになっている。特に葉菜、果菜、果樹のアブラムシ類に対しては、低薬量で高い効果を示すことが各種試験により確認されている。また、水産動植物に対しての安全性が高く、環境面においても大きな利点を有している。安全性評価については、農薬取締法の規定に基づく試験の結果、安全性は確保されていると判断された。

本剤の開発は世界的規模で行われており、日本においては2007年から社内試験による評価を開始し、2010年より日産化学工業株式会社及び北興化学工業株式会社と共同で(社)日本植物防疫協会を通じ試験名 DAI-1001 として落葉・常緑果樹及びそ菜分野、試験名 DAI-1004 として水稻分野のカメムシ目害虫に対する薬効・薬害試験が開始され開発が進められてきた。また、2011年より新たに試験名 DAI-1101 としてばれいしょのアブラムシ類に対する薬効・薬害試験を開始し、その優れた速効性と残効性及び適用作物への安全性に対して高い評価を得ている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

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：スルホキサフロル(sulfoxaflor) (ISO)
- 2) 別名：商品名；トランスフォーム、エクシード
試験名；XDE-208、

- 3) 化学名：(IUPAC)

[methyl(oxo){1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]ethyl}- λ^6 -sulfanylidene]cyanamide

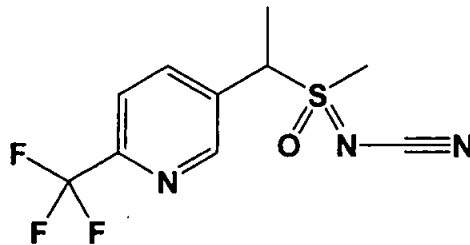
[メチル(オキソ){1-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]エチル}- λ^6 -スルファニリデン]シアナミド

(CA)

N-[methyloxido[1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]ethyl]- λ^4 -sulfanylidene]cyanamide

N-[メチルオキシド[1-[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]エチル]- λ^4 -スルファニリデン]シアナミド

- 4) 構造式



- 5) 分子式：C₁₀H₁₀F₃N₃O S

- 6) 分子量：277.3

- 7) CAS No.：946578-00-3

2. 有効成分の物理的・化学的性状

- 1) 外観・臭気：白色粉末・鼻をさす臭い (24.2°C)

2009年、GLP)

- 2) 密度：1.5191±0.0021g/cm³ (19.6±0.6°C、空気比較比重法)

2008年、GLP)

- 3) 融点：112.94±0.04°C (示差走査熱量分析)

2009年、GLP)

- 4) 沸点：167.73°Cで分解のため、測定不能 (示差走査熱量分析)

2009年、GLP)

- 5) 蒸気圧：2.5×10⁻⁶ Pa (25°C)、1.4×10⁻⁶ Pa (20°C) (蒸気圧天秤法、OECD 104)

2009年、GLP)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

6) 溶解度 (20°C、フラスコ法、OECD 105) :

純水 ; 670 mg/L (pH 7.4)

pH 5緩衝液 ; 1,380 mg/L、pH 7緩衝液 ; 570 mg/L、pH 9緩衝液 ; 550 mg/L

有機溶媒 (g/L) : メタノール ; 36.0、アセトン ; 256、キシレン ; 0.791

1,2-ジクロロエタン ; 40.1、酢酸エチル ; 49.5

n-ヘプタン ; 0.000154

2009年、GLP)

7) 解離定数 : (紫外-可視分光光度計及び電位差滴定法)

2010年、GLP)

紫外-可視分光光度計による測定で分子種とイオン種の分離できず、測定不能

電位差滴定法による測定でpH 5~11まで解離なし

8) 分配係数 (n-オクタノール/水) : Log Pow (20°C、フラスコ振盪法、OECD 107)

pH 5緩衝液 ; 0.806、pH 7緩衝液 ; 0.802、pH 9緩衝液 ; 0.799

2009年、GLP)

9) 生物濃縮性 : 試験省略 (n-オクタノール/水分分配係数が、3.5未満のため)

10) 土壌吸着係数 : $K^{ads}_f = 0.16 \sim 1.28$ 、 $K^{ads}_{fOC} = 12 \sim 71$

(25°C、OECDガイドライン-106)

2010年、GLP)

$K^{ads}_f = 2.51$ 、 $K^{ads}_{fOC} = 28.8$

(25°C、OECDガイドライン-106)

2012年、GLP)

11) 加水分解性 : 分解しない (pH 5、7及び9、25°C、OECDガイドライン-111)

2009年、GLP)

12) 水中光分解性 : $t_{1/2} = 489$ 日 (東京春換算値 : 1483日)、pH 7 緩衝液

(25°C、キセノン光 ; 波長290~800nm、光強度300W/m²、OECDガイドライン-316)

2010年、GLP)

$t_{1/2} = 162$ 日 (東京春換算値 : 491日)、自然水

(25°C、キセノン光 ; 波長290~800nm、光強度300W/m²、OECDガイドライン-316)

2010年、GLP)

13) 安定性

①熱安定性 : 167°Cまで安定 (示差走査熱量分析)

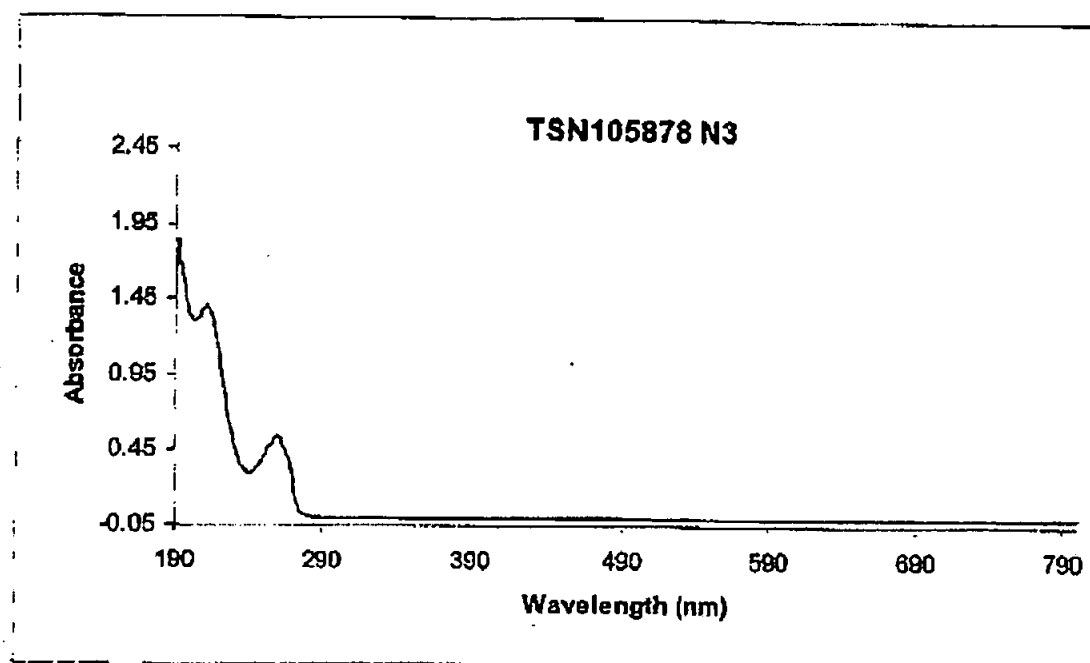
2009年、GLP)

14) UV、赤外、MS、NMR等のスペクトル

次頁以降に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

図1-1 UV-Visスペクトラム (中性溶液)
(米国ダウ・アグロサイエンス、2009年、GLP)



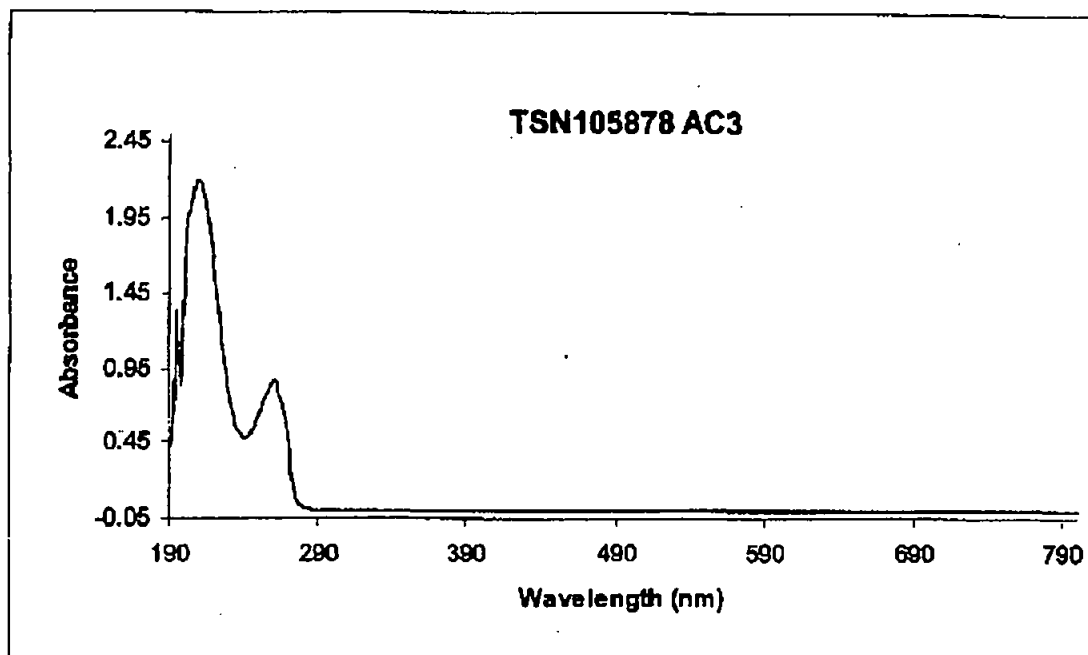
平均 pH	最大吸収 波長 (nm)	吸光度	バンド幅 (nm)	試験溶液濃度 (moles/L)	消衰係数 (L/ (mol*cm))
6.53	192	1.7942	60	1.76 x 10 ⁻⁴	10200
	211	1.4121	28		8000
	260	0.5485	20		3100

温度 : 25°C、試験溶液 : Milli-Q水

UV/Vis分光光度計 : Beckman DU640 with 1.000 cm quartz cell

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

図1-2 UV-Visスペクトラム (酸性溶液)
(米国ダウ・アグロサイエンス、2009年、GLP)



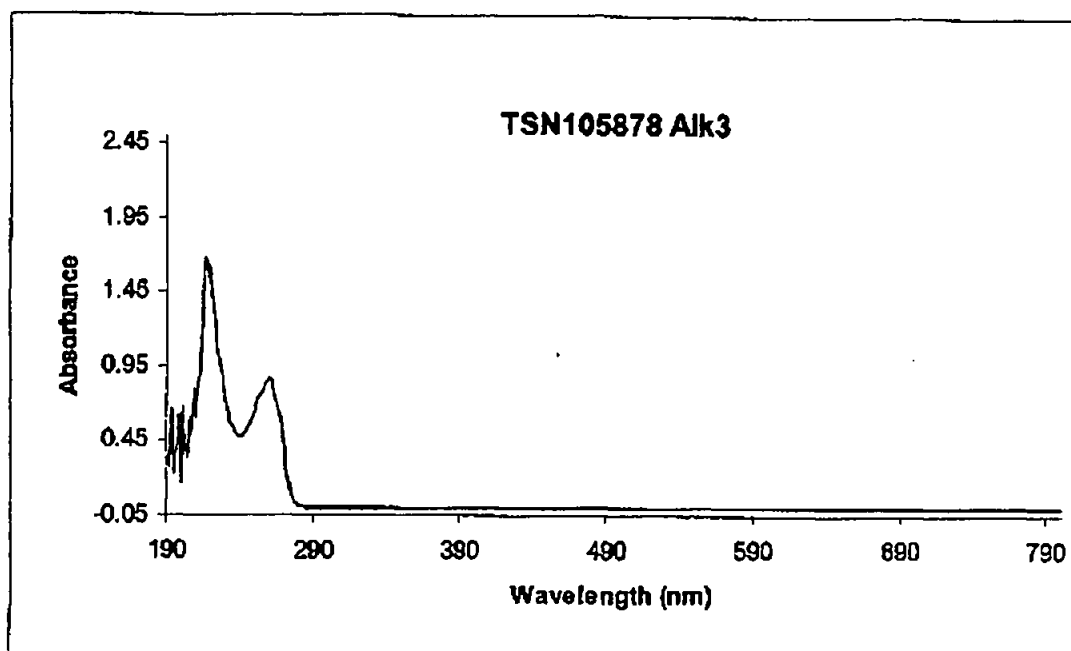
平均 pH	最大吸収 波長 (nm)	吸光度	バンド幅 (nm)	試験溶液濃度 (moles/L)	消衰係数 (L/mol*cm)
1.15	210	2.2061	29	2.82 × 10 ⁻⁴	7800
	260	0.8764	20		3100

温度：25℃、試験溶液：1N-hydrochloric acid

UV/Vis分光光度計：Beckman DU640 with 1.000 cm quartz cell

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

図1-3 UV-Visスペクトラム (塩基性溶液)
(米国ダウ・アグロサイエンス、2009年、GLP)



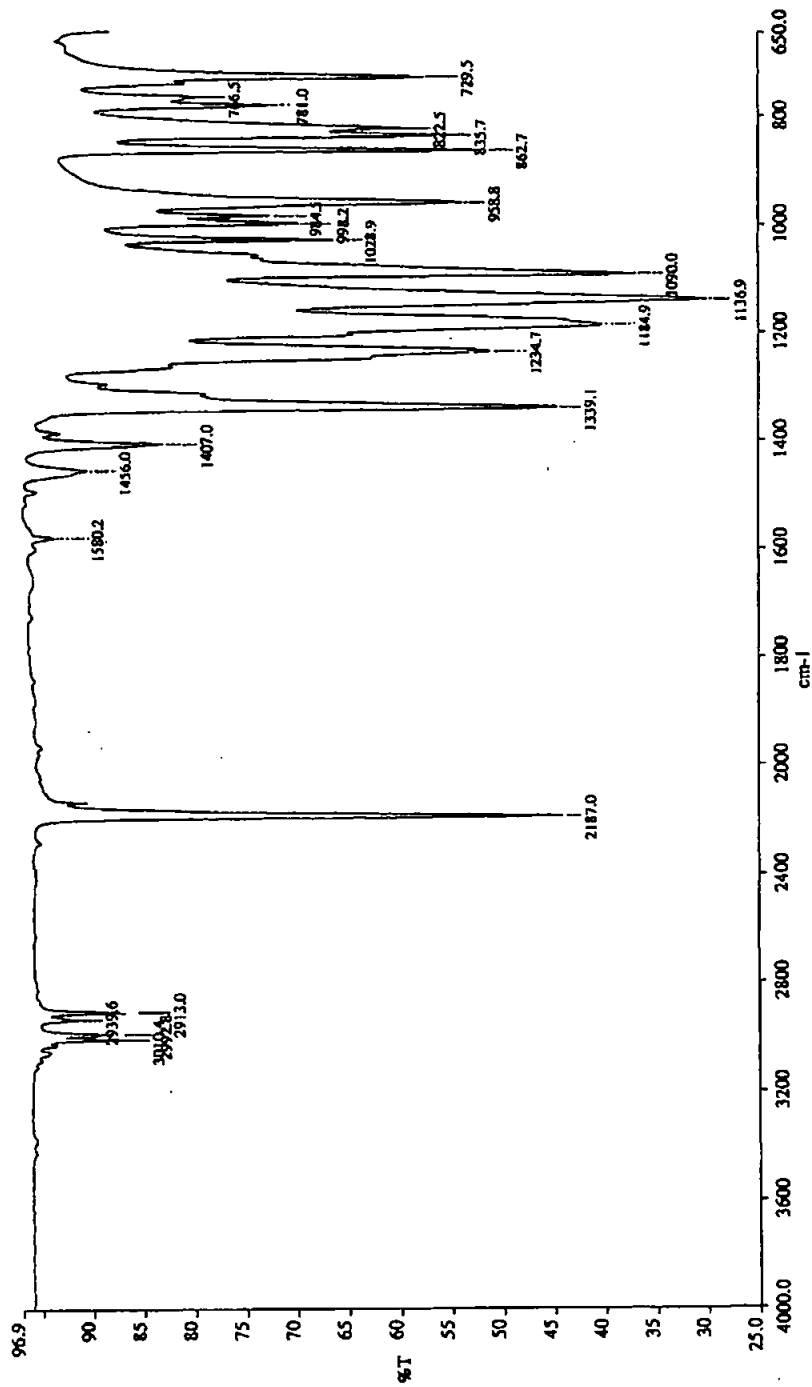
平均 pH	最大吸収波長 (nm)	吸光度	バンド幅 (nm)	試験溶液濃度 (moles/L)	消衰係数 (L/mol*cm)
12.54	218	1.6610	17	2.82×10^{-4}	5900
	260	0.8710	20		3100

温度：25℃、試験溶液：1N-sodium hydroxide

UV/Vis分光光度計：Beckman DU640 with 1.000 cm quartz cell

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

図2 IRスペクトラム (米国ダウ・アグロサイエンス、2009年、GLP、FT-IR法)



Spectrum Pathname: C:\pel_data\spectra\GLP analysis\2008\June\TSN105878.sp

Date Created: Monday, June 30, 2008 3:51 PM Eastern Daylight Time

Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR with universal ATR accessory S/N: 77530 (S/N for ATR: PODL0702015)

Description: FAPC08-180258 Comments: Jennifer Jones 4/30/08

IRの試料調製法

試料を亜鉛結晶上に直接置いて測定した。

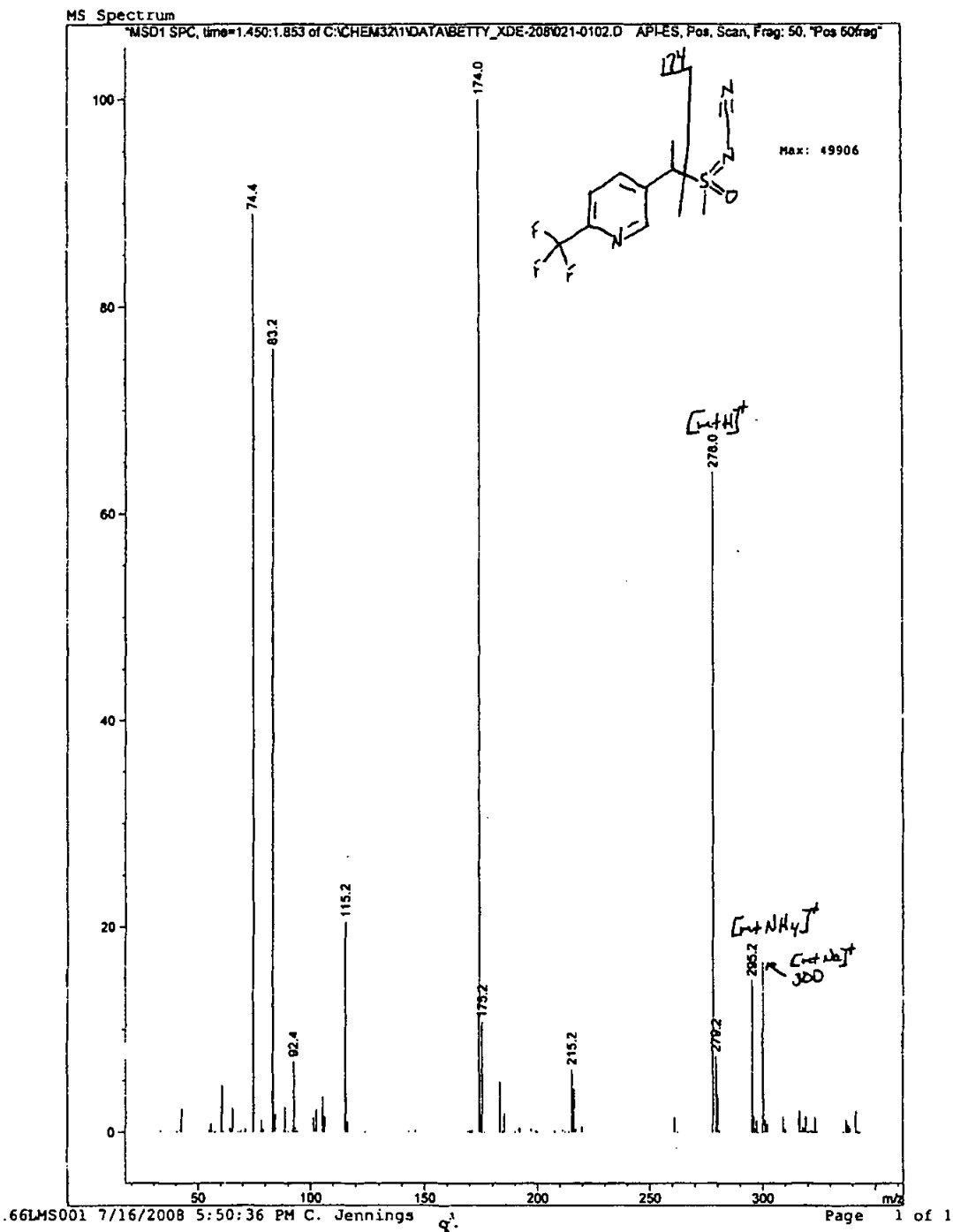
FT-IR分光光度計: Perkin Elmer 100

Wavenumber (cm ⁻¹)	Assignment (when appropriate)
2187	-CN
1339	
1235	
1185	
1137	
1090	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

図 3 Mass スペクトラム (米国ダウ・アグロサイエンス、2009年、GLP、LC-MS法)

LC/Mass Spectrum of XDE-208, diastereomer eluding at 1.58 minutes



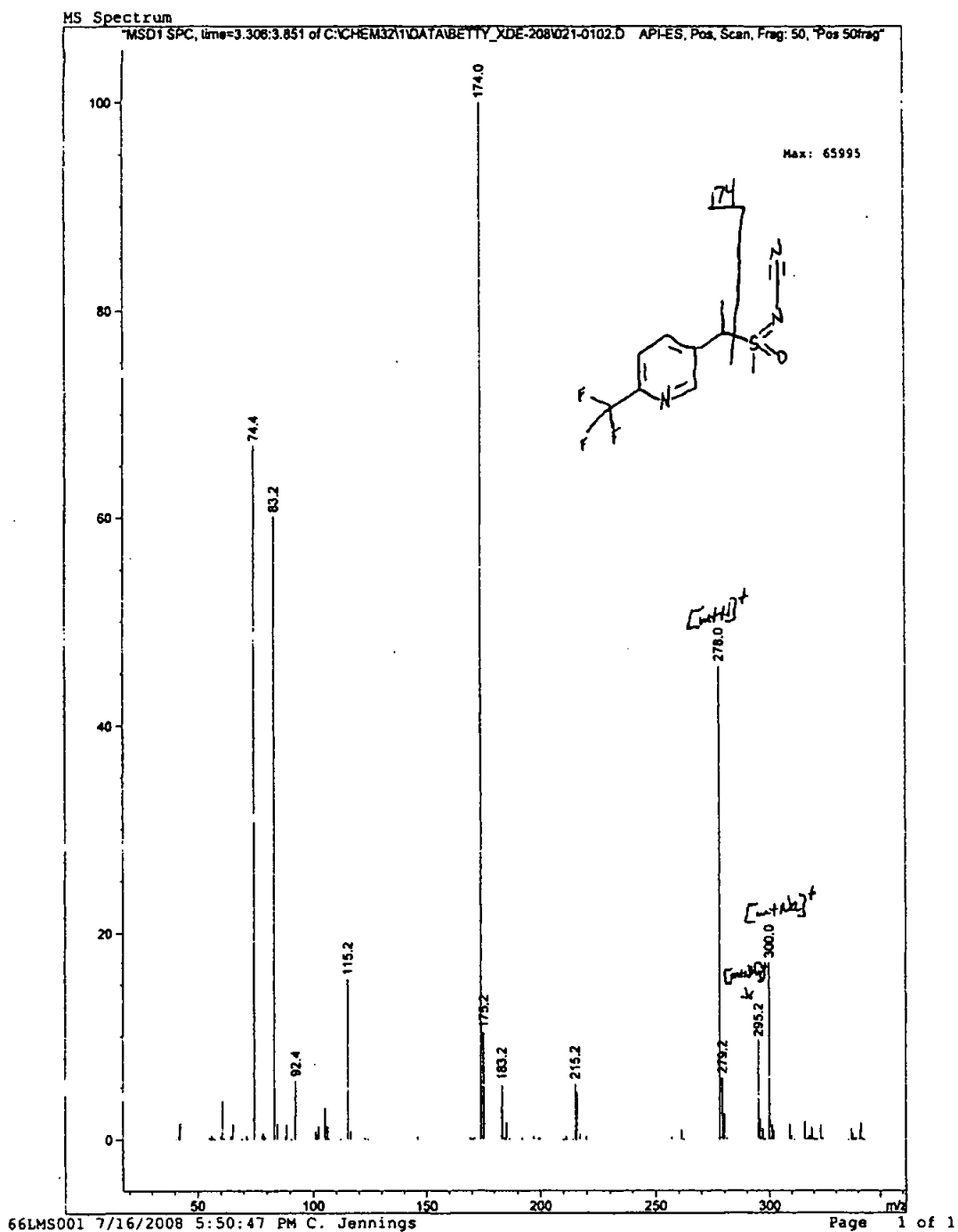
MS のイオン化条件

エレクトロスプレーイオン化 (ESI) (ポジティブイオンモード)

質量分析装置: Agilent Technologies (166LMS001) S/N: US50700915

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

LC/Mass Spectrum of XDE-208, diastereomer eluting at 3.57 minutes



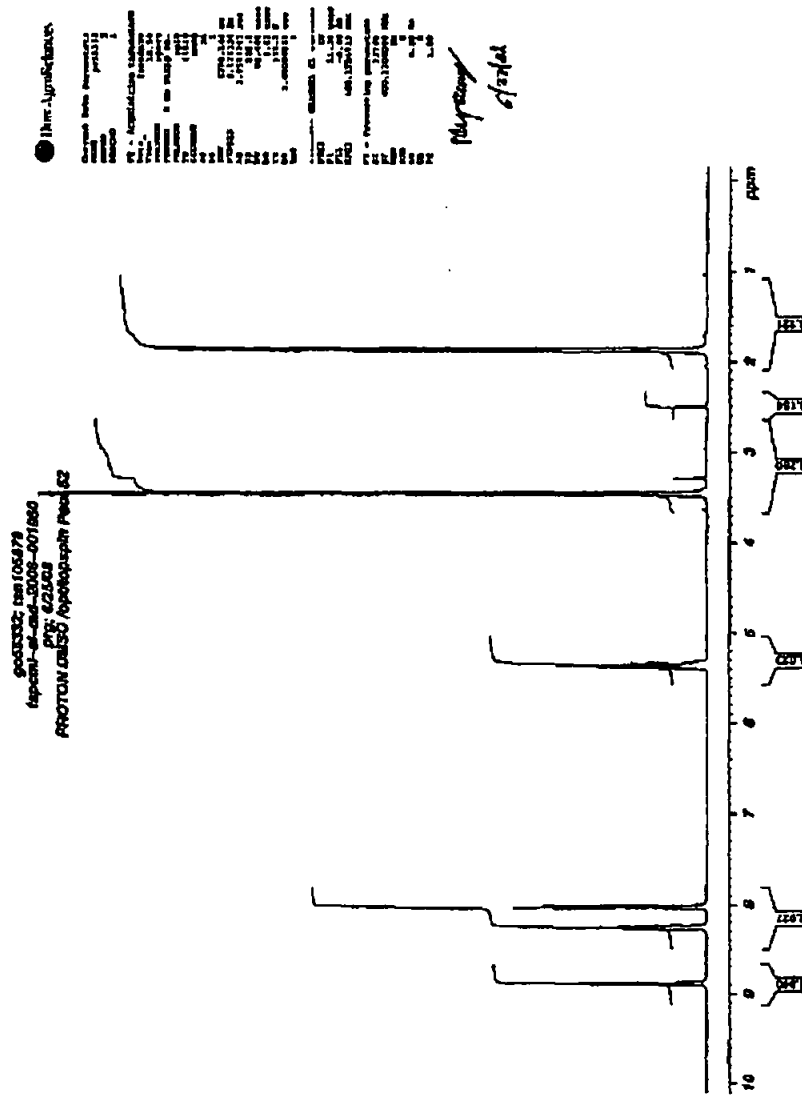
MS のイオン化条件

エレクトロスプレーイオン化 (ESI) (ポジティブイオンモード)

質量分析装置: Agilent Technologies (166LMS001)S/N:US50700915

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

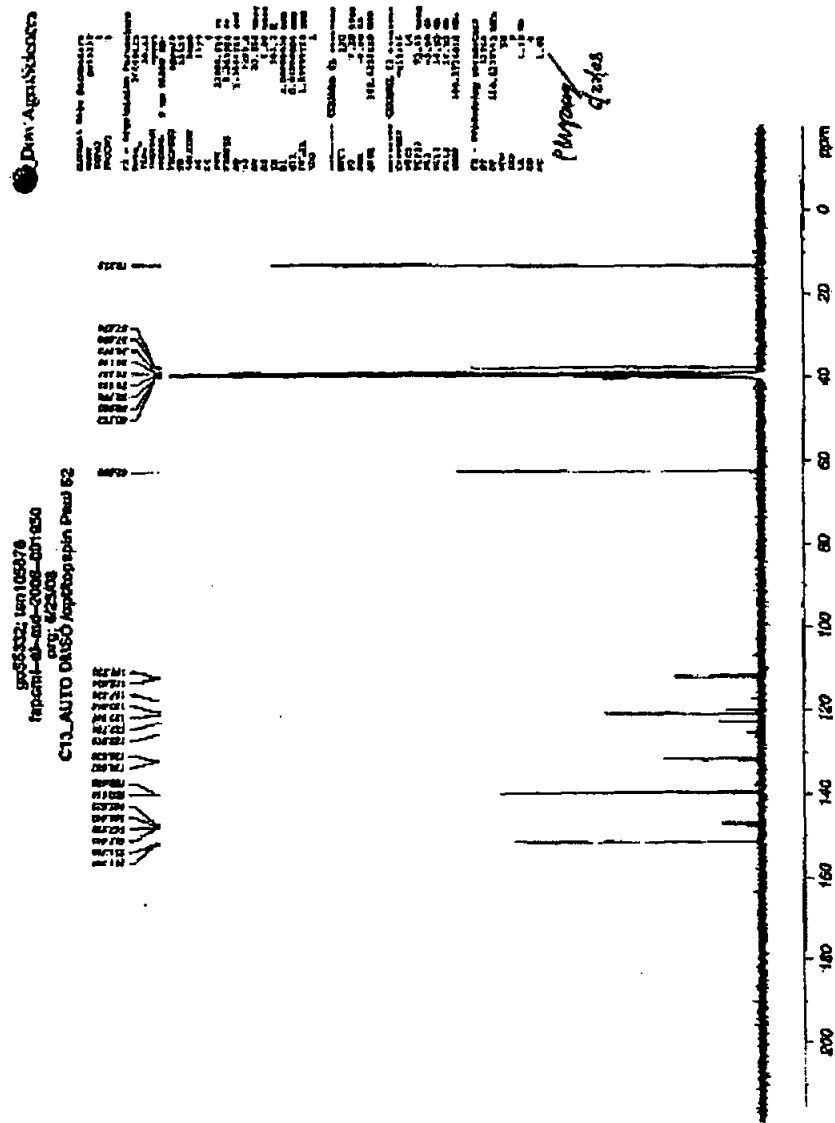
図4 1H-NMRスペクトラム (米国ダウ・アグロサイエンス、2009年、GLP)



溶媒 : DMSO
NMR 分光計 : Bruker DRX600

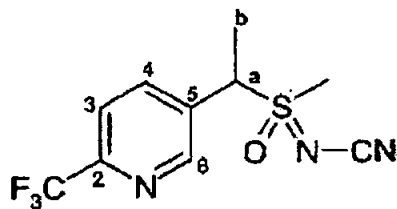
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

図5 13C-NMRスペクトラム (米国ダウ・アグロサイエンス、2009年、GLP)



溶媒 : DMSO

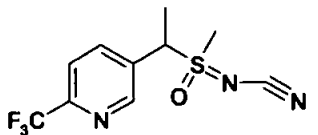
NMR 分光計 : Bruker DRX600



Carbon #	1H	Mult	13C
2	-		147.2(q)
3	8.0	m	131.9
4	8.2	m	139.8
5	-		111.0
6	8.9	m	151.4
CF ₃	-		121.5(q)
a	6.3	q	62.6
b	1.9	d	13.4
SMθ	3.5	e	37.9
CN	-		120.8

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量
	一般名	化学名			
有効成分	Sulfoxaflor スルホキサ フロル	[methyl(oxo)(1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]ethyl)-λ ⁶ -sulfanylidene] cyanamide		C ₁₀ H ₁₀ F ₃ N ₃ OS	277.3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

4. 製剤の組成

(1) 9.5%フロアブル (名称：トランスフォームフロアブル)

スルホキサフロル	9.5%
水、界面活性剤 等	90.5%

(2) 20.0%フロアブル (名称：エクシードフロアブル)

スルホキサフロル	20.0%
水、界面活性剤 等	80.0%

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

本剤は基準使用量（9.5%フロアブル剤／1000~4000倍希釈、20%フロアブル剤／2000~4000倍希釈）で、特にカメムシ目害虫に優れた殺虫活性を有し、例えばキャベツ、だいこん、レタスなどの葉菜類のアブラムシ類、きゅうり、トマトなどの果菜類のアブラムシ類、コナジラミ類、りんご、なし、かんきつなどの果樹類のアブラムシ類、カイガラムシ類、稲のウンカ・ヨコバイ類、カメムシ類、ばれいしょのアブラムシ類などに高い殺虫活性を示す。一方チョウ目、コウチュウ目害虫に対する活性は低い。

2. 作用機構

本剤はカメムシ目害虫に対し速効的な効果を示す。作用機構については現在検討中で以下のことが判明している。本剤はニコチン性アセチルコリン受容体に作用して殺虫効果を示す。ただし、本剤の化学構造はネオニコチノイドや他のニコチン性アセチルコリン受容体に作用する殺虫剤と異なる新しいグループのスルホキシミンに属する。また本剤の受容体に対する結合部位は既存の同じ作用をもつ殺虫剤の作用部位とは若干異なる。それにより、対象害虫が死に至る症状が異なる。またネオニコチノイド系化合物を代謝する酵素による代謝が見られないことも確認している。そのため、既存殺虫剤で感受性が低下している害虫個体群に対しても交差抵抗性を示さず、高い防除効果を示すことが確認されている。

3. 作用特性と防除上の利点等

本剤は、カメムシ目害虫を中心に吸汁性害虫に対して幅広い殺虫スペクトラムを有する。また、既存殺虫剤に抵抗性を示す害虫に対しても高い効果を発揮し、特にアブラムシ類は低薬量で防除が可能で、難防除害虫であるカイガラムシ類に対しても高い防除効果を示す。対象作物および周辺作物に対する薬害は認められていない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

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

1) スルホキサフロル9.5%フロアブル (トランスフォームフロアブル)

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	スルホキサフロルを含む農薬の総使用回数
りんご	アブラムシ類	2000～4000倍	200～700L/10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
	リンゴワタシ	1000～					
	カイガラムシ類	2000倍					
なし	アブラムシ類	2000～4000倍					
	カイガラムシ類	1000～2000倍					
かんきつ	アブラムシ類	2000倍					
	カイガラムシ類	1000～2000倍					
キャベツ	アブラムシ類	2000倍	100～300L/10a	2回以内	散布	2回以内	
だいこん							
レタス							
きゅうり	アブラムシ類	2000倍					
	コジラミ類	1000～2000倍					
トマト ミニトマト	アブラムシ類	2000倍					
	コジラミ類	1000～2000倍					

2) スルホキサフロル20%フロアブル (エクシードフロアブル)

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	スルホキサフロルを含む農薬の総使用回数
稲	ウンカ類	2000倍	60～150L/10a	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内
	ツマグロヨコバイ						
	カメムシ類						

2. 使用上の注意事項

スルホキサフロル9.5%フロアブル(トランスフォームフロアブル)

- (1) 使用前に容器をよく振ってから使用すること。
- (2) 本剤の所要量を所定量の水にうすめ、よくかき混ぜてから散布すること。
- (3) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきること。
- (4) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- (5) ミツバチに対して影響があるので、以下のことに注意すること。
 - ① ミツバチの巣箱及びその周辺にかからないようにすること。
 - ② 受粉促進を目的としてミツバチ等を放飼中の施設や果樹園等では使用をさけること。
 - ③ 関係機関（都道府県の農薬指導部局や地域の農業団体等）に対して、周辺で養蜂が行われているかを確認し、養蜂が行われている場合は、関係機関へ農薬使用に係る情報を提供し、ミツバチの危害防止に努めること。
- (6) 散布器具及び容器の洗浄水等は河川等に流さないこと。また、空容器等は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- (7) 間引き菜及びつまみ菜に使用しないこと。
- (8) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法等を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には、病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。
- (9) 適用作物群に属する作物又はその新品種に本剤をはじめて使用する場合は、使用者の責任において事前に薬害の有無を十分確認してから使用すること。なお、病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

スルホキサフロル20%フロアブル(エクシードフロアブル)

- (1) 使用前に容器をよく振ってから使用すること。
- (2) 本剤の所要量を所定量の水にうすめ、よくかき混ぜてから散布すること。
- (3) 使用量に合わせ薬液を調製し、使いきること。
- (4) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- (5) ミツバチに対して影響があるので、以下のことに注意すること。
 - ① ミツバチの巣箱及びその周辺にかからないようにすること。
 - ② 関係機関（都道府県の農薬指導部局や地域の農業団体等）に対して、周辺で養蜂が行われているかを確認し、養蜂が行われている場合は、関係機関へ農薬使用に係る情報を提供し、ミツバチの危害防止に努めること。
- (6) 散布器具及び容器の洗浄水等は河川等に流さないこと。また、空容器等は環境に影響を与えないよう適切に処理すること。
- (7) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法等を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には、病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有害な農薬については、その旨

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ダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留

(1) 分析方法の原理と操作概要

試料をアセトニトリル/水で振とう抽出。抽出液を 0.01mol 水酸化ナトリウム溶液を加えて加水分解後更にグリコシダーゼ溶液を加えて酵素分解する。C₁₈ ミニカラムで精製後、LC・MS/MS で定量する。

(2) 分析対象化合物

スルホキサフロル (親化合物)

化学名 : [methyl(oxo){1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl]ethyl}-λ⁶-sulfanylidene]cyanamide

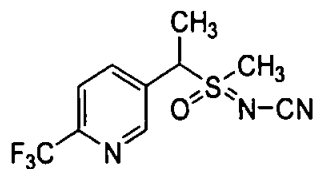
別名 : [1-(6-trifluoromethylpyridin-3-yl)ethyl](methyl)oxido-λ⁴-sulfanylidene-cyanamide

分子式 : C₁₀H₁₀F₃N₃OS

分子量 : 277.3

代謝経路図中記号 : A

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ダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

2. 分析結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数又は使 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)	
					スルホキサフロル	
					最高値	平均値
水稲 (露地) (玄米) H22年度 (GLP)	フロアブル(20%) 2000倍 150L/10a 茎葉散布	日本植物防疫 協会成東	0	—	<0.01	<0.01
			3	3	0.36	0.36
			3	7	0.35	0.34
			3	14	0.44	0.44
		岐阜県植物防 疫協会	0	—	<0.01	<0.01
			3	3	0.35	0.35
			3	7	0.45	0.45
			3	14	0.35	0.34
水稲 (露地) (玄米) H24年度 (GLP)	フロアブル(20%) 2000倍 146L/10a 茎葉散布	鹿児島県農業 環境協会 植物防疫部会	0	—	<0.01	<0.01
			3	7	0.48	0.48
			3	14	0.22	0.22
			3	21	0.03	0.02
			3	28	<0.01	<0.01
			3	35	<0.01	<0.01
			3	42	<0.01	<0.01
	フロアブル(20%) 2000倍 146L/10a 茎葉散布	日本植物防疫 協会 宮崎試験場	0	—	<0.01	<0.01
			3	7	0.25	0.24
			3	14	0.31	0.30
			3	21	0.14	0.14
			3	28	0.05	0.05
			3	35	<0.01	<0.01
			3	42	<0.01	<0.01
水稲 (露地) (稲わら) H22年度 (GLP)	フロアブル(20%) 2000倍 150L/10a 茎葉散布	日本植物防疫 協会成東	0	—	<0.02	<0.02
			3	3	3.39	3.38
			3	7	0.57	0.56
			3	14	0.37	0.37
		岐阜県植物防 疫協会	0	—	<0.02	<0.02
			3	3	8.10	7.98
			3	7	1.85	1.82
			3	14	0.62	0.60

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数又は使 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)	
					スルホキサフロル	
					最高値	平均値
水稲 (露地) (稲わら) H24 年度 (GLP)	フロアブル(20%) 2000 倍 146L/10a 茎葉散布	鹿児島県農業 環境協会 植物防疫部会	0	—	<0.01	<0.01
			3	7	1.49	1.46
			3	14	0.27	0.26
			3	21	0.03	0.03
			3	28	<0.01	<0.01
			3	35	<0.01	<0.01
			3	42	<0.01	<0.01
	フロアブル(20%) 2000 倍 146L/10a 茎葉散布	日本植物防疫 協会 宮崎試験場	0	—	<0.01	<0.01
			3	7	0.81	0.81
			3	14	0.24	0.24
			3	21	0.02	0.02
			3	28	0.01	0.01
			3	35	<0.01	<0.01
			3	42	<0.01	<0.01
水稲 (露地) (粳米) H24 年度 (GLP)	フロアブル(20%) 2000 倍 146L/10a 茎葉散布	鹿児島県農業 環境協会 植物防疫部会	0	—	<0.01	<0.01
			3	7	3.48	3.48
			3	14	1.40	1.36
			3	21	0.15	0.15
			3	28	<0.01	<0.01
			3	35	<0.01	<0.01
			3	42	<0.01	<0.01
	フロアブル(20%) 2000 倍 146L/10a 茎葉散布	日本植物防疫 協会 宮崎試験場	0	—	<0.01	<0.01
			3	7	1.66	1.60
			3	14	1.25	1.23
			3	21	0.47	0.46
			3	28	0.17	0.16
			3	35	0.02	0.02
			3	42	<0.01	<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数又は使 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)	
					スルホキサフロル	
					最高値	平均値
みかん (施設) (果肉) H22年度 (GLP)	フロアブル(9.5%) 1000倍 640L/10a 茎葉散布	大分県肥料植 物防疫協会	0	—	<0.01	<0.01
			3	1	0.04	0.04
			3	3	0.04	0.04
			3	7	0.05	0.05
	フロアブル(9.5%) 1000倍 547L/10a 茎葉散布	日本植物防疫 協会宮崎	0	—	<0.01	<0.01
			3	1	0.05	0.04
			3	3	0.05	0.05
			3	7	0.05	0.05
みかん (施設) (果皮) H22年度 (GLP)	フロアブル(9.5%) 1000倍 640L/10a 茎葉散布	大分県肥料植 物防疫協会	0	—	<0.02	<0.02
			3	1	3.12	3.10
			3	3	2.99	2.98
			3	7	2.83	2.80
	フロアブル(9.5%) 1000倍 547L/10a 茎葉散布	日本植物防疫 協会宮崎	0	—	<0.02	<0.02
			3	1	3.45	3.38
			3	3	2.22	2.20
			3	7	1.39	1.38
かぼす (露地) (果実全体) H22年度	フロアブル(9.5%) 1000倍 617L/10a 茎葉散布	大分県肥料植 物防疫協会	0	—	<0.01	<0.01
			3	1	0.38	0.38
			3	3	0.28	0.28
			3	7	0.24	0.24
すだち (露地) (果実全体) H22年度	フロアブル(9.5%) 1000倍 500L/10a 茎葉散布	徳島県植物防 疫協会	0	—	<0.01	<0.01
			3	1	0.56	0.56
			3	3	0.37	0.37
			3	7	0.27	0.27
なつみかん (露地) (果実全体) H22年度 (GLP)	フロアブル(9.5%) 1000倍 500L/10a 茎葉散布	日本植物防疫 協会千葉	0	—	<0.01	<0.01
			3	1	0.63	0.62
			3	3	0.27	0.27
			3	7	0.22	0.22
	フロアブル(9.5%) 1000倍 637L/10a 茎葉散布	三重県植物防 疫協会	0	—	<0.01	<0.01
			3	1	0.90	0.89
			3	3	0.85	0.85
			3	7	0.80	0.78

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数又は使 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)		
					スルホキサフロル		
					最高値	平均値	
りんご (露地、無袋) (果実) H22 年度 (GLP)	フロアブル(9.5%) 1000 倍 450L/10a 茎葉散布	青森県植物防 疫協会	0	—	<0.01	<0.01	
			3	1	0.09	0.09	
			3	3	0.13	0.12	
			3	7	0.09	0.09	
		岩手県植物防 疫協会	0	—	<0.01	<0.01	
			3	1	0.28	0.28	
			3	3	0.18	0.18	
			3	7	0.22	0.22	
なし (露地) (果実) H23 年度 (GLP)	フロアブル(9.5%) 1000 倍 400L/10a 茎葉散布	長野県植物防 疫協会南信	0	—	<0.01	<0.01	
			3	1	0.49	0.48	
			3	3	0.34	0.34	
			3	7	0.26	0.26	
		三重県植物防 疫協会	0	—	<0.01	<0.01	
			3	1	0.50	0.49	
			3	3	0.24	0.24	
			3	7	0.17	0.17	
	なし (露地) (全果実) H23 年度 (GLP) (申請者によ る計算)	フロアブル(9.5%) 1000 倍 432L/10a 茎葉散布	長野県植物防 疫協会南信	0	—	/	<0.01
				3	1		0.44
				3	3		0.35
				3	7		0.27
三重県植物防 疫協会			0	—	/	<0.01	
			3	1		0.50	
			3	3		0.25	
			3	7		0.19	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数又は使 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)	
					スルホキサフロル	
					最高値	平均値
だいこん (露地) (根部) H22年度 (GLP)	フロアブル(9.5%) 2000倍 250L/10a 茎葉散布	新潟県植物防 疫協会	0	—	<0.01	<0.01
			3	1	0.01	0.01
			3	3	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01
	フロアブル(9.5%) 2000倍 200L/10a 茎葉散布	福井県植物防 疫協会	0	—	<0.01	<0.01
			3	1	0.05	0.05
			3	3	0.04	0.04
			3	7	0.03	0.03
だいこん (露地) (葉部) H22年度 (GLP)	フロアブル(9.5%) 2000倍 250L/10a 茎葉散布	新潟県植物防 疫協会	0	—	<0.01	<0.01
			3	1	5.01	4.86
			3	3	1.40	1.38
			3	7	0.66	0.66
	フロアブル(9.5%) 2000倍 200L/10a 茎葉散布	福井県植物防 疫協会	0	—	<0.01	<0.01
			3	1	0.84	0.84
			3	3	0.45	0.44
			3	7	0.40	0.40
きゅうり (施設) (果実) H22年度 (GLP)	フロアブル(9.5%) 1000倍 300L/10a 茎葉散布	岩手県植物防 疫協会	0	—	<0.01	<0.01
			2	1	0.26	0.25
			2	3	0.12	0.12
			2	7	0.03	0.03
		群馬県植物防 疫協会	0	—	<0.01	<0.01
			2	1	0.29	0.28
			2	3	0.23	0.23
			2	7	0.10	0.10
ミニトマト (施設) (果実) H22年度 (GLP)	フロアブル(9.5%) 1000倍 300L/10a 茎葉散布	群馬県植物防 疫協会	0	—	<0.01	<0.01
			2	1	0.94	0.94
			2	3	0.84	0.84
			2	7	0.91	0.90
	フロアブル(9.5%) 1000倍 250L/10a 茎葉散布	日本植物防疫 協会高知	0	—	<0.01	<0.01
			2	1	0.33	0.33
			2	3	0.24	0.24
			2	7	0.27	0.27

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数又は使 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)	
					スルホキサフロル	
					最高値	平均値
キャベツ (露地) (葉球) H22年度 (GLP)	フロアブル(9.5%) 2000倍 300L/10a 茎葉散布	群馬県植物防 疫協会	0	—	<0.01	<0.01
			3	1	<0.01	<0.01
			3	3	<0.01	<0.01
			3	7	0.02	0.02
	フロアブル(9.5%) 2000倍 200L/10a 茎葉散布	愛知県植物防 疫協会	0	—	<0.01	<0.01
			3	1	0.21	0.21
			3	3	0.15	0.15
			3	7	0.10	0.10
レタス (施設) (茎葉) H23年度 (GLP)	フロアブル(9.5%) 2000倍 295L/10a 茎葉散布	長野県植物防 疫協会松代	0	—	<0.01	<0.01
			3	1	0.29	0.28
			3	3	0.27	0.27
			3	7	0.06	0.06
	フロアブル(9.5%) 2000倍 222L/10a (2回) 296 L/10a (1回) 茎葉散布	和歌山県植物 防疫協会	0	—	<0.01	<0.01
			3	1	0.43	0.42
			3	3	0.26	0.26
			3	7	0.24	0.24

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

[参 考]

植物中主要代謝物分解物の作物残留分析

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

2. 乳汁への移行試験等

(1) 泌乳ヤギにおけるスルホキサフロルの代謝試験

(資料 17)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

供試標識化合物：

化学名；[methyl(oxo){1-[6-(trifluoromethyl) [6-¹⁴C]-3-pyridyl]ethyl}-λ⁶-sulfanylidene]
cyanamide

別名；メチル-5-(2-トリフルオロメチル)[6-¹⁴C]ピリジン-1-エチル-N-シアノスルホキサ
ミン

比放射能；

放射化学的純度；

標識位置の設定理由；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

供試動物：Lamancha 種泌乳ヤギ、5~6 年齢、投与群及び対照群各 1 頭、投与前体重；54.0 及び 59.0 kg

試験方法：

投 与；¹⁴C 標識 XDE-208、安定同位体 1、2 及び非標識 XDE-208 をアセトニトリルに溶解し、ゼラチンカプセルに充填したエチルセルローズに添加した。溶媒を蒸発させカプセルを密封し、供試動物に 1 日 1 回、カプセル 1 個を 5 日間連続経口投与した。投与量は 10mg/kg 飼料/日に設定し、投与は午前の試料採取後に行なった。供試動物には混合飼料(1.066 kg/日)及び水を自由に摂取させた。

試験構成；以下の試験群を設定した。

試験群	投与用量・回数・経路	動物数	試料採取*
投与群	10 mg/kg 飼料/日・ 1 日 1 回 5 日間連続・経口	1 頭	乳汁：馴化期間中, 1, 2, 3, 4, 5 日
			尿：-1, 1, 2, 3, 4, 5 日
			糞：-1, 1, 2, 3, 4, 5 日
			筋肉、腎臓、肝臓、脂肪、胃腸管 及び内容物：屠殺時
対照群	投与せず	1 頭	組織：屠殺時(投与 1 日目)

*採取-1 日：投与前日

試料採取；

乳汁；午前及び午後の 1 日 2 回、手で採乳し分析時まで凍結保存した。

各試料の一部をヘキサンで抽出し、水相にはアセトンを添加し蛋白質を沈殿させた。また、各試料の一部を遠心分離して乳脂肪、水相画分、乳固形分に分けた。

尿；午前及び午後の 1 日 2 回、ケージ下の容器に採尿し分析時まで凍結保存した。

糞；1 日 1 回、ケージ下の容器に採取し、水を加えてホモジナイズ後分析時まで凍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結保存した。

組織；最終投与約6時間後に家畜銃による麻酔下で放血屠殺し、以下の組織を採取した。

筋肉(腰筋、脇腹筋)、脂肪(腎周囲、皮下、大網)、肝臓、腎臓、
胃腸管及び内容物

試料はドライアイス中で粉碎後、分析時まで凍結保存した。

飼育ケージ；最終試料採取後に水/メタノール(80:20)溶液でケージを洗浄し、洗浄液を分析時まで凍結保存した。

放射能測定；液体試料は直接、固体試料は燃焼法による酸化あるいは可溶化後に、液体シンチレーションカウンタ(LSC)で放射能を測定した。

代謝物分析；尿の全試料、乳汁(投与4日午前、投与5日午後)、糞(投与3日)、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓試料の抽出液をHPLCを用いて分離し、画分中の放射能をLSCで測定した。代謝物の同定にはHPLC及びLC/MS/MSを用いた。

結果：

飼料及び検体摂取量；飼料摂取量が想定より少なく、投与液の濃度は推定をわずかに上回ったため、実際の検体摂取量は設定よりやや多い12.2 mg/kg乾燥飼料/日(飼料からの理論的最大暴露量の5.7倍量相当)であった。

放射能分布；経口投与した¹⁴C標識XDE-208は速やかに吸収され、尿または糞経路で排泄された。総放射能回収率は73%であった。各試料から回収された放射能分布を表1に示す。

投与された放射能の大部分が尿中(41.00%)及び糞中(13.29%)から排泄された。試料から回収された放射能は、乳汁試料で投与放射能の3.69%、組織試料で0.55%以下と少なく、胃腸管試料(13.53%)のうち、12.16%が内容物由来であった。乳汁試料中総残留放射能は投与期間中にプラトーに達した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1 回収された放射能の分布 (報告書 Table 7 より抜粋)

数値は投与放射能に対する割合(%)、残留濃度(XDE-208 相当濃度、mg/kg)

試料		総残留放射能(TRR)		試料別 TRR
		mg/kg	%	%
乳汁	投与 1 日午後	0.080	0.11	3.69
	投与 1 日午前	0.114	0.31	
	投与 2 日午後	0.181	0.23	
	投与 2 日午前	0.196	0.53	
	投与 3 日午後	0.297	0.43	
	投与 3 日午前	0.223	0.65	
	投与 4 日午後	0.316	0.49	
	投与 4 日午前	0.224	0.64	
	投与 5 日午後	0.199	0.31	
尿	投与 1 日午後	1.033	1.04	41.00
	投与 1 日午前	2.406	2.98	
	投与 2 日午後	4.171	3.00	
	投与 2 日午前	4.832	6.07	
	投与 3 日午後	7.747	5.11	
	投与 3 日午前	7.777	7.26	
	投与 4 日午後	9.424	0.94	
	投与 4 日午前	7.541	13.87	
	投与 5 日午後	8.642	0.73	
糞	投与 1 日	0.544	0.42	13.29
	投与 2 日	5.138	4.19	
	投与 3 日	5.329	4.15	
	投与 4 日	4.583	3.49	
	投与 5 日	4.113	1.03	
筋肉	腰筋	0.197	0.24	0.35
	脇腹筋	0.205	0.11	
肝臓		0.518	0.55	0.55
腎臓		0.435	0.09	0.09
脂肪	皮下	0.088	0.08	0.35
	大網	0.074	0.13	
	腎周囲	0.074	0.14	
胃腸管	小腸	0.174	0.19	13.53
	大腸	0.112	0.24	
	胃	0.282	0.94	
	内容物	0.857	12.16	
ケージ洗浄液		0.418	0.35	0.35
総放射能回収率 ^a		-	73	73

-: 該当せず、a: ケージ洗浄液は 0.055%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

代謝物の同定；

表 2 試料画分中放射能分布（報告書 Table 8 より抜粋）

総残留放射能に対する割合(%TRR)、残留濃度(XDE-208 相当濃度、mg/kg)

試料		ヘキサン抽出画分		有機抽出画分 ^a		抽出後画分		回収率 %TRR
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	
乳汁	投与 4 日	0.7	0.002	94.7	0.213	6.1	0.014	102
	投与 5 日	0.8	0.002	95.1	0.189	6.1	0.012	102
糞	投与 3 日	-	-	124	1.169	9.8	0.093	134
筋肉	腰筋	-	-	97.1	0.192	2.5	0.005	100
	脇腹筋	-	-	96.7	0.198	1.9	0.004	99
肝臓		-	-	110	0.568	8.2	0.042	118
腎臓		-	-	96.9	0.422	2.8	0.012	100
脂肪	皮下	35.4	0.031	64.7	0.057	0.8	0.001	102
	大網	50.3	0.037	50.9	0.038	0.6	<0.001	102
	腎周囲	61.8	0.046	36.6	0.027	0.6	<0.001	100

a：乳汁試料はアセトン抽出、糞及び組織試料はアセトニトリル/水(80：20)抽出

-：実施せず

表 3 尿及び糞中放射性成分（報告書 Table 10 より抜粋）

上段は総残留放射エネルギーに対する割合(%TRR)、下段は残留濃度(XDE-208 相当濃度、mg/kg)

試料	尿										糞
	投与 1 日		投与 2 日		投与 3 日		投与 4 日		投与 5 日		
	午後	午前	午後	午前	午後	午前	午後	午前	午後	午前	
採取時期											
未変化体	49.2	79.6	76.3	84.5	77.5	88.6	87.2	85.2	87.1	114	
XDE-208(A)	0.509	1.915	3.181	4.081	6.003	6.888	8.223	6.422	7.524	1.080	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 4 乳汁及び組織中放射性成分（報告書 Table 9 より抜粋）

上段は総残留放射エネルギーに対する割合(%TRR)、下段は残留濃度(XDE-208 相当濃度、mg/kg)

試料	乳汁		筋肉		肝臓	腎臓	脂肪		
	投与 4 日	投与 5 日	腰筋	脇腹筋			皮下	大網	腎周囲
未変化体	94.0	94.1	96.5	96.3	60.4	88.8	94.7	96.6	93.8
XDE-208	0.211	0.187	0.191	0.197	0.313	0.387	0.083	0.072	0.070

以上、泌乳ヤギに投与したスルホキサフロルは速やかに吸収され、尿及び糞を經由して排泄された。組織への残留は非常に少なかった。残留放射能の大部分は未変化体であり、

スル

ホキサフロルのヤギにおける想定代謝経路を図 1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(2)産卵鶏におけるスルホキサフロルの代謝試験

(資料 18)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

供試標識化合物：

化学名；[methyl(oxo){1-[6-(trifluoromethyl) [6-¹⁴C]-3-pyridyl]ethyl}-λ⁶-sulfanylidene]
cyanamide

別名；メチル-5-(2-トリフルオロメチル)[6-¹⁴C]ピリジン-1-エチル-N-シアノスルホキサミ
ン

比放射能；

放射化学的純度；

標識位置の設定理由；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

供試動物：ISA ハイブリッド種 産卵鶏、34 週齢、投与群及び対照群各 10 羽、投与前体重；
1.66~2.07 kg

試験方法：

投与；¹⁴C 標識 XDE-208、非標識 XDE-208 をアセトニトリルに溶解し、ゼラチンカプセルに充填したエチルセルロースに添加した。溶媒を蒸発させカプセルを密封し、供試動物に 1 日 1 回、カプセル 1 個を 7 日間連続経口投与した。投与量は 10mg/kg 飼料/日に設定し、投与は午前の試料採取後に行った。供試動物には市販の混合飼料及び水を自由摂取させた。

試験構成；以下の試験群を設定した。

試験群	投与用量・回数・経路	動物数	試料採取*
投与群	10 mg/kg 飼料/日・ 1 日 1 回 7 日間連続・経口	10 羽	卵：馴化期間中, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 日
			排泄物：-1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 日
			組織(筋肉、肝臓、脂肪及び皮膚)：屠殺時
対照群	投与なし	10 羽	組織(筋肉、肝臓、脂肪及び皮膚)：屠殺時

*採取-1 日：投与前日

試料採取；

卵；午前又は午後の 1 日 2 回採取して洗浄後、全卵を採取日ごとにプールし、ミキサーで攪拌均一化後、分析時まで凍結保存した。殻は廃棄した。

排泄物；1 日 1 回採取し、90%アセトニトリル水溶液を加えて均一化後、分析時まで凍結保存した。

組織；最終投与後 6~8 時間に二酸化炭素で昏倒させて放血屠殺後、以下の組織を採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

筋肉(胸筋、腿筋)、肝臓、脂肪、皮膚(皮下脂肪を含む)

試料はドライアイス中で粉碎後、分析時まで凍結保存した。

飼育ケージ；20%メタノール水溶液でケージを洗浄し、洗浄液を分析時まで凍結保存した。

放射能測定；試料は燃焼法による酸化あるいは可溶化後に、液体シンチレーションカウンタ(LSC)で放射能を測定した。

代謝物分析；卵(投与 5、6、7 日)、排泄物(投与 6 日)及び組織試料の抽出液を HPLC を用いて分離し、画分中の放射能を LSC で測定した。代謝物の同定には HPLC 及び LC/MS/MS を用いた。

結 果：

飼料及び検体摂取量；実際の検体摂取量は、設定をやや上回る 10.9 mg/kg 飼料/日(最大理論的飼料由来暴露濃度の 16 倍量相当)であった。

放射能分布；各試料から回収された放射能分布を表 1 に示す。総放射能回収率は 37.8% であり、投与放射能の約 37.2% が排泄物中に存在した。卵中には投与放射能の 0.14% が残留し、濃度は徐々に増加した後、投与 6 日目にプラトー(約 0.06 mg/kg)に達した。組織中には投与放射能の約 0.4% が存在した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 1 回収された放射能分布 (報告書 Table 7 より抜粋)

投与放射能に対する割合(%)、残留濃度(XDE-208 相当濃度、mg/kg)

試料		総残留放射能(TRR)		試料別 TRR
		mg/kg	%	%
卵	投与 1 日	0.004	0.003	0.14
	投与 2 日	0.017	0.011	
	投与 3 日	0.031	0.020	
	投与 4 日	0.045	0.026	
	投与 5 日	0.055	0.030	
	投与 6 日	0.062	0.029	
	投与 7 日	0.060	0.022	
排泄物	投与 1 日	0.615	0.99	37.2
	投与 2 日	1.579	2.8	
	投与 3 日	3.193	6.0	
	投与 4 日	1.963	3.6	
	投与 5 日	5.378	12.5	
	投与 6 日	4.425	9.0	
	投与 7 日	2.566	2.2	
筋肉	胸筋	0.062	0.13	0.13
	脚筋	0.059	0.14	0.14
肝臓		0.139	0.065	0.065
脂肪		0.025	0.011	0.011
皮膚(皮下脂肪を含む)		0.036	0.047	0.047
総放射能回収率 ^a		-	37.8	37.8

- : 該当せず、a : ケージ洗浄液は 0.055%

代 謝 ; 各試料画分における放射能分布を表 2、各試料における放射性成分を表 3 に示す。放射能回収率は 93%以上であった。肝臓試料から 3 種類、その他の試料から 2 種類の放射性成分が分離された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

表 2 試料画分中の放射能分布(報告書 Table 8 より抜粋)

総残留放射能に対する割合(%TRR)、残留濃度(XDE-208 相当濃度、mg/kg)

試料		ヘキサン抽出画分		有機抽出画分 ^a		抽出後画分		総放射能 回収率
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	
卵	投与 5 日	-	-	93.2	0.052	0.7	<0.001	93.9
	投与 6 日	-	-	96.6	0.060	1.1	0.001	97.7
	投与 7 日	-	-	94.4	0.056	1.4	0.001	95.8
排泄物	投与 6 日	-	-	128	5.672	2.2	0.097	130
筋肉	胸筋	-	-	95.4	0.059	1.0	0.001	96.4
	脚筋	-	-	99.3	0.058	0.8	<0.001	100
肝臓		-	-	110	0.153	6.9	0.010	117
脂肪		45.4	0.012	57.5	0.015	0.6	<0.001	104
皮膚(皮下脂肪)		14.5	0.005	86.2	0.031	1.9	0.001	103

a: アセトニトリル:水(80:20)抽出、-:実施せず

表 3 試料中放射性成分 (報告書 Table 9 より抜粋)

総残留放射能に対する割合(%TRR)、残留濃度(XDE-208 相当濃度、mg/kg)

試料		未変化体 XDE-208	
		%TRR	mg/kg
卵	投与 5 日	91.9	0.051
	投与 6 日	95.1	0.059
	投与 7 日	90.6	0.054
排泄物	投与 6 日	125	5.530
筋 肉	胸筋	89.8	0.056
	脚筋	96.2	0.056
肝臓		67.6	0.094
脂肪		91.7	0.023
皮膚(皮下脂肪)		83.5	0.030

以上、産卵鶏に投与したスルホキサフロルは速やかに吸収され排泄された。組織への残留は非常に少なかった。卵及び組織中の主要放射性成分は未変化体であった。スルホキサフロルの鶏における想定代謝経路を図 1 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(3) 泌乳ヤギにおける代謝物の代謝試験

(資料 19)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010 年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(4)産卵鶏における代謝物の代謝試験

(資料 20)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(5)乳牛におけるスルホキサフロル、

の残留試験

(資料 21)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

供試化合物：スルホキサフロル

供試動物：Friesian/Holstein 種 乳牛 体重；試験開始時 542~776kg

投与群；1群 4 又は 3 頭、対照群；3 頭

試験方法：供試牛にスルホキサフロル

を含有する飼料を 29

又は 30 日間連続して給餌した。給餌は 1 日 2 回とし、最終日は半日間の 1 回給餌とした。対照群には溶媒のアセトンを含む飼料を給餌した。

乳汁を 1 日 2 回採取し、投与 22 及び 26 日の乳汁は脱脂乳及び乳脂肪に分離した。休薬試験以外の動物を最終投与日に、休薬試験用動物を最終投与 3、7、14 及び 21 日後に屠殺し、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を採取した。

試験構成を下表に示す。

試験群	投与物質及び設定 用量(mg/kg 乾物)	投与 期間	動物数	試料採取日*
対照群	-	-	3 頭	乳汁：-1,2,6,8,10,14,16,20,24,30 筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓：30
0.2 倍量	スルホキサフロル 0.5	全日 29 日+半日	4 頭	乳汁：-1,2,6,8,10,14,16,20,24,29 脱脂乳及び乳脂肪：22,26 筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓：29
1 倍量	スルホキサフロル 2.5	全日 28 日+半日	4 頭	乳汁：-1,2,6,8,10,14,16,20,24,28 脱脂乳及び乳脂肪：22,26 筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓：28
3 倍量	スルホキサフロル 7.5	全日 29 日+半日	4 頭	乳汁：-1,2,6,8,10,14,16,20,24,29 脱脂乳及び乳脂肪：22,26 筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓：29
15 倍量	スルホキサフロル 37.5	全日 28 日+半日	16 頭 (うち休 薬試験用 3 頭×4 群)	乳汁：-1,2,6,8,10,14,16,20,24,28,29,30,31,33, 35,37,41,44,46,48 脱脂乳及び乳脂肪：22,26 筋肉・脂肪・肝臓及び腎臓：28,31,35,42,49

-：該当せず *投与日数(-1日：投与前日)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

分析；各試料は LC/MS/MS に供し、スルホキサフロルの
 含量を分析した。

試験結果：

飼料及び検体摂取量；検体投与開始から終了までの平均検体摂取濃度を下表に示した。
 飼料中検体濃度は、設定の 90~95%であった。

試験群		対照群	0.2 倍量	1 倍量	3 倍量	15 倍量
飼料中検体濃度 (mg/kg 乾物)	スルホキサフロル	0	0.450	2.37	6.75	35.19
検体摂取濃度 (mg/kg 体重)	スルホキサフロル	0	0.013	0.052	0.171	0.944

乳汁中残留；乳汁試料中のスルホキサフロルの残留値を下表に示した。

試料採取日	休薬期間	乳汁中スルホキサフロルの平均残留値(mg/kg)				
		対照群	0.2 倍量	1 倍量	3 倍量	15 倍量
投与 -1 日	-	<0.003	<0.003	<0.003	(0.004)	<0.003
投与 2 日	-	<0.003	0.019	0.058	0.151	0.782
投与 6 日	-	<0.003	0.027	0.087	0.220	1.100
投与 8 日	-	(0.005)	0.027	0.086	0.240	1.118
投与 10 日	-	<0.003	0.027	0.088	0.251	1.176
投与 14 日	-	<0.003	0.029	0.095	0.255	1.429
投与 16 日	-	<0.003	0.027	0.095	0.247	1.277
投与 20 日	-	<0.003	0.020	0.082	0.205	1.249
投与 24 日	-	<0.003	0.021	0.090	0.247	1.167
投与 28 日	-	-	-	0.079	-	1.236
投与 29 日	1 日	-	0.0180	-	0.251	1.138
投与 30 日	2 日	<0.003	-	-	-	0.588
投与 31 日	3 日	-	-	-	-	0.361
投与 33 日	5 日	-	-	-	-	0.096
投与 35 日	7 日	-	-	-	-	0.028
投与 37 日	9 日	-	-	-	-	(0.010)
投与 41 日	13 日	-	-	-	-	<0.003
投与 44 日	16 日	-	-	-	-	<0.003
投与 46 日	18 日	-	-	-	-	<0.003
投与 48 日	20 日	-	-	-	-	<0.003
投与 14~28/29 日		-	0.023	0.088	0.241	1.231

()内は定量下限 0.01 mg/kg 未満であるが、0.003 mg/kg 以上検出されたもの、-：該当せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

脱脂乳及び乳脂肪試料中のスルホキサフロルの
残留値を下表に示した。

分析対象	試験群	平均残留値(mg/kg)			
		脱脂乳		乳脂肪	
		投与 22 日	投与 26 日	投与 22 日	投与 26 日
スルホキサフロル	対照群	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	0.2 倍量	0.014	0.017	0.015	0.013
	1 倍量	0.075	0.090	0.067	0.062
	3 倍量	0.212	0.244	0.190	0.161
	15 倍量	1.046	1.175	1.014	0.863

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

組織中残留；各組織試料中のスルホキサフロルの残留値を
下表に示した。

分析対象	試験群	休薬期間	平均残留値(mg/kg)				
			筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	
スルホキサフロル	対照群	-	<0.003	(0.003)	<0.003	<0.003	
	0.2 倍量	-	0.021	0.012	0.054	0.033	
	1 倍量	-	0.115	0.043	0.299	0.178	
	3 倍量	-	0.273	0.107	0.712	0.480	
	15 倍量	-	-	1.465	0.637	3.689	2.234
		3 日	3 日	0.355	0.211	0.840	0.567
		7 日	7 日	0.021	0.015	0.059	0.036
		14 日	14 日	(0.003)	(0.005)	(0.005)	(0.003)
		21 日	21 日	<0.003	(0.004)	(0.003)	0.011

考 察：全ての試験群においてスルホキサフロルの残留が認められ、飼料中スルホキサフロルの乳汁、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓への移行が確認された。

乳汁中のスルホキサフロルは、投与後 8 日にプラトーに達したと考えられた。スルホキサフロルが脱脂乳又は乳脂肪に選択的に分配される形跡は認められなかった。休薬試験の結果、休薬 21 日目の 1 動物の腎臓に定量限界を上回るスルホキサフロルが認められたことを除いて、乳汁及び組織中の残留量は経時的に減少し、乳汁では休薬 13 日目、組織では休薬 14 日目に定量下限未満になった。回帰分析により、スルホキサフロルの投与量と残留濃度との間に直線関係が得られた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(6)産卵鶏におけるスルホキサフロルの残留試験

(資料 22)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2010年

供試化合物：スルホキサフロル

供試動物：Lohman 種 産卵鶏

投与群；1群3又は4羽×3反復 4群、対照群；4羽×3反復

試験方法：供試鶏にスルホキサフロル 含有する粉砕飼料入りゼラチンカプセルを29又は30日間にわたり1日1回経口投与した。対照群には溶媒(アセトン)含有同カプセルを投与した。
 鶏卵を所定の日に採取した。休薬試験以外の動物を最終投与日に、休薬試験用動物を最終投与3、7、14及び21日後に屠殺し、筋肉、肝臓及び脂肪を採取した。3又は4羽分を合わせて1試料とした。
 試験構成を下表に示す。

試験群	投与物質及び 設定用量(mg/kg 乾物)	投与 期間	動物数	試料採取日
対照群	-	-	4羽×3反復	卵：0,1,3,5,7,10,14,16,18,20,22,24,29 筋肉、肝臓及び脂肪：30
0.2 倍量	スルホキサフロル 0.14	全日29 日+半日	4羽×3反復	卵：0,1,3,5,7,10,14,16,18,20,22,24,28 筋肉、肝臓及び脂肪：29
1倍量	スルホキサフロル 0.70	全日28 日+半日	4羽×3反復	卵：0,1,3,5,7,10,14,16,18,20,22,24,27 筋肉、肝臓及び脂肪：28
3倍量	スルホキサフロル 2.10	全日29 日+半日	4羽×3反復	卵：0,1,3,5,7,10,14,16,18,20,22,24,28 筋肉、肝臓及び脂肪：29
15倍量	スルホキサフロル 10.5	全日28 日+半日	4羽×3反復 3羽×3反復 ×4日(休薬試験)	卵：0,1,3,5,7,10,14,16,18,20,22,24,27, 28,30,31,32,34,36,39,41,45,47,48 筋肉、肝臓及び脂肪：28,31,35,42,49

-：該当せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

分析；各試料は LC/MS/MS に供し、スルホキサフロルの
 含量を分析した。

試験結果：

飼料及び検体摂取量；検体投与開始から終了までの平均検体摂取量を下表に示した。

飼料中検体量は、設定の 100~108%であった。

試験群		対照群	0.2 倍量	1 倍量	3 倍量	15 倍量
飼料中検体量 (mg/kg 乾物)	スルホキサフロル	0	0.145	0.757	2.096	10.70
検体摂取量 (mg/kg 体重)	スルホキサフロル	0	0.0088	0.044	0.132	0.659

鶏卵中残留；鶏卵試料中のスルホキサフロルの残留値を下表に示した。

試料採取日	休薬期間	鶏卵中スルホキサフロルの平均残留値(mg/kg)				
		対照群	0.2 倍量	1 倍量	3 倍量	15 倍量
投与前	-	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
投与 1 日	-	<0.003	<0.003	0.011	0.040	0.170
投与 3 日	-	<0.003	(0.004)	0.021	0.058	0.362
投与 5 日	-	<0.003	(0.006)	0.023	0.075	0.452
投与 7 日	-	<0.003	(0.005)	0.027	0.079	0.633
投与 10 日	-	<0.003	(0.004)	0.027	0.079	0.471
投与 14 日	-	<0.003	(0.006)	0.026	0.083	0.454
投与 16 日	-	<0.003	(0.005)	0.029	0.076	0.333
投与 18 日	-	<0.003	(0.006)	0.032	0.075	0.436
投与 20 日	-	<0.003	(0.007)	0.030	0.085	0.444
投与 22 日	-	<0.003	(0.007)	0.041	0.086	0.389
投与 24 日	-	<0.003	(0.007)	0.028	0.085	0.426
投与 27 日	-	-	-	0.032	-	0.496
投与 28 日	-	-	(0.008)	-	0.075	-
投与 29 日	1 日	<0.003	-	-	-	-
投与 30 日	2 日	-	-	-	-	0.286
投与 31 日	3 日	-	-	-	-	0.184
投与 32 日	5 日	-	-	-	-	0.132
投与 34 日	7 日	-	-	-	-	0.051
投与 36 日	9 日	-	-	-	-	0.017
投与 39 日	13 日	-	-	-	-	(0.009)
投与 41 日	16 日	-	-	-	-	(0.007)
投与 45 日	18 日	-	-	-	-	0.010
投与 47 日	20 日	-	-	-	-	(0.006)
投与 48 日	21 日	-	-	-	-	(0.005)
投与 10~27 日		-	(0.006)	0.031	0.080	0.431

()内は定量下限 0.01 mg/kg 未満であるが、0.003 mg/kg 以上検出されたもの、-：該当せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

組織中残留；各組織試料中のスルホキサフロルの残留値を
下表に示した。

分析対象	試験群	休薬期間	平均残留値(mg/kg)			
			筋肉	肝臓	脂肪	
スルホキサフロ	対照群	-	<0.003	<0.003	<0.003	
	0.2 倍量	-	(0.006)	0.018	<0.003	
	1 倍量	-	0.034	0.104	0.012	
	3 倍量	-	0.090	0.185	0.036	
	15 倍量	-	-	0.516	1.141	0.167
		3 日	3 日	0.017	0.023	<0.003
		7 日	7 日	0.014	0.017	(0.003)
		14 日	14 日	0.013	0.020	(0.007)
		21 日	21 日	(0.007)	<0.003	<0.003

考 察：全ての投与群の肝臓、1 倍量以上の試験群の卵、筋肉及び脂肪にスルホキサフロルの残留が認められ、飼料からの移行が確認された。

卵におけるスルホキサフロルの残留値は、投与後 10 日以内にプラトーに達したと考えられた。休薬試験の結果、卵及び全ての組織において残留値の減少が認められ、休薬 21 日目には、全ての試料において残留量が定量下限を下回った。スルホキサフロルの回帰分析により、投与量と残留値との間の直線関係が明らかになった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

3. 土壌残留

(1) 分析方法の原理と操作概要

試料を塩酸含有アセトニトリルで振とう抽出。遠心分離後上清をとり減圧濃縮する。濃縮液を水に溶解し、C₁₈ ミニカラムを通して精製した後 LC-MS/MS で定量する。

(2) 分析対象化合物

①スルホキサフロル (親化合物)

化学名 : [methyl(oxo){1-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridyl] ethyl}·λ⁶-sulfanylidene] cyanamide

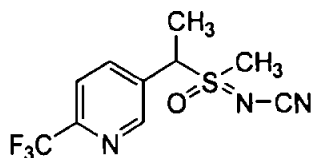
別名 : [1-(6-trifluoromethylpyridin-3-yl)ethyl](methyl)oxido·λ⁴-sulfanylidene cyanamide

分子式 : C₁₀H₁₀F₃N₃OS

分子量 : 277.27

代謝経路図中記号 : A

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ダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(3) 結果

分析機関；

水田圃場

推定半減期：親化合物；日植防茨城 2.4 日、日植防千葉 2.2 日

試料調製 及び 採取場所	供試薬 剤の濃 度・量	使用 回数	経過 日数	分析値(ppm)		
				親化合物		
				最高値	分 析 回 数	平均値
日植防 茨城 水田圃場 (火山灰 壤土) H22 年度	20%SC 2000 倍 150L	3	-	<0.01	2	<0.01
			0	0.28	2	0.28
			3	0.10	2	0.10
			7	0.06	2	0.06
			30	0.01	2	0.01
			60	<0.01	2	<0.01
			90	<0.01	2	<0.01
			120	<0.01	2	<0.01
			180	<0.01	2	<0.01
			240	<0.01	2	<0.01
日植防 千葉 水田圃場 (沖積 埴壤土) H22 年度	20%SC 2000 倍 150L	3	-	<0.01	2	<0.01
			0	0.28	2	0.28
			3	0.09	2	0.09
			7	0.06	2	0.06
			30	<0.01	2	<0.01
			60	<0.01	2	<0.01
			90	<0.01	2	<0.01
			120	<0.01	2	<0.01
			180	<0.01	2	<0.01
			240	<0.01	2	<0.01
			360	<0.01	2	<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

畑圃場

推定半減期：親化合物；日植防茨城 2.3 日、日植防高知 2.4 日

試料調製 及び 採取場所	供試薬 剤の濃 度・量	使用 回数	経過 日数	分析結果(ppm)		
				親化合物		
				最高値	分 析 回 数	平均値
日植防 茨城 畑圃場 (火山灰 壤土) H22 年度	9.5%SC 1000 倍 300L	3	-	<0.01	2	<0.01
			0	0.26	2	0.25
			3	0.08	2	0.08
			7	0.06	2	0.06
			30	<0.01	2	<0.01
			60	<0.01	2	<0.01
			90	<0.01	2	<0.01
			120	<0.01	2	<0.01
			180	<0.01	2	<0.01
			240	<0.01	2	<0.01
360	<0.01	2	<0.01			
日植防 高知 畑圃場 (沖積 壤土) H22 年度	9.5%SC 1000 倍 300L	3	-	<0.01	2	<0.01
			0	0.14	2	0.14
			3	0.04	2	0.04
			7	0.04	2	0.04
			30	<0.01	2	<0.01
			60	<0.01	2	<0.01
			90	<0.01	2	<0.01
			120	<0.01	2	<0.01
			180	<0.01	2	<0.01
			240	<0.01	2	<0.01
360	<0.01	2	<0.01			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

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

資料 No.	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1群当たりの 供試数	試験 方法	試験 水温	LC50又はEC50値 (mg/L) (有効成分換算値)				試験機関 (報告年)	頁 VI
						24 h	48 h	72 h	96 h		
1 GLP	魚類急性毒性 原体	コイ	10尾 3反復	止 水式	21.3~ 22.7°C	>402*	>402*	>402*	>402*	(2008)	2
2 GLP	魚類急性毒性 原体	ニジ マス	10尾 2反復	止 水式	11.7~ 13.0°C	>387*	>387*	>387*	>387*	(2008)	3
3 GLP	魚類急性毒性 原体	ブルー ギル	10尾 2反復	止水 式	21.4~ 22.6°C	>360*	>360*	>360*	>360*	(2008)	4
4 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害 原体	オオミ ジンコ	10頭 2反復	止水 式	20.1~ 21.0°C	>399*	>399*	—	—	(2008)	5
4-1** GLP	ユスリカ幼虫 急性遊泳阻害 原体	ドブ ユス リカ	5頭 4反復	止水 式	20.1~ 21.0°C	4.6*	0.309*	—	—	(2016)	5-1
5 GLP	藻類生長阻害 原体	緑藻 a	初期濃度 0.75×10^4 cells/mL	振と う培 養法	22~ 25°C	ErC50 (0-72h) >101* NOECr (0-72h) 101*				(2009)	6
6 GLP	魚類急性毒性 7077 ^μ ル (9.5%)	コイ	10尾	止水 式	22.2~ 23.0°C	>1,000	>1,000	>1,000	>1,000	(2011)	7
7 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害 7077 ^μ ル(9.5%)	オオミ ジンコ	5頭 4反復	止水 式	20.3~ 20.7°C	>1,000	>1,000	—	—	(2011)	8
8 GLP	藻類生長阻害 7077 ^μ ル (9.5%)	緑藻 a	初期濃度 1.0×10^4 cells/mL	振と う培 養法	22.5°C	ErC50 (0-72h) >1,000 NOECr (0-72h) 10				(2011)	9
9 GLP	魚類急性毒性 7077 ^μ ル (20%)	コイ	7尾	止水 式	22.1~ 22.8°C	>1,000	>1,000	>1,000	>1,000	(2011)	10
10 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害 7077 ^μ ル(20%)	オオミ ジンコ	5頭 4反復	止水 式	19.8~ 19.9°C	>1,000	>1,000	—	—	(2011)	11
11 GLP	藻類生長阻害 7077 ^μ ル (20%)	緑藻 a	初期濃度 1.0×10^4 cells/mL	振と う培 養法	21.0~ 21.6°C	ErC50 (0-72h) >1,000 NOECr (0-72h) 170				(2011)	12

*-実測値 **：平成28年12月15日追加提出

a-*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ダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

水産動植物への影響に関する試験

①原体のコイを用いた急性毒性試験

(資料No.水産1)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2008年

被験物質: スルホキサフロル原体

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)、一群各10尾3反復

全長 (平均±標準偏差); 26±2.3mm

湿重量 (平均±標準偏差); 0.209±0.060g

方法:

暴露条件; 止水式、96時間

試験区; 予備試験の結果に基づいて、最高濃度400mg a.i./L及び200*mg a.i./Lを設けた。
試験濃度区に加えて、水対照区を設けた。

*-200mg a.i./L区の1連のみで6尾が死亡し、残り4尾でひれの腐敗が観察されたのに対して他の2連は全く死亡も疾病も認められなかった。

この同じ処理区間での異なる結果から判断して、本試験機関は200mg a.i./L処理区の結果を本報告書から除外し、被験物質濃度も分析しなかった。

試験液の調製; 被験物質を希釈水に添加、攪拌して所定濃度の試験液を調製した。

環境条件;

収容密度; 10尾/6.5L

水温; 21.3~22.7℃

照明; 室内灯で16時間明/8時間暗

給餌; 暴露期間中、無給餌

希釈水; 本試験機関の井戸水と脱ミネラル化した井戸水との混合 (中等硬度の淡水)

溶存酸素濃度; 5.9~9.3mg/L (飽和濃度の70~109%)

pH; 8.0~8.2

観察及び分析; 暴露後24、48、72及び96時間に供試魚の毒性症状及び死亡の有無を観察した。

0及び96時間にHPLC-MS分析により、被験物質の濃度を測定し、算術平均及び幾何平均 (申請者算出) して実測濃度を求めた。

結果:

試験濃度 (mg a.i./L)	設定濃度	0, 400	
	実測濃度*	<1.25, 402	
LC50 (mg/L) **	24h	>402	
	48h	>402	
	72h	>402	
	96h	>402	
NOEC (mg/L) **	402		
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) **	402		

* : 算術及び幾何平均

** : 実測濃度 (算術及び幾何平均) に基づく

暴露期間中の供試魚に死亡、亜致死的影响は認められなかった。

被験物質の実測濃度は設定濃度の101%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ダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

②原体のニジマスを用いた急性毒性試験

(資料No.水産2)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2008年

被験物質: スルホキサフロル原体

供試生物: ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)、一群各10尾2反復

全長 (平均±標準偏差) ; 48±3.1mm

湿重量 (平均±標準偏差) ; 0.922±0.205g

方法:

暴露条件; 止水式、96時間

試験区; 予備試験の結果に基づいて、最高濃度400mg a. i. /L、次いで4試験濃度区を設けた。

試験濃度区に加えて、水対照区を設けた。

試験液の調製; 被験物質を希釈水に添加、攪拌して所定濃度の試験液を調製した。

環境条件;

収容密度; 10尾/18L

水温; 11.7~13.0℃

照明; 室内灯で16時間明/8時間暗

給餌; 暴露期間中、無給餌

希釈水; 本試験機関の井戸水と脱ミネラル化した井戸水との混合 (中等硬度の淡水)

溶存酸素濃度; 5.5~10.6mg/L (飽和濃度の53~105%)

溶存酸素濃度が60%以下になったため、72時間以降すべての試験区をゆるやかに暴気した。

pH ; 7.7~8.1

観察及び分析; 暴露後24、48、72及び96時間に供試魚の毒性症状及び死亡の有無を観察した。

0及び96時間にHPLC-MS分析により、被験物質の濃度を測定し、算術平均及び幾何平均 (申請者算出) して実測濃度を求めた。

結果:

試験濃度 (mg a. i. /L)	設定濃度	0、25、50、100、200、400	
	実測濃度*	<0.005、26.7、51.5、108、218、387	
LC50 (mg/L) **	24h	>387	
	48h	>387	
	72h	>387	
	96h	>387	
NOEC (mg/L) **	387		
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) **	387		

* : 算術及び幾何平均

** : 実測濃度 (算術及び幾何平均) に基づく

暴露期間中の供試魚に死亡及び毒性症状は認められなかった。

被験物質の実測濃度は設定濃度の97~109%の範囲であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

③原体のブルーギルを用いた急性毒性試験

(資料No.水産3)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2008年

被験物質: スルホキサフロル原体

供試生物: ブルーギル (*Lepomis macrochirus*)、一群各10尾2反復

標準体長 (平均±STD) ; 28±2.7mm (全長; 未測定)

湿重 (平均±STD) ; 0.578±0.170g

方法:

暴露条件; 止水式、96時間

試験区; 予備試験の結果に基づいて、最高濃度400mg a. i. /L、次いで4試験濃度区を設けた。

試験濃度区に加えて、水対照区を設けた。

試験液の調製; 被験物質を希釈水に添加、攪拌して所定濃度の試験液を調製した。

環境条件;

収容密度; 10尾/18L

水温; 21.4~22.6℃

照明; 室内灯で16時間明/8時間暗

給餌; 暴露期間中、無給餌

希釈水; 本試験機関の井戸水と脱ミネラル化した井戸水との混合 (中等硬度の淡水)

溶存酸素濃度; 4.1~8.8mg/L (飽和濃度の49~107%)

溶存酸素濃度が60%以下になったため、48時間以降すべての試験区をゆるやかに暴気した。

pH ; 7.9~8.4

観察及び分析; 暴露後24、48、72及び96時間に供試魚の毒性症状及び死亡の有無を観察した。

0及び96時間にHPLC-MS分析により、被験物質の濃度を測定し、算術平均及び幾何平均 (申請者算出) して実測濃度を求めた。

結果:

試験濃度 (mg a. i. /L)	設定濃度		0、25、50、100、200、400	
	実測 濃度	算術平均		
		幾何平均	<2.50、24.5、50.0、99.8、191、363	
			<2.50、24.5、50.0、99.7、190、360	
LC50 (mg/L) *	24h	>360		
	48h	>360		
	72h	>360		
	96h	>360		
NOEC (mg/L) *	190			
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) *	190			

*: 実測濃度 (幾何平均) に基づく

亜致死的影响として、設定濃度400mg/L区で退色が認められた。

被験物質の実測濃度は設定濃度の91~100%の範囲であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

④原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料No.水産4)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2008年

被験物質: スルホキサフロル原体

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各10頭2反復 (生後24時間以内)

方法:

暴露条件; 止水式、48時間

試験区; 予備試験及び被験物質の水溶解限度試験の結果に基づいて、最大濃度400mg a. i. /L、次いで5試験濃度区を設けた。

試験濃度区に加えて、水対照区を設けた。

試験液の調製; 被験物質を希釈水に添加、攪拌して所定濃度の試験液を調製した。

環境条件;

試験液量; 10頭/200mL

水温; 20.1~21.0℃

照明; 室内灯で16時間明/8時間暗

給餌; 暴露期間中は無給餌

希釈水; 本試験機関の井戸水と脱ミネラル化した井戸水との混合 (中等硬度の淡水)

溶存酸素濃度; 7.9~8.6mg/L (飽和濃度の93~99%)

pH; 8.3~8.5

観察及び測定: 暴露後24及び48時間に遊泳阻害及び亜致死的作用を観察した。試験容器を穏やかに動かした後、約15秒間泳げない場合を遊泳阻害とみなした。0及び48時間にHPLC-MS分析により、被験物質の濃度を測定し、算術平均及び幾何平均 (申請者算出) して実測濃度を求めた。

結果:

試験濃度 (mg a. i. /L)	設定濃度		0, 13, 25, 50, 100, 200, 400	
	実測濃度	算術平均	<0.005, 11.8, 24.3, 51.3, 110, 197, 399	
幾何平均		<0.005, 11.7, 24.2, 51.3, 110, 196, 399		
EC50 (mg/L) *	24h	>399		
	48h	>399		
NOEC (mg/L) *	110			

*: 実測濃度 (算術及び幾何平均) に基づく

いずれの被験物質処理区においても亜致死的影响は認められなかった。
被験物質の実測濃度は設定濃度の91~110%の範囲であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

④-1 ユスリカ幼虫急性遊泳阻害試験

(資料No.水産4-1)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2016年

被験物質：スルホキサフロル原体

供試生物：ドブユスリカ (*Chironomus riparius*)、一群各5頭4反復 (1齢幼虫)

方法：

暴露条件；止水式、48時間

試験区；予備試験の結果、最大濃度4.0mg a. i. /L、次いで5試験濃度区を設けた。試験濃度区に加えて、水対照区を設けた。

試験液の調製；被験物質を希釈水に溶解して試験原液 (4.0mg a. i. /L) を調製し、さらに希釈水に残り5試験濃度の試験液を調製した。

環境条件；

試験液量；5頭/220mL

水温；20.1~21.0℃

照明；16時間明/8時間暗

希釈水；試験機関の地下40mに位置する地下水を用いた。

溶存酸素濃度；8.7~9.3mg/L

pH；8.2~8.5

観察及び測定；暴露開始時、24及び48時間後に遊泳阻害及び症状を観察した。試験容器を穏やかに動かした後、約15秒間泳げない場合を遊泳阻害とみなした。

Probit法及びMoving Average法を用いて、それぞれ24及び48時間のEC₅₀を算出した。

暴露開始時 (0時間) 及び48時間にLC/MS/MS分析により被験物質の濃度を測定し、算術平均して実測濃度を求めた。

結果：

試験濃度 (mg a. i. /L)	設定濃度	0、0.078、0.17、0.38、0.83、1.8、4.0	
	実測濃度	<0.003、0.080、0.17、0.38、0.84、1.8、4.0	
EC ₅₀ (mg/L) * (95%信頼限界)	24h	4.6 (3.1~13)	
	48h	0.309 (0.239~0.398) **	

(注) *：実測濃度に基づく **：申請者による算出結果 (申請者注参照)

暴露期間中、被験物質濃度は設定濃度の100~103%の範囲であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(申請者注)

米国 EAG 社の試験結果では、48 時間における遊泳阻害率が、対照群、0.078、0.17、0.38、0.83、1.8 及び 4.0mg a. i. /L でそれぞれ 5、0、10、70、60、50 及び 85% であるにもかかわらず、統計手法：Moving Average Method によって EC₅₀ 値を 0.70mg a. i. /L と結論しています。

しかしながら、0.38mg a. i. /L 及びそれ以上の試験濃度では、遊泳阻害率に明確な用量相関性が認められなかったことから、申請者は対照群及び 0.38mg a. i. /L までの試験群の遊泳阻害率を用いて 48 時間 EC₅₀ 値を probit 法によって再計算したところ、0.309mg a. i. /L (95% 信頼限界：0.239-0.398) と推定しました。

⑤原体の藻類生長阻害試験

(資料No.水産5)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年：2009年

被験物質：スルホキサフロル原体

供試生物：緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* SAG 61.81株)

初期濃度 0.75×10^4 cells/mL

方法：

暴露条件；振とう培養法、96時間

試験区；予備試験の結果に基づいて、95.60mg a.i./Lのみを設けた。

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；被験物質を水に溶解して試験原液を調製し、さらに淡水藻類用培地で調製した。

指数増殖期にある供試藻類培養液を 0.75×10^4 cells/mLになるように接種した。

環境条件；

容器；試験区及び対照区に1000mL容フラスコをそれぞれ6個配置し、試験液量は167mLとした。

培養温度； $23 \pm 2^\circ\text{C}$

水温； $22 \sim 25^\circ\text{C}$

照明；4400～5000 lux

pH；開始時7.45～7.47、72時間後7.93～8.47、96時間後9.16～9.57

観察及び分析；暴露開始24、48、72及び96時間後に細胞密度を測定した。細胞密度、生長曲線下面積及び生長速度に基づき、生長阻害率を計算し、EC50を算定した。0、24、48、72及び96時間にHPLC-MS分析により、被験物質の濃度を測定し、72時間までを算術平均及び幾何平均（申請者算出）して実測濃度を求めた。

結果：

試験濃度 (mg a.i./L)	設定濃度	0、95.60	
	実測濃度*	<0.1、101	
ErC50 (mg/L) **		0-72h	>101
EbC50 (mg/L) **		0-72h	>101
NOEC (mg/L) **		101	

*：算術及び幾何平均

**：実測濃度（算術及び幾何平均）に基づく

96時間における平均比生長速度、収量、バイオマスの阻害パーセントにおいて、対照区と試験区との間に統計学的有意差は認められなかった。

対照区の72時間後の細胞数の増加が、40.9で基準の16倍以上であり、対照区の反復における平均生長速度の変動係数も3.9%で、基準の7%を超えなかった。

さらに、対照区の日間生長速度の変動係数は12.5%で基準の35%以内であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑥製剤のコイを用いた急性毒性試験

(資料No.水産6)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2011年

被験物質: フロアブル (スルホキサフロル9.5%)

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)、一群各10尾
全長; 5.00±0.33cm、体重; 1.81±0.37g

方法:

暴露条件; 止水式、96時間

試験区; 予備試験の結果に基づき1000mg/Lの限度試験とし、さらに無処理対照区を設けた。

試験液の調製; 飼育水に被験物質を加え、攪拌して調製した。

環境条件;

収容密度; 10尾/30L

水温; 22.2~23.0°C

照明; 室内灯で16時間明/8時間暗

給餌; 暴露開始24時間前から無給餌

飼育水; ろ過・紫外線照射した水道水を用いた。

溶存酸素濃度; 7.89~8.57mg/L (飽和濃度の92.5~100%)

pH; 7.22~7.65

観察及び分析: 暴露開始1、3、6、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。えら蓋の運動が停止し、尾柄部に刺激を与えても反応が認められない場合を死亡と判定した。

なお、有効成分換算は行わず、製剤濃度に基づいて算定した。

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、1000	
LC50 (mg/L)	24h		>1000
	48h		>1000
	72h		>1000
	96h		>1000
NOEC (mg/L)		1000	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)		1000	

暴露期間中の試験溶液は、対照区で透明であり、1000mg/L区で混濁、着色及び沈殿がみられた。

暴露期間中、対照区、1000mg/L区とも異常症状は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑦製剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料No.水産7)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2011年

被験物質: フロアブル (スルホキサフロル9.5%)

供試生物: オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)、一群各5頭4反復 (生後24時間以内)

方法:

暴露条件; 止水式、48時間

試験区; 予備試験の結果に基づき1000mg/Lの限度試験とし、さらに無処理対照区を設けた。

試験液の調製; 飼育水に被験物質を加え、攪拌して調製した。

環境条件;

試験液量; 5頭/100mL

水温; 20.3~20.7°C

照明; 室内灯で16時間明/8時間暗

給餌; 暴露期間中は無給餌

飼育水; 超純水でElendt M4倍地を調製した。

溶存酸素濃度; 8.23~8.42mg/L (飽和濃度の93.1~95.2%)

pH; 7.66~7.93

観察及び測定: 暴露開始24及び48時間後に遊泳阻害及び症状を観察した。試験容器を穏やかに動かした後、約15秒間一部器官は動くが身体が浮かず、泳げない場合を遊泳阻害とみなした。

なお、有効成分換算は行わず、製剤濃度に基づいて算定した。

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、1000	
EC50 (mg/L)		24h	>1000
		48h	>1000
NOEC (mg/L)		1000	

暴露期間中の試験溶液は、対照区で透明であり、1000mg/L区で沈殿がみられた。

暴露期間中、対照区、1000mg/L区とも遊泳阻害及び異常症状は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑧製剤の藻類生長阻害試験

(資料No.水産8)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2011年

被験物質: フロアブル (スルホキサフロル9.5%)

供試生物: 緑藻 (学名; *Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC 22662株)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法:

暴露条件; 振とう培養法、72時間

試験区; 予備試験の結果に基づき最高濃度として1000mg/Lを含む5試験濃度を設定し、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OECD培地に混合して調製した。

指数増殖期にある供試藻類培養液を 1×10^4 cells/mLになるように接種した。

環境条件;

容器; 試験区及び対照区に300mL又は500mL容三角フラスコをそれぞれ3及び6個配置した。

培養温度; $23 \pm 2^\circ\text{C}$

水温; 22.5°C

照明; 4930~5070 lux

振とう速度; 100 rpm

pH; 開始時7.3~7.5、72時間後7.4~7.6

観察及び分析: 暴露開始24、48及び72時間後に生物量を測定し、暴露終了後に細胞の形態学的変化(膨張、凝集、萎縮、脱色及び破裂)を観察した。72時間での生長速度に基づき、生長阻害率を計算したが、試験濃度範囲で50%以上の阻害率が得られなかったため、ErC50を「>最高濃度」と表示した。

なお、有効成分換算は行わず、製剤濃度に基づいて算定した。

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、10、31、98、313、1000
ErC50 (mg/L)		0-72hr >1000
NOECr (mg/L)		10

暴露期間中の試験溶液は、対照区及び31mg/L以下の区で透明であり、98mg/L以上の区で混濁及び沈殿がみられた。

暴露期間中、対照区及び313mg/L以下の区で細胞形態の異常は観察されなかったが、1000mg/L区で膨張が観察された。

対照区の生物量は暴露期間中に127倍に増加し、対照区における各繰り返し毎に毎日求めた生長速度の変動係数は17.3%、暴露終了時の各繰り返し毎の平均生長速度の変動係数は0.47%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ダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑨製剤のコイを用いた急性毒性試験

(資料No.水産9)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2011年

被験物質: フロアブル (スルホキサフロル20.0%)

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)、一群各7尾

全長; 4.3±0.2cm、体重; 0.87±0.09g

方法:

暴露条件; 止水式、96時間

試験区; 予備試験の結果に基づき1000mg/Lの限度試験とし、さらに無処理対照区を設けた。

試験液の調製; 試験用水に被験物質を加え、攪拌して調製した。

環境条件;

収容密度; 7尾/50L

水温; 22.1~22.8℃

照明; 室内灯で16時間明/8時間暗

給餌; 暴露開始24時間前から無給餌

試験用水; 脱塩素水道水

溶存酸素濃度; 7.8~8.5mg/L (飽和濃度の60%以上)

pH; 7.3~7.8

観察及び分析: 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。観察可能な動き (吻、鰓蓋の動き等) がなく、ガラス棒で尾柄部に軽く触れ反応がない個体を死亡と判定した。

なお、有効成分換算は行わず、製剤濃度に基づいて算定した。

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、1000	
LC50 (mg/L)		24h	>1000
		48h	>1000
		72h	>1000
		96h	>1000
NOEC (mg/L)		1000	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)		1000	

暴露開始時、1000mg/L区は、淡褐色懸濁で沈殿物が観察され、その状態が暴露終了時も同様であった。

暴露期間中、対照区、1000mg/L区とも異常症状は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑩製剤のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料No.水産10)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2011年

被験物質: フロアブル (スルホキサフロル20.0%)

供試生物: オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各5頭4反復 (生後24時間以内)

方法:

暴露条件: 止水式、48時間

試験区: 予備試験の結果に基づき1000mg/Lの限度試験とし、さらに無処理対照区を設けた。

試験液の調製: 試験用水に被験物質を加え、攪拌して調製した。

環境条件:

試験液量: 5頭/100mL

水温: 19.8~19.9°C

照明: 室内灯で16時間明/8時間暗

給餌: 暴露期間中は無給餌

試験用水: 脱塩素水道水

溶存酸素濃度: 8.6~8.9mg/L

pH: 7.4~7.9

観察及び測定: 暴露開始24及び48時間後に遊泳阻害及び症状を観察した。試験容器を穏やかに動かした後、15秒間一度も泳げない場合を遊泳阻害とみなした。

なお、有効成分換算は行わず、製剤濃度に基づいて算定した。

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、1000	
EC50 (mg/L)	24h	>1000	
	48h	>1000	
NOEC (mg/L)	1000		

暴露開始時、1000mg/L区は、わずかに褐色懸濁状態であり、暴露終了時も同様であった。

暴露期間中、対照区、1000mg/L区とも遊泳阻害及び異常症状は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

⑪製剤の藻類生長阻害試験

(資料No.水産11)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2011年

被験物質: フロアブル (スルホキサフロル20.0%)

供試生物: 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC 22662株)

初期濃度 1×10^4 cells/mL

方法:

暴露条件; 振とう培養法、72時間

試験区; 予備試験の結果に基づき最高濃度として1000mg/Lを含む5試験濃度を設定し、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OECD培地に混合して調製した。

指数増殖期にある供試藻類培養液を 1×10^4 cells/mLになるように接種した。

環境条件;

容器; 試験区及び対照区に500mL容三角フラスコをそれぞれ3及び6個配置し、試験液量は100mLとした。

培養温度; 22.1~22.5℃

水温; 21.0~21.6℃

光強度; 90~94 μ E/m²/s

振とう速度; 100 rpm

pH; 開始時7.8、72時間後8.0~8.1

観察及び分析; 暴露開始24、48及び72時間後に生物量を測定し、暴露終了後に各試験区につき1容器の細胞を観察した。72時間での生長速度に基づき、生長阻害率を計算したが、試験濃度範囲で50%以上の阻害率が得られなかったため、ErC50を「>最高濃度」と表示した。

なお、有効成分換算は行わず、製剤濃度に基づいて算定した。

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、95、170、310、560、1000
ErC50 (mg/L) (95%信頼限界)		0-72hr >1000
NOECr (mg/L)		170

暴露開始時、試験濃度区では濃度に依存した白色懸濁状態であった。

一方、対照区は無色透明であった。

細胞観察では、全ての試験濃度区で対照区と同様に異常はみられなかった。

対照区の生物量は暴露終了時に96倍以上に増殖し、対照区における日間生長速度の平均変動係数は7.5%、繰り返し間の生長速度の変動係数は1.1%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ダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

No.	供試生物	剤型 (有効成分量)	1 試験区 当りの 供試数	処理方法	処理量	結果	試験機関 (報告年)
1	蚕 (春嶺 × 鐘月) 4齡 起蚕	原体	20頭/区 3反復	Tween 80にて調製した試験液を桑葉に浸漬風乾後、4齡期間の毎日給餌	100mg a. i. ¹⁾ /L	<p style="text-align: center;">処理区 無処理区</p> 死亡数: 39/60 4/60 結繭蚕数: 27/60 57/60 健蛹数: 21/60 56/60 平均繭重: 2.11g 2.60g 平均繭層重: 476mg 649mg 蚕の成育に影響あり	(2011)
2	セイヨウ ミバチ 成虫	フロア ブル剤 (10%)	10頭/区 5反復	蒸留水に懸濁した試験溶液を虫体に直接散布した後、4、24及び48時間後に生死及び異常を調査	1000倍 十分量	死亡率: 4時間-72% 24時間-100%	(2011)
3	セイヨウ ミバチ 成虫	原体	10頭/区 3反復	蔗糖にて調製した試験液を餌として6時間与え、その後4、24及び48時間後に死亡及び行動観察	0.0.04、 0.05、0.07、 0.09、0.1、 0.2、0.3 μg/頭	LD50 (μg/頭): 4h-0.156 24h-0.156 48h-0.146	(2007)
4	セイヨウ ミバチ	フロア ブル剤 (10%)	2枚群、 約2000頭 反復なし	巣箱を設置したハウス内のいちごに散布後、訪花活動、死亡蜂数、群態影響を調査	1000倍 170L/10a 相当量	訪花活動: 散布5日目まで影響あり 死亡蜂数、群態には影響なし	(2012)
5	マメコバチ 成虫	フロア ブル剤 (10%)	雌雄 各5頭 5反復	虫体に直接散布した後、1、2及び3日後に生死を調査(対照区は展着剤のみ)	1000倍 十分量	1日後: 処理区すべて死亡 対照区すべて生存 直接散布では影響あり	(2011)
			雌雄 各25頭 1反復	リンゴの新梢を粟液に浸漬・風乾後、マメコバチを同居させた。1、2及び3日後に生死を調査(対照区は展着剤のみ)		<p style="text-align: center;">生存数/死亡数</p> <p style="text-align: center;">処理区 対照区</p> 1日後: 49/1 49/1 2日後: 42/8 46/4 3日後: 35/15 38/12	
6	マメコバチ 成虫	フロア ブル剤 (10%)	雌雄 各10頭 3反復	蒸留水に懸濁した試験溶液を虫体に直接散布した後、1、2、3、4、5、7及び10日後に生死を調査	1000倍 十分量	補正死亡率(10日後) 雄: 96.3% 雌: 100%	(2011)

(注) 1) -処理量は、10%フロアブル剤、1000倍、10a当たり300L散布に基づいて設定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

No.	供試生物	剤型 (有効成分量)	1試験区 当りの 供試数	処理方法	処理量	結果	試験機関 (報告年)
7	セイヨオオマルハナバチ成虫	フロアブル剤 (10%)	10頭/区 5反復	蒸留水に懸濁した試験溶液を虫体に直接散布した後、4、24及び48時間並びに3、4、5及び6日後に生死及び異常を調査	1000倍 十分量	死亡率(%) : 処理区 対照区 4時間 ; 0 0 24時間 ; 2 0 48時間 ; 6 0 3日 ; 8 2 4日 ; 10 2 6日 ; 10 2	(2011)
8	捕食性 ダニ の一種 <i>Typhlodromus pyri</i>	フロアブル剤 (22%)	20頭/区 3反復	第一若虫に単回散布した後、成虫になるまでの7日目に生死を、さらに7から14日後に雌の産卵数を評価	0、25、50、 100、200、 400 g a. i. /ha	補正* 繁殖** 死亡率 影響 25 g : 6% 36% 50 g : 18% 34% 100g : 10% -3% 200g : 28% 15% 400g : 20% -18% 7日間LR50*** > 400g ダニの繁殖能: 影響なし	(2009)
9	ハネカクシ類の一種 <i>Aleochara bilineata</i>	フロアブル剤 (22%)	雌雄 各10頭 /区 4反復	砂質土壌に製剤を施用した後、成虫を放飼し、28日後まで生死を評価。製剤施用後、7、14及び21日にタネギハエの蛹を給餌し、28日に羽化次世代成虫数を43日間にわたって調査。	0、13.75、 50、100mL 製剤/ha	補正a 繁殖b 死亡率 影響 13.75mL : 0% -11% 50 mL : 0% -8% 100mL : 0% -2% 製剤100mL/ha以下の施用で成虫の死亡及び繁殖能力に悪影響なし	(2009)

(注) * - 対照区の死亡率7%で補正した値である。

** - 対照区との産卵数 (10.0/雌) の比較、正の値は減少、負の値は増加

*** - 半数致死用量

a - 対照区の死亡率51.3%で補正した値である。

b - 対照区との次世代虫数 (874匹/反復) の比較、正の値は減少、負の値は増加

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

No.	供試生物	剤型 (有効成分量)	1試験区 当りの 供試数	処理方法	処理量	結果	試験機関 (報告年)
10	寄生蜂の 一種 Aphidius rhopalosiphii	フロア ブル剤 (22%)	雌5頭 /区 6反復	オムキ [®] 2葉の苗(草丈約20cm)に製剤を散布した後、透明なアクリル円筒で囲った。散布直後(0日)、3、7及び14日に寄生蜂を放飼し48時間にわたって生死を評価。さらに、生存雌にアブラムシを与え、10~11日間放置した後、形成されたマミー数を記録。	0、25.7、 109.1、 185.5mL 製剤/ha	死亡率(%) 0日: 25.7mL-100 109.1mL-100 185.5mL-100 3日: 25.7mL- 10 109.1mL- 27 185.5mL- 43 7日:185.5mL- 57 14日:185.5mL- 7 対照区は、いずれも死亡なし 繁殖影響 ^c 3日: 25.7mL; -13.3 109.1mL; -17.4 185.5mL; 1.2 7日:185.5mL; 20.1 14日:185.5mL; -21.0	(2009)
11	スラムスキー カブリタニ	フロア ブル剤 (9.5%)	雌成虫 (5頭4連) 卵 (15個 4連)	インゲン [®] ディスク上の雌成虫及び卵に散布。死亡成虫及び未孵化卵・死亡孵化幼虫を調査。	有効成分と して 95 ppm	雌成虫補正死亡率(%): <u>1日後</u> <u>2日後</u> 5.8 6.5 未孵化卵と死亡孵化幼虫の合計率(%) : 0 (処理5日後) 雌成虫及び卵に影響なし	(2013)
12	セイヨ ミハチ	フロア ブル剤 (10%)	2枚群、 約2000 頭 反復なし	巣箱を設置したハウス内のいちごに散布後、訪花活動、死亡蜂数、群態影響を調査	1000倍 170L/10a 相当量	訪花活動: 散布8日目まで影響あり 死亡蜂数: 散布6日目まで顕著な影響あり 群態には影響なし	(2014)
13	セイヨ ミハチ	フロア ブル剤 (10%)	3枚群、 約5000 頭 反復なし	巣箱を設置したハウス内のいちごに散布後、訪花活動、死亡蜂数、群態影響を調査	1000倍 180L/10a 相当量	訪花活動: 散布7日目まで影響あり 死亡蜂数、群態には影響なし	(2016)
14	セイヨ ミハチ	原体	10頭/区 3反復	脱イオン水に懸濁した試験溶液を虫体に局所施用した後、4、24、48、72及び96時間後に生死及び異常を調査	0、0.25、 0.05、0.1、 0.2、0.4、 0.8、1.6 μg/頭	LD50 (μg/頭) : 4h→1.60 24h→0.859 48h→0.539 72h→0.379	(2007)

(注) c-対照区との雌当たり平均マミー数(3日-50.0、7日-41.9、14日-39.6)の比較、
正の値は減少、負の値は増加

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

3. 鳥類に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1群当 たりの 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50 (mg/kg)	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
1	急性経口 毒性試験 原体	コリン ウズラ 32週齢	雌雄 各5羽	強制 経口 投与	0 130 216 360 600 1,000	雌雄 合わせて 676 mg a. i (95%信頼 区間：537～ 883)	1) 死亡例が見ら れなかった最 高投与量： 360mg/kg 2) 毒性徴候： 130mg/kg で 変化なし 3) 体重：130 mg/kg で 変化なし 4) 剖検： 360mg/kg 以下 で変化なし	(2008)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

Ⅶ. 使用時安全上の注意

1 使用時安全上の注意事項

(1) スルホキサフロル9.5%フロアブル (トランスフォームフロアブル)

散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをする。

(2) スルホキサフロル20%フロアブル (エクシードフロアブル)

①本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗すること。

②散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをする。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

Ⅶ. 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	供試生物	1群当り供試数	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 VIII-
1.1-1 GLP	急性毒性 Up & Down 法 (14日間)	ラット	♂1~2 ♀1~3	経口	630, 1000, 1580, 2000	♂ : 1405 ♀ : 1000		11
1.1-2 GLP	急性毒性 Up & Down 法 (14日間)	マウス	♂1~3	経口	560, 750, 1000	750		13
1.2 GLP	急性毒性 (14日間)	ラット	♂5 ♀5	経皮	5000	>5000		14
1.3 GLP	急性毒性 (14日間)	ラット	♂5 ♀5	吸入	2090 mg/m ³	>2090 mg/m ³		15
1.4 GLP	皮膚刺激性 (72時間)	ウサギ	♀3	貼布	0.5 g	軽度刺激性		17
1.5 GLP	眼刺激性 (72時間)	ウサギ	♂3	点眼	0.1 mL	軽度刺激性		18
1.6 GLP	皮膚感作性 (LLNA 法) (6日間)	マウス	♀6	貼布	0, 5, 25, 50%	陰性		20
1.7 GLP	急性神経毒性 (14日間)	ラット	♂10 ♀10	経口	0, 7.5, 75, 750 自発運動量測定試験(2回 目): 0, 2.5, 7.5, 25	一般毒性 : 25 神経毒性 : >750		22
1.8	急性遅発性 神経毒性	有効成分はリン酸エステル系ではなく、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有さない。						29
1.9 GLP	90日間反復 経口投与 亜急性毒性・ 神経毒性・ 免疫毒性 併合試験	ラット	♂10 ♀10 及び 免疫 毒性 用: ♂5 ♀5	飼料混入	0, 100, 750, 1500 ppm ♂ : 0, 6.36, 47.6, 94.9 ♀ : 0, 6.96, 51.6, 101	100 ppm ♂ : 6.36 ♀ : 6.96 神経毒性・ 免疫毒性 なし		30
	回復試験 (4週間)		♂10 ♀10		0, 1500 ppm ♂ : 0, 94.9 ♀ : 0, 101	肝の軽微所 見以外は 回復		
1.10 GLP	90日間反復 経口投与毒性	マウス	♂10 ♀10	飼料混入	♂ : 0, 100, 750, 1250 ppm ♀ : 0, 100, 1500, 3000 ppm ♂ : 0, 12.8, 98.0, 166 ♀ : 0, 16.2, 247, 489	100 ppm ♂ : 12.8 ♀ : 16.2		40

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	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 VIII-
1.11 GLP	90日間反復経口投与毒性	イヌ	♂4 ♀4	強制経口	0, 1, 3, 10/6	6		48
1.12 GLP	28日間反復経皮投与毒性	ラット	♂10 ♀10	経皮	0, 100, 500, 1000	1000		54
1.13	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。						59
1.14	28日間反復投与遅発性神経毒性	有効成分はリン酸エステル系ではなく、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有さない。						60
1.15 GLP	2年間反復経口投与毒性/発がん性 (24カ月)	ラット	♂60 ♀60	飼料混入	♂ : 0, 25, 100, 500, ♀ : 0, 25, 100, 750 ppm	♂ : 100 ppm ♀ : 100 ppm		61
					♂ : 0, 1.04, 4.25, 21.3, ♀ : 0, 1.28, 5.13, 39.0	♂ : 4.25 ♀ : 5.13		
1.16 GLP	発がん性 (18カ月)	マウス	♂50 ♀50	飼料混入	♂ : 0, 25, 100, 750 ppm ♀ : 0, 25, 250, 1250 ppm	♂ : 100 ppm ♀ : 250 ppm		82
					♂ : 0, 2.54, 10.4, 79.6, ♀ : 0, 3.43, 33.9, 176	♂ : 10.4 ♀ : 33.9		
1.17 GLP	1年間反復経口投与毒性	イヌ	♂4 ♀4	飼料混入	1, 3, 6	6		101
1.18 GLP	繁殖毒性 2世代	ラット	♂27 ♀27	飼料混入	0, 25, 100, 400 ppm	親動物、児動物 : 100 ppm 繁殖毒性なし		108
					P♂ : 0, 1.52, 6.07, 24.6 P♀ : 0, 1.65, 6.63, 26.4 F1♂ : 0, 1.74, 6.86, 28.1 F1♀ : 0, 1.64, 6.66, 26.8	親動物 P 世代 : ♂ : 6.07, ♀ : 6.63 親動物 F1 世代 : ♂ : 6.86, ♀ : 6.66		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	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 VIII-
1.19 GLP	催奇形性	妊娠ラット	♀26	飼料混入	0, 25, 150, 1000 ppm	母動物 : 150 ppm 胎児動物 : 150 ppm 催奇形性なし		124
					0, 1.95, 11.5, 70.2	母動物 : 11.5 胎児動物 : 11.5		
1.20 (GLP)	催奇形性	妊娠ウサギ	♀26	飼料混入	0, 30, 150, 750 ppm	母動物 : 150 ppm 胎児動物 : 750 ppm 催奇形性なし		132
					0, 1.33, 6.55, 31.9	母動物 : 6.55 胎児動物 : 31.9		
1.21 GLP	発達神経毒性	ラット	♀25	飼料混入				139
1.22 GLP	変異原性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌、WP2 uvrA		S9-および S9+: 0, 100, 333, 1000, 3330, 5000 µg/プレート	陰性		151	
1.23 GLP	変異原性 In vitro 染色体異常試験	ラットリンパ細胞		4時間処理 (S9-および S9+) : 0, 693.3, 1386.5, 2773 µg/mL 24時間処理 (S9-) : 173.3, 346.6, 693.3 µg/mL	陰性		154	
1.24 GLP	変異原性 (小核試験)	マウス	♂5 ♀5	経口	0, 100, 200, 400	陰性		157
1.25 GLP	変異原性 (前進変異)	チャイニーズハムスター卵巣細胞		S9-および S9+: 0, 173.3, 346.6, 693.3, 1386.5, 2773 µg/mL	陰性		159	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	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 VIII-	
1.26 GLP	一般状態	マウス	♂4 ♀4	経口	0, 125, 250, 500	125		162	
		ラット	♂6 ♀6	経口	0, 250, 500, 750	250			
	中枢神経系	自発運動	マウス	♂6	経口	0, 125, 250, 500			125
		痙攣増強	マウス	♂6	経口	0, 125, 250, 500			125
	呼吸・循環器	呼吸	ラット	♂6	経口	0, 250, 500, 750			750
		心拍数							250
	呼吸器	呼吸数	ラット	♂6	経口	0, 250, 500, 750			250
	腎機能	ラット	♂6	経口	初回試験 : 0, 250, 500, 750 追加試験 : 0, 10, 50	50			
	溶血	ラット	♂6	経口	0, 250, 500, 750	750			

肝臓腫瘍に関するメカニズム試験

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	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 VIII-
1.27-1	げっ歯類肝腫瘍メカニズム					げっ歯類で感受性が高く、ヒトでは感受性が低いいため、ヒトへのリスクは低い。		170

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

精巣腫瘍に関するメカニズム試験

資料 No.	試験の種類・ 期 間	供試生物	1群当り 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 VIII-
1. 27- 2	ラット 精巣腫 瘍メカ ニズム (8週間)	①				特異的に F344 ラットに感受 性が高い腫瘍 であり、ヒト へのリスクは 小さい。		186
		②						
1. 27- 3	微量透析法					ドーパミン流 出量が増加し た。		192- 1/6

新生児死亡と胎児異常に関するメカニズム試験

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	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 VIII-
1. 28 GLP	交叉哺育試験 (交配前2週間から哺育まで)					子宮内暴露の 児動物に影響 が認められ た。		199
1. 29 GLP	新生児生存率 に及ぼす影響 (妊娠7~28日 間)					750 ppm		204
1. 30	<i>In vitro</i> nACh 受容体に対す るアゴニスト 試験					ラットの胎児 型受容体のみ 活性あり		207
1. 31 GLP	暴露の臨界期 ①					妊娠16日から 出産までの暴 露で影響あり		210
1. 32 GLP	暴露の臨界期 ②					妊娠21~22日 の暴露で影響 あるが可逆性		216
1. 33	<i>In vitro</i> ラッ ト新生児の横 隔膜筋緊張					可逆的な 筋収縮 添加持続で 拘縮		221
1. 34	胎児肺の 病理検査					異常なし		225

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

2. 代謝物・原体混在物

資料 No.	試験の種類・ 期 間	供試生物	1群当り 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 VII-
2.1 GLP	の 急性毒性 (14日間)	ラット	♀1~3	強制経口	1000, 2000, 5000	2000		230
2.2 GLP	の 急性毒性 (14日間)	ラット	♀1~3	強制経口	2000, 5000	>5000		231
2.3 GLP	の急性毒性 (14日間)	ラット	♀1~3	強制経口	320, 1000, 2000	565.7		232
2.4 GLP	の 急性毒性 (14日間)	ラット	♀5	強制経口	2000	>2000		233
2.5 GLP	の 急性毒性 (14日間)	ラット	♀5	強制経口	2000	>2000		234
2.6	の急性 毒性/皮膚および 眼刺激性 (72時間)	皮膚刺激 :ラット 眼刺激 :ウサギ	♀3 ないし ♀1	塗布 点眼	1000 0.1 mL	軽度刺激 性		235 237
2.7 GLP	の皮膚 感作性 (LLNA法) (6日間)	マウス	♀6	塗布	50%	陰性		238
2.8 GLP	の間反 復経口毒性 (28日間)	ラット	♂5 ♀5	混餌	1000, 3000, 8000 ppm ♂79, 236, 622 ♀82, 244, 649	8000 ppm ♂622 ♀649		240
2.9 GLP	の反復 経口投与毒性 (90日間)	ラット	♂10 ♀10	混餌	0, 500, 1000, 5000 ppm ♂0, 32.2, 65.3, 327 ♀0, 35.2, 71.8, 352	1000 ♂65.3 ♀71.8		243
2.10 GLP	の反復 経口投与毒性 (90日間)	イヌ	♂4	強制経口	0, 10, 25, 50	50		248

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・ 期 間	供試生物	1群当り 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 VIII-
2.11 GLP	の28日間反 復経口毒性	ラット	♂5 ♀5	混餌	0, 100, 300, 1000, 2000 ppm ♂0, 7.7, 23.1, 74.0, 140 ♀0, 8.5, 24.9, 77.2, 152	<100 ppm ♂<7.7 ♀<8.5		252
2.12 GLP	の 繁殖毒性試験	ラット	♂12 ♀12	混餌	0, 1000, 2000, 5000 ppm ♂0, 80.8, 162, 396 ♀0, 95.1, 183.3, 468	親動物 2000 ppm 児動物 5000 ppm 繁殖毒性 なし 親動物: ♂162 ♀183.3		261
2.13 GLP	の 催奇形性試験	ラット	♀26	混餌	0, 1000, 2000, 5000 ppm ♀: 0, 74.4, 152, 368	母動物 5000 ppm 催奇形性 なし 368		268
2.14 GLP	の 変異原性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1 537 大腸菌, WP2 uvrA		S9-および S9+: 0, 50, 150, 500, 1500, 5000 μg/プレート	陰性			274
2.15 GLP	の 変異原性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1 537 大腸菌, WP2 uvrA		S9-および S9+: 0, 100, 333, 1000, 3330, 5000 μg/プレート	陰性			276
2.16 GLP	の 変異原性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1 537 大腸菌, WP2 uvrA		S9-および S9+: 0, 50, 150, 500, 1500, 5000 μg/プレート	陰性			279
2.17 GLP	の 変異原性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1 537 大腸菌, WP2 uvrA		S9-および S9+: 0, 50, 150, 500, 1500, 5000 μg/プレート	陰性			281
2.18 GLP	の 変異原性 (Ames 試験)	サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1 537 大腸菌, WP2 uvrA		S9-および S9+: 0, 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 μg/プレート	陰性			283
2.19 GLP	の 変異原性 (In vitro 染色体 異常試験)	ラットリンパ 細胞		4時間処理 (S9-および S9+): 0, 480, 960, 1920 μg/mL 24時間処理 (S9-): 0, 120, 240, 480 μg/mL	陰性			285

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・ 期 間	供試生物	1 群当り 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 VIII-
2.20 GLP	の 変異原性 (<i>In vitro</i> 染色体 異常試験)	ラットリンパ 細胞		S9-(4 および 24 時間処 理) : 0, 738.25, 1476.5, 2953 µg/mL S9+(4 時間処理) : 0, 369.1, 738.25, 2953 µg/mL		陰性		288
2.21 GLP	の変異原性 (<i>In vitro</i> 染色体 異常試験)	ラットリンパ 細胞		4 時間処理 (S9-および S9+) : 0, 635, 1270, 2540 µg/mL 24 時間処理 (S9-) : 0, 158.8, 317.5, 635 µg/mL		陰性		291
2.22 GLP	の 変異原性 (<i>In vitro</i> 染色体 異常試験)	ラットリンパ 細胞		4 および 24 時間処理 (S9- および S9+) : 0, 631.3, 1262.5, 2525 µg/mL		陰性		294
2.23 GLP	の 変異原性 (前進変異)	チャイニーズ ハムスター 卵巣細胞		S9-および S9+:0, 120, 240, 480, 960, 1920 µg/mL		陰性		297
2.24 GLP	の 変異原性 (前進変異)	チャイニーズ ハムスター 卵巣細胞		S9-および S9+:0, 184.6, 369.1, 738.3, 1476.5, 2953 µg/mL		陰性		300
2.25 GLP	の変異原性 (前進変異)	チャイニーズ ハムスター 卵巣細胞		S9-および S9+:0, 158.8, 317.5, 635, 1270, 2540 µg/mL		陰性		303
2.26 GLP	の 変異原性 (前進変異)	チャイニーズ ハムスター 卵巣細胞		S9-および S9+:0, 157.8, 315.6, 631.3, 1262.5, 2525 µg/mL		陰性		306
2.27	の メカニズム試験					肝臓でフェ ハルビター 様反応 がみられ た。		309

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・ 期 間	供試生物	1 群当り 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 VIII-
3.1 GLP	急性毒性 (9.5%フロアブ ル) (14 日間)	ラット	♀3	経口	5000	>5000		312
3.2 GLP	急性毒性 (9.5%フロアブ ル) (14 日間)	ラット	♂5 ♀5	経皮	5000	>5000		313
3.3 GLP	皮膚刺激性 (9.5%フロアブ ル) (72 時間)	ウサギ	♂3	貼布	0.5 mL	刺激性なし		314
3.4 GLP	眼刺激性 (9.5%フロアブ ル) (72 時間)	ウサギ	♂3	点眼	0.1 mL	軽度刺激性		315
3.5 GLP	皮膚感作性 (LLNA 法) (9.5%フロアブ ル) (6 日間)	マウス	♀5	貼布	0, 5, 25, 100 %	陰性		317
3.6 GLP	急性毒性 (20%フロアブ ル) (14 日間)	ラット	♀3	経口	2000	>2000		319
3.7 GLP	急性毒性 (20%フロアブ ル) (14 日間)	ラット	♂5 ♀5	経皮	2000	>2000		320
3.8 GLP	皮膚刺激性 (20%フロアブ ル) (72 時間)	ウサギ	♀3	貼布	0.5 mL	刺激性なし		321
3.9 GLP	眼刺激性 (20%フロアブ ル) (72 時間)	ウサギ	♀3	点眼	0.1 mL	軽度刺激性		322
3.10 GLP	皮膚感作性 (Buehler 法) (20%フロアブ ル) (48 時間)	モルモット	♀10 ないし ♀20	塗布	0.2 mL	陰性		324

1. 原体

(1) 急性毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No.1. 1-1)

試験機関

報告書作成年

検体純度：

試験動物： F344/DuCr1 ラット (開始時約 8~12 週齢) 1 群雄 1~2 匹、雌 1~3 匹

(体重 雄 146.4~203.2 g 雌 108.4~134.5 g)

試験期間： 14 日間観察

試験方法： 上げ下げ法

投与方法： 検体を 0.5% メチルセルローズ溶液に懸濁して単回強制経口投与した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間毎日観察した。

死亡動物については死亡時に、生存動物は試験終了時に肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂♀ : 630、1000、1580、2000
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ : 1405 (0~20,000) ♀ : 1000 (731.4~20,000)
死亡開始時間及び終了時間	投与当日に開始、投与当日に終了
症状発現及び消失時間	投与約 2 時間後に発現 投与後 6 日目に消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	—
死亡の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	630

630 mg/kg 群の全動物 (雄 2 例/雌 2 例) は 14 日間の観察期間中生存し、試験期間中体重も増加した。雌雄ともに 1 例ずつで試験 1 日目に筋肉の振戦および活動性の低下が認められ、試験 2 日目に消失した。また、雌 1 例に試験 2 および 3 日目に糞の減少が観察された。

1000 (雄 2 例/雌 3 例) , 1580 (雄 1 例/雌 1 例) ないし 2000mg/kg (雄 1 例) 群では全例で筋肉の振戦、攣縮ないし強直性間代性痙攣が認められた。その他、これらの投与群では、活動性の低下、反応性の低下、糞の減少、半眼、立毛、努力性呼吸、種々の汚れが観察され、これらの症状は試験 6 日には消失した。また、その他数例では、流涎、歩行異常、歩行困難、刺激に対する反応性の増加、動物の取扱操作に対する反応性の低下、などが試験 1 日目に認められた。1000 および 1580mg/kg 群で、それぞれ雌 1 例ずつが試験 1 日目に死亡した。雄動物は、1000 および 2000mg/kg 群でそれぞれ 1 例ずつが試験 1 日目に死

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

亡した。

14 日間の観察期間終了時に行った生存動物の肉眼的病理検査では異常所見は認められなかった。死亡時に実施した死亡動物の肉眼的病理検査では、1000mg/kg 群の雄 1 例で異常は認められなかった以外は、肝臓、腎臓ないし肺のうっ血などの肉眼的病理所見が認められた。2000mg/kg 群の雄の死亡例では、顔面の汚れ、および濃厚な灰白色摂取物が胃に認められた。

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.1.1-2)

試験機関

報告書作成年

検体純度：

試験動物： Cr1:CD1(ICR)マウス (開始時約 8~9 週齢) 1 群雄各 1~3 匹
(体重雄 29.1~34.4 g)

試験期間： 14 日間観察

試験方法： 上げ下げ法

投与方法： 検体を 0.5% メチルセルローズ溶液に懸濁して単回強制経口投与した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間毎日観察した。

死亡動物については死亡時に、生存動物は試験終了時に肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂ : 560、750、1000
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ : 750 (0~20,000)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1 時間に開始、投与当日に終了
症状発現及び消失時間	投与当日に発現 投与後 2 日目に消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	—
死亡の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	560

560 mg/kg 群の 1/1 例の動物は 14 日間の観察期間中生存し、試験期間中体重も増加した。臨床症状は、試験 1 日目に努力性呼吸、筋肉痙攣、活動性の低下、取扱に対する抵抗の低下が認められたが、試験 2 日目に消失した。

750 mg/kg 群では、1/3 例が投与後約 1 時間で死亡した。死亡前の症状は筋肉の痙攣と活動性の亢進であった。生存した 2/3 例では、試験 1 日に活動性の低下、筋肉の振戦、攣縮、振戦ないし痙攣、触覚に対する反応の低下、刺激に対する反応の増加が認められたが、試験 2 日に消失した。生存した 2/3 例では、試験 2 日に体重が減少したが、その後試験 8 および 15 日には体重は増加した。

1000 mg/kg 群の 1/1 例は投与後 4 時間以内に死亡した。死亡前の症状は筋肉の攣縮、振戦ないし痙攣、刺激に対する反応の増加および触覚に対する反応の増加であった。

肉眼的病理検査で異常所見は認められなかった。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.1.2)

試験機関

報告書作成年

検体純度：

試験動物： F344/DuCr1 ラット (開始時約 11 週齢)

1 群雌雄各 5 匹 (体重 雄 210~222 g、雌 130~135 g)

試験期間： 14 日間観察

方法： 検体を蒸留水で湿らせ、50%のペースト状にして、5000 mg/kg の用量で剃毛した範囲 (体表の約 10%) に 24 時間閉鎖塗布した。

試験項目： 中毒症状及び生死を 14 日間毎日観察し、体重を検体適用前、試験 7 及び 14 日目に測定した。試験終了時、全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	♂♀ : 5000
LD50 (mg/kg)	♂♀ : >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現及び消失時間	毒性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
死亡の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000

死亡例はなかった。毒性症状、皮膚刺激性、異常行動も認められなかった。肉眼的病理検査においても異常は認められなかった。

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No.1.3)

試験機関

報告書作成年

検体純度：

試験動物： F344/DuCr1 ラット (開始時 10 週齢) (体重 雄 207.0~215.6g、
雌 134.9~154.8g) 1 群雌雄各 5 匹

試験期間： 14 日間観察

暴露方法： 検体をジェット・ミルで粉碎し、ダストを発生させ、チャンバーへ送
気し、動物に 4 時間鼻部暴露させた。設定濃度は 7400 mg/m³ とした
が、実測濃度は 2090 mg/m³ であった。これは、呼吸可能な粒子を発生
可能な最高濃度であった。

チャンバー内濃度は、暴露空気を sample probe を用いて、暴露中 5
回ラットの呼吸位置で粒子を採取し、測定した。

暴露条件

設定濃度 (mg/m ³)	7400
実測濃度 (mg/m ³)	2090
粒子径分布 (%)	
>11 (μm)	0.0
11~6.1	3.6
6.1~3.0	69.8
3.0~1.3	14.6
1.3~0.68	1.6
<0.68	10.4
空気力学的質量中位径 (μm)	3.60
呼吸可能な粒子 (<4 μm) の割合 (%)	約 65
チャンバー容積 (L)	42
チャンバー内通気量 (L/分)	30
暴露条件	ダスト 4 時間 鼻部暴露

試験項目： 中毒症状に関しては、暴露中は 30 分ごとに、その他は毎日、ケージ
サイド観察を行った。生死については毎日 2 回以上確認した。詳細な
臨床症状観察は、暴露前及びその後は毎日行った。

全動物の体重は、暴露前及び、暴露後 2、4、8、11、15 日目に測定
した。また試験終了時に、全動物を対象に肉眼的病理検査ならびに眼
検査を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結 果 :

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/m ³)	♂♀ : 2090
LC50 (mg/m ³)	♂♀ : > 2090
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現及び消失時間	暴露中に発現 暴露後 4 日目に消失
死亡の認められなかった最高投与量 (mg/m ³)	2090

死亡は認められなかった。

暴露中、雌 2/5 例に被毛の汚れが、暴露 2 日目から 3 日目に、雌 2/5 例に会陰部の汚れが観察されたが、いずれも 4 日目に消失した。

暴露後 2 日にはほとんどの動物の体重が減少したが、その後、4 日目には雌雄ともに平均体重値が暴露前より増加した。

肉眼的病理検査では、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ダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No.1.4)

試験機関

報告書作成年

検体純度：

試験動物： ニュージーランド白色種ウサギ、1群雌3匹
(体重 2.273~2.342 kg)

試験期間： 72時間観察

方法： 検体 0.5 g を蒸留水で湿らせ、50% w/w の混合物ペースト状にして、刈毛した動物皮膚に4時間塗布した。

観察項目： 検体除去後 30~60 分後、24、48 及び 72 時間に塗布部位を観察した。また、一般状態について毎日1回観察を行った。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。
なお、判定は Draize 法によった。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
3501	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
3502	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0
	浮腫	4	1	0	0	0
3503	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	1	1	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	3	3	1	0
	浮腫	12	3	1	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.0	1.0	0.3	0.0
	浮腫	4	1.0	0.3	0.0	0.0

検体除去後1時間では全動物に軽度の紅斑および浮腫が認められ、72時間後には回復した。

以上より、本検体は軽度の皮膚刺激性を有するものと判断された。

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No.1.5)

試験機関

報告書作成年

検体の純度：

試験動物： ニュージーランド白色種ウサギ、1群雄3匹（体重2.264～2.542 kg）

試験期間： 72時間観察

方法： 検体0.05 g (0.1 mL相当) を動物の右眼の結膜のう内に適用した。

観察項目： 検体適用後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た。また、一般状態について毎日1回観察を行った。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

なお、判定はDraize法によった。

項目			最高 評点	適用後時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	
非 洗 眼 群	動物 番号 3401	角膜 混濁	程度 ^a	4	0	0	0	0
			面積 ^b	4	0	0	0	0
		虹 彩 ^c	2	1	0	0	0	
		結膜	発赤 ^d	3	2	1	0	0
			浮腫 ^e	4	1	0	0	0
			分泌物 ^f	3	1	1	0	0
	動物 番号 3402	角膜 混濁	程度 ^a	4	0	0	0	0
			面積 ^b	4	0	0	0	0
		虹 彩 ^c	2	1	1	0	0	
		結膜	発赤 ^d	3	2	2	1	0
			浮腫 ^e	4	1	1	0	0
			分泌物 ^f	3	2	1	1	0
	動物 番号 3403	角膜 混濁	程度 ^a	4	0	0	0	0
			面積 ^b	4	0	0	0	0
		虹 彩 ^c	2	0	0	0	0	
結膜		発赤 ^d	3	2	2	1	0	
		浮腫 ^e	4	1	0	0	0	
		分泌物 ^f	3	1	1	1	0	
合計*			330	36	23	8	0	
平均			110	12.0	7.3	2.7	0.0	

* : Draize法による評価点 = (a x b) x 5 + c x 5 + (d + e + f) x 2 (最高110点)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

適用後 1 時間に全例で軽度な結膜の発赤、浮腫、分泌物が、2/3 例で軽度な虹彩の炎症が認められた。72 時間後の観察では全例が回復した。

以上の結果より、本検体は軽度の眼刺激性を有するものと思われる。

(3) 皮膚感作性

マウスを用いた皮膚感作性試験 (LLNA)

(資料No.1.6)

試験機関

報告書作成年

検体純度 :

試験動物 : CBA/J 系マウス 雌、10~12週齢 (体重 雌19.6~23.7 g) 各群雌6匹

試験期間 : 6日間、観察期間3日間

方法 : [局所リンパ節試験 (LLNA)]

マウスの耳介に検体を局所適用して耳介リンパ節でのリンパ球増殖反応を計測する局所リンパ節試験 (LLNA) を実施した。

一群6匹の雌マウスに、適用当日(試験1日)から3日後まで毎日1回、5%、25%、50%検体、溶媒 (DMSO) または30%の α -hexylcinnamaldehyde (HCA; 陽性対照) を適用した。試験6日に、 ^3H -チミジンを投与してから5時間後に、適用部位に開口している耳介リンパ節内への ^3H -チミジンの取り込みを測定し、動物当たりの毎分壊変数 (disintegrations per minute, dpm) として表した。また、刺激指数 (Stimulation Index, SI) は以下の計算式で算出した。

$$SI = \frac{\text{各動物の毎分壊変数 (dpm)}}{\text{溶媒対照群の平均毎分壊変数 (dpm)}}$$

局所リンパ節試験において、SI 値が3以上は皮膚感作性陽性物質とされている。

投与量設定根拠 :

観察項目 : 全動物を毎日2回、ケージサイドから観察し、以下の項目を評価した ; 皮膚、被毛、粘膜、呼吸、神経系機能 (振戦、痙攣など)、行動、瀕死、死亡。試験開始前および終了時に全動物の体重を測定した。また、検体適用前および ^3H -チミジン投与前に以下の基準に従って耳介の紅斑について評価した。

紅斑の評点

	評点
肉眼的変化なし	0
軽度の紅斑 (かすかに判別可能)	1
明瞭な紅斑	2
中等度から重度の紅斑	3
痂皮形成	4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

結 果：結果を下表に示す。

検体適用群の刺激指数 (SI) は、いずれの群においても溶媒対照群と同等であった。また、検体適用群のいずれの群においても、耳介に紅斑は認められず、体重にも影響はなかった。

中等度の感作性物質である 30%の α -hexylcinnamaldehyde (HCA) を投与した動物では、溶媒対照動物と比較して刺激指数 (SI) が 12.0 の増殖反応を示し、試験は適切な手法で行われたことが確認された。

以上の結果から、本検体の皮膚感作性は、本試験条件下では陰性であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(4) 急性経口投与神経毒性

ラットを用いた急性経口神経毒性試験

(資料No.1.7)

試験機関

報告書作成年

検体の純度：

試験動物：F344/DuCr1 ラット 1群 雌雄各10匹、開始時約7週齢

方法： 検体を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁して、0、7.5、75および750 mg/kgの用量で単回経口投与した。投与当日を試験0日とした。なお、この試験結果では、7.5 mg/kg以上の群で自発運動の減少が認められたため(7.5 mg/kg群では雄のみ)、その再現性および投与との関連性を判断するため、0、2.5、7.5および25 mg/kgを単回経口投与して追加の自発運動測定試験を行った。

投与量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

死亡率；生死を毎日観察した。750 mg/kg群の雌が1例、試験1日、行動学的検査前に死亡した。死因は特定できなかった。

一般状態；一日2回、ほぼ同時刻に以下の症状観察をケージサイドより行った；活動性の低下/亢進、反復行動、発声、協調不能/跛行、外傷、神経筋機能(痙攣、線維束性収縮、振戦および筋痙攣)、呼吸の変化、皮膚および粘膜の青色化/蒼白、重度の眼の損傷(破裂)、糞便粘度の変化および糞便/尿の量。

750 mg/kg/日群の雌雄で糞便の減少、または糞便なし、口周囲の赤色汚れ、および会陰の尿汚れ(雌のみ)が認められ、その他に検体投与に関連した臨床症状は認められなかった。

体重変化；投与開始前、試験1、2、8および15日にすべての動物の体重を測定した。試験2日の体重測定は検体の急性影響の特徴を調べるため設定したが、この時点の動物のみ非絶食で体重測定したので統計検定は行わなかった。(なお、投与前、試験1、8および15日にはFOBを測定するため、全動物を一晩絶食させた。)次ページ表に各群の体重平均値を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

750 mg/kg 群の雌で投与後 8 および 15 日の体重が、対照群と比べて統計学的に有意に減少し、検体投与の影響と考えられた。

眼科学的検査；投与開始前 10～7 日に間接検眼鏡を用いて眼科学的検査を実施した。異常は認められなかった。

FOB 検査；投与開始前、投与当日投与後 2.5 時間、試験 8 および 15 日に、全動物を一晩絶食させて、以下の項目の測定を行った。

- ① ケージサイド観察－異常行動、取扱操作に対する抵抗
- ② ハンドリングによる観察－眼瞼閉鎖、流涙、瞳孔の大きさ、瞳孔の反応、流涎、筋緊張、伸筋衝動反応、取扱操作に対する反応
- ③ オープンフィールドでの観察；オープンフィールドでの観察および感覚検査は透明なプラスチック製箱(50cm x 50cm)内で以下の項目について観察を行った；行動のレベル、音への反応、接触時の反応、尾つかみへの反応、異常歩行、糞尿の異常
(以上、①～③については、ランク付けで評価した。)
- ④ カテゴリーによる観察；異常行動、眼の異常、排泄状態、四肢欠損、筋肉の異常運動、腫瘤・腫脹、姿勢・体位、生殖器官の異常、呼吸、皮膚、被毛、粘膜、過度の汚れ、その他の異常
測定一直腸温度、後および前肢握力、着地開脚幅、自発運動量(④については異常所見を記述した。)

対照群と比べて平均スコアに 0.5 以上の差、ないし有意差の認められた所見を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

以下、ランク付けで評価した項目について述べる。

試験 1 日に、対照群と比較して平均スコアに 0.5 以上の差、ないし対照群と比較して統計学的有意差が認められた所見は 7 所見であり、これらの所見はすべて投与に関連した影響と考えられた。すなわち、750 mg/kg 群の雌雄で、流涙および流涎の増加、瞳孔径の減少および接触に対する反応性の低下が、同群の雌で排尿回数の増加が統計学的有意差を伴って認められた。また、統計学的有意差はみられないものの、オープンフィールドでの観察時に雄 3 例および雌 1 例は歩行不可能、雄 1 例は軽度の歩行の協調不能を示し、雄の異常歩行のスコアは対照群と比べて 0.7 増加した。

試験 8 日に 75 mg/kg 群の雄で排尿回数の平均スコアが対照群よりも減少したが、本変化に統計学的有意差はなく、用量反応関係もないことから、投与に関連性はないものと考えられた。

試験 8 日には 750 mg/kg 群の雄で、試験 15 日では 75 mg/kg 以上の投与群の雄で、活動性の平均スコアが対照群よりも増加したが、以下の理由から、活動性の亢進は投与関連性ではないと考えられた：

- 1) 各ランクの発生頻度は背景データの範囲内であった。
- 2) この結果は試験 1 日の投与に関連した活動性の低下と反対であった。
- 3) 試験 8 または 15 日に自発運動量の自動測定検査で投与に関連した増加は認められなかった（後述）。
- 4) 判定されたランクは軽微および中等度であり、顕著な活動性亢進ではなかった。

以下に、当該試験機関で 2005～2009 年に同系統、週齢もほぼ同様のラットを用いて実施した急性神経毒性試験における、試験 8 および 15 日における雄ラットの活動性の背景データを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

以下にカテゴリ観察で認められた所見について述べる。

試験 1 日では、750 mg/kg 群において、筋振戦（雄 10/10、雌 6/9）および筋攣縮（雄 3/10、雌 4/9）、痙攣（雄 1/10、雌 2/9）、後肢開脚（雄 5/10、雌 2/9）、ならびに会陰の尿汚れ（雄 1/10、雌 4/9）の発生頻度が増加し、検体投与に関連した所見と考えられた。その他の群では検体投与に関連した影響は認められなかった。

試験 8 および 15 日に投与に関連したカテゴリ所見は認められなかった。

直腸温度平均値；各動物へ直腸サーミスタを約 4cm、約 10 秒挿入することによって直腸温を測定した。

750 mg/kg 群で、投与後 1 日の直腸温は、対照群と比べて統計学的に有意に減少した。この変化は、試験 8 および 15 日に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ダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

握力；握力を測定するため、動物の後肢を電子ひずみゲージと接続した水平な網の上に後肢を乗せ、動物を網から離すために滑らかに尾部を後方に引っ張り、動物の抵抗を記録し、後肢握力とした。前肢も同様に握力を測定した。下表に結果を示す。

前肢握力については、投与量、時間ならびに性別で有意差は認められなかったが、後肢握力では、検査 15 日の 750 mg/kg 群で対照群と比べて有意な増加が認められた。しかし、この変化は以下の理由で検体投与の影響ではないと考えられた。

- 1) 試験 15 日のその他の関連する行動学的または機能的検査項目（即ち、前肢握力、筋緊張、伸筋突伸反応、着地開脚幅）に投与に関連した所見はなかったこと。
- 2) 中枢または末梢神経系組織もしくは関連筋組織に肉眼的または病理組織学的変化が認められなかったこと。
- 3) 背景データと比較した場合、750 mg/kg 群で後肢握力の増加は認められなかったこと。以下に当該試験機関で 2005～2009 年に同系統、週齢もほぼ同様のラットを用いて実施した急性神経毒性試験における、背景データを示す。

- 4) 試験 1 および 8 日に握力への影響がないこと。

着地開脚幅；各動物の後足爪先の最外側にインクを付着させ、30cm の高さから動物を記録紙に落下させた。この手順を 3 回繰り返し、インク跡の中心から中心までの距離を測定して 3 回の平均値を求めて統計解析に用いた。

検体投与の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ダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

自発運動；自動測定装置を用いて自発運動量を測定した。各動物の1回あたりの検査時間は8分間隔の6回で計48分とした。下表に結果を示す。

試験1日に、75および750 mg/kg群で対照群と比較して統計学的に有意な自発運動の減少が認められ、投与の影響と考えられた。試験1日で7.5 mg/kg群の雄においても統計学的有意差が認められたが、雌では明らかな減少は認められなかった。試験8および15日の検査において検体投与の影響は認められなかった。

7.5 mg/kg群でみられた有意差を検証するため、追加試験を0、2.5、7.5および25 mg/kgの用量で行った。

追加試験において、いずれの検査時期、投与群にも統計学的有意差ならびに検体投与による影響は認められなかったことから、第一回試験でみられた7.5 mg/kg群の変化と投与との関連は不明である。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物を対象に検査した。

異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に、対照群と750 mg/kg群の全動物およびその他の群の雌雄1群各5匹ずつを対象として、神経病理学的検査用標本を作製した。動物をイソフルランにて吸入麻酔し、安楽死させた。グルタルアルデヒド・ホルムアルデヒド固定液を用いて灌流固定した後、嗅球、大脳（前葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉）、視床・視床下部、中脳、脳橋、小脳、延髄、下垂体、三叉神経節、脊髄（頸部及び腰部）、嗅上皮および骨格筋（前脛骨筋および腓腹筋）についてパラフィン包埋して約6 μ mの厚さに薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。脳および脊髄切片にはFluoro Jade B染色も行った。脊髄神経根（頸部および腰部）、背根神経節（頸部および腰部）、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

末梢神経（近位坐骨、近位および遠位脛骨、腓腹神経）はオスミウム酸固定し、エポキシレジン包埋して約2~3 μ mの厚さに薄切し、トルイジンブルー染色を施した。

750 mg/kg 群の雌一例については、試験1日の投与後に死亡したため灌流固定はしなかったが、すべての神経組織を検鏡した。その他の瀕死または死亡動物は、標準的な組織を10%中性リン酸緩衝ホルマリン液に保存した。

このうち対照群と最高用量(750 mg/kg)群の全動物について鏡検を行った。

下表に観察された主要な病変について示す。

対照群と最高用量群(750 mg/kg)で自然発生性病変が同様の発生頻度で見られ、同様検体投与との関連性を示唆する所見は認められなかった。したがって、中用量及び低用量群の顕微鏡的検査は実施しなかった。

以上の結果から、本検体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、750 mg/kg 群で糞便の減少、口周囲の汚れ、会陰部の汚れ（雌のみ）、体重減少、流涙および流涎の増加、瞳孔径の減少、接触に対する反応低下、排尿回数の増加（雌のみ）、異常歩行、活動性の低下、振戦、痙攣、筋攣縮、後肢開脚、尿による汚れ（雄のみ）、口周囲の汚れ（雄のみ）、会陰部尿の汚れ、直腸温の低下が、75 mg/kg 以上の投与群で自発運動の減少が認められた。したがって、行動毒性の無毒性量は雌雄ともに25 mg/kg、神経毒性の無毒性量は雌雄ともに750 mg/kg 以上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ダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

以下の理由により提出しなかった。

根拠条文	具体的理由
13 生産第 3986 号-4-(2)- ⑧-イ	有効成分はりん酸エステル系でなく、かつ、コリン エステラーゼ阻害性を有さない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

- 1) ラットを用いた飼料混入による90日間反復経口投与毒性(28日間回復試験を含む)、
免疫毒性及び反復投与神経毒性併合試験 (資料No.1.9)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

検体純度:

供試動物: F344/DuCr1 ラット、主群および回復群—1 群雌雄各 10 匹、免疫毒性試験用陽性対照群—雌雄各 5 匹、

投与開始時 7 週齢

投与期間: 13 週間 [2007 年 4 月 13 日～2007 年 7 月 13 日]

投与方法: 検体を、0、100、750 および 1500 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって
授食させた(主群)。別の群に 0 および 1500 ppm の濃度で 13 週間投与し、その後基礎飼
料を与え 4 週間の回復期間を設けた(回復群)。飼料は、約 10 日間隔でプレミックスと基
礎飼料を混合して調製した。検体は 65 日間、基礎飼料中での安定性が確認されている。

投与量の設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 全動物を対象に毎日 1 回以上、ケージ内の動物を以下の項目について観
察した; 活動性の低下/亢進、反復行動、発声、協調不能/跛行、外傷、神経筋機能(痙
攣、線維束性収縮、振戦及び筋攣縮)、呼吸の変化、皮膚及び粘膜の青色化/蒼白、重度の
眼の損傷(破裂)、糞便粘度の変化及び糞便/尿の量。

また、投与開始前及び試験期間を通じて週 1 回、全動物を対象として、以下の項目で詳細
な症状観察を行った; 動作・行動の異常、動物の取扱操作に対する抵抗、眼瞼閉鎖、瞳孔
の大きさ、流涙、流涎、筋緊張、伸筋衝動反応、刺激性に対する反応、異常行動、眼の異
常、排泄状態、胃腸の異常、四肢欠損、筋肉の異常運動、腫瘍・腫脹、姿勢・体位、生殖
器官の異常、呼吸、皮膚、被毛、粘膜、過度の汚れ、その他の異常、歩行異常。

神経毒性を評価するために、Functional Observational Battery (FOB) を、全動物を対象
に投与開始前および剖検前に、以下の項目で実施した;

- ① ケージサイド観察—異常行動、取扱操作に対する抵抗
- ② ハンドリングによる観察—眼瞼閉鎖、流涙、瞳孔の大きさ、瞳孔の反応、流涎、筋緊張、
伸筋衝動反応、取扱操作に対する反応
- ③ オープンフィールドでの観察; オープンフィールドでの観察および感覚検査は透明なブ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

プラスチック製箱(50cm x 50cm)内で以下の項目について観察を行った；行動のレベル、音への反応、接触時の反応、尾つかみへの反応、異常歩行、糞尿の異常

- ④ カテゴリーによる観察；異常行動、眼の異常、排泄状態、四肢欠損、筋肉の異常運動、腫瘍・腫脹、姿勢・体位、生殖器官の異常、呼吸、皮膚、被毛、粘膜、過度の汚れ、その他の異常
- ⑤ 測定—体重、直腸温度、握力、着地開脚幅、自発運動量

死亡例はなかった。詳細な症状観察では、2例を除き全動物で正常であった。750 ppm 群の雄で1例、試験8日目に左側の瞳孔の大きさが片側性に増加し、右側の瞳孔は検査できなかった。また、1500 ppm 群の雄1例では、試験15日目に瞳孔が検査できなかった。これらの所見は発生頻度および発生回数が少ないことから投与関連性はないと判断した。

FOB 検査では、ハンドリングおよびオープンフィールド検査、体重、直腸温、握力、着地開脚幅で検体投与による影響は認められなかった。

自発運動量では、1500 ppm 群の雄で統計学的有意差がみられたが、軽度な変化であり、用量反応相関性はないこと、から自発運動量の変化は投与による影響はないと考えられた。

体重変化；投与開始前、試験1週に2回および投与期間中に週1回以上、全動物の体重を測定した。試験1日からの体重増加量を算出した。次ページ表に体重の群平均値および累積体重増加量を示す。

90 日間の投与終了時の群体重平均値は、750 および 1500 ppm 群雄で対照群と比べて軽度に減少した。一方、1500 ppm 群の雌で対照群と比べ軽度に減少したが、100 および 750 ppm 群雌では投与期間を通じて対照群と同程度であった。

回復期間終了時に、1500 ppm 群の平均体重値は雌雄ともに対照群よりもわずかに低値であったが、減少率は少なくなっており部分的に回復が認められたと考えられる。

試験 4 日に 750 および 1500 ppm 群雄で体重増加量が対照群と比べて大幅に減少した。その後、同群の体重増加抑制は回復し、試験 90 日に体重増加量の減少率は低下した。100 ppm 群雄では試験 1 週に体重増加量が対照群よりもやや減少した (3%) もの、試験 90 日には対照群と同程度に推移したことから、投与関連性の影響とは考えられなかった。また、雌においても雄と同様の体重抑制が試験 4 日後に 750 および 1500 ppm 群で認められたが、試験 90 日に減少率が低下し、回復傾向がみられた。

回復期間終了時の 1500 ppm 群の体重増加量は対照群と比べて減少したものの、その差は試験 90 日より小さく、さらに体重抑制は改善された。

100、750 および 1500 ppm 群雄で試験 1-4 日に摂餌量が統計学的有意差をともなって減少した。この減少はその他の飼料混入試験でも認められた検体の嗜好性低下によるものと考えられた。種々の検査時期に全投与群で統計学的有意差が認められたものの、試験後期に摂餌量は改善し、試験 90 日には全投与群の雄で摂餌量に統計学的に有意な減少は認められなかった。

1500 ppm 群の雌で投与期間中、摂餌量が対照群と比べて統計学的に有意に減少し、750 ppm 群では試験 1-4 日、29-36 日および 85-90 日に摂餌量が統計学的有意差を伴って減少した。以上は雄と同様に検体投与の影響と考えられた。

100 ppm 群雌では試験 90 日に摂餌量は対照群と同程度であったが、試験 22-29 日、50-57 日および 71-78 日に摂餌量は統計学的に有意に増加した。

回復期間では、雌雄ともに摂餌量が対照群と比べて増加し、その後は対照群とほぼ同程度であった。

検体摂取量

投与期間中の検体摂取量は下表のようであった。

性別	雄				雌			
	0	100	750	1500	0	100	750	1500
投与量 (ppm)	0	100	750	1500	0	100	750	1500
検体摂取量 (mg/kg/日)	0	6.36	47.6	94.9	0	6.96	51.6	101

血液学的検査；主群の動物は試験 90 日目に、回復群の動物は試験 118 日目に、一晚絶食させた後、CO₂ 麻酔下で眼窩洞穿刺により全動物から採血し、下記の項目を測定・検査した。ヘマトクリット、ヘモグロビン量、赤血球数、総白血球数、血小板数、白血球分画、全血塗抹検査（形態学的異常の有無）、網赤血球、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、プロトロンビン時間。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次ページの表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

試験 90 日の検査では、1500 ppm 群雄でヘモグロビン濃度が対照群よりも統計学的に有意に減少した。この変化はわずかであり、背景データの範囲内であった（1500 ppm 群の平均値：15.1、2002～2007 年に実施した 10 試験の背景データ：14.5～16.9）。また、その他の赤血球検査項目または骨髄の病理組織学検査における有意な変化を伴わないことから、本変化に毒性学的意義はないと判断した。

100、750 および 1500 ppm 群雌でヘマトクリットが、1500 ppm 群の雌でヘモグロビン濃度が対照群よりも統計学的に有意に減少した。これらの変化は用量依存性でなく、軽度の変化であることから、毒性学的意義はないと判断した。

その他の項目に統計学的有意差はなく、検体投与の影響は認められなかった。

試験 118 日の検査においても、いずれの投与群および項目に、統計学的有意差はなく、検体投与の影響は認められなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニントランスアミナーゼ (ALT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST)、ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)、アルブミン (ALB)、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、コレステロール、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、リン、カルシウム、塩素、グロブリン (算出値)、グルコース (GLU)、総ビリルビン、総蛋白、トリグリセリド、尿素窒素 (BUN)。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

試験 90 日の検査では、1500 ppm 群雄で対照群と比較して BUN、コレステロール、総蛋白、アルブミン、カルシウム、リンおよびカリウムが増加し、ALT 活性が増加し、ALP 活性が減少した。コレステロールを除き、これらの変化に統計学的有意差が認められた。コレステロールの変化は投与に関連した肝臓毒性を示唆する肝臓重量の増加および病理組織学

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

的影響に関連すると考えられた。

雌においても 1500 ppm 群で、雄とほぼ同様の変化が認められた。

コレステロール以外の変化は、カリウムの増加を除き、ほとんどが背景データの範囲内であり検体投与の影響ではないと考えられた。1500 ppm 群の雌雄でカリウムが統計学的に有意に増加し、背景データの範囲外であった。病理検査では肝臓に対する影響が認められており、肝毒性とカリウム増加との関連性も否定できないことから、1500 ppm 群でみられたカリウムの増加は検体投与の影響と考えられる。

カルシウム、リンの値は背景データ範囲外であったが、カルシウムとリンの比が正常であるため、雌雄ともカルシウムとリンの増加に関して毒性的意義はないと考えられた。また、カルシウムとリンの増加は腎毒性を示唆するが、病理検査を含むその他の検査では腎毒性は認められなかった。

その他の項目に統計学的有意差はなく、検体投与の影響は認められなかった。

試験 118 日の検査においても、いずれの投与群および項目に、統計学的有意差はなく、検体投与の影響は認められなかった。

尿検査；試験 13 週および 17 週時に全動物から尿を採取し、下記の項目を測定・検査した。

色、外観、尿比重、尿量、pH、蛋白、グルコース、ケトン、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン。

検体投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前および剖検時に全動物について眼科学的検査を行った。

検体投与による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ダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

臓器重量；屠殺時に全動物を対象として下記の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、心臓、副腎、精巣（雄）、精巣上体（雄）、子宮（雌）、卵巣（雌）、胸腺および脾臓。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

750 および 1500 ppm 群雄、1500 ppm 群雌で最終体重が対照群と比べ統計学的に有意に減少した。これらの変化は摂餌量の減少が反映されたもので検体投与の影響と考えられた。また、750 および 1500 ppm 群雌雄で肝臓重量が対照群よりも統計学的に有意に増加し、この所見も検体投与の影響と判断された。

その他の臓器重量においても統計学的有意差がみられたが、750 ppm 以上の投与群雌雄の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

心臓重量の減少、脳の対体重比の増加、750 ppm 以上の投与群雄でみられた脾臓重量の減少、750 ppm 群の雌雄脾臓対体重比の減少、1500 ppm 群雌雄で認められた副腎の対体重比の増加、腎臓重量の減少および対体重比の増加、心臓対体重比の増加、雄の精巣対体重比の増加、雌の脾臓重量の減少ならびに雌の卵巣の対体重比の増加は低体重に続発したもので検体の標的臓器に対する一次的影響ではないと考えられた。

750 および 1500 ppm 群雄で脾臓重量が対照群よりも統計学的に有意な低値を示したが、これは、対照群の雄の脾臓重量は背景データよりも大幅に高かったためと考えられた。病理組織学的検査において、対照群の雄の 8/10 例で脾臓に軽度のうっ血が認められたが、100 ppm 群では 6/10 例、750 ppm 群では 3/10 例および 1500 ppm 群では 2/10 例で軽度のうっ血が認められた。その結果、対照群では高頻度の脾臓うっ血により脾臓重量が大幅に増加したものと考えられた。したがって、統計学的に有意な脾臓の絶対重量の変化は麻酔および放血の程度により生じたと考えられ、毒性学的意義はないと判断した。加えて、病理組織学的検査では、全投与群の雌雄で赤脾髄および白脾髄に異常は認められず、脾臓重量の統計学的有意差は検体投与の直接的影響ではないと判断された。

28 日間回復期間後の検査ではいずれの群、臓器にも統計学的有意差は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験 90 日および 118 日時、それぞれ一晩絶食後に全動物を CO₂ 麻酔下で断頭し、肉眼的病理検査を行った。

検体投与による異常は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査後、主群および回復群の全動物を対象として下記の組織について 10% 中性リン酸緩衝ホルマリンで固定し、対照群および 1500 ppm 群の全動物についてヘマトキシリン・エオジン染色を施して病理標本を作製し、鏡検した。また、以下の組織の中で肝臓、肉眼的病変部および腸間膜は全動物を対象に、脾臓は雄を対象に鏡検した。

副腎、大動脈、外耳道皮脂腺、骨（関節を含む）、骨髄、脳（大脳、脳幹、小脳）、盲腸、子宮頸部、凝固腺、結腸、視神経、十二指腸、精巣上体、食道、眼、肉眼的病変、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺／ハーダー腺、喉頭、肝臓、肺、乳腺（雌のみ）、縦隔リンパ節、縦隔組織、腸間膜リンパ節、腸間膜組織、鼻部組織／咽頭、口腔組織、卵巣、卵管、脾臓、上皮小体、末梢神経、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、精囊、骨格筋、皮膚および皮下組織、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、膣

神経病理学的検査；特に神経系については、より詳細に検査するため、脳、脊髄、末梢神経、脳神経、神経節について追加の切片を作製した。脳については 9 枚の横断切片を作製し、嗅球、大脳（前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉）、視床／視床下部、中脳、橋、小脳、延髄を検査した。末梢神経および脳神経の切片では坐骨神経、視神経、三叉神経節および三叉神経、ならびに脊髄神経節（頸部および腰部）を検査した。

認められた主要な病変を次ページの表に示す。

750 および 1500 ppm 群の雌雄で、肝臓に投与に関連した病理組織学的変化が認められた。すなわち、肝小葉の小葉中心部から小葉中間帯に認められる肝細胞肥大の程度（雄で軽度から中等度、雌で軽微から軽度）が染色性の変化を伴い、用量依存性に増加した。小葉中心部に肝細胞壊死も認められ、軽微または軽度の病変が多巣性に認められた。すべての変化は雌雄ともに認められたが、雌よりも雄で顕著であった。750 および 1500 ppm 群雄全例で脂肪化による肝細胞空胞化も認められ、病変の程度は軽微、軽度または中等度であった。さらに、肝細胞肥大、壊死および空胞化の程度が大きい動物では多巣性マクロファージ・組織球集簇の頻度が増加した。組織学的変化は雌雄で検査対象とした3つの肝葉すべてで認められたが、外側右葉で、より高頻度に認められた。肝臓の組織学的変化はこれらの動物で認められた肝臓重量およびコレステロールの増加に対応していた。

これらの肝臓の組織学的変化はすべて、程度および発生頻度に用量依存性が認められ、検体投与による影響と考えられた。

28 日間の回復期間終了後の検査では、これらの肝臓の所見は雌では回復がみられ、雄でも部分的に回復が認められた。

1500 ppm 群雌雄で、腸間膜の脂肪組織萎縮の発生頻度の増加が認められたが、これは同群の低体重が原因で、検体投与の間接的な影響と考えられた。

その他の動物で投与に関連した異常所見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ダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

以上の結果から、本検体の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における影響として、750 ppm 以上の投与群雌雄で、体重増加抑制、摂餌量の減少、肝臓重量の増加、肝細胞肥大および肝細胞壊死が、750 ppm 以上の投与群雄で、肝細胞空胞化、肝臓におけるマクロファージ・組織球集簇が、1500 ppm 群雌雄でコレステロールの増加、カリウムの増加が、同群雌で肝臓におけるマクロファージ・組織球集簇が認められた。したがって、無毒性量は雌雄ともに 100 ppm (雄 6.36 mg/kg/日、雌 6.96 mg/kg/日) であると判断された。神経毒性および免疫毒性は認められなかった。1500 ppm 群雄で認められた肝臓の軽微な病理組織学的所見以外の投与による変化は、28 日間の回復期間中に全て回復した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

2) マウスを用いた飼料混入による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料No.1.10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体純度：

供試動物：CD-1 マウス、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時約 7 週齢

投与期間：13 週間 [2007 年 8 月 9 日～2007 年 11 月 9 日]

投与方法：検体を、0、100、750 (雄のみ)、1250 (雄のみ)、1500 (雌のみ) および 3000 (雌のみ) ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって投与させた。飼料は安定性データに基づき、投与開始前および投与後 12 週間の 2 回調製した。検体は 65 日間、基礎飼料中での安定性が確認されている。

投与量の設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；全動物を対象に毎日 1 回以上、ケージ内の動物を以下の項目について観察した；活動性の低下／亢進、反復行動、発声、協調不能／跛行、外傷、神経筋機能（痙攣、線維束性収縮、振戦および筋攣縮）、呼吸の変化、皮膚および粘膜の青色化／蒼白、重度の眼の損傷（破裂）、糞便粘度の変化および糞便／尿の量
また、投与開始前および試験期間を通じて週 1 回、全動物を対象として、以下の項目について詳細な症状観察を行った；動作・行動の異常、動物の取扱操作に対する抵抗、眼瞼閉鎖、瞳孔の大きさ、流涙、流涎、筋緊張、伸筋衝動反応、刺激性に対する反応、異常行動、眼の異常、排泄状態、胃腸の異常、四肢欠損、筋肉の異常運動、腫瘍・腫脹、姿勢・体位、生殖器官の異常、呼吸、皮膚、被毛、粘膜、過度の汚れ、その他の異常、歩行異常。

3000 ppm 群の雌で 1 例、投与 64 日目に死亡が認められた。病理検査でも死因は特定できなかった。100 ppm 群雌で 1 例、瀕死状態が認められたため 78 日目に切迫殺した。この動物の死因も特定できなかった。死亡は少数例であり、用量相関性もないため、投与との関連性はないと判断された。

詳細な症状観察では、750 および 1250 ppm 群の雄で 1 例ずつ、耳介と頸部の皮膚炎・皮膚発赤がみられたが、低頻度であり、耳介などの皮膚炎は、本系統のマウスに発生

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

が多い所見であることから投与関連性はないと判断した。

体重変化；投与開始前、および投与期間中に週1回、全動物の体重を測定した。投与1日からの体重増加量を算出した。図1~4に体重の群平均値および累積体重増加量を示す。

試験期間を通じていずれの投与群にも体重に統計学的有意差、または投与に関連した変化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ダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

試験期間を通じていずれの投与群にも体重増加量に統計学的有意差、または投与に関連した変化は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を毎週測定し、g/マウス/日で表した。

試験期間を通じていずれの投与群にも統計学的有意差、または投与に関連した変化は認められなかった。

検体摂取量

投与期間中の検体摂取量は下表のようであった。

性別	雄				雌			
	0	100	750	1250	0	100	1500	3000
投与量 (ppm)	0	100	750	1250	0	100	1500	3000
検体摂取量(mg/kg/日)	0	12.8	98.0	166	0	16.2	247	489

血液学的検査；投与 92 から 93 日目にイソフルラン麻酔下で眼窩洞穿刺により全動物から採血し、下記の項目を測定・検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン量、赤血球数、総白血球数、血小板数、白血球分画、網赤血球、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

1500 および 3000 ppm 群雌でヘマトクリットおよびヘモグロビン量に統計学的有意差が認められた。ヘマトクリット値は (1500 ppm : 48.7、3000 ppm : 48.2) 当該試験機関の 2002~2009 年に実施された 5 試験の背景データ (48.1~52.5) の範囲内であったが、ヘモグロビン量は (1500 ppm : 14.9、3000 ppm : 14.8) 2002~2009 年に実施された 5 試験の背景データ (15.3~16.3) から外れていた。軽微な変化ではあるが、病理検査では脾臓の髄外造血も認められたため、いずれも検体投与の影響と判断した。

その他の群および項目に、統計学的および毒性学的有意差はなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニントランスアミナーゼ (ALT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST)、ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)、アルブミン (ALB)、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、コレステロール、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、リン、カルシウム、塩素、グロブリン (GLOB) (算出値)、グルコース (GLU)、総ビリルビン、総蛋白、トリグリセリド、尿酸窒素 (BUN)

対照群と比較して、検体投与による変化および統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

1250 ppm 群雄では、統計学的に優位な ALT 活性の増加、AST 活性の増加、ALP 活性の増加が認められた。これらの変化は、肝細胞壊死および脂肪変性、小葉中心性/中間帯肝細胞肥大と関連があり、検体投与の影響と判断された。750 または 1250 ppm 群雄ではコレステロールが、統計学的有意差をとめない、対照群と比べて用量相関性に減少し、検体投与の影響と考えられた。また、750 または 1250 ppm 群雄では総ビリルビンが対照群および背景データと比べてわずかに減少し、投与に関連していると考えられた。

1500 ppm 群雌では、対照群と比較して統計学的に有意な ALT 活性の増加が認められた。統計学的有意差は認められなかったものの 1500 あるいは 3000 ppm 群雌では、ALT 活性および AST 活性の増加が認められ、同群で肝細胞壊死など病理所見も観察されたことから、重篤度は雄より低い。これらの肝臓酵素の上昇は肝細胞損傷を反映しており検体投与の影響と思われた。3000 ppm 群雌の ALP 活性がわずかに減少し、対照群と比較して統計学的に有意であった。これは、試験実機関の対照背景値から外れているので投与に関連したものと考えられたが、その機序は不明であった。雄では 750 ppm 以上の投与群でコレステロールの低下影響が認められたが、3000 ppm 群雌では統計学的に有意なコレステロール値の増加がみられ、検体投与の影響と考えられた。雌雄でコレステロール値が逆に変動した理由は不明であった。1500 および 3000 ppm 群雌でトリグリセリドが統計学的に有意に増加し、検体投与の影響と考えられた。1500 ppm 群雌ではアルブミンが統計学的に有意に減少したが、軽度であり用量相関性もみられないことから毒性学的意味はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

その他の群および項目に、統計学的および毒性学的有意差はなかった。

臓器重量；後述の屠殺時に全動物を対象として下記の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、心臓、副腎、精巣（雄）、精巣上体（雄）、子宮（雌）、卵巣（雌）、胸腺および脾臓。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次ページの表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

750 および 1250 ppm 群雄、ならびに 1500 および 3000 ppm 群雌で肝臓重量が対照群よりも統計学的に有意に増加した。これらの群では病理組織学的検査で肝細胞肥大が観察されたことから、検体投与の影響と判断された。1250 ppm 群雌において副腎の対体重比が統計学的に有意に増加した。同群では病理検査で副腎皮質肥大が認められており、検体投与の影響と判断された。

750 および 1250 ppm 群雌で腎臓重量が対照群と比べ統計学的に有意に減少した。背景データ（下表）の範囲外でもあり投与に関連した変化と考えられたが、腎臓の重量減少に関連するような腎機能障害の兆候は認められず、毒性影響ではないと思われた。

3000 ppm 群雌で胸腺重量および対体重比が、対照群と比べ統計学的に有意に減少した。これは、対照群の 1 例の値が大きく背景データの範囲から外れており、この影響で統計学的有意差がみられたと考えられた。病理検査でも胸腺に異常所見は認められなかったため、検体投与の影響ではないと考えられた。

その他は、いずれの群、臓器にも統計学的有意差は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前および剖検前に全動物を対象に、間接検眼鏡を用いて検査した。

検体投与による異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与 90 日、全動物をイソフルラン麻酔下で断頭し、肉眼的病理検査を行った。

検体投与による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ダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査後、全動物を対象として下記の組織について10%中性リン酸緩衝ホルマリンで固定し、1500 ppm 群および対照群の動物、切迫殺および途中死亡動物についてヘマトキシリン・エオジン染色を施して病理標本を作製し、鏡検した。また、以下の組織の中で肝臓、副腎および脾臓は全動物を対象に鏡検した。

副腎、大動脈、外耳道皮脂腺、骨（関節を含む）、骨髄、脳（大脳、脳幹、小脳）、盲腸、子宮頸部、凝固腺、結腸、視神経、十二指腸、精巣上体、食道、眼、胆のう、肉眼的病変、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺／ハーダー腺、喉頭、肝臓、肺、乳腺（雌のみ）、縦隔リンパ節、縦隔組織、腸間膜リンパ節、腸間膜組織、鼻部組織／咽頭、口腔組織、卵巣、卵管、睪臓、上皮小体、末梢神経（脛骨）、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、精嚢、骨格筋、皮膚および皮下組織、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、膣認められた主要な病変を下表に示す。

750、1250 ppm 群雄および1500、3000 ppm 群雌において、細胞質好酸性増加を伴う肝細胞小葉中心性／中間帯肝細胞肥大が観察され、検体投与の影響と判断された。細胞質好酸性増加を伴う肝細胞肥大は通常滑面小胞体の増加ないし外因性物質を代謝するためのチトクローム P450 酵素の増加と関連する。この肝細胞の組織学的所見は、メカニズム試験（資料No.1.27-1）で、マウスの肝臓の P450 アイソザイムの一つである CYP2B10 遺伝子の発現が誘導されたことと一致する。その他、肝臓の組織学

的影響として、1250 ppm 群雄において多葉性肝細胞異常核分裂像の軽微または軽度な増加がみられ、投与に関連すると考えられた。また、750 および 1250 ppm 群雄において、小葉中心性/中間帯肝細胞脂肪変性がみられ、この所見も投与に関連していると考えられた。加えて、750、1250 ppm 群雄ならびに 1500、3000 ppm 群雌において限局性肝細胞壊死が観察され、検体投与の影響と考えられた。本所見は、ごく少数の好中球に囲まれるか浸潤された、核濃縮（萎縮核）および核崩壊（核質の断片化）を伴う限局性の均質的な好酸性壊死肝細胞像が特徴的である。肝臓に認められたその他の病理組織学的所見は、用量反応関係に欠けることから、検体投与に関連しない自然発生と考えられた。

750、1250 ppm 群雄および 1500、3000 ppm 群雌において軽微な副腎皮質束状帯細胞肥大が用量に相関した頻度で認められた。本所見は、検体投与に関連した非特異的なストレスによる二次的なものである可能性が考えられた。さらに、用量には相関していないものの、1500 および 3000 ppm 群雌において、軽微な副腎皮質束状帯脂肪変性もみられた。これらの変化の正確な機序は不明であるが、検体が直接または間接的に束状帯細胞に影響し、ステロイド産生が障害され、コレステロール生合成に作用している可能性が考えられた（血液生化学的検査結果参照）。

3000 ppm 群雌数例（4/10）に軽微な脾臓随外造血亢進がみられた。これは、同群雌におけるヘマトクリット値およびヘモグロビン量の軽度の減少と一致した所見で、検体投与の影響と考えられた。

以上の結果から、本検体のマウス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における主な影響として、雄の 750 ppm 以上の投与群および雌の 1500 ppm 以上の投与群で、肝臓重量の増加、細胞質好酸性増加を伴う肝細胞小葉中心性/中間帯肝細胞肥大、肝細胞壊死、副腎皮質束状帯細胞肥大が、雄の 750 ppm 以上の投与群で腎臓重量の減少、コレステロールおよび総ビリルビンの減少、肝細胞空胞化が、雄の 1250 ppm 投与群および雌の 1500 ppm 以上の投与群では、ALT、AST の増加が、雄の 1250 ppm 群では ALP の増加、副腎の対体重比の増加、肝細胞異常核分裂の増加が、雌の 1500 ppm 以上の投与群ではヘマトクリットおよびヘモグロビン量の減少、トリグリセリドの増加、肝細胞壊死および副腎皮質束状帯脂肪変性の増加が、さらに雌の 3000 ppm 群では ALP の減少、コレステロールの増加、脾臓随外造血亢進が認められた。したがって、無毒性量は雌雄ともに 100 ppm（雄 12.8 mg/kg/日、雌 16.2 mg/kg/日）であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

3) イヌを用いた強制経口投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料No.1. 11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、投与開始時 7.5～8 か月齢

投与期間：13 週間 [2009 年 3 月 24 日～2009 年 6 月 22 日]

投与方法：検体を、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁して 0、1、3 及び 10 mg/kg/日の用量で 90 日間にわたって強制経口投与した。ただし、10 mg/kg/日群で摂餌量が大きく減少したため、試験 5 日以降は、投与量を 6mg/kg/日に減量した。

投与量の設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；全動物を対象に毎日 2 回、ケージ内の動物について一般状態、死亡、餌及び水の有無を観察した

また、投与開始前及び試験期間を通じて週 1 回、全動物を対象として、以下の項目で詳細な症状観察を、ケージサイド観察、ハンドリングによる観察、オープンフィールドでの観察により行った；歩行異常、腫瘤・腫脹、瞳孔の反応、流涙、流涎、筋緊張、伸筋衝動反応、動物の観察者に対する反応、刺激性に対する反応。

いずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかった。

体重変化；投与開始前および投与期間中に週 1 回以上、全動物の体重を測定した。次ページに体重の群平均値グラフを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

投与 1 週目に 10 mg/kg/日群雌雄において投与に関連した平均体重の減少が観察され摂餌量の減少が原因で最大耐量を超えたと判断された。そこで試験 5 日目から投与量を 6 mg/kg/日に減量した。その後、この投与群では第 1 週以降に平均体重の有意な減少はなく、ほぼ第 9 週までに投与前の値まで回復した。平均体重の一時的な減少は、明らかに 10 mg/kg/日を投与したことに関連し、6 mg/kg/日投与では影響のないことを示している。

摂餌量；全動物の摂餌量を、試験 1～35 日までは毎日、その後は毎週測定した。その要約を以下に示す。

投与開始から 2 週間にわたり、10/6 mg/kg/日群雌雄において、平均摂餌量の減少が観察され、検体投与の影響と考えられた。その後、投与 3 週には対照群とほぼ同様となり、その後は検体投与の影響は認められなかった。

血液学的検査；投与前、投与後 6 及び 13 週に、一晚絶食させた全動物を対象に頸静脈から採血し、下記の項目を測定・検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン量、赤血球数、総白血球数、血小板数、白血球分画、網赤血球、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

プロトロンビン時間。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

投与 6 週目に 10/6 mg/kg/日群の雄で MCH が対照群よりも統計学的に有意に減少した。この変化はわずかであり、背景データの範囲内であった。また、投与 6 週目に 3 mg/kg/日群の雌で白血球数が対照群よりも統計学的に有意に減少した。この変化は用量相関性が認められず、当該試験期間の背景データの範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられた。投与後 6 および 13 週目に 10/6 mg/kg/日群の雌で血小板数が対照群と比較して統計学的に有意に増加したが、これも血小板数の背景データの範囲内であり、検体投与の影響ではないと判断された。

その他の検査時期、群及び項目に、統計学的及び毒性学的有意差はなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニントランスアミナーゼ (ALT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST)、ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)、アルブミン (ALB)、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

コレステロール、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、リン、カルシウム、塩素、グロブリン、グルコース (GLU)、総ビリルビン、総蛋白、トリグリセリド、尿素窒素 (BUN)。

統計学的及び毒性学的有意差は認められなかった。

尿検査；試験第6週及び13週時に全動物から尿を採取し、下記の項目を測定・検査した。

尿量、尿比重、pH、色調、外観、蛋白、白血球、亜硝酸塩、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；後述の屠殺時に全動物を対象として下記の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、副腎、精巣上体 (雄)、心臓、腎臓、肝臓、下垂体、前立腺 (雄)、脾臓、精巣 (雄)、胸腺、甲状腺/上皮小体、卵巣 (雌)、子宮 (雌)。

いずれの群、臓器にも統計学的有意差は認められなかった。

肉眼的病理検査；13週時、全動物をペントバルビタール過剰投与後放血死させ、肉眼的病理検査を行った。

検体投与による異常は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査後、全動物を対象として下記の組織について10%中性リン酸緩衝ホルマリンで固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して病理標本を作製し、鏡検した。

副腎、大動脈、骨 (大腿骨-脛骨関節を含む)、骨髓 (胸骨及び肋骨)、骨髓塗抹、脳 (大脳、中脳、小脳、脳髄質/橋)、精巣上体、食道、眼 (視神経を含む)、胆嚢、心臓、腎臓、喉頭、大腸 (盲腸、直腸、結腸)、肝臓、肺、縦隔リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺 (雌のみ)、鼻甲介、脛骨神経、口腔粘膜、卵巣、卵管、膵臓、上皮小体、咽頭、下垂体、前立腺、下顎唾液腺、腓腹筋、皮膚および皮下組織、小腸 (十二指腸、回腸、空腸)、脊髄 (頸部、胸部、腰部)、脾臓、胃 (噴門部、基底部、幽門部)、精巣、胸腺、甲状腺、舌、扁桃、気管、膀胱、子宮及び子宮頸管、膣、肉眼的病変部。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

対照群を含む全ての群で肺の炎症が観察された。これは強制経口投与時の際、投与液が逆流、あるいは誤嚥したことが原因で、検体投与の影響ではないと考えられた。その他、検体投与による異常所見は認められなかった。

以上の結果から、本検体のイヌに対する強制経口投与による反復経口投与毒性試験では、10 mg/kg/日群で、投与1週目に体重及び摂餌量の減少が認められ、最大耐量を超えたと判断された。その後、6 mg/kg/日に投与量を変更した後、検体投与の影響は認められなかった。したがって、無毒性量は雌雄ともに6 mg/kg/日であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(7) 28日間反復経皮投与毒性

ラットを用いた経皮暴露による28日間反復経皮投与毒性試験

(資料No.1.12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体純度：

供試動物：F344/DuCr1 ラット、1群雌雄各10匹、投与開始時8週齢

投与期間：28日間 [2008年10月28日～2007年11月26日]

投与方法：検体を、0.5%メチルセルロース水溶液を溶媒として投与容量が2 mL/kg 体重になるように調製した。投与液は、刈毛した動物の背部に(体表面積の10%以上となるように)、先の尖っていない注射針を用いて、0、100、500 および 1000 mg/kg の用量で一日6時間、28日間半閉塞経皮暴露した。

投与量の設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；全動物を対象に毎日1回以上、ケージ内の動物を以下の項目について観察した；活動性の低下／亢進、反復行動、発声、協調不能／跛行、外傷、神経筋機能（痙攣、線維束性収縮、振戦及び筋攣縮）、呼吸の変化、皮膚及び粘膜の青色化／蒼白、重度の眼の損傷（破裂）、糞便粘度の変化及び糞便／尿の量。

また、投与開始前及び試験期間を通じて週1回、全動物を対象として、以下の項目で詳細な症状観察を行った；動作・行動の異常、動物の取扱操作に対する抵抗、眼瞼閉鎖、瞳孔の大きさ、流涙、流涎、筋緊張、伸筋衝動反応、刺激性に対する反応、異常行動、眼の異常、排泄状態、胃腸の異常、外傷、四肢欠損、筋肉の異常運動、腫瘤・腫脹、姿勢・体位、生殖器官の異常、呼吸、皮膚、被毛、粘膜、過度の汚れ、その他の異常、接触時の反応、歩行異常。

死亡例はなかった。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重変化；投与開始前4および5日、また投与開始後は投与1日、その後は少なくとも週1回以上、全動物の体重を測定した。投与1日からの体重増加量を算出した。次ページ表に体重の群平均値および累積体重増加量を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

いずれの投与群の体重も対照群と同様であり、検体投与の影響は認められなかった。

いずれの投与群の累積体重増加量も対照群と同様であり、検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を毎週測定し、g/ラット/日で表した。

100 mg/kg 群の雄で投与 22～28 日に、統計学的に有意な摂餌量の減少がみられた。減少は軽度であり、より高用量群の摂餌量は対照群と同等であったため、この変化は検体投与の影響ではないと考えられた。また、100 および 1000 mg/kg 群の雌で統計学的有意差を伴った摂餌量の増加が散見されたが、これも程度は軽度であり、用量相関性もなく、検体投与の影響ではないと考えられた。その他の群では統計学的有意差および検体投与の影響は認められなかった。

血液学的検査；全動物は投与 28 日目に、一晚絶食させた後、CO₂ 麻酔下で眼窩洞穿刺により採血し、下記の項目を測定・検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン量、赤血球数、総白血球数、血小板数、白血球分画、網赤血球、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

プロトロンビン時間。

いずれの投与群のいずれの検査項目においても、統計学的有意差および検体投与の影響は認められなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニントランスアミナーゼ (ALT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST)、ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)、アルブミン (ALB)、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、コレステロール、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、リン、カルシウム、塩素、グロブリン (GLOB) (算出値)、グルコース (GLU)、総ビリルビン、総蛋白 (TPRO)、トリグリセリド、尿素窒素 (BUN)。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目と背景データを下表に示す。

す

1000 mg/kg 群の雄でコレステロールが対照群と比べて統計学的に有意に増加し、検体投与の影響と考えられたが、当該試験機関の背景データの範囲内であったため、有害影響ではないと解釈した。その他に統計学的有意差および検体投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前および剖検時に全動物について眼科学的検査を行った。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；後述の屠殺時に全動物を対象として下記の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、心臓、副腎、精巣 (雄)、精巣上体 (雄)、胸腺および脾臓。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次ページ表に示す。

1000 mg/kg 群の雄で統計学的有意差を伴った肝臓重量および対体重比の増加が認められた。病理組織学的検査では、同群で肝細胞肥大が認められ、検体投与の影響と考えられた。しかしながら、対照群と比較して重量で 6.5%、対体重比で 4.4%とわずかな変化であり、有害影響ではないと判断された。500mg/kg 群の精巣重量が、対照群と比べて統計学的に有意に増加したが、より高用量群では増加がみられなかったことから検体投与の影響ではないと考えられた。その他は、いずれの群、臓器にも統計学的有意差は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に、それぞれ一晩絶食後に全動物を CO₂ 麻酔下で断頭し、肉眼的病理検査を行った。

検体投与による異常は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査後、1000 mg/kg 群および対照群の全動物を対象として下記の組織について 10% 中性リン酸緩衝ホルマリンで固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して病理標本を作製し、鏡検した。

副腎、大動脈、外耳道皮脂腺、骨（関節を含む）、骨髄、脳（大脳、脳幹、小脳）、盲腸、子宮頸部、凝固腺、結腸、視神経、十二指腸、精巣上体、食道、眼、肉眼的病変、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺／ハーダー腺、喉頭、肝臓、肺、乳腺（雌のみ）、縦隔リンパ節、縦隔組織、腸間膜リンパ節、腸間膜組織、鼻部組織／咽頭、口腔組織、卵巣、卵管、膵臓、上皮小体、末梢神経、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、精嚢、骨格筋、皮膚および皮下組織（①皮膚暴露部位、②暴露隣接部位）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、膈。

なお、肝臓（雄のみ）と皮膚については全投与群で病理検査を実施した。

認められた主要な病変を下表に示す。

1000 mg/kg 群の雄で、小葉中心部から小葉中間帯に染色性の変化を伴う肝細胞の軽微な肥大が認められ、投与関連性の変化と考えられた。観察された肝細胞の軽微な肥大は、細胞質の好酸性増加を伴っていたが、変性や壊死、あるいは ALT などの肝臓酵素の上昇を伴

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

わなない軽微な変化であったため、適応反応であり有害影響ではないと考えられた。その他に検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本検体のラットに対する経皮投与による 28 日間反復投与毒性試験における主な影響として、1000 mg/kg 群の雄で、コレステロールの増加、肝臓重量の増加および肝細胞の軽微な肥大が認められたが、これらは適応反応であり有害影響ではないと考えられた。したがって、無毒性量は雌雄ともに 1000 mg/kg と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(8) 90日間反復吸入毒性

以下の理由により提出しなかった。

根拠条文	具体的理由
13 生産第 3986 号 -4-(2)-⑩-イ	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較べ著しく強い吸入毒性が認められない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

- (9) 28日間反復投与遅発性神経毒性
以下の理由により提出しなかった。

根拠条文	具体的理由
13 生産第 3986 号 -4-(2)-⑬	有効成分はりん酸エステル系でなく、かつ、コリン エステラーゼ阻害性を有さない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

(10) 慢性毒性および発がん性

1) ラットを用いた飼料混入による2年間反復経口投与毒性及び発がん性併合試験 (資料No.1.15)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

検体純度:

供試動物: F344/DuCr1 ラット、2年間慢性毒性および発がん性群: 1群雌雄各50匹、1年間中間屠殺群: 1群雌雄各10匹。投与開始時7週齢

投与期間: 24カ月間 [2007年12月4日~2009年12月10日]
12カ月間 [2007年12月4日~2008年12月5日]

投与方法: 検体を、雄で0、25、100および500 ppmの濃度で、雌で0、25、100および750 ppmの濃度で飼料に混入し、24カ月間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は2週間に1回調製した。プレミックスは保存安定性データに基づき6週間に1回調製した。検体は65日間、基礎飼料中での安定性が確認されている。

投与量の設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 全動物を対象に毎日1回以上、ケージ内の動物を以下の項目について観察した; 活動性の低下/亢進、反復行動、発声、協調不能/跛行、外傷、神経筋機能(痙攣、線維束性収縮、振戦及び筋攣縮)、呼吸の変化、皮膚及び粘膜の青色化/蒼白、重度の眼の損傷(破裂)、糞便粘度の変化及び糞便/尿の量。

また、投与開始前、投与開始日及び試験1~12、15、18、21および24カ月時に月1回、全動物を対象として、以下の項目で詳細な症状観察を行った;

- ① ケージサイド観察-異常行動、取扱操作に対する抵抗
- ② ハンドリングによる観察-眼瞼閉鎖、流涙、瞳孔の大きさ、流涎、筋緊張、伸筋衝動反応、刺激に対する反応
- ③ カテゴリーによる観察; 異常行動、眼の異常、排泄状態、消化器の異常、外傷、四肢欠損、筋肉の異常運動、腫瘍・腫脹、姿勢・体位、生殖器官の異常、呼吸の異常、皮膚・被毛・粘膜の異常、過度の汚れ、その他の異常
- ④ オープンフィールドでの観察; 接触時の反応、異常歩行

さらに、投与開始日及び試験期間を通じて2週間に1回、全動物を対象として上記項目を含む臨床症状の観察を行った。この観察時には、腫脹と腫瘍について、観察された時期、部位、外観およびその進行程度を記録した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

いずれの投与群においても死亡率は対照群と同様であった。
観察された症状に関しても検体投与の影響は認められなかった。

体重変化；投与開始前、投与1週に2回、投与開始後12カ月間は週1回、その後は1カ月に1回、全動物の体重を測定した。投与1日からの体重増加量を算出した以下に体重の群平均値を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

500 ppm 群の雄で投与開始後 540 日から試験終了時まで、750 ppm 群の雌で投与開始後 57 日から試験終了時まで、群体重平均値が対照群と比べ統計学的に有意に減少し、検体投与の影響と考えられた。その他の投与群では投与期間を通じて対照群と同程度であった。体重増加量も 500 ppm 群の雄および 750 ppm 群の雌で試験期間中、統計学的有意差が認められ、この変化も検体投与の影響と判断された。その他の投与群では投与期間を通じて対照群と同程度で投与関連性の影響は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を毎週測定し、g/日で表した。

100 および 500 ppm 群の雄で投与開始後 1~4 日の期間、750 ppm 群の雌で投与開始後 1~8 日の期間、対照群と比べて摂餌量が減少し、統計学的有意差が認められた。しかしそれ以降は雌雄ともに摂餌量は対照群と比べて増加し、統計学的有意差が散見された。投与開始直後の摂餌量の減少は一時的なもので、その後投与期間の大半は値が増加していることから毒性学的意義はないと考えられた。その他の群で投与関連性の影響は認められなかった。

検体摂取量

投与期間中の検体摂取量は下表のようであった。

性別	雄				雌			
	0	25	100	500	0	25	100	750
投与量 (ppm)	0	25	100	500	0	25	100	750
52 週までの検体摂取量 (mg/kg/日)	0	1.19	4.81	24.1	0	1.40	5.68	43.0
104 週までの検体摂取量 (mg/kg/日)	0	1.04	4.25	21.3	0	1.28	5.13	39.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

血液学的検査；衛星群の全動物から投与3、6および12カ月時に、主群の動物からは動物番号の若い順に生存動物10例を対象として、投与18および24カ月時に、一晚絶食させた後、CO₂麻酔下で眼窩洞穿刺により全動物から採血し、下記の項目を測定・検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン量、赤血球数、総白血球数、血小板数、白血球分画（100細胞）、網赤血球、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、プロトロンビン時間。

さらに、試験終了時に主群の全生存動物を対象として総白血球数および白血球分画を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

100または500 ppm群の雄で、投与12ないし18カ月時に赤血球数、ヘマトクリットあるいはヘモグロビン量が対照群よりも統計学的に有意に減少したが上記に示す。網状赤血球数は、500 ppm群の雄で18カ月時に統計学的に有意に増加し、背景データの範囲外の値であったが、24カ月時も含め、その他の検査時期には認められなかったため一時的変化であり、検体投与の影響ではないと考えられた。また、750 ppm群の雌では6カ月時に網状赤血球数の減少、3、6および24カ月時にプロトロンビン時間の減少がみられた。また100 ppm群の雌では6カ月時に血小板数の減少がみられたが、用量相関性が認められず、また一時的であったため投与関連性の変化ではないと判断された。

その他の検査時期、群および項目に、統計学的および毒性学的有意差は認められなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ(ALP)、アラニントランスアミナーゼ(ALT)、アスパラギン酸ト

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

ランスアミナーゼ (AST)、ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)、アルブミン (ALB)、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、コレステロール、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、リン、カルシウム、塩素、グロブリン (GLOB) (算出値)、グルコース (GLU)、総ビリルビン、総蛋白、トリグリセリド、尿素窒素 (BUN)。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

500 ppm 群の雄で投与 3、6 および 12 カ月時に、750 ppm 群の雌で 3、6、12 および 18 カ月時に、対照群と比較してコレステロールが統計学的に有意に増加し、投与関連性の影響と考えられた。コレステロールに関しては、25 ppm 群の雄で投与 12 カ月時に、100 ppm 群の雌で投与 3 カ月時に統計学的に有意な増加がみられたが、ともにその後の検査時期に同様の変化が認められなかったことから検体投与の影響ではないと考えられた。

また、雌雄ともに ALT、ALP および AST の肝臓酵素が、対照群と比較して統計学的有意差が散見されたが、これらの変化は用量相関性がなく、最終検査時の 24 カ月時に統計学的有意差は認められず、検体投与の影響ではないと解釈された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

その他、BUN、アルブミンおよびクレアチニンで統計学的有意差がみられたが、一時的であり、投与とは関係がない変化と考えられた。

その他の検査時期、群および項目に、統計学および毒性学的有意差は認められなかった。

尿検査；衛星群の全動物から投与 3、6 および 12 カ月時に、主群の動物からは動物番号の若い順に生存動物 10 例を対象として、投与 18 および 24 カ月時に尿を採取し、下記の項目を測定・検査した。

色、外観、尿比重、尿量、pH、蛋白、グルコース、ケトン、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、尿沈渣。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

500 ppm 群の雄で、投与 6 カ月時に尿量の増加と比重の減少が統計学的有意差を伴って認められた。また、12 カ月時には、25、100 および 500 ppm の雄で統計学的に有意な尿量の増加がみられた。これらの変化はすべて背景データの範囲内であったため、投与とは関連がないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

その他検体投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前および剖検時に全動物について眼科学的検査を行った。
検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；後述の屠殺時に全動物を対象として下記の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。
脳、肝臓、腎臓、心臓、副腎、精巣（雄）、精巣上体（雄）、子宮（雌）、卵巣（雌）および脾臓。
対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

500 ppm 群の雄で、各検査時に肝臓重量・対体重比の増加が統計学的有意差をともなって（24 カ月時の肝臓重量を除く）認められ、また、同群および 100 ppm 群で投与 24 カ月時に精巣重量・対体重比が対照群と比べて統計学的に有意に増加、精巣上体重量が有意に減少し、検体投与に関連した変化と考えられた。750 ppm 群の雌で投与 12 カ月時に肝臓対体重比が統計学的に有意に増加し、24 カ月時には最終体重が対照群と比べ統計学的に有意に減少した。また、500 ppm 群の雄で、24 カ月時に統計学的に有意ではなかったものの最終体重平均値は対照群とくらべ減少し、投与関連性の変化と判断された。

その他の臓器重量においても統計学的有意差がみられた。25 ppm 群の雄で 12 カ月時にみられた精巣および精巣上体の対体重比の減少は、より高用量群では認められず、検体投与の影響ではないと考えられた。また、100 および 750 ppm 群の雌で 12 カ月時に卵巣重量および対体重比が統計学的に有意に増加したが、その値は背景データの上限付近であり、24 カ月時には同様の変化は認められず、検体投与の影響ではないと判断した。その他、750 ppm 群の雌の 24 カ月時で心臓重量、腎臓・肝臓・脳の相対重量の増加は、同群の最終体重の減少を反映したものであり、検体の標的臓器に対する一次的影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査；投与 12 カ月および 24 カ月時、それぞれ一晩絶食後に全動物を CO₂ 麻酔下で断頭し、肉眼的病理検査を行った。
検体投与による異常は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査後、全動物を対象として下記の組織について 10% 中性リン酸緩衝ホルマリンで固定保存した。その後、対照群と最高用量群の全動物および死亡・切迫殺例に関しては、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して病理標本を作製し、鏡検した。
*印の臓器・組織については低および中間用量群の全動物も病理組織学的検査を実施した。
副腎、大動脈、外耳道皮脂腺、骨（関節を含む）、骨髄、脳（大脳、脳幹、小脳）、盲腸、子宮頸管、凝固腺*、結腸、視神経、十二指腸、精巣上体*、食道、眼、肉眼的病変*、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺／ハーダー腺、喉頭、肝臓*、肺、乳腺（雌のみ）、縦隔リンパ節、縦隔組織、腸間膜リンパ節、腸間膜組織、鼻部組織／咽頭、口腔組織、卵巣、卵管、膵臓、上皮小体、末梢神経、下垂体、前立腺*、直腸、唾液腺、精囊*、骨格筋、皮膚およ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

び皮下組織、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胃、精巣*、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、膣。

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に、全ての腫瘍性病変を表2に示す。

[12 カ月検査時]

500 ppm 群の雄および750 ppm 群の雌で、肝臓に投与に関連した病理組織学的変化が認められた。500 ppm 群の雄では、全例に肝小葉中心部から小葉中間帯の、染色性変化を伴った肝細胞肥大（軽微から中等度）が、ほぼ全例に小葉中心部多巢性肝細胞壊死（軽微から軽度）および脂肪化による肝細胞空胞化（軽度）が認められた。加えて、重度の肝細胞肥大、壊死および空胞化が認められた動物には軽度の多巢性マクロファージ・組織球集簇が観察されたが、これは壊死による細胞の残骸を除去する目的で、食細胞の活性が増加したものと考えられた。750 ppm 群の雌では、8/10 例で軽微な肝細胞肥大が、3/10 例で軽微な肝細胞壊死が、4/10 例で脂肪化による肝細胞空胞化も認められた。これらの肝臓の所見はすべての肝小葉でみられたが、外側右葉でより高頻度に認められた。肝臓の組織学的変化はこれらの動物で認められた肝臓重量およびコレステロールの増加に対応しており、検体投与による影響と考えられた。

100 および500 ppm 群の雄で片側精巣間細胞腺腫が3/10 例に認められ、対照群では認められなかったが、当該試験機関の背景データは0/10~3/10 例であったので検体投与による影響ではないと考えられた。

その他の所見はすべて自然発生性であり、25 および100 ppm 群で検体投与の影響は認められなかった。

[24 カ月検査時]

12 カ月時と同様に、500 ppm 群の雄および750 ppm 群の雌の主な動物で、染色性変化を伴った肝細胞肥大（小葉中心部から小葉中間帯）、小葉中心部多巢性肝細胞壊死および多巢性マクロファージ・組織球集簇が認められた。また、750 ppm 群の雌は、脂肪化による肝細胞空胞化の発生頻度が統計学的に有意に増加した。同群では、好塩基性変異肝細胞巢の発生頻度が対照群と比べ、程度6~10 では増加、程度21 以上（最高重篤度）では統計学的に有意に減少した。

また、500 ppm 群の雄では、精巣、精巣上体、凝固腺、前立腺、精嚢で投与関連性の所見が認められた。同群で、後述する両側性精巣間細胞腺腫の発生頻度が対照群と比べ統計学的に有意に増加したことと関連して、精巣では精細管萎縮が、精巣上体では管腔内精子減少、凝固腺（重度）、前立腺（中等度）、精嚢（重度）では分泌物の減少が認められた。以上は検体投与の影響と考えられた。

腫瘍性病変に関しては、500 ppm 群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。腺腫は一つだけではなく、二つから四つ観察された動物もあった。これらの肝細胞腺腫をもつ動物数は同群で16/50 例、対照群では4/50 例、背景データでは1/50~6/50 であり、検体投与の影響と考えられた。肝細胞がんの発生頻度は、雄の対照群が3/10、500 ppm 群が0/50、と減少し検体投与の影響は認められなかった。雌では、いずれの投与群においても肝臓腫瘍の発生頻度は対照群と同程度であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

また、500 ppm 群の雄で両側性精巣間細胞腺腫の発生頻度が対照群と比べ統計学的に有意に増加した。しかし、本所見について、片側性間細胞腺腫の発生頻度は500 ppm 群ではむしろ減少し、両側、片側を加えたすべての腫瘍発生頻度は、対照群と比べていずれの投与群でも差は認められなかった。

以上は検体投与の影響と考えられた。

これら、腫瘍の発生頻度の増加に関しては申請者による腫瘍性病変の総合考察に詳しく述べるが、ともにヒトに対するリスクは無視できるものと考えられる。

以上の結果から、本検体のラットに対する飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性及び発がん性併合試験における主な影響として、500 ppm 群の雄および750 ppm 群の雌で、体重減少、体重増加抑制、血清コレステロールの増加、肝臓重量の増加および肝細胞肥大、肝細胞壊死、肝細胞空胞化、肝臓におけるマクロファージ・組織球集簇が、750 ppm 群の雌で好塩基性変異肝細胞巣が認められた。また、500 ppm 群の雄で、精細管萎縮、精巣上体で管腔内精子減少、凝固腺・前立腺・精囊で分泌物の減少、肝細胞腺腫、両側性精巣間細胞腺腫の発生頻度の増加が認められた。また、雄の100ppm以上の投与群で精巣および精巣上体重量の増加がみられた。これらのうち、肝細胞腺腫と雄の精巣に関連した所見はラットで特有であるため（申請者による考察、資料No1. 27-2 参照）、ヒトに対するリスクは無視できるものと考えられる。したがって、反復経口毒性の無毒性量は雌雄ともに100 ppm（雄4.25 mg/kg/日、雌5.13 mg/kg/日）であると判断された。また、本試験では、肝臓および雄の精巣に腫瘍性病変が認められたが、その作用機序からヒトへの影響はきわめて少ないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

2) マウスを用いた飼料混入による発がん性試験 (資料No.1.16)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体純度：

供試動物：Cr1:CD1(ICR)マウス、1群雌雄各50匹、投与開始時6週齢

投与期間：18ヶ月間 [2008年6月12日～2009年12月23日]

投与方法：検体を、0、25、100(雄のみ)、250(雌のみ)、750(雄のみ)、1250(雌のみ) ppmの濃度で飼料に混入し、18ヶ月間にわたって投与させた。飼料は安定性データに基づき、試験期間中およそ5週に1回プレミックスと基礎飼料を混合して調製した。投与量の設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；全動物を対象に毎日1回以上、ケージ内の動物を以下の項目について観察した；活動性の低下／亢進、反復行動、発声、協調不能／跛行、外傷、神経筋機能(痙攣、線維束性収縮、振戦および筋攣縮)、呼吸の変化、皮膚および粘膜の青色化／蒼白、重度の眼の損傷(破裂)、糞便粘度の変化および糞便／尿の量。

また、投与開始前および試験期間を通じて週1回、各群の動物番号の若い順に10匹の動物を対象として、以下の項目で詳細な症状観察を行った；動作・行動の異常、動物の取扱操作に対する抵抗、眼瞼閉鎖、瞳孔の大きさ、流涙、流涎、筋緊張、伸筋衝動反応、刺激性に対する反応、異常行動、眼の異常、排泄状態、胃腸の異常、四肢欠損、筋肉の異常運動、腫瘍・腫脹、姿勢・体位、生殖器官の異常、呼吸、皮膚、被毛、粘膜、過度の汚れ、その他の異常、歩行異常。

対照群を含むすべての群で、活動性の低下、反復旋回などの症状が散見されたが、これらは高齢マウスに一般的にみられる変化であり、投与との関連性はないと判断された。すべての投与群で皮膚炎の発生頻度が増加した。本系統のマウスでは皮膚炎は特に雄で好発することが知られている。生存動物の観察では、皮膚炎と検体投与との関連性は明

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

らかではなかったが、剖検における累積発生頻度では、750ppm 群雄で検体投与関連性の増加が認められた（詳細は肉眼的病理所見の表を参照）。

いずれの投与群においても死亡率は対照群と同様であった

体重変化；投与開始前、および投与開始後 13 週間は週に 1 回、その後はほぼ月に 1 回、全動物の体重を測定した。投与 1 日からの体重増加量を算出した。図 1~4 に体重の群平均値および累積体重増加量を示す。

試験期間を通じて体重には、いずれの投与群にも統計学的有意差、または投与に関連した変化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ダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

試験期間を通じて体重増加量には、いずれの投与群にも統計学的有意差、または投与に関連した変化は認められなかった。

摂餌量；投与開始後 13 週間は週に 1 回、その後はほぼ月に 1 回、全動物の摂餌量を測定し、g/マウス/日で表した。

以下に、投与開始直後、13 週後、雌で統計学的有意差の認められた 1 年後、および終了時の摂餌量を示す。

250 および 1250ppm 群の雌の摂餌量について投与後 365~372 日に、統計学的に有意な増加が認められた。しかし、この変化は軽度であり、1 回のみ検査時期にみられたことから投与に関連した変化ではないと考えられた。その他は試験期間を通じていずれの群においても統計学的有意差および検体投与の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ダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

検体摂取量

投与期間中の検体摂取量は以下のものであった。

性別	雄				雌			
	0	25	100	750	0	25	250	1250
投与量 (ppm)	0	25	100	750	0	25	250	1250
検体摂取量 (mg/kg/日)	0	2.54	10.4	79.6	0	3.43	33.9	176

血液学的検査; 全生存動物から投与 12 カ月時には足静脈より、18 か月時にはイソフルラン・医療用酸素の混合ガスの麻酔下で眼窩洞穿刺により採血し、血液塗抹標本を作製、検査した。

血液学的検査項目には統計学的および毒性学的有意差は認められなかった。

臓器重量; 後述の屠殺時に全動物を対象として下記の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、心臓、副腎、精巣 (雄)、精巣上体 (雄)、子宮 (雌)、卵巣 (雌) および脾臓

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

最終体重に統計学的有意差および投与関連性の変化は認められなかった。750 ppm 群の雄および 1250 ppm 群の雌で肝臓重量が対照群よりも統計学的に有意に増加した。これらの群では病理組織学的検査で肝細胞肥大および肝細胞壊死が観察されたことから、肝臓重量の増加は検体投与の影響と判断された。100ppm 群の雄で肝臓絶対重量および相対重量が対照群と比べてそれぞれ、47 および 36% 増加し、背景データを超えていたが、統計学的有意差はないこと、同群で関連した肝臓の病理所見が観察されなかったことからこの変化は検体投与に関連したものではないと考えられた。1250 ppm 群の雌

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

で副腎重量および対体重比が統計学的に有意に増加したが、これらの値は背景データの範囲内であること、および同群の病理組織学的検査で異常が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。25 ppm 群の雄で脳の対体重比および精巢上体重量に統計学的有意差が認められたが、軽度の変化で背景データの範囲内であり、用量相関性もなく、検体投与の影響ではないと判断された。

以下に肝臓重量と対体重比、脳対体重比（雄のみ）、精巢上体重量（雄のみ）、副腎重量と対体重比（雌のみ）の各群の平均値および背景データを示す

その他は、いずれの群、臓器にも統計学的有意差は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前および剖検前に全動物を対象に、間接検眼鏡を用いて検査した。
検体投与による異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；剖検時、生存全動物を CO₂/O₂ 麻酔下で断頭し、肉眼的病理検査を行った。

750ppm 群の雄で複数の肝臓腫瘤結節をもつ動物数が対照群の 2 倍以上に増加し、1250ppm 群の雌においても複数の肝臓腫瘤結節をもつ動物数が対照群と比べ増加した。この所見は検体投与の影響と考えられる。さらに、肝臓では 750ppm 群の雄で肝臓の多

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

巢性退色巣の発生頻度が対照群と比べて増加し、検体投与による影響と判断された。また、対照群を含めたすべての群で皮膚炎が散見されたが、特に750ppm群の雄で皮膚炎の発生頻度が対照群と比較して顕著に増加したため、この所見も検体投与の影響と考えられた。本系統マウスの皮膚炎は一般的に自然発生性病変であり、特に雄で認められる。自然発生性皮膚炎の正確な病因は不明である。通常は最初に耳介に出現し、耳介壊死が生じることもある。進行して頸部および肩甲部に広がることもある。強烈な痒みにより発生部位の表皮剥離が生じ、そのために細菌の二次感染が起こる。上記に示したように、1カ所以上の部位の皮膚炎は対照群を含む全群で認められたが、750ppm群の雄における皮膚炎の発生頻度の増加は顕著であり、投与に関連した悪性および良性肝細胞腫瘍による動物の一般状態不良に続発した自然発生性病変の悪化であると考えられた。

その他、検体投与による異常は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査後、対照群および雄の750および雌の1250ppm群の全動物、ないしすべての死亡・切迫殺動物を対象として下記の組織について10%中性リン酸緩衝ホルマリンで固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して病理標本作製し、鏡検した。

副腎、大動脈、外耳道皮脂腺、骨（関節を含む）、骨髓、脳（大脳、脳幹、小脳）、盲腸、子宮頸部、凝固腺、結腸、視神経、十二指腸、精巢上体、食道、眼、胆のう、肉眼的病変、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺／ハーダー腺、喉頭、肝臓、肺、乳腺（雌のみ）、縦隔リンパ節、縦隔組織、腸間膜リンパ節、腸間膜組織、鼻部組織／咽頭、口腔組織、卵巣、卵管、膵臓、上皮小体、末梢神経（脛骨）、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、精囊、骨格筋、皮膚および皮下組織、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胃、精巢、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、膣。

認められた主要な病変を表1に示す。

認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。

〔非腫瘍性病変〕

投与に関連した肝臓の非腫瘍性病変として、750ppm群の雄で変異細胞巣（好酸性および空胞化）の発生頻度が増加し、750ppm群の雄および1250ppm群の雌で小葉中心／小葉中間帯領域または小葉全域（汎小葉）に軽度から中等度の肝細胞肥大が認められた。これらの肝細胞は軽微な染色性の変化を示した。その特徴は好酸性増加を伴う均質な細胞質であり、滑面小胞体の増加およびP450酵素の誘導に関連している可能性がある。その他の投与に関連した肝臓の変化として、750ppm群の雄（軽微または軽度）および1250ppm群の雌（軽微）で多巢性肝細胞壊死が認められた。本変化の特徴として、好酸性の細胞質を有する壊死肝細胞（核崩壊を伴うものもあり）が散見され、その多くで少数の好中球の周囲への集簇ないし浸潤が認められた。さらに、750ppm群の雄および1250ppm群の雌で脂肪化による軽微な小葉中心帯／小葉中間帯肝細胞空胞化が認められ、この所見は細胞質の微細な円形の脂肪空胞が特徴であった。また、750ppm群の雄では、変異細胞巣（好酸性および空胞化）および軽微ないし軽度の肝細胞有糸分裂像増加も認められた。250ppm群の雌では細胞質の染色性の変化を伴う軽度の小葉中心帯／小葉中間帯肝細胞肥大が50例中9例に認められたが、統計学的有意差はなく、高用量群で認められたような、肝細胞肥大とともに投与に関連した腫瘍性病変、肝細胞有糸分裂像増加、肝細胞壊死、その他の変性病変は認められず、また、投与に関連した肝臓重量の増加もないことから、250ppm群の雌における肝細胞肥大は有害影響でないと考えられた。

その他の投与関連性の非腫瘍性病変として、皮膚の亜急性から慢性炎症、表皮の棘細胞増生（表皮過形成）および潰瘍が様々な程度で認められた。750ppm群の雄では特に頸

部の潰瘍性皮膚炎の発生頻度の増加に関連して、領域排出リンパ節である顎下リンパ節の形質細胞増多症（形質細胞数増加）の発生頻度も増加した。本変化は皮膚潰瘍からの細菌の二次感染に対する生理的な免疫反応であった。750 ppm 群の雄における皮膚炎の発生頻度の増加は、悪性ないし良性肝細胞腫瘍による過剰なストレスに起因する一般状態不良により生じた自然発生性皮膚炎が悪化したものであると考えられた。

1250 ppm 以下の投与群の雌および 100 ppm 以下の投与群の雄では投与に関連した皮膚炎の発生頻度の増加は認められなかった。

脊髄神経線維変性の発生頻度、腎臓の片側性皮質のう胞、両側性腎症、鼻部組織・咽頭の多巣性胸部白質神経線維変性、胸腺の限局性動脈フィブリノイド壊死など、その他の統計学的に有意な病理組織学的変化はすべて、発生頻度が対照群よりも減少したことから、有害影響ではなく、検体投与との関連はないと考えられた。

【腫瘍性病変】

投与に関連した腫瘍性病変として、750 ppm 群の雄および 1250 ppm 群の雌で対照群と比較して肝細胞腺腫および／または癌の発生頻度が増加した。表 2 に示すように、雄では 750 ppm 群の 60% に肝細胞腺腫および／または癌が認められた（対照群で 26%）のに対し、雌では高投与群の 1250 ppm 群の発生率は 10% であった（対照群で 2%）ことから、検体の腫瘍性影響に対して雄は非常に高感受性であった。

肝細胞腺腫および／または癌の発生などの本剤で誘発された肝臓影響は概して、肝細胞発がん性に対して雄が雌よりも高感受性であることを含め、フェノバルビタール (PB) 誘発肝臓影響に類似していた (Jones ら、2009 年)。PB 誘発肝臓腫瘍の作用機序は構成的アンドロスタン受容体 (constitutive androstane receptor, CAR) の活性化、チトクローム P450 酵素の誘導 (マウスでは特に *Cyp2b10*)、肝細胞肥大、肝細胞増殖活性亢進、変異細胞巣および最終的な肝臓腫瘍の発生である (Holsapple ら、2006 年)。本試験施設で行った最近の試験 (資料 No. 1. 27-1) でマウスにおける肝臓重量増加の作用機序を検討したところ、それぞれ CAR およびプレグナン X 受容体 (pregnane X receptor, PXR) 関連遺伝子である *Cyp2b10* および *Cyp3a11* が雌雄ともに有意に増加した。さらに、CAR/PXR の 2 カ所のノックアウトマウスを用いた確認試験を行った結果、CAR/PXR ノックアウトマウスで肝臓重量の増加、肝細胞肥大、肝細胞増殖、*Cyp2b10* および *Cyp3a11* 発現、BROD および PROD 酵素活性などの肝臓影響は誘発されなかった。また、ヒトの CAR/PXR を発現させたトランスジェニックマウスも使い、検体のマウス発がん性試験で肝臓腫瘍が生じた用量 (即ち、750 ppm) で検査した (資料 No. 1. 27-1)。その結果、マウスの CAR/PXR を介した肝臓影響と比較して軽度であるものの、ヒトの CAR/PXR 発現マウスは質的に同様の CAR を介した肝臓影響を生じさせるが、肝細胞複製 DNA 合成は生じないことが示された。初期の肝細胞増殖は肝臓腫瘍の発生における非遺伝毒性機序の最初の重要な変化であり (Holsapple ら、2006 年)、ヒトの CAR/PXR を発現させたマウスで検体投与により肝細胞増殖が生じなかったことから、本剤はヒトの肝臓発がん性物質でないと考えられる。さらに、齧歯類に発がん性用量を投与した場合の血漿中濃度と同程度の血漿中濃度が生じる用量で PB を数年間投与したヒトの患者において肝臓腫瘍が生じなかったという報告 (Holsapple ら、2006 年; IARC、2001 年; Lamminpaa ら、2002 年) もある。以上、本剤を介した肝臓影響の作用機序は PB 様であることを示す種々のデータから、本剤の投与によって誘発される肝細胞腺腫ないし肝細胞癌はヒトで生じる可能性は無視できると結論した。

【死亡例・切迫殺例の死因】

途中死亡・切迫殺動物数は 750 ppm 群の雄で 50 匹中 13 匹であり、対照群の雄で 50 匹中 6 匹であった。これらの高投与群の動物のうち 6 匹 (動物番号 2576、2587、2594、2596、2604 および 2607) の死亡または瀕死の原因は投与に関連した肝細胞癌または腺腫であり、潰瘍性皮膚炎や腹水などのその他の変化を伴う例もあった。一方、対照群 6 例の死亡または瀕死の原因は肝細胞腫瘍ではなかった。肝細胞癌または腺腫による 750

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

ppm 群の雄の途中死亡または切迫屠殺は、18 ヶ月間試験の終了時期、即ち、試験 390～553 日に認められた（生存雄の最終屠殺は試験 552～555 日に行った）。
100 ppm 以下の投与群の雄および 1250 ppm 以下の投与群の雌では検体投与に起因する死亡または瀕死はなかった。

以上の結果から、本検体のマウスに対する飼料混入投与による 18 カ月間発がん性試験における主な影響として、雄の 750 ppm および雌の 1250 ppm の投与群で、肝臓重量の増加、肝臓腫瘤結節の増加、細胞質の染色性変化を伴う小葉中心帯／小葉中間帯および汎小葉性肝細胞肥大、多巣性肝細胞壊死、小葉中心帯／小葉中間帯肝細胞脂肪化、肝細胞腺腫ないし肝細胞がんが、雄の 750 ppm 群で肝臓の変異細胞巣および肝細胞有糸分裂像の増加、皮膚炎発生頻度の増加、皮膚炎に関連した、皮膚の亜急性から慢性炎症、上皮潰瘍、棘細胞増生が認められた。したがって、無毒性量は雄で 100 ppm (10.4 mg/kg/日)、雌で 250ppm (33.9 mg/kg/日) であると判断された。また、本剤投与により、マウスの肝臓に腫瘍性病変の増加が認められたが、その作用機序からヒトへの影響はきわめて少ないと判断される。

参考文献

Holesapple, M. P. et al. (2006). Mode of action in relevance of rodent liver tumors to human cancer risk. *Toxicol. Sci.* 89:51-56.

IARC. (2001). International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to Phenobarbital and its Sodium salt. 79:161.

Jones, H. B. et al. (2009). Effect of chronic phenobarbitone administration on liver tumour formation in the C57BL/10J mouse. *Food. Chem. Toxicol.* 47:1333-1340.

Lamminpaa, A. et al. (2002). Cancer incidence among patients using antiepileptic drugs: a long-term follow-up of 28,000 patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 58:137-141.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

3) イヌを用いた強制経口投与による1年間反復経口投与毒性試験 (資料No.1.17)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

検体純度:

供試動物: ビーグル犬、1群雌雄各4匹、投与開始時6~7ヶ月齢

投与期間: 1年間 [2009年8月13日~2010年8月12日]

投与方法: 検体を、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁して0、1、3及び6 mg/kg/日の用量で1年間にわたって強制経口投与した。

投与量の設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 全動物を対象に毎日2回、ケージ内の動物について一般状態、死亡、餌及び水の有無を観察した

また、投与開始前及び試験期間を通じて週1回、全動物を対象として、以下の項目で詳細な症状観察を、ケージサイド観察、ハンドリングによる観察、オープンフィールドでの観察で行った。また、これらの観察は不定期にも行った。;

① ケージ内観察; 行動異常、歩行異常、眼瞼閉鎖。

② ケージ外観察; 姿勢押圧反応 (postural thrust response)、触覚反応、両側性眼運動、瞳孔反射、流涙、流涎、筋緊張、視覚反応、取扱操作に対する反応。

③ カテゴリーによる観察; 異常行動、眼の異常、糞尿の異常、消化管の異常、創傷、四肢緊張度消失、腫瘤・腫脹、姿勢異常、生殖器異常、呼吸の異常、皮膚・被毛の異常、過度の汚れ、一般状態の異常。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

対照群を含めた全群の雌雄において、流涙および流涎の亢進が観察され、流涙については、雄の 6mg/kg/日群で投与 44 週にのみ統計学的有意差が認められた。しかし、この症状は対照群にも認められることから、悪影響を示すものではないと判断された。その他、検体投与の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ダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

6mg/kg/日群雄で、軟便/水様便が2例に観察された。軟便は対照群の動物にもみられるが、これらの動物の発生頻度が高いことから検体投与の影響と考えられた。その他、嘔吐も観察されたが、消化管に異常な病理組織所見は認められず、軟便/水様便を示した2例の動物の摂餌量も対照群と同様だったことから、上記症状は検体投与による悪影響を示すものではないと判断された。

その他の投与群では検体投与の影響は認められなかった。

体重変化；投与開始前および投与期間中に週1回以上、全動物の体重を測定した。試験1日からの体重増加量を算出した。以下に体重の群平均値グラフを示す。次ページに以下に1～10週および52週時の群平均体重を表で示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・アグロサイエンス日本株式会社にある。

投与後 1 および 2 週時に 6mg/kg/日群の雌 2 例で体重減少がみられた。これら 2 匹の個体別体重は第 2 週で試験開始前に比較し 4~5%低く、摂餌量減少を伴っていたため、検体投与の影響と考えられた。しかし、体重値はその後回復し、第 6 週には 6mg/kg/日群の雌の平均値は、対照群の平均値と同等であった。その後も体重値は対照群と差はなく推移し、総体重に影響がないため、悪影響ではないと考えられた。

その他に検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を毎週測定した。その要約を次ページに示す。

投与後 2 週時に 6 mg/kg/日群の雌 2 例で摂餌量が減少し、群平均値も低値であった。影響のあったこれら 2 匹の個別摂餌量は 106.3~137.0 g/日、対照群では 156.0~333.7 g/日であり、この変化は検体投与の影響であると考えられた。しかし、減少は軽度であり、かつ一時的なため悪影響ではないと考えられた。
その他、検体投与の影響は認められなかった。

血液学的検査；投与前、投与 3、6 および 12 ヶ月時に、一晚絶食させた後、頸静脈から全動物を対象に採血し、下記の項目を測定・検査した。
ヘマトクリット、ヘモグロビン量、赤血球数、総白血球数、血小板数、白血球分画（100 細胞）、網赤血球、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、プロトロンビン時間。
統計学的及び毒性学的有意差は認められなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目を測定した。
アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニントランスアミナーゼ (ALT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST)、ガンマ - グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGT)、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン (ALB)、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、尿素窒素 (BUN)、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド、クレアチニン、グルコース (GLU)、ナトリウム、カリウム、塩素、リン、カルシウム。
検体投与による影響は認められなかった。

尿検査；投与前、投与 3、6 および 12 ヶ月時に全動物から尿を採取し、下記の項目を測定・検査した。
尿量、尿比重、pH、色調、外観、蛋白、白血球、亜硝酸塩、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣。
検体投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前および剖検時に全動物について眼科学的検査を行った。
検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；後述の屠殺時に全動物を対象として下記の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、副腎、精巢上体（雄）、心臓、腎臓、肝臓、下垂体、脾臓、精巢（雄）、前立腺（雄）、甲状腺／上皮小体、卵巣（雌）、子宮／子宮頸管（雌）。

いずれの群、臓器にも検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与 52 週の剖検時に全動物をペントバルビタール過剰投与後放血死させ、肉眼的病理検査を行った。

検体投与による異常は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査後、全動物を対象として下記の組織について 10% 中性リン酸緩衝ホルマリンで固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して病理標本を作製し、鏡検した。ただし、眼（視神経を含む）および精巢は Davidson 変法固定液で固定した。骨髄塗抹は Wright-Giemsa 染色を施した。

副腎、大動脈、骨（大腿骨—脛骨関節を含む）、骨髄（胸骨及び肋骨）、骨髄塗抹、脳（大脳、中脳、小脳、脳髄質／橋）、精巢上体、食道、眼（視神経を含む）、胆嚢、心臓、腎臓、喉頭、大腸（盲腸、直腸、結腸）、肝臓、肺、縦隔リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺（雌のみ）、鼻甲介、脛骨神経、口腔粘膜、卵巣、卵管、睪臓、上皮小体、咽頭、下垂体、前立腺、下顎唾液腺、腓腹筋、皮膚および皮下組織、小腸（十二指腸、回腸、空腸）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胃（噴門部、基底部、幽門部）、精巢、胸腺、甲状腺、舌*、扁桃、気管、膀胱、子宮および子宮頸管、膣、肉眼的病変部。（*舌は固定・保存のみ）

検体投与による異常所見は認められなかった。

以上の結果から、本検体のイヌに対する強制経口投与による 1 年間反復経口投与毒性試験では、6mg/kg/日群で、流涙、流涎、軟便、水様便、一時的な体重及び摂餌量の減少が認められたが、これらは悪影響とは考えられないことから、無毒性量は雌雄ともに 6 mg/kg/日であると判断された。