

別添 8 残留の概要及び考察の記載例

本記載例は、本通知に基づき、OECD ドシエガイダンスの付録 7 パート 4 の記載例を参考として、残留について記載例を作成したものである。

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

6. 残留

6.1 保存安定性

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

試験ガイドライン

12 農産第 8147 号 逸脱：なし

試験方法は、30 消安第 6278 号の要求を満たしている。

試験施設：（社）〇〇研究所 GLP：非準拠（実施当時 GLP 適用対象外試験であったため）

要約

作物残留試験において、小麦の脱穀種子粉碎試料に chemx（純度 99 %）を 0.2 mg/kg 濃度で添加し、-20 °C で 250 日間（約 8 か月間）保存した。試料は、chemx 及びエチルスルホン代謝物を定量する小麦中 chemx 残留分析法で分析した。

本試験条件下で、小麦の脱穀種子中の総残留は、10 %減少した。本結果は、総 chemx が脱穀種子中で-20 °C の保存条件下で 250 日間（約 8 か月間）安定であったことを示す。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質 : chemx
 - 性状 : 白色粉末
 - ロット番号 : NPD-9211-4628-T
 - 純度 : 99 %
 - CAS 番号 : 16335-17-2
 - コード番号 : CR 48500
 - 添加濃度 : 0.2 mg / kg

2. 試験農産物

- 作物 : 小麦
- 作型 : 秋まき

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

B. 試験設計

2007 年 7 月-2008 年 4 月に試験を実施した。

1. 試験方法

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

2. 分析法

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

II. 結果及び考察

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

III. 結論

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

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

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

*：残存率は、添加回収率による補正を行っていない値

6.2 代謝

6.2.1 植物

6.2.1.1 小麦

試験成績 6.2.1 Xxxx X 2004, Metabolism of chemx in wheat.
XX-13043

試験ガイドライン

OECD 501 逸脱：なし

試験施設：xxxxx Laboratory GLP：準拠

要約

小麦を用いた代謝試験において、chemx の WG 模擬製剤（chem2 環標識化合物（C-3 位を ^{14}C 標識、放射化学的純度 98 %及び 99.7 %）及び chem3 環標識化合物（C-5 位を ^{14}C 標識、放射化学的純度 99.4 %及び 99.9 %））70 g ai/ha 及び 200 g ai/ha（推奨使用量の 3.5 倍及び 10 倍）を発芽前及び発芽後に処理した。発芽後処理においては、chemx を分げつ期（Feekes scale ; stage 3）に手動スプレーを用いて処理した。全葉試料は、処理後 2 週間に採取し、成熟試料は、発芽後処理後 10 週間に採取して、穀粒及びわらに分別した。残留は、全葉及びわら中において最高値を示し、穀粒では、使用した分析法における定量限界程度であった。

chemx は、小麦の全葉及びわら中残留物質の主要成分であり、含有率は 61 %及び 37 %であった。小麦の穀粒では、残留濃度は非常に低く（ $<0.01 \text{ mg/kg}$ ）、大部分がデンプン中に含まれるか、組み込まれていた。6 種類の代謝物が全葉及びわらで確認された。残留物質の 10 %を占める代謝物はなかった。同定した代謝物の総量は、全葉及びわら中に存在する残留物質の約 13 %及び 14 %に達した。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質 : chemx
- chem2 環標識 : C-3 位を ^{14}C 標識
比放射活性 : 2.40 MBq/mg (28.6 mCi/mmol)
- chem3 環標識 : C-5 位を ^{14}C 標識
比放射活性 : 発芽前 2.47 MBq/mg (29.4 mCi/mmol)
発芽後 2.44 MBq/mg (29.1 mCi/mmol)
- 構造及び標識位置 : chem2 環標識 chem3 環標識

構造は省略

構造は省略

性状 : 白色粉末

放射化学的純度 : chem2 環標識 : 発芽前 99.7 %以上、発芽後 98.0 %以上
chem3 環標識 : 発芽前 99.9 %以上、発芽後 99.4 %以上

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

2. 土壌 : Elder 壤質砂土

表 6.2.1.1-1 土壌の物理化学的性質

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

* : 土壌 : 水への懸濁液比を 1 : 2.5 として測定

** : 有機炭素含有率に 1.72 を乗じて有機物を計算

B. 試験設計

2003 年 3 月～2004 年 5 月に試験を実施した。

1. 試験条件

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

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

2. 試料採取

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

II. 結果及び考察

A. 総残留放射性物質濃度（TRR）

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

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

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

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

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

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

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

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

B. 残留物質の抽出及び特徴付け

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

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

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

n.e. : 抽出未実施

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

1. 穀粒中の残留物質の抽出及び特徴付け

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

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

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

2. わら中の残留物質の抽出及び特徴付け

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

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

3. 残留物質の保存安定性

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

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

4. わら中の残留物質の同定

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

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

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

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

表 6.2.1.1-4 発芽後 chemx 処理小麦のわらで検出された代謝物（mg/kg（%TRR））

	chem2 chemx 70 g ai/ha	chem2 chemx 200 g ai/ha	chem3 chemx 70 g ai/ha	chem3 chemx 200 g ai/ha
TRR	0.32	1.1	0.31	1.1
Chemx [chem2-9=chemx3-9]	0.13 (41.0)	0.50 (45.1)	0.10 (33.4)	0.44 (39.6)
Desmethyl chemx [chem2-8=chemx3-8]	0.009 (2.9)	0.034 (3.1)	0.013 (4.1)	0.045 (4.1)
xxxxxxx[chem2-7]	0.010 (3.5)	0.037 (3.4)		
xxxxxx[chem2-4]	0.022 (6.7)	0.078 (7.1)		
xxx[chemx3-7]			0.018 (5.7)	0.046 (4.2)
xxxx[chemx3-5]			0.011 (3.5)	0.034 (3.1)
xyyx[chemx2-3] ^a	0.003 (1.0)	0.011 (1.0)		
chemx2-6 ^b	0.0xx (4.3)	0.0xx (4.4)		
chem2-5 ^c	0.0xx (2.1)	0.0xx (2.3)		
chem2-1/2 ^d	0.0xx (5.0)	0.0xx (5.9)		
chem3-6 ^e			0.0xx (4.4)	0.0xx (4.8)
chem3-4 ^f			0.0xx (4.7)	0.0xx (5.2)
chem3-3 ^g			0.0xx (4.8)	0.0xx (5.2)
chem3-1 ^h			0.0xx (7.5)	0.0xx (7.9)
小計	0.xx (72.2)	0.xx (77.6)	0.xx (68.9)	0.xx (73.4)
抽出残渣 ⁱ	0.0xx (12.4)	0.0xx (10.6)	0.0xx (16.9)	0.0xx (16.1)
合計	0.xx (84.6)	0.xx (88.2)	0.xx (85.9)	0.xx (89.5)

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

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

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

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

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

^f : chem3 標識のわらにのみ検出された。

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

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

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

5. 全葉中の残留物質の同定

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

6. 分析手法の開発

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

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

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

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

7. 代謝物の同定

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

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

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

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

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

代謝物の同定には、以下の手順を用いた。

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

8. 推定代謝経路

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

図 6.2.1.1-1 chemx による発芽後処理後わら中に確認された代謝物の推定代謝経路

※ 本通知においては、経路を省略した。

III. 結論

提出データから、次のことが明らかとなった。

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

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

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

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

6.2.1.2 その他の植物

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

6.2.2 家畜代謝

6.2.2.1 家きん

※ 反すう動物の代謝試験（6.2.2.2）の記載例を参考にして記載する。

6.2.2.2 反すう動物

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

試験ガイドライン

OECD 503 逸脱：なし

GLP：準拠

要約

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

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

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

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

I. 材料及び方法

A. 材料

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

2. 実験動物

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

B. 試験設計及び試験方法

1. 投与方法

強制経口投与 :

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

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

2. 試料採取

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

3. サンプルの保存安定性

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

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

II. 結果及び考察

A. 総残留放射性物質濃度 (TRR)

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

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

表 6.2.2.2-1 組織及び排出物中の総残留放射性物質濃度 (TRR)

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

B. 放射性物質の抽出及び加水分解

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

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

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

C. 放射性物質の特徴づけ及び同定

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

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

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

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

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

1. 腎臓

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

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

2. 肝臓

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

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

3. 筋肉

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

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

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

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

4. 乳汁

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

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

5. 尿及び排泄物

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

6. 代謝経路に関する提案

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

図 6.2.2.1-1 泌乳山羊における chemx の推定代謝経路

※ 本通知においては、経路を省略した。

III. 結論

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

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

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

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

6.3 使用方法（GAP）

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

表 6.3-1 chemx の GAP 一覧

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

6.4 作物残留

6.4.1 小麦

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

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

試験ガイドライン

12 農産第 8147 号 逸脱：なし

試験方法は、30 消安第 6278 号の要求を満たしている。

試験施設：6.4.1/01：（社）〇〇研究所、〇〇（株）〇〇研究所、6.4.1/02：〇〇（株）〇〇研究所

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

I. 材料及び方法

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

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

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

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

II. 結果及び考察

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

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

表 6.4-1 小麦の作物残留試験結果

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

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

(参考) その他の剤型、使用方法における記載例

記載例 1 (水で希釈する剤の場合)

作物名 (品種) (栽培形態)	試験場所 実施年度	試験条件						分析 部位	PHI (日)	残留濃度 (mg/kg) ²⁾	
		剤型	使用 方法	希釈 倍数 (倍)	使用 濃度 ¹⁾ (kg ai/hL)	使用 液量 (L/10 a)	使用 回数 (回)			chemx	代謝物 B (抱合体含む)
レタス (早生シロ) (施設)	青森 H26 年	20.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0100	250	3	葉球	1	6.78	<0.01
						250			3	4.00	<0.01
						250			7	3.76	<0.01
						240			21	0.55	<0.01
						240					
レタス (カサネ) (施設)	長野 H26 年	20.0 % フロアブル	散布	2,000	0.0100	265	3	葉球	1	0.98	<0.01
						265			3	0.70	<0.01
						250			7	0.55	<0.01
						200			21	0.02	<0.01
						250					

¹⁾: 有効成分濃度

²⁾: chemx 等量換算

記載例 2 (複数の使用方法で実施された試験の場合)

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

¹⁾ : 有効成分濃度 ²⁾ : chemx 等量換算

記載例 3 (水稻の栽培初期に使用する剤の場合)

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

¹⁾ : 有効成分量 ²⁾ : 移植後経過日数 ³⁾ : chemx 等量換算

III. 結論

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

6.5 家畜残留

6.5.1 家きん

※ 反すう動物の残留試験 (6.5.2) の記載例を参考にして記載する。

6.5.2 反すう動物

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

試験ガイドライン

OECD 505 逸脱：なし

GLP : 準拠

要約

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

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

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

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

I. 材料及び方法

A. 材料

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

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

B. 試験設計及び試験方法

1. 投与計画

強制経口投与

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

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

2. 試料採取

採乳：午前及び午後、28 日間連日貯蔵

屠殺：最終投与後 18 時間

組織：肝臓（各葉の遠位）、腎臓、筋肉（肩、大腿、腰）、脂肪（胃、腎臓、皮膚）

3. 試料保存：

-10°C で最長 159 日間

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

4. 抽出及び特徴付け

分析法：RES-095-96、v.0

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

表 6.5.2-1 分析法のバリデーション結果

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

II. 結果及び考察

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

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

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

表 6.5.2-2 乳牛における飼料中最大負荷量

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

表 6.5.2-3 肉牛における飼料中最大負荷量

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

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

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

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

III. 結論

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

6.6 加工調理

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

6.7 後作物残留

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

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

6.8 魚介類残留

6.8.1 生物濃縮性

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

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

6.8.2 水域環境中予測濃度

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

6.8.3 魚介類推定残留量

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

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

6.9 残留の総合考察

6.9.1 評価対象化合物の提案

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

6.9.2 残留農薬基準値の提案

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

6.9.3 暴露評価

6.9.3.1 TMDI（理論最大1日摂取量）

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

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

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

TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

6.9.3.2 EDI (推定1日摂取量)

※ EDI を算出する必要がある場合は、以下の記載例を参考にして記載する。

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

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

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

6.9.3.3 ESTI (短期推定摂取量)

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

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

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

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

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

6.9.4 総合考察

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

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

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

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

別添 9 環境動態の概要及び考察の記載例

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

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

7. 環境動態

7.1 土壌中動態

7.1.1 好氣的湛水土壌

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

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

7.1.2 好氣的土壌

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

試験ガイドライン

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

試験方法は、30 消安第 6278 号の要求を満たしている。

試験施設：xxxxx Laboratory GLP：準拠

実施時期：2003 年 8 月-2004 年 12 月に試験を実施した。

要約

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

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

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

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

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質

: chemx

chem2 環標識 : C-3 位を ¹⁴C 標識

比放射活性 4.92 GBq/mg (58.6 mCi/mmol)

chem3 環標識 : C-5 位を ¹⁴C 標識

比放射活性 5.34 GBq/mg (64.2 mCi/mmol)

構造及び標識位置 : chem2 環標識

chem3 環標識

構造は省略

構造は省略

性状 : 白色粉末

ロット番号 : NPD-9307-5385-T

放射化学的純度 : chem2 環標識 : ≥97 %

chem3 環標識 : ≥97 %

CAS 番号 : 16335-17-2

安定性 : 室温で少なくとも 7 日間安定

2. 土壌

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

表 7.1.2-1 土壌の物理的・化学的性質

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

* : 土壌 : 水への懸濁液比を 1 : 2.5 として測定

** : 有機炭素含有率に 1.72 を乗じて有機物を計算

B. 試験設計

1. 試験条件

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

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

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

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

2. 試料採取

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

3. 分析手順

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

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

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

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

II. 結果及び考察

A. データ

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

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

ns : 試料採取せず

* : 4 種類の化合物、それぞれの生成量は最大 2 %-4 %TAR

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

B. 物質収支

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

C. 抽出物質及び抽出残渣

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

D. 揮発性物質

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

E. 親化合物の変換

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

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

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

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

K = 速度定数

C = t における被験物質濃度 (0 日の放射性物質濃度に対する%)

C₀ = t₀ における被験物質濃度 (%)

t = 経過日数

表 7.1.2-3 分解速度定数の算出

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

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

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

III. 結論

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

合の開裂により xxxxxxxx (代謝物 2) (9.0 %TAR) 及び xxxx (代謝物 10) (5.0 %TAR) が生成し、chem3 標識体の処理においては、代謝物 3 (3.4 %TAR) が生成した。

この土壌における DT₅₀ 及び DT₉₀ は、それぞれ 51 日-54 日及び 170 日-181 日であった。土壌中における推定分解経路を図 7.1.2-1 に要約する。

図 7.1.2-1 土壌中における chemx の推定分解経路

※ 本通知においては、経路を省略した。

7.1.3 嫌氣的土壤

好氣的土壤中における chemx の DT_{50} は、51 日-54 日であり、100 日を超えないため、嫌氣的土壤中動態試験は実施しなかった。

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

7.2 土壤残留

試験成績 7.2 XXXX X 2010, 土壤残留分析結果報告書 (畑地ほ場)
XX-10-05

試験ガイドライン

30 消安第 6278 号 逸脱：なし

試験施設：(一社) ○○研究所

I. 材料及び方法

1. 被験物質 : chemx 80 %水和剤
ロット番号 : NPD-9403-5772-F
2. 試験ほ場 : 北海道（洪積土・埴壌土、pH 6.0（KCl）、有機炭素 8.5 %）
茨城（火山灰・軽埴土、pH 5.0（KCl）、有機炭素 12.0 %）
3. 薬剤処理 : 処理量 2.0 g ai/10a（2.5 g/10a×1 回）、土壌全面散布（裸地）
処理年月日 平成 22 年 4 月 20 日
4. 試料採取 : 処理直後-処理後 180 日まで（8 回）
各 8 個の土壌試料（直径 5cm、表層 10cm）を採取して混和
5. 分析法

chemx を分析対象とする chemx 分析法、総 chemx (chemx 及び加水分解により代謝物 7 に変換する代謝物) を分析対象とする総 chemx 分析法 (4.3 参照) を用いた。総代謝物の残留濃度は、総 chemx 濃度から chemx 濃度を差し引いて算出した。

表 7.2-1 chemx 80%水和剤を用いたほ場土壌残留試験結果

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

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

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

II. 結果及び考察

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

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

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

畑地ほ場において、chemx は、最大値 0.011 mg/kg-0.014 mg/kg を示したのち、速やかに消失した。SFO モデルを用いて算定した DT₅₀ は、55 日-56 日であった。代謝物の生成量は、最大でも 0.005 mg/kg と微量であり、その後、経時的に減少した。

169

2. 土壌

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

表 7.3.1-1 試験土壌の特性

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

*OM/1.72=OC

[#]土壌と水の懸濁液 (1:2.5) を測定

B. 試験設計

1. 実験条件

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

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

2. 分析手順

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

II. 結果及び考察

A. 物質収支

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

B. 分解生成物

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

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

C. 所見

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

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

表 7.3.1-2 25℃における土壌中 chemx の吸着／脱着平衡定数

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

III. 結論

吸着定数は、試験土壌の有機炭素量との相関は見られず、 $K^{\text{ads}}_{\text{Foc}}$ は 5.3-89 の範囲 (平均 33) であった。

7.3.2 分解生成物 desmethyl chemx (代謝物 1) の土壌吸着及び脱着

試験成績 7.3/02 Xxxx X 2006, Soil adsorption/desorption of ^{14}C -desmethyl chemx (metabolite 1), by the batch equilibrium method.
XX-14410

試験ガイドライン

OECD106 逸脱：なし

試験施設：xxxxx Laboratory **GLP**：準拠

実施時期：2005 年 10 月に試験を実施した。

要約

吸着／脱着試験においては、バッチ平衡法を用いて、2 種類の米国土壌及び 2 種類の英国土壌における 24 時間での xxxxxxxx (代謝物 2) の吸着／脱着特性を pH 5.5-pH 8.1 の範囲で検討した。4 種類の試験土壌において、 ^{14}C -desmethyl chemx の吸着係数 ($K^{\text{ads}}_{\text{F}}$) は、0.326-0.732 の範囲であり、対応する $K^{\text{ads}}_{\text{Foc}}$ は、36.7-116 の範囲であった。脱着係数 ($K^{\text{des}}_{\text{F}}$) は 2.20-5.25 の範囲であり、対応する $K^{\text{des}}_{\text{Foc}}$ は 255-820 の範囲 (平均 486) であった。

処理量に対する土壌への吸着率は、17 % (Wick 砂質壤土) - 32 % (Evesham 埴壤土) の範囲であった。土壌への吸着量に対する脱着率は、23 % (Evesham 埴壤土) - 40 % (Wick 砂質壤土) の範囲であった。 $K^{\text{des}}_{\text{Foc}}$ は、 $K^{\text{ads}}_{\text{Foc}}$ と比較して高かった。試験全体に対する平均物質収支は、 100 ± 3 % であった。

I. 材料及び方法

※ 以下、有効成分の土壌吸着 (7.3.1) の記載例を参考にして記載する。

7.4 加水分解

試験成績 7.4 Xxxx X 2005, The hydrolysis of ^{14}C -chemx.
XX-13700

試験ガイドライン

BBA ガイドライン (第 IV 部、4-3)、1990 年 2 月 逸脱：なし

試験方法は、30 消安第 6278 号の要求を満たしている。

試験施設：xxxxx Laboratory **GLP**：準拠

実施時期：2005 年 4 月-6 月に試験を実施した。

要約

加水分解試験においては、25 °C 及び 40 °C の pH 4、pH 5、pH 7 及び pH 9 の滅菌緩衝液中における暗所での chemx の加水分解について検討した。chemx の設定濃度は、pH 4 においては、0.5 mg ai/L、pH 5、7 及び 9 においては、3 mg ai/L とした。アセトニトリル (0.1 %) を溶解補助剤として用いた。放射性物質の回収率は 95 %-105 % の範囲であった。

主要加水分解物は、xxxxxxx（代謝物 2）及び代謝物 3 であった。xxxxxxx（代謝物 2）は、検出された（親化合物以外の）主要放射性化合物であり、25°C、30 日間のインキュベーション後、総処理放射性物質に対して、pH 4 で 93 %、pH 5 で 34 %、pH 7 で 13 %、pH 9 で 15 %となった。一次反応として算出した chemx の推定半減期は、pH 4 で 7 日、pH 5 で 48 日、pH 7 で 168 日及び pH 9 で 156 日であった。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質

: chemx

chem2 環標識及び chem3 環標識の 1 : 1 混合物

chem2 環標識 : C-3 位を ^{14}C 標識

比放射活性 4.90 GBq/mg (58.5mCi/mmol)

chem3 環標識 : C-5 位を ^{14}C 標識

比放射活性 2.55 GBq/mg (30.5 mCi/mmol)

構造及び標識位置 : chem2 環標識

chem3 環標識

構造は省略

構造は省略

性状 : 白色粉末

ロット番号 : C-1872.1

放射化学的純度 : chem2 環標識 : $\geq 98.9\%$

chem3 環標識 : $\geq 99.4\%$

CAS 番号 : 16335-17-2

被験物質の安定性 : 室温で少なくとも 7 日間安定

2. 緩衝液

pH 4 及び pH 5 には、酢酸及び水酸化ナトリウムを、pH 7 には、リン酸二水素カリウム及び水酸化カリウムを、pH 9 には、ホウ酸及び水酸化ナトリウムを用いて、HPLC グレードの水によって 0.1 M 緩衝液を調製した

B. 試験設計

1. 実験条件

個別実験として、25 °C 暗所条件下の pH 4（酢酸緩衝液）、pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）における chem2 環標識及び chem3 環標識 chemx の加水分解を試験した。また、40 °C において各 pH における chem2 環標識 chemx の加水分解を試験した。試験溶液 (x mL) は、オートクレーブ滅菌して、100 mL のガラスフラスコに入れた。chemx の設定濃度は、pH 4 においては、0.5 mg ai/L、pH 5、pH 7 及び pH 9 においては、3 mg ai/L とした。アセトニトリル (0.1 %) を溶解補助剤として用いた。試料 (x mL) は、0 日、

x 日、xx 日、xxx 日、……、 x_n 日に採取した。試料は、最長 30 日間インキュベートした。総 ^{14}C は、LSC によって測定した。HPLC (x カラム、移動相 2 %アセトニトリル、UV (xx nm) 及び放射能検出器) を用いて、chemx 及び加水分解物の同定及び定量分析を行った。chemx 及び代謝物 1 の検出限界、 $x \mu\text{g ai/L}$ 及び $x \mu\text{g ai/L}$ であった。chemx 及び代謝物 1 の定量限界は、 $xx \mu\text{g ai/L}$ 及び $xx \mu\text{g ai/L}$ であった。

II. 結果及び考察

A. 物質収支

処理放射性物質の回収率は、概ね 95 %-105 %の範囲であった。

B. 所見

chemx の加水分解は、pH 4-pH 9 の全域で認められ、pH が低いほど速やかであった。加水分解速度は、高い温度 (40 °C) ではかなり増加した。pH 4 (25 °C) の試験溶液中においては、総処理放射性物質 (TAR) に対して、0 日の 97 %から 30 日の 5 %まで急速に減少した。同様に pH 4 (40 °C) の試験溶液中においても、0 日の 98 %TAR から 14 日の 0.2 %TAR 未満まで減少した。1 次反応による chemx の加水分解の推定半減期 (25 °C) は、pH 4 で 7 日、pH 5 で 48 日、pH 7 で 168 日及び pH 9 で 156 日であった。

表 7.4-1 緩衝液中における chemx の加水分解半減期

温度	25 °C		40 °C	
pH	半減期(日数)	r^2	半減期(日数)	r^2
4	7.0	1.000	0.83	0.998
5	48	0.997	6.0	0.998
7	168	0.925	16	0.996
9	156	0.790	15	0.998

表 7.4-2 pH 4 緩衝液中における chemx の加水分解物の推移 (%TAR)

化合物	サンプリング時間							
	0	t1	t2	t3	t4	t5	t6	tn
chem2 環標識 ^{14}C -chemx								
Chemx								
desmethyl chemx (代謝物 1)								
xxxxxxx (代謝物 2)								
代謝物 n								
回収率								
chem3 環標識 ^{14}C -chemx								
Chemx								
desmethyl chemx (代謝物 1)								
代謝物 3								
回収率								

表 7.4-3 pH 5 における chemx の加水分解 (%TAR)

※ 以下、表 7.4-2 の記載例を参考にして表を作成する。

chem2 環標識 ^{14}C -chemx 溶液中において、親化合物以外の主要放射性物質として xxxxxxx (代謝物 2) が唯一検出され、25 °C で 30 日間インキュベーション後に、pH 4 で 93 %TAR、pH 5 で 34 %TAR、pH 7 で 13 %TAR、pH 9 で 15 %TAR であった。40 °C のインキュベーション後についても、同様であったが、生成量はより多かった。

chem3 環標識 ^{14}C -chemx 溶液中においても、25 °C で 30 日間インキュベーション後に、同様に 1 つの主要分解生成物として代謝物 3 が認められ、pH 4 で 92 %TAR、pH 5 で 31 %TAR、pH 7 で 12 %TAR、pH 9 で 15 %TAR であった。その他検出された微量成分は、いずれも 1 %TAR 未満であった。

III. 結論

滅菌緩衝液を用いて 25 °C で実施した加水分解試験において、pH 4、pH 5、pH 7 及び pH 9 における chemx の加水分解半減期は、それぞれ 7 日、48 日、168 日及び 156 日であった。chemx の加水分解は、酸性条件下ほど速く、高い水温ほど速かった。xxxxxxx (代謝物 2) 及び代謝物 3 が、主要加水分解物として生成した。

7.5 水中光分解

7.5.1 緩衝液

試験成績 7.5/01 Xxxx X 2006, Aqueous photolysis studies of chemx.
XX-12898

試験ガイドライン

US EPA FIFRA ガイドライン § 161-2 逸脱：なし

試験方法は、30 消安第 6278 号の要求を満たしている。

試験施設：xxxxx Laboratory GLP：準拠

実施時期：2006 年 2 月-4 月に試験を実施した。

要約

水中光分解試験においては、人工光連続照射 144 時間、25 °C、pH 7 滅菌緩衝液並びに初期濃度 12.64 mg/L 及び 17.98 mg/L における chemx の水中光分解について検討した。chemx の光分解半減期は分解が一次反応によると仮定して算出して、日照 12 時間として換算した。pH 7、連続照射における DT_{50} は、chem2 環標識 ^{14}C -chemx で 36 時間 (3.2 日)、chem3 環標識 ^{14}C -chemx で 33 時間 (2.8 日) であった。chem2 環標識の物質収率は、照射区 96.8 %、対照区 98.2 %、chem3 環標識では、照射区で 96.5 %、対照区で 104.7 %であった。

二酸化炭素生成は、chem2 環標識 ^{14}C -chemx では、総処理放射性物質 (TAR) の 6.2 %、chem3 環標識 ^{14}C -chemx では、1.3 %であった。揮発性有機化合物は、両標識体とも 1 %TAR 未満であった。照射中に 6 つ (標識体ごとに 3 つ) の光分解物が 10 %TAR 以上生成し、同定した。また、7

つの未同定光分解物が検出 (chem2 環標識 ^{14}C -chemx で 3 つ、chem3 環標識 ^{14}C -chemx で 4 つ) されたが、いずれの時点においても 10 %TAR 未満 (144 時間において最大 8.7 %TAR) であった。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質

: chemx

chem2 環標識 : C-3 位を ^{14}C 標識

比放射活性 4.90 GBq/mg (58.5mCi/mmol)

chem3 環標識 : C-5 位を ^{14}C 標識

比放射活性 2.55 GBq/mg (30.5 mCi/mmol)

構造及び標識位置 : chem2 環標識

chem3 環標識

構造は省略

構造は省略

性状 : 白色粉末

ロット番号 : C-1872.1

放射化学的純度 : chem2 環標識 : $\geq 98.9\%$

chem3 環標識 : $\geq 99.4\%$

CAS 番号 : 16335-17-2

安定性 : 室温で少なくとも 7 日間安定

2. 緩衝液

リン酸二水素カリウム及び水酸化カリウムを用いて、HPLC グレードの水によって pH 7 の 0.1 M 緩衝液を調製した。

B. 試験設計

1. 実験条件

被験物質として 2 種類の標識体を、個別試験において 12.64 mg/L 及び 17.98 mg/L の濃度で用いた。滅菌水溶液は、0.05 M 緩衝液とし、溶解補助剤をアセトニトリル (<1 %) とした。

試験溶液の一部 (約 60 %) を円筒形光分解セル (両端に波長 290 nm 未満の光をカットするフィルター) に移した。各セル (直径 7.5 cm × 長さ 10.5 cm) は、ガラス製コイルを内蔵しており、コイル内に水を循環させて照射溶液を $25 \pm 1^\circ\text{C}$ に維持した。残りの試験溶液は、遮光対照区として使用し、 25°C に維持した。試料には、キセノンアークランプの人工光を照射 (xx.x W/m^2 , 300 nm-400 nm) した。波長 300 nm-750 nm 間において、オックスフォードにおける正午の太陽光放射スペクトルとキセノンアークランプ放射スペクトルとの比較した結果、よく一致していた。光分解セル及び遮光対照区セルには、 CO_2 及び揮発性化合物のトラップを取付けた。 CO_2 のトラップ溶液として 0.01N 水酸化ナトリウムを、揮発性有機化合物のトラップ溶液としてエチレングリコールを用いた。

試料には、最長 144 時間連続照射して、chemx の光分解半減期は、分解が一次反応によると仮定して算出して、日照 12 時間として換算した。試料 (x mL) は、x 日間隔で採取し、分析まで 4 °C で 2 週間保存した。

2. 分析手順

処理期間中、試料を周期的に採取して、濾過後、LSC による分析を行い、各時点における溶液濃度を測定した。また、HPLC/RAD を用いて単離画分の特徴づけを行った。光分解を受けていない chemx 及び放射性物質の分布が 5 %以上に達した光分解物に対応するピークを定量した。HPLC 分析には X : Y (x %/y %) を移動相として用いた。chemx 及び代謝物 1 の検出限界 (LOD) は、x µg ai/L および x µg ai/L であった。chemx 及び代謝物 1 の定量限界 (LOQ) は、それぞれ x µg ai/L 及び x µg ai/L であった。

II. 結果及び考察

A. 物質収支

総処理放射性物質 (TAR) に対する回収率は、chem2 環標識 ¹⁴C-chemx で 96.8 % (試験溶液) 及び 98.2 % (遮光対照区)、chem3 環標識 ¹⁴C-chemx で 96.5 % (試験溶液) 及び 104.7 % (遮光対照区) であった。

B. 所見

CO₂ の放出は、chem2 環標識で 6.2 %TAR、chem3 環標識で 1.3 %TAR に達し、揮発性有機化合物は、両標識とも 1 %TAR 未満であった。一次反応による chemx の分解半減期を算出した (表 7.5-1)。

表 7.5-1 chemx の光分解半減期

ラベル	1次反応速度定数 (h ⁻¹)	DT ₅₀ (時間)	DT ₅₀ (12時間当量/日)	r ²
chem2環標識 ¹⁴ C-chemx	0.01907	36.3	3.2	0.9969
chem3環標識 ¹⁴ C-chemx	0.02101	33.0	2.8	0.9992

表 7.5-2 同定された chemx 光分解物

光分解物	¹⁴ Cラベル	最大分布(%)	最大分布の時点(時間)	mg/kg
代謝物3	chem3環	28.31	144	4.99
xxxx (代謝物9)	chem3環	20.95	144	3.69
N-hydroxy (代謝物12)	chem3環	14.98	48	2.69
zzzz (代謝物11)	chem3環	5.09	96	0.91
xxx (代謝物7)	chem3環	8.96	144	1.58
xxxyx (代謝物10)	chem2環	15.62	144	1.74
xxxx (代謝物5)	chem2環	14.59	96	1.69
代謝物8	chem2環	28.34	96	3.28

照射中に 6 つ（標識体ごとに 3 つ）の光分解物が 10 %TAR 以上生成し、同定した。また、7 つの未同定光分解物が検出（chem2 環標識 ^{14}C -chemx で 3 つ、chem3 環標識 ^{14}C -chemx で 4 つ）されたが、いずれの時点においても 10 %TAR 未満（144 時間において最大 8.74 %TAR）であった。

水中光分解における、推定分解経路を図 7.5-1 に示す。

図 7.5-1 chemx の推定水中光分解経路

※ 本通知においては、経路を省略した。

表 7.5-3 各試料採取時間における chemx の光分解物の推移 (%TAR)

化合物	試料採取時間							
	0	t1	t2	t3	t4	t5	t6	144
chem2 環標識 ^{14}C -chemx								
Chemx								
xxxxyx（代謝物 10）								
xyxx（代謝物 5）								
代謝物 8								
未同定代謝物								
二酸化炭素								
揮発性有機化合物								
回収率								
Chem3 環標識 ^{14}C -chemx								
Chemx								
代謝物 3								
xxxx（代謝物 9）								
N-ヒドロキシ（代謝物 12）								
xx（代謝物 7）								
未同定代謝物								
二酸化炭素								
揮発性有機化合物								
回収率								

III. 結論

夏期の正午の太陽光に相当する人工光を照射することによって、chemx はかなりの量が光分解され、DT₅₀ は約 3 日（12 時間日照当量）となった。光分解経路は、複雑で 13 種類に及ぶ光分解生成物が検出され、そのうちの 6 種類は 10 %TAR 以上であった（表 7.5-2）。これらの光分解生成物についての速度論的検討では、さらに分解してその半減期の範囲は 22 時間-346 時間になる可能

性が示された。本試験によって、太陽光暴露条件下の水系において、chemx は、急速に主として光に対して不安定な代謝物に分解することが示された。

7.5.2 緩衝液における水中光分解半減期の東京春換算値

試験成績 7.5/02 「Xxxx X 2006, Aqueous photolysis studies of chemx.」における水中光分解半減期の東京春換算値について

算出方法及び結果

緩衝液における水中光分解試験（7.5/01）において算出された水中光分解半減期（DT₅₀）について、以下の算出方法により東京春換算値を算出した。

※ 算出例及び算出結果を記載する。

7.5.3 自然水

※ 緩衝液の水中光分解（7.5.1）の記載例を参考にして記載する。

7.6 環境中予測濃度算定

7.6.1 水質汚濁性

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

※ 試験成績を提出する場合は、土壌残留（7.2）の記載例を参考にして記載する。

7.6.2 実水田田面水中濃度測定

※ 水質汚濁性（7.6.1）の記載例を参考にして記載する。

7.6.3 模擬ほ場地表流出

※ 水質汚濁性（7.6.1）の記載例を参考にして記載する。

7.6.4 ドリフト

※ 水質汚濁性（7.6.1）の記載例を参考にして記載する。

7.6.5 河川における農薬濃度のモニタリング

chemix を含有する製剤は、現に登録を受けていない農薬のため、本試験は適用対象外である。

※ 現に登録を受けている農薬について、試験成績を提出する場合は、水質汚濁性（7.6.1）の記載例を参考にして記載する。

7.6.6 水域環境中予測濃度

申請している chemx を含有する製剤、80 %水和剤について水域 PEC_{tier1} を算定した。申請している使用方法においては、畑地にのみ使用するため、畑地使用について、表 7.6.6-1 に示すパラメーターを用いて水域 PEC_{tier1} を算定した結果、 $7.9 \times 10^{-5} \mu\text{g/L}$ となった。

表 7.6.6-1 80 %水和剤の水域 PEC_{tier1} 算出に関する使用方法及びパラメーター

剤型	80 %水和剤
適用作物	小麦
農薬使用量	2.5 g/10 a
地上防除／航空防除	地上防除
施用方法	散布
単回の有効成分投下量	20 g/ha
河川ドリフト率	0.1 %
施用方法による農薬流出補正係数	1

※ 申請している製剤のうち水産PECが最大となるものを記載する。

7.6.7 水質汚濁予測濃度

申請している chemx を含有する製剤、80%水和剤について水濁 PEC_{tier1} を算定した。申請している使用方法においては、畑地にのみ使用するため、畑地使用について、表 7.6.7-1 に示すパラメーターを用いて水濁 PEC_{tier1} を算定した結果、 $4.4 \times 10^{-4} \mu\text{g/L}$ となった。

表 7.6.7-1 chemx の水濁 PEC_{tier1} 算出に関する使用方法及びパラメーター

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

7.7 環境動態の総合考察

7.7.1 評価対象化合物の提案

7.7.1.1 土壌中

好氣的土壌動態試験における主要代謝物は、desmethyl chemx（代謝物 1）（29 %TAR）であった。土壌残留試験において、代謝物の生成量は、最大でも 0.005 mg/kg と微量であり、その後、経時

的に減少した。

このため、土壌中における評価対象化合物は、chemx を提案する。

7.7.1.2 水中

公共用水域における chemx の予測濃度は、chemx の分解を考慮しない第 1 段階で算定したことから、水中における評価対象化合物は検討しなかった。

7.7.2 総合考察

好氣的土壌動態試験における主要代謝物は、desmethyl chemx (代謝物 1) (29 %TAR) であった。また、その他の代謝物として、chemx の xxx 結合が開裂による xxxxxxxx (代謝物 2) (9.0 %TAR) 及び xxxx (代謝物 10) (5.0 %TAR) 並びに代謝物 3 (3.4 %TAR) が同定された。

土壌残留試験において、chemx は最大値 0.011 mg/kg -0.014 mg/kg を示した、速やかに消失した。代謝物の生成量は、最大でも 0.005 mg/kg と微量であり、その後、経時的に減少した。このため、土壌中における評価対象化合物は、chemx とした。畑地ほ場における chemx の推定半減期 (DT₅₀) は、55 日-56 日であった。

pH 4、pH 5、pH 7 及び pH 9 における chemx の加水分解半減期 (DT₅₀) は、それぞれ 7 日、48 日、168 日及び 156 日であった。xxxxxxx (代謝物 2) 及び代謝物 3 が、主要加水分解物として生成した。

緩衝液 (pH 7) 及び自然水 (pH x.x) における chemx の光分解半減期 (DT₅₀) は、自然太陽光下 (東京春) において、xx 日及び xx 日であった。主要分解物として、緩衝液においては 6 種類 (代謝物 3、・・・)、自然水においては、x 種類 (代謝物 n、・・・) が認められた。

公共用水域における chemx の予測濃度として、申請している使用方法に基づき、水域 PEC_{tier1} 及び水濁 PEC_{tier1} を算出した結果、 $7.9 \times 10^{-5} \mu\text{g/L}$ 及び $4.4 \times 10^{-4} \mu\text{g/L}$ となり、想定される登録基準値 (生活環境動植物 xx $\mu\text{g/L}$ 及び水質汚濁 0.63 mg/L) と比較して十分小さく、申請した使用方法に従えば、環境への影響はないと考えられる。

別添 10 環境毒性の概要及び考察の記載例

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

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

8. 環境毒性

8.1 陸域の生活環境動植物への影響

8.1.1 鳥類急性経口毒性

試験成績 8.1.1 Xxxx X 2008, chemx technical - the acute oral toxicity of chemx with the northern bobwhite.
XXX-11111

試験ガイドライン

US EPA OPPTS 850.2100 逸脱：なし

試験施設：xxxxx Laboratory GLP：準拠

要約

急性経口投与毒性試験では、絶食させたコリンウズラ 1 群各 2 羽に対して、コーン油に懸濁した chemx を 0、292、486、810、1,350 及び 2,250 mg-ai/kg-b.w. の用量（投与液量 6 mL/kg-b.w.）で単回強制経口投与後、14 日間観察した。

その結果、コリンウズラに対する chemx の LD₅₀ は、720 mg-ai/kg-b.w. であった。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質 : chemx
 性状 : 白色粉末
 ロット番号 : NPD-9209-4523-T
 純度 : 98.9 %
 CAS 番号 : 16335-17-2
 安定性 : 未測定
2. 溶媒 : コーン油
3. 供試生物 : コリンウズラ

種	: <i>Colinus virginianus</i>
投与時齢	: 約 34 週
投与時体重	: 170 g-250 g-b.w. (平均 205 g-b.w.)
入手先	: xxx Laboratory
馴化期間	: 約 17 週
飼料	: 基礎飼料、自由摂取
給水	: 水道水、自由摂取
飼育ケージ	: 側面に通電した金網製 (80×50 cm×25 cm) のおり
環境条件	
温度	: 24 °C -26 °C
湿度	: 相対湿度 15 %-35 %
照明	: 8 時間／日

※ 投与時体重の算術平均値について、試験成績に値が記載されていない場合は、申請者計算値を記載し、その値が申請者計算値である旨を記載する。

B. 試験設計及び試験方法:

1. 試験期間: 2008 年 2 月 15 日-2 月 29 日

2. 試験方法

絶食させたコリンウズラ 1 群各 2 羽に対して、コーン油に懸濁した chemx を 0、29、486、810、1,350 及び 2,250 mg-ai/kg-b.w.の用量 (投与液量 6 mL/kg-b.w.) で単回強制経口投与した。飼育ケージには、2 羽ずつ収容した。

3. 観察

投与後 14 日間、毒性症状、体重変化及び生死について観察した。死亡及び毒性症状が認められなかったため、剖検は実施しなかった。飼料効率について、0 日-3 日、4 日-7 日及び 8 日-14 日に測定した。

II. 結果及び考察

投与に関連する死亡及び毒性症状は認められなかった。各投与群の体重変化は、対照群との違いはなかった。投与に関連する飼料効率への影響は認められなかった。

III. 結論

コリンウズラに対する chemx の LD₅₀ は、720 mg-ai/kg-b.w.であった。

8.1.2 種子残留濃度 (水稻を除く)

試験結果を鳥類予測暴露量算定に使用しないため、試験は実施しなかった。

8.1.3 種子残留濃度（水稻）

試験結果を鳥類予測暴露量算定に使用しないため、試験は実施しなかった。

8.1.4 鳥類予測暴露量

申請している chemx を含有する製剤について鳥類予測暴露量を算定した。申請している使用方法において、表 8.1.4 に示すパラメーターを用いて鳥類予測暴露量を算定した結果、xx mg-ai/day・kg-b.w.（xx 単一食シナリオ、x 次評価）となった。

表 8.1.4 : chemx の鳥類予測暴露量算定に関する使用方法及びパラメーター

一次評価			
暴露シナリオ	水稻単一食	果実単一食	...
剤型	10%水和剤	10%水和剤	...
適用作物	水稻	りんご	...
摂餌量又は飲水量(g-diet/day 又は mL-diet/day)	4.4	15	...
暴露された餌等の割合	10%	5%	...
単位散布量(kg-ai/ha 又は kg-ai/kg-種子)	x	x	...
RUD((mg-ai/kg-diet)/(kg-ai/ha) 又は(mg-ai/kg-diet)/(mg-ai/kg-種子))	7.33	1.63	...
複数回散布係数	x	x	...
残留農薬濃度(mg-ai/kg-diet 又は mg-ai/L-diet)	x	x	...
予測暴露量(mg-ai/day・kg-b.w.)	xx	xx	...

※ 申請している使用方法のうち暴露シナリオごとに予測暴露量が最大となるものを記載する。

8.1.5 陸域の生活環境動植物への影響に関する要約

生物種	1 群当りの 供試数	供試鳥の投与時 体重（平均）	投与方法	投与量	結果	観察された 影響等
コリン ウズラ	2	170-250 g-b.w. (205 g-b.w.)	強制経口	0、292、486、810、 1,350、2,250 mg ai/kg-b.w.	LD ₅₀ : 720 mg-ai/kg-b.w.	なし

※ 投与時体重の算術平均値について、試験成績に値が記載されていない場合は、申請者計算値を記載し、その値が申請者計算値である旨を記載する。

8.1.6 陸域の生活環境動植物における考察

陸域の生活環境動植物への影響試験においては、鳥類について、コリンウズラに対する強制経口 LD₅₀ は 720 mg-ai/kg-b.w.であり、供試鳥から仮想指標種への体重補正及び不確実係数を考慮した LD_{50Adj.}は xx mg-ai/kg-b.w.であった。また、鳥類予測暴露量の算定結果は xx mg-ai/day・kg-b.w.であったことから、申請している使用方法においては、chemx の鳥類への影響はないと考えられる。

8.2 水域の生活環境動植物への影響

8.2.1 魚類

8.2.1.1 魚類急性毒性

試験成績 8.2.1.1 XXXX X 2006, chemx 農薬原体のコイを用いた急性毒性試験
XXX-0011

試験ガイドライン

OECD 203 逸脱：なし

試験施設：〇〇（株）〇〇研究所 GLP：準拠

要約

コイを用いた急性毒性試験では、設定濃度 100 mg/L の限度試験を実施した。試験期間中の平均実測濃度は、xx mg/L であった。供試生物に死亡及び異常は観察されず、平均実測濃度に基づく 96 時間 LC₅₀ は、>xx mg/L であった。

I. 材料及び方法

A. 材料

- | | |
|---------|--|
| 1. 被験物質 | : chemx |
| 性状 | : 白色粉末 |
| ロット番号 | : NPD-9209-4523-T |
| 純度 | : 98.9 % |
| CAS 番号 | : 16335-17-2 |
| 安定性 | : 試験系において安定であった |
| 2. 対照区 | : 蒸留水 |
| 助剤対照区 | : 助剤は、使用しなかった |
| 3. 供試生物 | : コイ |
| 種 | : <i>Cyprinus carpio</i> |
| 全長 | : 4.5 cm (4.2 cm-5.8 cm) |
| 体重 | : 1.10 g (0.85 g-1.20 g) |
| 入手先 | : ○○研究所 |
| 馴化期間 | : 17 日間 |
| 試験容器 | : ガラス製水層 (L30 cm×W30 cm×H30 cm)、試験溶液 20 L (水深 22.5 cm) |
| 環境条件 | |
| 収容密度 | : 10 尾／試験容器 |
| 水温 | : 21.9 °C -22.1 °C |
| 照明 | : 明 16 時間／暗 8 時間 (xxx-yyy lx) |

給餌 : 試験前 24 時間から給餌を止めた
溶存酸素濃度 : 6.6 mg/L -8.2 mg/L (飽和濃度の 77 %-96 %) (曝気なし)
pH : 7.7-7.8

B. 試験設計及び試験方法:

1. 試験期間 : 2006 年 2 月 15 日-2 月 19 日

2. 暴露

止水式の暴露条件において、1 群当り 10 尾に対して、蒸留水 (対照区) 及び設定濃度 100 mg/L の chemx (試験区) に 96 時間暴露した。

3. 観察及び測定

生死及び一般状態は、試験開始時及び 24 時間ごとに観察した。被験物質濃度は、試験開始時、48 時間後及び試験終了時に測定した。水温、溶存酸素濃度及び pH は、試験開始時及び 24 時間ごとに測定した。

II. 結果及び考察

試験期間中の平均実測濃度は、xx mg/L であり、設定濃度の xx %であった。供試生物に死亡及び異常は観察されなかった。硫酸銅 (II) を用いた試験における 96 時間 LC₅₀ は、xx mg/L (実施時期 : 2005 年 12 月、背景データ : xx ± x mg/L (n=xx)) であった。

III. 結論

コイに対する chemx の平均実測濃度に基づく 96 時間 LC₅₀ は、>xx mg/L であった。

8.2.1.2 生物濃縮性

試験成績 8.2.1.2 Xxxx X 2006, chemx 農薬原体の生物濃縮性試験
XXX-0020

試験ガイドライン

OECD305 逸脱 : なし

試験施設 : ○○ (株) ○○研究所 GLP : 準拠

要約

コイを用いた生物濃縮性試験では、設定濃度 10µg/L 及び 100 µg/L として、流水式により試験を実施した。試験期間中の平均実測濃度は、9.7µg/L 及び 94.5 µg/L であった。低用量群の魚体中濃度は、定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であった。高用量群では、暴露 3 日までに定常状態に達し、定常状態における平均濃度は、0.08 mg/kg であった。魚体中からの排泄は、速やかであり、1 日以内に 0.01 mg/kg 未満となった。定常状態における生物濃縮係数 (BCFss) は、0.8 であった。

I. 材料及び方法

A. 材料

※ 魚類急性毒性 (8.2.1.1) の記載例を参考にして記載する。標識化合物を使用する場合は、別添 9 (環境動態の概要及び考察の記載例) も参考として記載する。

B. 試験設計及び試験方法:

1. 試験期間: 2006 年 2 月 9 日-2 月 19 日

2. 暴露

流水式の暴露条件において、1 群当り 50 尾に対して、蒸留水 (対照区)、10 µg/L 及び 100 µg/L の chemx (試験区) に 7 日間暴露した。高用量群では、暴露後 3 日間の排泄期間を設定した。

3. 観察及び測定

生死及び一般状態は、毎日観察した。魚体中の被験物質濃度は、暴露開始後 1 日、2 日、3 日、5 日及び 7 日、排泄 1 日及び 3 日に測定した。測定には、1 回 4 尾を用いた。水中濃度の測定は、暴露前 1 日、暴露開始後 0 日、1 日、2 日、3 日、5 日及び 7 日、排泄期間開始後 1 日及び 3 日に測定した。水温、溶存酸素濃度及び pH は、暴露開始時及び暴露終了時に測定した。

II. 結果及び考察

A. 観察

いずれの暴露群においても、試験期間中に死亡及び異常は求められなかった。

B. 暴露期間

低用量群及び高用量群の試験期間中の水中平均実測濃度は、9.7 µg/L 及び 94.5 µg/L であった。低用量群の魚体中濃度は、定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であった。高用量群では、暴露 3 日までに定常状態に達し、定常状態 (3 日-7 日) における平均濃度は、0.08 mg/kg であった。定常状態における生物濃縮係数 (BCFss) は、低用量群において 1 未満、高用量群において 0.8 であった。

C. 排泄期間

魚体中からの排泄は、速やかであり、1 日以内に 0.01 mg/kg 未満となった。

III. 結論

chemx の定常状態における生物濃縮係数 (BCFss) は、0.8 であった。

8.2.2 甲殻類等

8.2.2.1 ミジンコ類急性遊泳阻害

試験成績 8.2.2.1 Xxxx X 2006, chemx 農薬原体のミジンコ類急性遊泳阻害試験
XXX-0021

試験ガイドライン

OECD 202 逸脱：なし

試験施設：〇〇（株）〇〇研究所 GLP：準拠

要約

オオミジンコを用いた急性遊泳阻害試験では、設定濃度 0、5.0、10、20、40 及び 80 mg/L により暴露を実施した。試験期間中の平均実測濃度は、4.0、8.2、16、32 及び xx mg/L であった。オオミジンコの平均実測濃度に基づく 48 時間 EC₅₀ は、xx mg/L (95 %信頼限界 xx mg/L -xx mg/L) であった。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質 : chemx
性状 : 白色粉末
ロット番号 : NPD-9209-4523-T
純度 : 98.9 %
CAS 番号 : 16335-17-2
安定性 : 試験系において安定であった
2. 対照区 : 蒸留水 (Elendt M4 飼育水)
助剤対照区 : 助剤は、使用しなかった
3. 供試生物 : オオミジンコ
種 : *Daphnia magna*
暴露時齢 : 24 時間未満
入手先 : 試験施設による継代飼育
試験容器 : 100 mL ガラス製ビーカー、試験溶液 50 mL (水深 4.0 cm)
環境条件
収容密度 : 5 頭／試験容器 4 反復
水温 : 20.0 °C -20.5 °C
照明 : 明 16 時間／暗 8 時間 (xxx-yyy lx)
給餌 : 試験中の給餌なし
溶存酸素濃度 : 8.2 mg/L -8.5 mg/L (曝気なし)
pH : 7.5-7.6

B. 試験設計及び試験方法:

1. 試験期間：2006 年 3 月 28 日-3 月 30 日**2. 暴露**

半止水式暴露条件（24 時間後に試験溶液を交換）において、1 群当り 20 頭（各 5 頭 4 反復）に対して、設定濃度 0、5.0、10、20、40 及び xx mg/L の chemx に 48 時間暴露した。

3. 観察及び測定

24 時間ごとに遊泳阻害及び一般状態を観察した。被験物質濃度は、試験開始時、試験溶液交換前後及び試験終了時に測定した。水温、溶存酸素濃度及び pH も同様に測定した。

4. 統計処理

対照区と試験区との比較には、Fisher 検定を用いた。EC₅₀ は、プロビット法を用いた解析により求めた。

II. 結果及び考察

試験期間中の平均実測濃度は、4.0、8.2、16、32 及び xx mg/L であり、設定濃度の 80 %-xx %であった。観察された遊泳阻害の結果を表 8.2.2.1-1 に示した。遊泳阻害以外の異常な症状及び行動は、認められなかった。重クロム酸カリウムを用いた試験における 48 時間 EC₅₀ は、xx mg/L（実施時期：2006 年 2 月、背景データ：xx±x mg/L（n=xx））であった。

表 8.2.2.1-1 chemx 暴露において観察された遊泳阻害

Chemx 平均実測濃度 (mg/L)	遊泳阻害頭数／試験頭数							
	24 時間				48 時間			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
0.0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
4.0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
8.2	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
16 ^a	2/5	1/5	2/5	1/5	3/5	2/5	3/5	3/5
32 ^a	3/5	3/5	3/5	4/5	5/5	4/5	3/5	4/5
xx ^a	5/5	4/5	3/5	5/5	5/5	5/5	4/5	5/5

I-IV：4 反復で実施した各試験容器、^a：対照区（0.0 mg/L）と有意差あり（ $p \leq 0.05$ ）

III. 結論

オオミジンコの平均実測濃度に基づく 48 時間 EC₅₀ は、xx mg/L (95 %信頼限界 xx mg/L-xx mg/L) であった。

8.2.3 藻類等**8.2.3.1 藻類・シアノバクテリア生長阻害**

試験成績 8.2.3.1 Xxxx X 2006, chemx 農薬原体の藻類生長阻害試験
XXX-0031

試験ガイドライン

OECD 201 逸脱：なし

試験施設：〇〇（株）〇〇研究所 GLP：準拠

要約

藻類・シアノバクテリア生長阻害試験では、淡水緑藻（*Raphidocelis subcapitata*）を用いて、設定濃度 0、2.5、5.0、10、20、40 及び 80 µg/L により 72 時間暴露した。試験期間中の平均実測濃度は、1.6、3.3、6.8、12、25 及び xx µg/L であった。平均実測濃度に基づき算出した速度法による半数生長阻害濃度（ErC₅₀ (0-72 h)）及び無影響濃度（NOECr）は、それぞれ xx µg/L（95 %信頼限界 xx µg/L -xx µg/L）及び 6.8 µg/L であった。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質 : chemx
性状 : 白色粉末
ロット番号 : NPD-9209-4523-T
純度 : 98.9 %
CAS 番号 : 16335-17-2
安定性 : 試験系において安定ではなかった
2. 対照区 : 淡水緑藻培地（OECD 培地）
助剤対照区 : 助剤は、使用しなかった
3. 供試生物 : 淡水緑藻
種 : *Raphidocelis subcapitata*（ATCC 22662 株）
初期濃度 : 1×10^4 cells/mL
入手先 : 試験施設による継代培養
試験容器 : 250 mL 三角フラスコ、試験溶液 100 mL、シリコン栓
環境条件
温度 : 22.5 °C -23.5 °C

照明 : 連続照射（xxx lx -xxx lx）
pH : 7.5-7.9
培養方法 : 振とう培養（100 rpm）

B. 試験設計及び試験方法:

1. 試験期間：2006 年 7 月 2 日-7 月 10 日

2. 暴露

1 濃度区 3 反復（対照区 6 反復）で、設定濃度 0、2.5、5.0、10、20、40 及び 80 µg/L の chemx に 72 時間振とう培養した。

3. 観察及び測定

細胞濃度は、24 時間ごとに血球計数盤及び顕微鏡を用いて測定した。細胞形状は顕微鏡を用いて観察した。被験物質濃度は、試験開始時及び終了時に測定した。照度、温度及び pH は、毎日測定した。

4. 統計処理

対照区と試験区との比較には、Dunnett 検定を用いた。EC₅₀ は、プロビット法を用いた解析により求めた。

II. 結果及び考察

試験期間中の平均実測濃度は、1.6、3.3、6.8、12、25 及び xx µg/L であり、設定濃度の 60 %-xx % であった。対照区の 72 時間後の細胞濃度は、試験開始時の 24 倍、各繰返しごとの各日の生長速度の変動係数は、12.5 %、各繰返しごとの 0 時間から 72 時間の平均生長速度の変動係数は、3.0 % であった。72 時間暴露による生長阻害率を表 8.2.3.1-1 に示した。細胞の形態学的な異常は認められなかった。

重クロム酸カリウムを用いた試験における 48 時間 EC₅₀ は、xx mg/L（実施時期：2006 年 6 月、背景データ：xx±x mg/L（n=xx））であった。

表 8.2.3.1-1 72 時間暴露による生長阻害率（対照区に対する %）

Chemx 平均実測濃度 (µg/L)	細胞濃度	生長速度
0	—	—
1.6	8	3
3.3	5	2
6.8	10	3
12	40 ^a	10 ^a
25	xx ^a	xx ^a
xx	xx ^a	xx ^a

^a：対照区（0.0 mg/L）と有意差あり（ $p \leq 0.05$ ）

III. 結論

淡水緑藻（*Raphidocelis subcapitata*）に対する chemx の平均実測濃度に基づき算出した速度法による半数生長阻害濃度及び無影響濃度は、以下の通りであった。

ErC₅₀ (0-72h) = xx µg/L（95 %信頼限界 xx µg/L-xx µg/L）

NOECr = 6.8 µg/L

8.2.4 水域の生活環境動植物への影響に関する要約

試験名	生物種	暴露方法	水温 (°C)	暴露時間 (hr)	結果
魚類急性毒性	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	止水	21.9-22.1	96	LC ₅₀ : >xx mg ai/L
ミジンコ類 急性遊泳阻害	オオミジンコ <i>Daphnia magna</i>	半止水	20.0-20.5	48	EC ₅₀ : xx mg ai/L
藻類・シアノ バクテリア生 長阻害	淡水緑藻 <i>Raphidocelis subcapitata</i>	振とう 培養	22.5-23.5	72	ErC ₅₀ (0-72h) : xx µg ai/L

8.2.5 水域の生活環境動植物における考察

水域の生活環境動植物への影響試験においては、魚類、甲殻类等及び藻類等の各生物種の LC₅₀、EC₅₀ は、以下のとおりであった。

魚類 (コイ急性毒性)	96h LC ₅₀	>xx,000 µg/L
甲殻类等 (オオミジンコ急性遊泳阻害)	48h LC ₅₀	xx,000 µg/L
藻类等 (<i>Raphidocelis subcapitata</i> 生長阻害)	72h ErC ₅₀	xx µg/L

これらに不確実係数を考慮した急性影響濃度は、以下のとおりであった。

魚類急性影響濃度	AECf = LC ₅₀ /10	>x,x00 µg/L
甲殻类等急性影響濃度	AECd = EC ₅₀ /10	x,x00 µg/L
藻类等急性影響濃度	AECa = ErC ₅₀ /10	xx µg/L

申請している使用方法に基づき算定した水域環境中予測濃度 (x 日間非水田 PECtier1) は、7.9 × 10⁻⁵ µg/L であり、chemx の水域の生活環境動植物への影響はないと考えられる。

8.3 節足動物への影響**8.3.1 ミツバチ****8.3.1.1 成虫単回接触毒性**

試験成績 8.3.1.1 Xxxx X 2005, chemx 農薬原体のミツバチ接触毒性試験
XXX-0051

試験ガイドライン

OECD 214 逸脱：なし

試験施設：〇〇 (株) 〇〇研究所 GLP：準拠

要約

ミツバチ接触毒性試験では、設定濃度 100 µg/頭の限度試験を実施した。供試生物に死亡及び異常は観察されず、LD₅₀ は、>100 µg/頭であった。

I. 材料及び方法

A. 材料

1. 被験物質 : chemx

性状 : 白色粉末

ロット番号 : NPD-9209-4523-T

純度 : 98.9 %

CAS 番号 : 16335-17-2

安定性 : 未測定

2. 対照区

溶媒対照 : 蒸留水

陽性対照 : ジメトエート水溶液

3. 供試生物 : セイヨウミツバチ

種 : *Apis mellifera*

入手先 : ○○

投与時齢 : 成虫 (働き蜂)

飼料 : 50 % ショ糖液

試験容器 : ステンレス製ケージ (L10 cm×W8.5 cm×H5.5 cm)

環境条件

温度 : 23.0 °C-25.0 °C

湿度 : 相対湿度 38 %-70 %

照明 : 暗所

B. 試験設計及び試験方法:

1. 試験期間 : 2005 年 2 月 14 日-2 月 16 日

2. 暴露

1 試験区 10 頭 3 反復 (1 用量 30 頭) として、蒸留水 (溶媒対照)、限界用量 (100 µg/頭) の chemx (試験区) 及び 3 用量のジメトエート (陽性対照) を処理した。

3. 観察及び測定

生死及び一般状態は、処理後 4 時間、24 時間及び 48 時間に観察した。

II. 結果及び考察

供試生物に死亡及び異常は観察されなかった。陽性対照のジメトエート処理の結果は、妥当な範囲であった。

III. 結論

ミツバチに対する chemx の 48 時間 LD₅₀ は、>100 µg/頭であった。

8.3.1.2 成虫単回経口毒性

※ ミツバチ成虫単回接触毒性 (8.3.1.1) の記載例を参考にして作成する。

8.3.1.3 成虫反復経口毒性

※ ミツバチ成虫単回接触毒性 (8.3.1.1) の記載例を参考にして作成する。

8.3.1.4 幼虫経口毒性

※ ミツバチ成虫単回接触毒性 (8.3.1.1) の記載例を参考にして作成する。

8.3.1.5 蜂群への影響 *製剤で実施

※ ミツバチ成虫単回接触毒性 (8.3.1.1) の記載例を参考にして作成する。

8.3.1.6 花粉・花蜜残留 *製剤で実施

※ 作物残留 (6.4) の記載例を参考にして作成する。

8.3.2 ミツバチへの影響に関する要約

試験名	生物種	供試虫数	供試薬剤	投与量	結果
成虫 単回接触毒性	セイヨウミツバチ (成虫) <i>Apis mellifera</i>	1 区 10 頭 3 反復	農薬原体 (98.9 %)	100 µg/頭	LD ₅₀ (48h) : >100 µg/頭
成虫 単回経口毒性	セイヨウミツバチ (成虫) <i>Apis mellifera</i>	1 区 10 頭 3 反復	農薬原体 (98.9 %)	100 µg/頭	LD ₅₀ (48h) : >100 µg/頭
成虫 反復経口毒性	セイヨウミツバチ (成虫) <i>Apis mellifera</i>	1 区 10 頭 5 反復	農薬原体 (98.9 %)	100 µg/頭	LDD ₅₀ (10d) : >100 µg/頭
幼虫 経口毒性	セイヨウミツバチ (幼虫) <i>Apis mellifera</i>	1 区 12 頭 3 反復	農薬原体 (98.9 %)	100 µg/頭	LD ₅₀ (72h) : >100 µg/頭

別添 11 非公表情報の概要及び考察の記載例

I. 製剤の非公表情報の記載例

〇〇顆粒水和剤の非公表情報一覧

項目番号	項目名	非公表とする理由
1.4	組成（詳細情報）	
1.5	製造方法（詳細情報）	
6.1	急性経口毒性	補助成分名及びその含有量が記載されているため。
6.2	急性経皮毒性	補助成分名及びその含有量が記載されているため。
6.3	急性吸入毒性	補助成分名及びその含有量が記載されているため。
6.4	皮膚刺激性	補助成分名及びその含有量が記載されているため。
6.5	眼刺激性	補助成分名及びその含有量が記載されているため。
6.6	皮膚感作性	補助成分名及びその含有量が記載されているため。
6.8	経皮吸収	補助成分名及びその含有量が記載されているため。
6.9	圃場における農薬使用者暴露	補助成分名及びその含有量が記載されているため。

1. 基本情報

1.4 組成

区分	種類	名称	含有濃度(%)*
有効成分	農薬原体	chemx	
補助成分 (その他の成分)			
合計			100.0

*：仕込み時と最終製品における含有濃度（％）に相違がある場合、含有濃度（％）は、仕込み時と最終製品の欄を設けて、それぞれ記載する。

1.5 製造方法

※ 製造工程をフローシート様式により、混合、粉碎、造粒、乾燥等の各処理について農薬原体及び各補助成分の投入ポイントが分かるように記載する。

6. 毒性

6.1 急性経口毒性

※試験に用いた被験物質の組成を記載すること。

被験物質として使用された製剤の組成は以下のとおりである。

試験名（報告年）、試験施設名：

被験物質名：〇〇 Lot.

区分	種類	名称	含有濃度(%)
有効成分	農薬原体	chemx	
補助成分 (その他の成分)			
合計			100.0

※ GHS 加算式による分類結果の資料を提出する場合について、別添7 ではchemx の急性経口毒性試験の結果は>2000mg/kg 体重であるが、>300、≤2000mg/kg 体重と仮定した場合の記載例を以下に示す。

〇〇顆粒水和剤の各成分の急性経口毒性データをもとに GHS の加算式により分類した結果を表 6.1 に示す。

表 6.1 〇〇顆粒水和剤の各成分データによる加算式による急性経口毒性 GHS 区分

成分名	含有濃度(%)	急性経口毒性	区分 (ATE変換値)	〇〇顆粒水和剤のGHS区分
有効成分 chemx	80.0	LD50 >300、≤2000mg/kg 体重 GLP	区分4 (500)	GHS 3.1.3.6の加算式を適用する： $ATE_{mix} = \frac{100}{\sum_n \frac{C_i}{ATE_i}}$ $= 100 \div (80.0/500 + 15.0/2500)$ $= 602$ 〇〇顆粒水和剤は区分4 (>300、≤2000mg/kgbw)と判定する。
補助成分1 xxxx	15.0	LD 50 >2000 mg/kg体重 投与後1日間、変色 便、粘液便及び軟便 を観察 GLP	区分外 (2500)	
補助成分2 xxxx	3.5	LD 50 >2000 mg/kg体重 毒性徴候なし 非GLP	区分外 (∞：計算に 入れない)	
補助成分3 xxxx	0.6	データなし*	-	
補助成分4 xxxx	0.9	データなし*	-	
合計	100			

〇〇顆粒水和剤の各成分のうち、補助成分 3 及び補助成分 4 は急性経口毒性データがなかったが、含有濃度がいずれも 1.0%未満であるため、農薬の急性経口毒性を評価するうえで特に問題ないと判断した。補助成分 3 及び補助成分 4 を除くその他の成分の毒性データをもとに加算式を適用して推定した半数致死量 (LD₅₀) は、602 mgkg/体重であった。区分 4 の判定基準>300、≤2000 mg/kg 体重を満たすことから、〇〇顆粒水和剤の急性経口毒性 GHS 区分は「区分 4 飲み込むと有害」に分類されると判断した。

6.2 急性経皮毒性

※ 試験に用いた被験物質の組成を記載すること。6.1 急性経口毒性を参照。

※ GHS 加算式による分類結果の資料を提出する場合は、6.1 急性経口毒性を参考として記載する。

6.3 急性吸入毒性

※ 試験に用いた被験物質の組成を記載すること。6.1 急性経口毒性を参照。

※ GHS 加算式による分類結果の資料を提出する場合は、6.1 急性経口毒性を参考として記載する。

6.4 皮膚刺激性

※ 試験に用いた被験物質の組成を記載すること。6.1 急性経口毒性を参照。

※ GHS 加算方式による分類結果の資料を提出する場合について、別添7 ではchemx の皮膚刺激性試験の記載例がないが、試験が実施されていると仮定した場合の記載例を以下に示す。

〇〇顆粒水和剤の各成分の皮膚刺激性データをもとに GHS の加算方式により分類した結果を表 6.4 に示す。

表 6.4 〇〇顆粒水和剤の各成分データによる加算方式による皮膚刺激性 GHS 区分

成分名	含有濃度 (%)	皮膚刺激性	区分	〇〇顆粒水和剤のGHS区分
有効成分 chemx	80.0	試験動物3匹のパッチ除去後24、48及び72時間における平均スコア：紅斑/痂皮 (0,x,0)、浮腫 (0,0,x) GLP	区分外	GHS 3.2.3.3の加算方式(表3.2.3)を適用する： 農薬が区分1か否かの判定： 皮膚区分1の成分の合計が$\geq 5\%$ 〇〇顆粒水和剤は区分1であると判定されない。 農薬が区分2か否かの判定： 皮膚区分1の成分の合計が<5、$\geq 1\%$又は皮膚区分2の成分の合計が$\geq 10\%$ 〇〇顆粒水和剤は区分2であると判定されない。 〇〇顆粒水和剤は区分外であると判定する。
補助成分 1 xxxx	15.0	試験動物3匹のパッチ除去後24、48及び72時間における平均スコア：紅斑/痂皮 (0,0,0)、浮腫 (0,0,0) 非GLP	区分外	
補助成分 2 xxxx	3.5	試験動物3匹中2 匹の動物で、14日後まで炎症が残った（脱毛（限定領域内）、過角化症、過形成、落屑）。 非GLP	区分2	
補助成分 3 xxxx	0.6	データなし	ニ	
補助成分 4 xxxx	0.9	データなし	ニ	
合計	100			

〇〇顆粒水和剤は、成分に腐食性物質及び界面活性剤を含んでいないため、通常の加方式（GHS3.2.3.3 表 3.2.3）を適用できると判断した。

（通常の加方式の適用の適否について述べる。腐食性物質を含有しており界面活性剤を含有している場合や $\text{pH} \leq 2$ 又は ≥ 11 の成分を含有している場合は、通常の加方式（GHS3.2.3.3 表 3.2.3）ではなく加方式を適用できない場合の分類法（GHS3.2.3.3 表 3.2.4）で評価すること。）

有効成分 chemx 及び補助成分 1 は、区分外であるため無視できる。補助成分 3 及び補助成分 4 は皮膚刺激性データがなかったが、含有濃度が 1.0%未満であるため、農薬の皮膚刺激性を評価するうえで特に問題ないと判断した。補助成分 2 は区分 2 に分類されることからこれに加方式を適用した。混合物の区分 2 の判定基準（区分 1 の成分の合計が <5 、 $\geq 1\%$ 又は区分 2 の成分の合計が $\geq 10\%$ ）を満たさないことから、〇〇顆粒水和剤の皮膚刺激性 GHS 区分は「区分外」に分類されると判断した。

6.5 眼刺激性

※ 試験に用いた被験物質の組成を記載すること。6.1 急性経口毒性を参照。

※ GHS 加方式による分類結果の資料を提出する場合について、別添 7 では chemx の眼刺激性試験の記載例がないが、試験が実施されていると仮定した場合の記載例を以下に示す。

〇〇顆粒水和剤の各成分の眼刺激性データをもとに GHS の加方式により分類した結果を表 6.5 に示す。

表 6.5 〇〇顆粒水和剤の各成分データによる加方式による眼刺激性 GHS 区分

成分名	含有濃度 (%)	眼刺激性	区分	〇〇顆粒水和剤のGHS区分
有効成分 chemx	80.0	1 匹の試験動物に21日間の観察期間中に完全には回復しない作用（角膜白濁）が見られた。 GLP	区分外	GHS 3.3.3.3の加方式(表3.3.3)を適用する： 農薬が区分1か否かの判定： 皮膚区分1及び眼区分1の成分の合計が$\geq 3\%$ 〇〇顆粒水和剤は区分1であると判定されない。 農薬が区分2か否かの判定： 皮膚区分1及び眼区分1の成分の合計が<3、$\geq 1\%$又は眼区分2の成分の合計が$\geq 10\%$ 〇〇顆粒水和剤は区分2であると判定されない。 〇〇顆粒水和剤は区分外であると判定する。
補助成分1 xxxx	15.0	試験動物3匹とも、被験物質滴下後24、48 時間まで結膜発赤が認められたが、平均スコアはいずれも <2 であり、かつ72時間目には消失した。 非GLP	区分外	
補助成分2 xxxx	3.5	試験動物3匹中2匹で、被験物質滴下後24、48及び72 時間における平均スコアが角膜混濁 >1 であり、いずれも7日目には消失した。 非GLP	区分2	
補助成分3 xxxx	0.6	データなし	=	
補助成分4 xxxx	0.9	データなし	=	
合計	100			

〇〇顆粒水和剤は、成分に腐食性物質及び界面活性剤を含んでいないため、通常の加成方式（GHS3.3.3.3 表 3.3.3）を適用できると判断した。

（通常の加成方式の適用の適否について述べる。腐食性物質を含有しており界面活性剤を含有している場合や $\text{pH} \leq 2$ 又は ≥ 11 の成分を含有している場合は、通常の加成方式（GHS3.3.3.3 表 3.3.3）ではなく加成方式を適用できない場合の分類法（GHS3.3.3.3 表 3.3.4）で評価すること。）

有効成分 chemx 及び補助成分 1 は、区分外であるため無視できる。補助成分 3 及び補助成分 4 は眼刺激性データがなかったが、含有濃度が 1.0%未満であるため、農薬の眼刺激性を評価するうえで特に問題ないと判断した。補助成分 2 は区分 2 に分類されることからこれに加成方式を適用した。混合物の眼区分 2 の判定基準（眼区分 1 の成分の合計が <3 、 $\geq 1\%$ 又は眼区分 2 の成分の合計が $\geq 10\%$ ）を満たさないことから、〇〇顆粒水和剤の眼刺激性 GHS 区分は「区分外」に分類されると判断した。

6.6 皮膚感作性

※ 試験に用いた被験物質の組成を記載すること。6.1 急性経口毒性を参照。

※ GHS 加成方式による分類結果の資料を提出する場合について記載例を以下に示す。

〇〇顆粒水和剤の各成分の皮膚感作性データをもとに GHS の加成方式により分類した結果を表 6.6 に示す。

表 6.6 〇〇顆粒水和剤の各成分データによる加成方式による皮膚感作性 GHS 区分

成分名	含有濃度(%)	毒性データ	区分	〇〇顆粒水和剤のGHS区分
有効成分 chemx	80.0	maximization法 感作、惹起いずれの処置に対しても皮膚反応は認められなかった。 GLP	区分外	GHS 3.4.3.3の加成方式(表3.4.5)を適用する： 農薬が区分1か否かの判定基準： 区分1の一成分が $\geq 1.0\%$ いずれの成分も区分外 〇〇顆粒水和剤は区分外と判定する。
補助成分1 xxxx	15.0	LLNA:DA法 SI = 1.2 非GLP	区分外	
補助成分2 xxxx	3.5	LLNA:BrdU-ELISA法 SI = 1.4 非GLP	区分外	
補助成分3 xxxx	0.6	データなし	-	
補助成分4 xxxx	0.9	データなし	-	
合計	100			

〇〇顆粒水和剤の各成分のうち、補助成分 3 及び補助成分 4 は皮膚感作性データがなかったが、含有濃度がいずれも 1.0%未満であるため、農薬の皮膚感作性を評価するうえで特に問題ないと判断した。補助成分 3 及び補助成分 4 を除くその他の成分は、皮膚感作性データをもとにいずれも「区分外」と判定した。混合物の皮膚感作性 GHS 区分 1 の判定基準（皮膚感作性区分 1 の一成分が $\geq 1.0\%$ ）を満たさないことから、〇〇顆粒水和剤の皮膚感作性 GHS 区分は「区分外」に分類されると判断した。

6.8 経皮吸収

※ 試験に用いた被験物質の組成を記載すること。6.1 急性経口毒性を参照。

6.9 圃場における農薬使用者暴露

※ 試験に用いた被験物質の組成を記載すること。6.1 急性経口毒性を参照。

別紙：その他、試験成績の概要及び考察における非公表とする必要がある事項

事項名	非公表とする理由

II. 有効成分の非公表情報の記載例

有効成分 chemx の非公表情報一覧

項目番号	項目名	非公表とする理由
1.2	製造者	
1.8	農薬原体の製造方法	
・		
・		
・		

1. 基本情報

1.2 製造者

〇〇〇株式会社

(製造場)

〇〇〇株式会社〇〇工場

1.8 農薬原体の製造方法

※ 原料から有効成分までの合成工程及び精製工程をフローシート様式により、工程ごとに以下の情報を記載する。

- ・ 製造方法（バッチ製造、連続製造等）
- ・ 各工程で用いる化学反応（化学式を用いる。）
- ・ 各工程で用いる反応物、溶媒及び触媒並びにそれらの投入順
- ・ 生成物の組成に影響を及ぼすと考えられる各工程で用いる設備及び操作
- ・ 各工程で用いる反応条件（温度、圧力、pH、湿度等）及び管理幅

※ 農薬原体の製造方法ごとに、農薬原体中に含有されると考えられる不純物について、それらが含有されると考えられる要因を次の項目ごとに分類した結果を記載する。

- ・ 農薬原体の製造に用いる原料
- ・ 農薬原体の製造に用いる原料中の不純物
- ・ 農薬原体の製造時の中間体
- ・ 農薬原体の製造時の副生成物
- ・ 農薬原体の製造後の有効成分、中間体等の分解物
- ・ 農薬原体の製造に用い溶媒、触媒等

1.10 異性体、添加物及び不純物の含有濃度

名称		分子式	構造式	分子量	含有濃度
一般名	化学名*				
〇〇					〇〇 g/kg 以下
〇〇〇					〇〇 g/kg 以下

* : IUPAC 命名法に準拠した化学名を記載すること。

※ 考慮すべき毒性を有する不純物がある場合は、当該不純物が分かる様に記載し、当該不純物が考慮すべき毒性を有すると判断した根拠を脚注に記載する。

1.11 農薬原体の組成分析

〇〇〇株式会社〇〇工場

区分	成分名	含有濃度(g/kg)					平均値	SD
		Lot.123						
有効成分	chemix							
不純物	〇〇 〇〇〇							

※ 有効成分、添加物及び不純物の農薬原体中の含有濃度の根拠として、本組成分析における各成分の平均値+3SD 又は平均値-3SD を用いていない場合は、含有濃度の根拠とした試験成績及び設定方法に関する情報も記載する。

1.12 農薬原体中のダイオキシン類分析

〇〇〇株式会社〇〇工場

分析対象		定量限界	含有濃度(g/kg)	
			Lot.123	
PCDDs	2,3,7,8-TeCDD			

1.13 毒性試験に用いた農薬原体の組成

区分	成分名	含有濃度(g/kg)		
		Lot.0401	Lot.0503	Lot.0604
有効成分	chemix			
不純物	〇〇 〇〇〇			

※ 農薬の製造に用いる農薬原体及び毒性試験に用いた農薬原体について、毒性学的に同等と考えられる理由（組成の比較又は毒性の比較）も記載する。

4. 分析法

4.1 農薬原体

4.1.2 不純物

- ※ 別添 6（分析法の概要書記載例）を参考として記載する。
 ※ なお、上記については以下の表にとりまとめて記載してもよい。

農薬原体中の不純物の HPLC-UV 分析法の妥当性確認結果

	選択性	直線性	精確さ		併行精度		
			添加濃度 (g/kg)	回収率 (%)	含有濃度 (g/kg)	(RSDr (%) (n=5))	許容範囲 (2 ⁽¹⁻ 0.5logC) ×0.67)
ABC	妨害ピークは認められない	0.999 (濃度範囲:0.1 ~10 g/kg)	0.5	99	1.2	0.5	3.7
			5	100			
DEF	妨害ピークは認められない	0.999 (濃度範囲:0.1 ~10 g/kg)	0.5	101	3.4	0.6	3.2
			5	102			

5.9 添加物及び不純物の毒性

表5.9：農薬原体の組成の比較

成分名	含有濃度 (g/kg)			
	製造に用いられる農薬原体 (製造場の 5 バッチ中の平均含有濃度)		毒性試験に用いられた農薬原体 (バッチ中の含有濃度)	
	〇〇株式会社〇〇工場		Lot.0401 ^a	Lot.0503 ^b Lot.0604 ^c
chemix				
〇〇				
〇〇〇				

^a：急性毒性（5.2.1.1、5.2.2、5.2.3、5.2.4）、短期毒性（5.3.1.2）、遺伝毒性（5.4.1.1、5.4.2、5.4.3）、長期毒性・発がん性（5.5.1、5.5.2、5.5.3）、繁殖毒性（5.6.1）、発生毒性（5.6.2、5.6.3）、神経毒性（5.7.1、5.7.4）、その他（5.x.x）

^b：短期毒性（5.3.2）

^c：急性毒性（5.2.1.2）、短期毒性（5.3.1.2）、遺伝毒性（5.4.1.2）

※ 添加物及び不純物の毒性について、既存の利用可能なデータを用いて考察する場合は、添加物及び不純物ごとに、その毒性が農薬原体の毒性に影響を与え得るかどうかについての考察を記載する。

※ 添加物及び不純物の毒性試験を提出する場合は、実施した種類の試験の記載例を参考にして、添加物及び不純物ごとに記載し、その毒性が農薬原体の毒性に影響を与え得るかどうかについての考察を記載する。

別紙：その他、試験成績の概要及び考察における非公表とする必要がある事項

※ 製剤の記載例を参考として記載する。

別添 12 試験成績の概要及び考察の付録の記載例

I. 付録 1 「開発の経緯」の記載例

付録 1 開発の経緯

1. 開発の経緯

chemx は、xxxx 年に〇〇〇社が発見したスルホニル尿素系の除草剤である。海外においては、小麦に対して開発が進められ、〇〇国における xxxx 年の登録以降、現在までに〇ヶ国で登録がなされている。

日本においては、当社が開発権*を取得し、xxxx 年から検討を開始し、chemx が広葉雑草、イネ科雑草等多数の雑草に対して高い防除効果を有するとともに、小麦に対する高い安全性を有することが判明した。また、近年、スルホニル尿素系除草剤に対する抵抗性発現が問題となっている〇〇〇に対しても、chemx は、高い防除効果を有していた。

xxxx 年から chemx80%顆粒水和剤（試験コード：OEC 2222 水和剤）の本格的な委託試験を開始し、xxxx 年に実用性が確認された。

*：特許については、xxxx 年に出願し、xxxx 年に公表されている。

2. 諸外国での開発・登録状況

xxxx 年末現在、〇〇、〇〇、・・・及び〇〇の〇ヶ国で登録がなされている。各国において登録がなされている作物及び MRL の設定状況を以下に示す。

〇〇：小麦（MRL：0.01 mg/kg）

- ・
- ・
- ・

II. 付録 2 「代謝分解物一覧表」の記載例

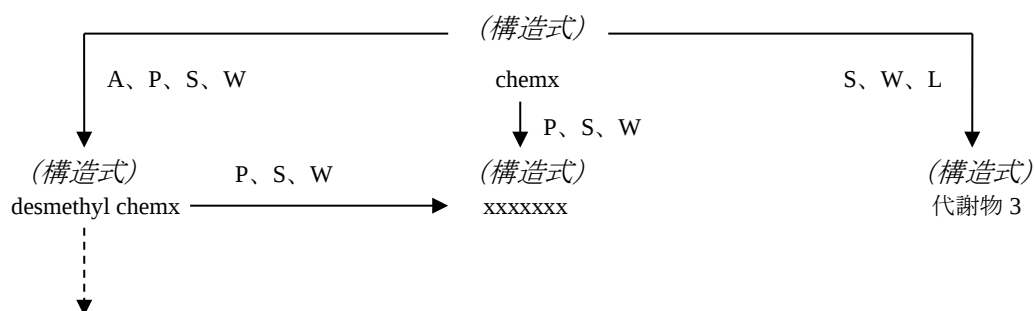
付録 2 代謝分解物一覧表

記号	名称 略称	化学名*	構造式	由来
	Chemx			動物 植物 土壌 加水分解 水中光分解
1	desmethyl chemx 代謝物 1			動物 植物 土壌 加水分解
2	xxxxxxx 代謝物 2			植物 土壌 加水分解
3	代謝物 3			土壌 加水分解 水中光分解

* : IUPAC 命名法に準拠した化学名を記載すること。

III. 付録 3 「代謝分解経路図」の記載例

付録 3 chemx の代謝分解経路図



——— : 代謝経路、----- : 推定代謝経路、[] : 推定化合物

A : 動物、P : 植物、S : 土壌、W : 加水分解、L : 水中光分解

別添 13 試験成績確認表の作成様式

第 1 製剤の試験成績の確認に用いる様式

農薬名：〇〇顆粒水和剤（登録番号 xxxxx）

種類名：chemx 水和剤

申請者：〇〇株式会社

〇〇顆粒水和剤の試験成績提出状況等確認表

○：今回提出 ●：既提出

試験項目	試験成績	代替書	除外理由書	同意書	備考
農薬の組成等					
組成及び製造方法	○				
農薬の見本検査	○				
物理的・化学的性状					
物理的・化学的性状（外観、粉末度、・・・）	○				
経時安定性	○				
薬効・薬害					
薬効・薬害（※適用作物ごとに記載。薬効試験と薬害試験を分けて実施した場合は、その別を記載。）					
小麦	○				
茶の残臭			○		
たばこの喫味			○		
人に対する影響					
急性経口毒性（ラット）	○				
急性経皮毒性（ラット）	○				
急性吸入毒性（ラット）	○				
皮膚刺激性（ウサギ）	○				
眼刺激性（ウサギ）	○				
皮膚感作性（モルモット）	○				
経皮吸収			○		
圃場における農薬使用者暴露			○		
農薬使用者暴露量の推定	○				
環境毒性					
水域の生活環境動植物					
水域環境中予測濃度算定結果	○				
魚類急性毒性（コイ）	○				
ミジンコ類急性遊泳阻害	○				
藻類・シアノバクテリア生長阻害	○				
節足動物への影響					

別添 13 試験成績確認表の作成様式

試験項目	試験成績	代替書	除外理由書	同意書	備考
ミツバチへの暴露量の推計	○				
野生ハナバチ類への暴露量の推計	○				
蚕への影響	○				

第2 有効成分の試験成績の確認に用いる様式

農薬名：〇〇顆粒水和剤（登録番号 xxxxx）

種類名：chemx 水和剤

申請者：〇〇株式会社

有効成分 chemx の試験成績提出状況等確認表

○：今回提出 ●：既提出

試験項目	試験成績	代替書	除外理由書	同意書	備考
------	------	-----	-------	-----	----

基本情報

農薬原体中の成分及びその含有濃度	○				
農薬原体の製造方法	○				
農薬原体中に含有される不純物及びその理由	○				
農薬原体の組成分析	○				
農薬原体中のダイオキシン類分析	○				
毒性試験に用いた農薬原体の組成分析	○				
農薬原体中の含有濃度の上限値及び下限値の設定	○				
農薬原体の分析法		○			農薬原体の組成分析で代替

物理的・化学的性状

融点	○				
沸点	○				
密度	○				
蒸気圧	○				
外観（色調、形状）	○				
臭気	○				
スペクトル（紫外可視吸収（UV））	○				
（赤外吸収（IR））	○				
（核磁気共鳴（NMR））	○				
（質量分析（MS））	○				
水溶解度	○				
有機溶媒への溶解度	○				
n-オクタノール／水分配係数	○				
加水分解性		○			動態試験で代替
水中光分解性		○			動態試験で代替
解離定数	○				
熱安定性	○				

毒性

動物代謝	○				
急性毒性					
急性経口毒性（ラット）	○				

試験項目	試験成績	代替書	除外理由書	同意書	備考
急性経皮毒性（ラット）	○				
急性吸入毒性（ラット）	○				
皮膚感作性（モルモット）	○				
短期毒性					
90 日間反復経口投与毒性（ラット）	○				
（イヌ）	○				
28 日間反復吸入毒性			○		
90 日間反復吸入毒性			○		
21/28 日間反復経皮投与毒性			○		
90 日間反復経皮投与毒性			○		
遺伝毒性					
復帰突然変異（ <i>in vitro</i> ）	○				
染色体異常（ <i>in vitro</i> ）	○				
小核（ <i>in vivo</i> ）	○				
遺伝子突然変異又は DNA 損傷（ <i>in vivo</i> ）	○				
長期毒性及び発がん性					
慢性毒性（ラット）	○				併合試験として
発がん性（ラット）	○				併合試験として
（マウス）	○				
生殖毒性					
繁殖毒性（ラット）	○				
発生毒性（ラット）	○				
（ウサギ）	○				
神経毒性					
急性神経毒性（ラット）	○				
急性遅発性神経毒性			○		
28 日間反復投与遅発性神経毒性			○		
反復経口投与神経毒性			○		
発達神経毒性	○				
添加物及び不純物の毒性	○				
解毒方法又は救命処置方法			○		
残留					
植物代謝（小麦）	○				
家畜代謝			○		
作物残留（適用作物ごとに記載する。）					
小麦	○				
家畜残留			○		
後作物残留			○		
環境動態					
土壌中動態					
好氣的湛水土壌			○		
好氣的土壌	○				

試験項目	試験成績	代替書	除外理由書	同意書	備考
嫌氣的土壤			○		
土壤残留	○				
土壤吸着	○				
水中動態					
加水分解	○				
水中光分解	○				
環境中予測濃度算定					
水質汚濁性			○		
実水田田面水中濃度測定			○		
模擬ほ場地表流出			○		
ドリフト			○		
水質汚濁予測濃度算定結果	○				

環境毒性

陸域の生活環境動植物への影響					
鳥類急性経口毒性（コリンウズラ）	○				
種子残留濃度（水稻を除く）			○		
種子残留濃度（水稻）			○		
鳥類予測暴露量	○				
水域の生活環境動植物への影響					
魚類への影響					
魚類急性毒性（コイ）	○				
魚類急性毒性共存有機物質影響			○		
生物濃縮性			○		
甲殻類等への影響					
ミジンコ類急性遊泳阻害	○				
ミジンコ類（成体）急性遊泳阻害			○		
ミジンコ類急性遊泳阻害共存有機物質影響			○		
ユスリカ幼虫急性遊泳阻害			○		
ヌマエビ・ヌカエビ・ヨコエビ急性毒性			○		
ミジンコ類繁殖			○		
藻類等への影響					
藻類・シアノバクテリア生長阻害	○				
コウキクサ類生長阻害			○		
ミツバチへの影響及び野生ハナバチ類への影響					
成虫単回接触毒性	○				
成虫単回経口毒性			○		
成虫反復経口毒性			○		
幼虫経口毒性			○		
蜂群への影響			○		
花粉・花蜜残留			○		