

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 及び期間	供試生物	1 群当り 供試数	投 与 方 法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値, LC ₅₀ 値 無毒性量 (mg/kg), または結果	試験機関 (報告年)	記 載 頁
1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経 口	♂♀ 2000, 5000	♂♀ > 5000	BASF (1998)	47
3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経 口	♂ 5000 ♀ 2048, 2560, 3200, 4000, 5000	♂♀ > 5000	I E T (2000)	48
5 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経 皮	♂♀ 2000	♂♀ > 2000	BASF (1998)	49
7-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸 入 (液体 エアゾール)	♂♀ 0.31, 1.07, 5.3mg/L	0.31 < LC ₅₀ < 1.07mg/L	BASF (1997)	50
7-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸 入 (液体 エアゾール)	♂♀ 0.89, 1.96, 4.07, 7.3mg/L	4.07 < LC ₅₀ < 7.3mg/L	BASF (2000)	52
7-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸 入 (液体 エアゾール)	♂♀ 0.52, 0.65, 0.85 mg/L	0.58 mg/L	BASF (2002)	54
9 (GLP)	皮膚刺激性 15日間観察	ウサギ	♂3 ♀3	皮膚 貼付	♂♀ 0.5g	刺激性あり	BASF (1998)	56
11 (GLP)	眼粘膜刺激性 8日間観察	ウサギ	♂1 ♀5	結膜囊	♂♀ 33mg/眼	刺激性なし (軽微な刺激性が 8日後には消失)	BASF (1998)	58
13 (GLP)	皮膚感作性 48時間観察	モルモット	♀20	Maximization Test 皮内感作: 5%懸濁液適用 (適用24時間後読み取り) 経皮感作: 5%懸濁液適用 (適用48時間後読み取り) 誘 発 (1週間間隔で2回誘発): 1%懸濁液適用 (パッチ除去24, 48時間後 読み取り)		陰 性	BASF (1998)	60
15 (GLP)	急性神経毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経 口	♂♀ 0, 100, 300, 1000	無影響量 (NOEL): ♂♀ 1000	BASF (1999)	65
16 (GLP)	亜急性毒性 3ヵ月	ラット	♂♀各10	飼料 混入	0, 50, 150, 500, 1000, 1500 (ppm) ♂: 3.5, 10.7, 34.7, 68.8, 105.8 ♀: 4.2, 12.6, 40.8, 79.7, 118.9	♂: 10.7 (150ppm) ♀: 12.6 (150ppm)	BASF (1999)	68
17 (GLP)	亜急性毒性 3ヵ月	マウス	♂♀各10	飼料 混入	0, 50, 150, 500, 1000, 1500 (ppm) ♂: 9.2, 30.4, 119.4, 274.4, 475.5 ♀: 12.9, 40.4, 162.0, 374.1, 634.8	♂: 9.2 (50ppm) ♀: 12.9 (50ppm)	BASF (1998)	77
18 (GLP)	亜急性毒性 3ヵ月	イヌ	♂♀各5	飼料 混入	0, 100, 200, 450 (ppm) ♂: 2.8, 5.8, 12.9 ♀: 3.0, 6.2, 13.6	♂: 5.8 (200ppm) ♀: 6.2 (200ppm)	BASF (1999)	87

資 料 No.	試験の種類 及び期間	供試生物	1 群当り 供試数	投 与 方 法	投与量 (mg/kg)	L D ₅₀ 値, L C ₅₀ 値 無毒性量 (mg/kg), または結果	試験機関 (報告年)	記 載 頁
19 (GLP)	亜急性神経毒性 3ヵ月	ラット	♂♀各10	飼料 混入	♂:0, 50, 250, 750 ♀:0, 50, 250, 1500 (ppm) ♂:3.5, 16.9, 49.9 ♀:4.0, 20.4, 111.9	無影響量 (NOEL): ♂:3.5 (50ppm) ♀:20.4 (250ppm) 神経毒無影響量 (NOEL): ♂:49.9 (750ppm) ♀:111.9 (1500ppm)	BASF (1999)	93
20 (GLP)	慢性毒性 12ヵ月	イヌ	♂♀各5	飼料 混入	0, 100, 200, 400 (ppm) ♂:2.7, 5.4, 10.8 ♀:2.7, 5.4, 11.2	♂♀5.4 (200ppm)	BASF (1999)	99
21 (GLP)	慢性毒性 24ヵ月	ラット	♂♀各20	飼料 混入	0, 25, 75, 200 (ppm) ♂:1.1, 3.4, 9.0 ♀:1.5, 4.6, 12.3	♂:3.4 (75ppm) ♀:4.6 (75ppm)	BASF (1999)	107
22 (GLP)	発がん性 24ヵ月	ラット	♂♀各50	飼料 混入	0, 25, 75, 200 (ppm) ♂:1.2, 3.4, 9.2 ♀:1.5, 4.7, 12.6	♂:3.4 (75ppm) ♀:4.7 (75ppm) 発がん性なし	BASF (1999)	124
23 (GLP)	発がん性 18ヵ月	マウス	♂♀各50	飼料 混入	♂:0, 10, 30, 120 (ppm) ♀:0, 10, 30, 120, 180 (ppm) ♂:1.4, 4.1, 17.2 ♀:1.6, 4.8, 20.5, 32.8 ♂:2.7, 5.4, 10.8 ♀:2.7, 5.4, 11.2	♂:4.1 (30ppm) ♀:20.5 (120ppm) 発がん性なし	BASF (1999)	145
24 (GLP)	繁殖毒性 F ₀ 世代: 23週間 F ₁ 世代: 22週間	ラット	♂♀各25	飼料 混入	0, 25, 75, 300 (ppm) F ₀ 世代 ♂ 2.5, 7.4, 29.0 ♀ 2.6, 7.8, 30.4 F ₁ 世代 ♂ 2.8, 8.6, 35.0 ♀ 3.0, 9.0, 36.0 総平均 2.7, 8.2, 32.6	一般毒性 (親・仔動物): 75 (ppm) 繁殖毒性: 繁殖に対す る影響なし 一般毒性 (親・仔動物): ♂ F ₀ : 7.4 F ₁ : 8.6 ♀ F ₀ : 7.8 F ₁ : 9.0	BASF (1999)	156
25 (GLP)	催奇形性	ラット	♀25	経 口	0, 10, 25, 50	催奇形性: 陰 性 母体: 10 胎仔: 10>	BASF (1999)	171
26 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀25	経 口	0, 5, 10, 20	催奇形性: 陰 性 母体/胎仔: 5	BASF (1999)	177
27 (GLP)	復帰変異性	サルモネラ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2 uvrA		in vitro	0, 20, 100, 500, 2500, 5000 (μg/プレート)	陰 性	BASF (1997)	182
28 (GLP)	染色体異常 細胞遺伝学的 試験	チャイニーズハムスター V79細胞 (CHO)		in vitro	1回目: 0, 3.125, 6.25, 12.5, 25.0, 50.0 (μg/mL) 2回目: 0, 0.001, 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 3.125, 6.25, 12.5, 25.0, 50.0 (μg/mL)	陰 性	BASF (1999)	184

資料 No.	試験の種類 及び期間	供試生物	1群当り 供試数	投 与 方 法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値, LC ₅₀ 値 無毒性量(mg/kg), または結果	試験機関 (報告年)	記 載 頁		
29 (GLP)	染色体異常 小核試験	マウス骨髓		経 口	75, 150, 300	陰 性	BASF (1998)	189		
30 (GLP)	不定期DNA合成	ラット肝細胞		in vitro	1回目: 0, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0(μg/mL) 2回目: 0, 0.004, 0.02, 0.1, 0.5(μg/mL)	陰 性	BASF (1998)	192		
31 (GLP)	遺伝子突然変異 (HPRT指標試験)	チャイニーズハムスター 卵巣細胞(CHO)		in vitro	1回目: 0, 0.625, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 20.0(μg/mL) 2回目: 0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0(μg/mL) 3回目: 0, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 20.0(μg/mL)	陰 性	BASF (1998)	195		
32	生体の 機能に 及ぼす 影響	中 枢 神 経 系	症 状	マウス Irwin法	♂♀各3	経 口	0, 320, 800, 2000, 5000	2000: 自発運動、握力、 躯体筋緊張の低下、下 痢が観察された	I E T (2000)	200
				ラット	♂5		0, 320, 800, 2000, 5000	800: 流涎、下痢、よ ろめき歩行、体重減少 が観察された		
			ヘキサバルビタル睡眠	マウス	♂8	経 口	0, 128, 320, 800, 2000, 5000	800: 睡眠時間の延長 が観察された		
			体 温	ラット	♂5	経 口	0, 320, 800, 2000, 5000	5000: 検体投与による 変化を認めず		
		循環器系; 血圧、心拍数	ラット	♂5	経 口	0, 800, 2000, 5000	5000: 検体投与による 変化を認めず			
		自律神経系; 瞳孔径	ラット	♂5	経 口	0, 320, 800, 2000, 5000	5000: 検体投与による 変化を認めず			
		消化器; 炭末輸送	マウス	♂8	経 口	0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000	5000: 検体投与による 変化を認めず			
		骨格筋; 握力	ラット	♂5	経 口	0, 320, 800, 2000, 5000	5000: 検体投与による 変化を認めず			
			腎機能; 尿量、尿中電解質(Na, K, Cl)濃度及び排泄量、浸 透圧、pH、潜血、蛋白質、 ケトン体、グルコース量	ラット	♂5	経 口	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000	320: 尿量と尿中電解 質排泄量の減少が認 められた		
38	そ の 他	メカニズム試験 血清及び尿中铁分析	ラット	♂♀各10	飼料 混入	0, 50, 500, 1500 ♂♀: 4.1, 37.4, 78.3(mg/kg)	♂♀4.1(50ppm): 鉄及びトランスフェリンの 減少認めず	BASF (2003)	205	
メカニズム試験 酸化ストレス的影響		ラット	♂ 10	飼料 混入		0, 75, 200ppm : 5.3, 13.4 : 5.1, 13.6 (mg/kg)	13.4(200ppm) 13.6(200ppm) とも 酸化ストレスによる 影響なし	BASF (2003)	208	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

資料 No.	試験の種類及び期間		供試生物	1 群当り 供試数	投 与 方 法	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg), または結果	試験機関 (報告年)	記 載 頁
40	そ の 他	溶血試験 (スクリーニング)	ウサギ 赤血球		in vitro	検体： 0.1%, 0.01%, 0.001%の10% DMSO生理食 塩水溶液 陽性対照： 10%DMSO再蒸 留水 陰性対照： 10%DMSO生理 食塩水溶液	陰性	BASF (2003)	210
41		B ₁₂ 同時皮下投与による 混餌投与試験	ラット	♂ 12	飼料 混入	0, 1500ppm (0, 98mg/kg) 0ppm 0ppm+B ₁₂ 1500ppm 1500ppm+B ₁₂ B ₁₂ : 10 μg/動物 1日1回	検体投与による胃酸 pHに変化なし。 検体投与に関連した の毒性(血清鉄濃度減 少, 十二指腸絶対重量 及び対体重比増加, 血 液学的検査結果)に B ₁₂ 投与による回復性 の影響なし。	BASF (2003)	213

BASF : BASF 毒性研究所

2. (原体中混在物及び)代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 及び期間	供試生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値, 無毒性量 (mg/kg), または結果	試験機関 (報告年)	記載 頁
33	代謝物 M01 復帰変異性	サルモネラ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2 uvrA		in vitro	1回目: 0, 20, 100, 500, 2500, 5000 (μg/plate) 2回目: 0, 4, 20, 100, 500, 2500 (μg/plate)	陰 性	BASF (1999)	217
34	代謝物 M02 復帰変異性	サルモネラ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2 uvrA		in vitro	1回目: 0, 20, 100, 500, 2500, 5000 (μg/plate) 2回目: 0, 4, 20, 100, 500, 2500 (μg/plate)	陰 性	BASF (1999)	220
35 (GLP)	代謝物 M60 復帰変異性	サルモネラ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2 uvrA		in vitro	0, 20, 100, 500, 2500, 5000 (μg/plate)	陰 性	BASF (1999)	223
36 (GLP)	代謝物 M62 復帰変異性	サルモネラ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2 uvrA		in vitro	1回目: 0, 20, 100, 500, 2500, 5000 (μg/plate) 2回目: 0, 4, 20, 100, 500, 2500 (μg/plate)	陰 性	BASF (1999)	225
37 (GLP)	代謝物 M76 復帰変異性	サルモネラ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌: WP2 uvrA		in vitro	0, 22, 110, 550, 2750, 5500 (μg/plate)	陰 性	BASF (2000)	227

代謝物の成分名: M01: N,N'-bis-[2-[1-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy-methyl]-phenyl]-diazene N-oxide
M02: N,N'-bis-[2-[1-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yloxy-methyl]-phenyl]-diazene
M60: methyl N-[2-(1H-pyrazol-3-yl-oxymethyl)phenyl] N-methoxy carbamate
M62: methyl N-[2-(1H-pyrazol-3-yl-oxymethyl)phenyl] carbamate
M76: methyl N-[2-[2-(4-chlorophenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-pyrazol-1-ylmethyl]-phenyl] N-methoxy carbamate

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 及び期間	供試生物	1 群当り 供試数	投 与 方 法	投与量 (mg/kg)	L D ₅₀ 値, L C ₅₀ 値 無毒性量 (mg/kg), または結果	試験機関 (報告年)	記 載 頁
2 (GLP)	水和剤 (20%) 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経 口	♂♀ 500, 2000	♂♀ > 2000	BASF (1999)	229
4 (GLP)	水和剤 (20%) 急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経 口	♂♀ 3200, 4000, 5000, 6250, 7813	♂♀ > 7813	I E T (2000)	230
F-1 (GLP)	SE剤 (9.1%) 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各3	経 口	♂ 200 ♀ 25, 200, 500, 2000	♂♀ 200~500	BASF (2000)	230- ii
F-2 (GLP)	SE剤 (9.1%) 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各3	経 口	♂♀ 300	♂♀ > 300	BASF (2001)	230- iii
F-3 (GLP)	SE剤 (9.1%) 急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経 口	♂♀ 313, 625, 1250 5000	♂ 1768 ♀ 2102	IET (2001)	230- iv
F-9 (GLP)	WDG剤 (6.8%) 急性毒性 14日間観察	ラット	♀3 又は ♀6	経 口	♀ 500, 2000	♀ 500 ~ 2000	BASF (2003)	230- vi
6 (GLP)	水和剤 (20%) 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経 皮	♂♀ 2000	♂♀ > 2000	BASF (1999)	231
F-4 (GLP)	SE剤 (9.1%) 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経 皮	♂♀ 4000	♂♀ > 4000	BASF (2000)	231- ii
F-10 (GLP)	WDG剤 (6.8%) 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経 皮	♂♀ 2000	♂♀ > 2000	BASF (2003)	231- iii
8 (GLP)	水和剤 (20%) 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸 入 (ダスト)	♂♀ 1.00, 2.79, 5.3 mg/L	4.7mg/L	BASF (1999)	232
8-2 (GLP)	水和剤 (20%) 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸 入 (ダスト)	♂♀ 5.0 mg/L	>5.0mg/L	BASF (2003)	234
8-3 (GLP)	7077 [®] (6.8%) 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸 入 (ミスト)	♂♀ 5.7 mg/L	>5.7mg/L	BASF (2003)	236
8-4 (GLP)	トライフロア [®] (6.8%) 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸 入 (ミスト)	♂♀ 5.2 mg/L	>5.2mg/L	三菱化学安全 科学研究所 (2003)	238
F-5 (GLP)	SE剤 (9.1%) 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	吸 入 (エアロゾル)	♂♀ 1.04, 3.20, 6.2 mg/L	♂ 約 6.2 mg/L ♀ 約 5.2 mg/L	BASF (2000)	239- ii
10 (GLP)	水和剤 (20%) 皮膚刺激性 7日間観察	ウサギ	♂6	皮膚 貼付	♂ 0.5g	刺激性なし (ごく軽微な刺激性 が7日後には消失)	BASF (1999)	240
F-6 (GLP)	SE剤 (9.1%) 皮膚刺激性 14日間観察	ウサギ	♂3	皮膚 貼付	♂ 0.5 mL	刺激性あり	BASF (2000)	241- ii
F-11 (GLP)	WDG剤 (6.8%) 皮膚刺激性 7日間観察	ウサギ	♂2 ♀1	皮膚 貼付	♂♀ 0.5 mL	軽度の刺激性あり	BASF (2003)	241- iv
12 (GLP)	水和剤 (20%) 眼粘膜刺激性 7日間観察	ウサギ	♂4 ♀2	結膜囊	♂♀ 0.1mL/眼 (約40mg/眼)	刺激性なし (ごく軽微な刺激性 が7日後には消失)	BASF (1999)	242
F-7 (GLP)	SE剤 (9.1%) 眼刺激性 7日間観察	ウサギ	♂1 ♀2	結膜囊	♂♀ 0.1 mL/眼	刺激性なし	BASF (2000)	243- ii
F-12 (GLP)	WDG剤 (6.8%) 急性毒性 7日間観察	ウサギ	♂1 ♀2	結膜囊	♂♀ 0.1 mL/眼 (洗眼)	軽度刺激性 洗眼により刺激性なし	BASF (2003)	243- iv

I E T : (財) 残留農薬研究所

BASF : BASF 毒性研究所

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

資 料 No.	試験の種類 及び期間	供試生物	1 群当り 供試数	試験方法	結 果	試験機関 (報告年)	記 載 頁
14 (GLP)	水和剤 (20%) 皮膚感作性 48時間観察	モルモット	♀ 20	Buehler Test 経皮感作(1週間に3回, 合計9回 感作) : 60%懸濁液適用 (適用24時間後評点) 誘 発 : 25%懸濁液適用 (ハッヂ除去24, 48時間後評点)	陰 性	BASF (1999)	244
F-8 (GLP)	SE剤 (9.1%) 皮膚感作性 48時間観察	モルモット	♀ 20	Buehler Test (改変法) 経皮感作(1週間に3回, 合計9回 感作 : 10%懸濁液適用 (適用24時間後読み取り) 惹起 : 2%懸濁液適用 (ハッヂ除去24, 48時間後読み取り)	陽 性	BASF (2000)	246- ii
F-13 (GLP)	WDG剤 (6.8%) 急性毒性 48時間観察	モルモット	♀ 20	Buehler Test (改変法) 経皮感作(1週間に3回, 合計9回 感作 : 60%懸濁液適用 (適用24時間後読み取り) 惹起 : 6%懸濁液適用 (ハッヂ除去24, 48時間後読み取り)	陰 性	BASF (2003)	246- vi

BASF : BASF 毒性研究所

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

1. 原体を用いた毒性試験

1) 急性毒性試験

1-1) ピラクロストロピンのラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1)

試験機関: BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1998 年

検体純度:

試験動物: ウィスター系ラット, 7~9 週齢, 体重: 雄 168~183g, 雌 178~184g,
1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 2000mg/kg 投与群; 14 日間観察

5000mg/kg 投与群; 15 日間観察

方法: 検体を 0.5%CMC 蒸留水溶液に懸濁し, 1 回強制経口投与した. 投与前に 16 時間絶食した.

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間(2000mg/kg 投与群)及び 15 日間(5000mg/kg 投与群)観察した. 体重は投与直前(0 日), その後は 7 及び 13 日後(2000mg/kg 投与群)と 14 日後(5000mg/kg 投与群)に測定した. 死亡動物及び試験終了時の全生存動物について, 肉眼的病理検査を行った.

結果:

結 果: 投与方法	経 口	
投与量 (mg/kg)	2000	5000
L D ₅₀ (mg/kg)	>5000	
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	
症状発現及び消失時間	雄: 投与 2 時間後 ~ 投与 3 日後	雄: 投与直後 ~ 投与 1 日後
	雌: 投与 2 時間後 ~ 投与 3 日後	雌: 投与直後 ~ 投与 1 日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

観察された中毒症状は以下のとおりであった.

2000mg/kg 投与群の雌雄: 一般状態の悪化, 不活発, 呼吸困難, 鎮静, うずくまり姿勢, 立毛, 下痢

5000mg/kg 投与群の雌雄: 2000mg/kg 投与群で観察された症状に加えて, 雄動物に「被毛の汚れ」が観察された.

2000mg/kg 及び 5000mg/kg 投与群の全動物に体重及び剖検所見における異常は認められなかった.

1-2) ピラクロストロビンのマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 3)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年：2000年

検体純度：

試験動物：ICR系マウス，5週齢，体重：雄 30.6～35.6g，雌 22.2～26.8g，
1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を1%Tween80水溶液に懸濁し、1回強制経口投与した。投与前2～3時間及び投与後3時間絶食した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与直前(0日)、その後は7及び14日後に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄：5000
	雌：2048, 2560, 3200, 4000, 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000
死亡開始時間及び終了時間	雌：2例(5000ppm), 投与7及び10日後
症状発現及び消失時間	雄：投与3時間後～投与2日後
	雌：投与1時間後～投与10日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：5000, 雌：4000

中毒症状として、雄動物に「自発運動低下、肛門周囲部被毛の汚れ」が、雌動物には「自発運動低下、肛門周囲部被毛の汚れ、削瘦、円背位、鎮静、眼瞼下垂、軟便」が観察された

生存例の体重は投与7日後に雄1例、雌3例で投与前の値と比べて減少したが、投与14日後(観察期間終了時点)では全例で増加した。

剖検において、死亡例では「腺胃部の赤色あるいは黒色斑散在、小腸の赤色化及び水腫、脾臓の小型化」が、観察期間終了時の生存例では雌雄に「脾臓の腫大」が認められた。

1-3) ピラクロストロビンのラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 5)

試験機関: BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1998 年

検体純度:

試験動物: ウィスター系ラット, 8~10 週齢, 体重: 雄 287~289g, 雌 243~247g,
1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体を 0.5%CMC 蒸留水溶液に懸濁し, 刈毛した胴体の背部/背側部の皮膚に適用し, 半閉鎖性の包帯で覆った。適用 24 時間後に適用部位を温水で洗浄した。

試験項目: 中毒症状, 適用部位の異常及び生死を 14 日間観察した。体重は試験開始時, 投与 7 及び 13 日後に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について, 肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	適用 1 日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

臨床症状では, 雌雄全例に異常は認められなかった。局所所見として, 雄動物でごく軽度の紅斑が 4 例に, 明瞭な紅斑が 1 例に, 被験物質固着並びにその痕跡が全 5 例に観察され, 雌動物では軽度の紅斑が 4 例と被験物質固着並びにその痕跡が全 5 例に観察された。

全動物に体重及び剖検所見における異常は認められなかった。

1-4) ピラクロストロビンのラットにおける液体エアロゾルによる急性吸入毒性試験

(資料 7-1)

試験期間：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体純度：

試験動物：Wistar 系ラット(Wistar/Chbb：THOM)，1 群当り雌雄各 5 匹，
試験開始時約 8～9 週齢，雄体重 213～295g，雌体重 191～217g

試験期間：14 日間観察

試験方法：試験は OECD Guidelines, method 403, EU Commission Directive 92/69 EEC
及び EPA Guidelines に基づいて実施した。検体をアセトンで 1：2(w/w)に希釈
し，2 成分噴霧器を用いて液体エアロゾルを暴露装置内へ発生させ，4 時間鼻部
暴露させた。

名目濃度；対照(アセトン)，0.42，2.0，12.2mg/L

実測濃度；対照(アセトン)，0.31，1.07，5.3mg/L

エアロゾルの実測濃度(mg/L)は，予め秤量したフィルター重量と試料採取後の
フィルター重量の差から計算した。

暴露条件：

名目濃度(mg/L)	0.42	2.0	12.2
実測濃度(mg/L)	0.31	1.07	5.3
粒子径分布(%)；29.5(μm)*	0	0.187	3.385
18.2	0	0.311	2.606
8.5	0	0.24	4.226
5.5	0.978	1.129	4.153
2.8	14.277	13.229	31.674
1.2	45.245	53.69	42.836
<1.2	39.499	31.214	11.121
空気力学的質量粒子径(μm)	1.0	1.2	2.9
呼吸可能な粒子(<3 μm)の割合	88	83	52
チャンバー容積(L)	55		
チャンバー内通気量(L/分)	25		
暴露条件	液体エアロゾル 4 時間鼻部暴露		

*空気力学的有効切断等価径(EACD, μm)

試験項目：暴露中及び暴露後 14 日間，臨床症状及び生死について観察し，体重測定を行った。
死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果：試験の結果を下表にまとめた。中毒症状として、雌雄に関係なく呼吸の不整、亢進及び間欠性、血様鼻汁、閉眼、無欲、逃避、立毛並びに被毛汚れが観察された。1.07 及び 5.3mg/L で暴露中に全例が死亡した。肉眼的病理検査では、死亡動物及び生存動物とも何ら特記すべき変化は認められなかった。

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	0.31, 1.07, 5.3
LC ₅₀ (mg/L) (99%信頼限界)	雌雄合計の LC ₅₀ : 0.31 < LC ₅₀ < 1.07
死亡開始及び終了時間	1 例 (75 分) を除き 30 分で全例死亡 (中間濃度 1.07mg/L 及び 最高濃度 5.3mg/L 群)
症状発現及び消失時間	症状発現：暴露終了後 症状消失：暴露後 6 日 (低濃度 0.31mg/L 群)
死亡の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄とも 0.31

1-5) ピラクロストロビンのラットにおける液体エアロゾルによる急性吸入毒性試験

(資料 7-2)

試験期間：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2000年

検体純度：

試験動物：Wistar 系ラット(Wistar/CrlGlxBrdHan:WI), 1 群当り雌雄各 5 匹, 雄 8~12 週齢/雌 14~18 週齢, 体重；雄 234.0~299.7g/雌体重 206.5~245.1g

試験期間：14 日間観察

試験方法：試験は OECD Guidelines, method 403, EU Commission Directive 92/69 EEC 及び EPA Guidelines OPPTS 870.1300 に基づいて実施した。検体をソルベッソ(Solvesso)に溶解して 40% 溶液を調製し, 2 成分噴霧器を用いて液体エアロゾルを暴露装置内へ発生させ, 4 時間鼻部暴露させた。

名目濃度；81.8, 151.2, 299.8, 218.0mg/L

実測濃度；0.89, 1.96, 4.07, 7.3mg/L

エアロゾルの名目濃度(mg/L)は検体量と給気量から算出し, 実測濃度(mg/L)は試料採取プローブの水晶ウールプラグ及び吸収溶媒を合わせて分析(HPLC)して測定した。

暴露条件；

名目濃度(mg/L)	81.8	151.2	299.8	218.0
実測濃度(mg/L)	0.89	1.96	4.07	7.3
粒子径分布(%)；29.5(μm)*	3.4	3.6	3.9	2.6
18.2	0.0	0.0	2.4	0.0
8.5	9.7	6.0	8.3	3.5
5.5	11.1	8.7	9.1	6.4
2.8	44.4	45.6	40.6	38.8
1.2	25.6	28.5	27.5	35.6
<1.2	5.8	7.5	8.3	13.1
空気力学的質量粒子径(μm)	4.0	3.5	3.8	2.7
呼吸可能な粒子(<3 μm)の割合	37.7	43.3	40.6	54.7
チャンパー容積(L)	55			
チャンパー内通気量(L/分)	約 33 (注：2.0m ³ /時より概算)			
暴露条件	液体エアロゾル 4 時間鼻部暴露			

*空気力学的有効切断等価径(EACD, μm)

試験項目：暴露中及び暴露後 14 日間, 臨床症状及び生死について観察し, 体重測定を行った。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果：試験の結果を下表にまとめた。

中毒症状として、眼瞼閉鎖、呼吸逼迫、あえぎ呼吸、呼吸音、鎮静、蹲り姿勢、立毛及び被毛の汚れが観察され、濃度が高くなると共に症状は重くなった。症状の幾つかは暴露 6 日後まで観察された。

4.07mg/L 暴露群の雌動物の平均体重は、暴露後最初の 1 週間では減少したが、2 週目には増加した。0.89 及び 1.96mg/L 暴露群の全動物並びに 4.07mg/L 暴露群の雄動物の平均体重は、試験期間を通じて増加した。最高暴露濃度 7.3mg/L 群では、死亡が多かったことから体重測定はしなかった。

死亡動物の剖検では、全肺葉の暗赤色化又は灰赤色化並びに頭部及び胸部の被毛の湿った汚れが認められた。

高濃度暴露群の生存動物の剖検では、肺の暗赤色化又は灰赤色化が認められた。

低濃度暴露群の動物についての観察期間終了時での剖検では、肉眼的病理所見は認められなかった。

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	0.89, 1.96, 4.07, 7.3
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界)	4.07 < 雌雄合計の LC ₅₀ < 7.3
死亡開始及び終了時間	1.96mg/L : 暴露後当日 (雄 1 例) 4.07mg/L : 暴露後当日 (雌 1 例) 7.3mg/L : 暴露 ≤ 4 時間 ~ 暴露 1 日 (雄全例, 雌 4 例)
症状発現及び消失時間	症状発現 : 暴露後 ≤ 1 時間 症状消失 : 暴露後 6 日
死亡の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄とも 0.89

1-6) ピラクロストロビンのラットにおける液体エアゾールによる急性吸入毒性試験

(資料 7-3)

試験期間：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：

試験動物：Wistar 系ラット (CrI GlxHan:WI)，1 群当り雌雄各 5 匹，

試験開始時雄約 8～12 週齢，雌約 14～18 週齢；雄体重 225.6～269.0g，雌体重 213.3～242.5g

試験期間：14 日間観察

試験方法：試験は OECD ガイドライン 方法 403，EU 委員会指令 92/69 EEC 及び EPA ガイドラインに基づいて実施した。検体をアセトンで 1:2 (w/w) に希釈し，2 成分アトマイザーを用いて液体エアゾールを暴露装置内へ発生させ，4 時間鼻部暴露させた。

名目濃度；対照(アセトン)，0.71，1.00，1.33 mg/L

実測濃度；対照(アセトン)，0.52，0.65，0.85 mg/L

エアゾールの実測濃度 (mg/L) は，予め秤量したフィルター重量と試料採取後のフィルター重量の差から計算した。

暴露条件；	名目濃度 (mg/L)	0.71		1.00	1.33
	実測濃度 (mg/L)	0.52		0.65	0.85
	粒子径分布 (%)；29.5 (μm)*	0.0	0.0	0.0	0.1
	18.2	0.2	0.6	0.7	2.1
	8.5	0.3	0.5	0.5	1.8
	5.5	0.4	0.8	0.7	1.6
	2.8	15.7	16.3	15.9	13.6
	1.2	52.3	49.4	55.6	58.1
	<1.2	31.0	32.5	26.5	22.6
	空気力学的質量粒子径 (μm)	1.2	1.3	1.4	1.7
	呼吸可能な粒子 (<3 μm) の割合 (%)	84.5	82.0	79.9	72.4
	チャンバー容積 (L)	55			
	チャンバー内通気量 (L/分)	約 25			
	暴露条件	液体エアゾール 4 時間鼻部暴露			

*空気力学的有効切断等価径 (EACD, μm)

試験項目：暴露中及び暴露後 14 日間，臨床症状及び生死について観察し，体重測定を行った。
死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

試験結果：試験の結果を下表にまとめた。

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	0.52, 0.65, 0.85
LC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界, mg/L)	雌雄合計の LC ₅₀ : 0.58 (0.54~0.63)
死亡開始及び終了時間	暴露開始 1 時間後～暴露後暴露当日
症状発現及び消失時間	症状発現 ; 暴露直後 症状消失 ; 暴露後 6 日
死亡の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌 : <0.52 雄 : 0.52

中毒症状として、雌雄に関係なく呼吸亢進、立毛及びうずくまり姿勢、逃避行動が認められた。

死亡例は 0.85mg/L 群で雌雄各 5/5 例、0.65mg/kg 群で雄 5/5 例、雌 4/5 例、0.52mg/L 群で雌 1/5 例が死亡した。

肉眼的病理検査では、死亡動物の剖検で、すべての肺葉で瀰漫性暗赤色の変色が認められた。生存動物では何ら特記すべき肉眼的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 BASF アグロ株式会社にある。

2) 皮膚及び眼に対する刺激性試験

2-1) ピラクロストロビンのウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 9)

試験機関: BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1998 年

検体純度:

試験動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ, 4 ヶ月齢, 体重; 雄 3.50~3.60kg, 雌 3.67~3.88kg, 雄 3 匹, 雌 3 匹

試験期間: 15 日間観察

方法: 検体 0.5g を刈毛した動物の脇腹の上部 3 分の 1 の皮膚(約 2.5cm 四方)に 4 時間, 半閉鎖貼付した。貼付終了後, 皮膚に残った検体は Lutrol 及び Lutrol/水 (1:1) で洗浄した。

試験項目: 試験パッチ除去 1, 24, 48, 72 時間及び 8, 15 日後に貼付部位の刺激性変化(紅斑, 痂皮形成及び浮腫)の有無等を観察し, OECD ガイドライン 404 及び EEC directive 92/69, L 383A に従って採点した。なお, 刺激性変化の採点基準は以下のとおりである。

紅斑及び痂皮形成:

0; 紅斑なし

1; 非常に軽度の紅斑(かろうじて識別できる)

2; はっきりした紅斑

3; 中等度~重度な紅斑

4; 重度の紅斑(ビート赤色)で軽い痂皮形成(深部にわたる傷害)を伴う

浮腫形成:

0; 浮腫なし

1; 非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる)

2; 軽度の浮腫(腫張の輪郭がはっきりしている)

3; 中等度の浮腫(約 1 mm の高さ腫張している)

4; 重度の浮腫(1 mm 以上腫張し, 適用部位以外に及んでいる)

結 果：観察した刺激性変化の採点は以下のとおりであった。なお、6 匹の平均値の計算は 1993 年 4 月 27 日の 93/21/EEC の基準に従い、平均値は 24, 48, 72 時間の採点に基づき算出した。

変 化	最高 評点	貼付開始後時間							採点の 最高値
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	8 日	15 日	総平均	
紅 斑	4	1.8	2.0	2.0	1.5	1.5	0.5	1.8	3(8 日後)
浮 腫	4	0.0	0.7	0.3	0.2	0.3	0.2	0.4	1(24 時間 ～15 日後)
合 計	8	1.8	2.7	2.3	1.7	1.8	0.7	2.2	
症 状		RT, 10	RT, 10, 15, 16	RT, 15, 16	RT, 15	RT, 15, 16	S, RT, 15, 16		

S：落屑

RT：被験物質付着

10：被験物質の固着による物理的な皮膚障害

15：紅斑が適用部位より広がる

16：浮腫が適用部位より広がる

24～72 時間における紅斑の平均値は 1.8、浮腫については平均 0.4 であった。観察された皮膚反応は、2 匹の試験動物においてパッチ除去 15 日（試験終了時）においても回復しなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対し刺激性を有するものと考えられた。

2-2) ピラクロストロビンのウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 11)

試験機関: BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1998 年

検体の純度:

試験動物: ニュージーランドホワイ種ウサギ, 5 ヶ月齢, 体重: 雄 3.62kg, 雌 3.08~3.87kg,
雄 1 匹, 雌 5 匹

試験期間: 8 日間観察

方 法: 検体 0.1mL(約 33mg)を右眼瞼の結膜のうに 1 回適用し, 左眼を無処理対照とした。
適用した検体は適用 24 時間後(読み取り 24 時間前)に水で洗い落とした。

試験項目: 投与 1, 24, 48, 72 時間及び 8 日後に角膜, 結膜及び虹彩の刺激性変化を観察
し, OECD ガイドライン 405 及び EEC L 383A, B.5 に従って採点した。なお,
眼病変の採点基準は以下のとおりである。

角 膜

不透明度-混濁度(最も混濁した領域を読み取る)

0; 混濁なし

1; 虹彩を明視できる程度の, 散在~び慢性の不透明化(正常な光沢がやや鈍
くなることは含まず)

2; 半透明な部位が容易に識別でき, 虹彩の細部がわずかにぼやけて見える

3; 虹彩の細部不明, 瞳孔の大きさがかろうじて識別できる

4; 角膜不透明, 虹彩が透視できない

角膜損傷域

1; $>0 \sim \leq 1/4$

2; $>1/4 \sim <1/2$

3; $>1/2 \sim <3/4$

4; $>3/4$

結 膜

発 赤(眼瞼結膜, 角膜及び虹彩について観察)

0; 血管正常

1; 充血亢進

2; 広範囲且つ深紅色となり, 血管の識別困難

3; 全域の深紅色化

分 泌 物

- 0 ; 分泌物認めず
- 1 ; 常量以上 (正常動物の内眦に見られる少量は含まない)
- 2 ; 眼瞼及び眼瞼に接する被毛を湿潤
- 3 ; 眼瞼及び眼瞼の周囲を相当範囲湿潤

結膜浮腫

- 0 ; 結膜浮腫認めず
- 1 ; 浮腫亢進 (瞬膜を含む)
- 2 ; 眼瞼の部分的反外を伴う腫張
- 3 ; 腫張を伴う眼瞼閉鎖 (約 1/2)
- 4 ; 腫張を伴う眼瞼閉鎖 (約 1/2 ~ 全面)

虹 彩

- 0 ; 虹彩正常
- 1 ; 皺壁形成亢進, 充血, 腫張, 角膜周囲の充血 (いずれか一つ, あるいは全て, もしくは, これらの組み合わせ) がみられるが, 対光反射は健在 (緩徐反応陽性)
- 2 ; 対光反射消失, 出血, 広範囲の破壊 (いずれか一つ, あるいはこれらの全て)

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下のとおりであった。なお, 6 匹の平均値の計算は 1993 年 4 月 27 日の EEC の基準 93/21 に従い, 平均値は 24, 48, 72 時間の採点に基づき算出した。

項 目		最高 評点	適用後経過時間						採点の最高値
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	8 日	総平均	
角膜混濁	程 度	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	面 積	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
虹 彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
結 膜	発 赤	3	1.8	2.0	1.5	1.5	0.0	1.7	3 (1 時間後)
	浮 腫	4	0.8	1.2	0.3	0.3	0.0	0.6	2 (24 時間後)
	分泌物	3	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
合 計		110	5.7	6.3	3.7	3.7	0.0		
症 状				LH	LH	LH	LH		

LH : 眼瞼部の脱毛

24 ~ 72 時間における角膜及び虹彩についての平均はいずれも 0.0 で, 結膜の発赤については 1.7, 同浮腫については 0.6 であったが, 反応は全動物において 8 日には認められなかった。

以上の結果から, 検体はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

3) 皮膚感作性試験

ピラクロストロビンのモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 13)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：

試験動物：Hartley 系 (Pirbright White, Dunkin Hartley CrI(HA)BR[SPF]) 雌モルモット，
約 5 週齢，体重 306～381g，対照群 10 匹，試験群 20 匹

試験期間：48 時間観察

試験方法：[Maximization Test]

陽性対照：

皮内感作；肩に 2 カ所ずつを 1 群として計 6 カ所，即ち

前 列：検体を含まないフロイントアジュバント/0.9%食塩水(1:1)；2 カ所，

中間列：検体の 5%懸濁液(1%Tylose CB 30000 蒸留水溶液で調製)；2 カ所，

後 列：検体の 5%懸濁液(フロイントアジュバント/0.9%食塩水(1:1)で
調製)；2 カ所，

をそれぞれ 0.1mL 皮内注射し，注射 24 時間後に皮膚所見の読み取りを行った。

経皮感作；皮内感作の 1 週間後に，5%検体懸濁液 0.1mL を肩の皮膚に閉鎖貼付して経皮
感作を実施し，適用開始 48 時間後に皮膚所見の読み取りを行った。

誘 発：試験群と対照群について、誘発のため刈毛した脇腹の皮膚に 1%検体懸濁液 0.5mL を 24 時間閉鎖貼付した。誘発は 2 回行った。

1 回目：経皮感作の 14 日後、試験群及び対照群-1 の動物に検体懸濁液を適用。担体対照として 1%Tylose CB 30000 蒸留水溶液を適用。対照群 -2 の動物には 1%Tylose CB 30000 蒸留水溶液のみを適用。

2 回目：1 回目の誘発の 1 週間後、試験群及び対照群-1 と-2 の動物に検体懸濁液を適用。1 回目の誘発と同様に、担体対照として 1%Tylose CB 30000 蒸留水溶液を適用。

読み取りはパッチ除去 24 及び 48 時間後に行った。

観 察：

誘発後約 24 及び 48 時間に、適用部位の皮膚反応を肉眼的に観察し、Magnusson 及び Kligman の下記の基準に従って判定した。

- 0；反応を認めず
- 1；不連続性あるいはムラのある紅斑
- 2；中等度で連続性の紅斑
- 3；重度の紅斑及び腫脹

この評価基準に合わない皮膚反応所見も観察・記録した。

体重は試験開始日(0 日)、1 回目の誘発後(24 日後)及び 2 回目の誘発後(31 日後)に測定し、死亡あるいは瀕死動物の有無についても観察した。

結 果：

皮内感作後、フロイントアジュバント/0.9%食塩水 (1:1)のみを注射した部位に、腫脹に加えて中程度で連続性の紅斑が試験群及び対照群の全動物に観察された。5%検体懸濁液(1%Tylose CB 30000 蒸留水溶液及びフロイントアジュバント/0.9%食塩水(1:1)でそれぞれ調製)の注射により、中程度で連続性の紅斑及び腫脹が試験群の全動物に認められた。担体 1%Tylose CB 30000 蒸留水溶液を注射した対照群の全動物にはいかなる皮膚反応も認められなかった。フロイントアジュバント/0.9%食塩水(1:1)で調製した 1%Tylose CB 30000 蒸留水溶液の 50%製剤では全ての対照群動物に腫脹に加えて中程度で連続性の紅斑及び腫脹が認められた。

経皮感作後、中程度の腫脹及び紅斑に加えて、5%検体懸濁液(1% Tylose CB 30000 蒸留水溶液で調製)の付着と部分的な開孔(皮内感作による)が試験群の全動物に観察された。担体 1%Tylose CB 30000 蒸留水溶液のみを処理した対照群動物も同様な皮膚反応を示した。

1%検体懸濁液(1%Tylose CB 30000 蒸留水溶液で調製)での第 1 回目の誘発においては、試験群及び対照群-1 の動物にいかなる皮膚反応も認められなかった。また、同 2 回目の誘発においても、試験群及び対照群-1 及び-2 の動物にいかなる皮膚反応も認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

担体として全動物に適用した 1%Tylose CB 30000 蒸留水溶液は、1 回目の誘発及び 2 回目の誘発何れにおいても、いかなる皮膚反応も引き起こさなかった。

試験動物の体重増加量は、試験期間を通じて予測された範囲内であった。

試験結果を次頁の表に示した。

皮膚感作性試験 [Maximization Test] 結果

1. 検体の結果

1-1. 1 回目誘発の結果

	感 作	皮 内	経 皮	誘 発	供 試 動物数	感作反応動物数										性 陽 動 物 数
						24 時間					48 時間					
						皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	
						0	1	2	3		0	1	2	3		
試験群	*1	検体*3		検体*4	20	20				0/20	20				0/20	0/20
対照群-1	*2	担体*5			10	10				0/10	10				0/10	0/10
対照群-2				担体*5	10	10				0/10	10				0/10	0/10

1-2. 2 回目誘発の結果

試験群	*1	検体*3	20	20					20	0/20				0/20	
	*2	担体*5													検体*4
対照群-1			10	10					10	0/10				0/10	
対照群-2			10	10					10	0/10				0/10	

*1. 前 列：検体を含まないフロイントアジュバント/0.9%食塩水(1:1)

中間列：5%検体懸濁液(1%Tylose CB30000 蒸留水溶液で調製)

後 列：5%検体懸濁液(フロイントアジュバント/0.9%食塩水(1:1)で調製)

*2. 前 列：検体を含まないフロイントアジュバント/0.9%食塩水(1:1)

中間列：希釈しない担体(1%Tylose CB30000 蒸留水溶液)

後 列：50%担体製剤(フロイントアジュバント/0.9%食塩水(1:1)で調製，検体を含まず)

*3. 5%検体懸濁液(1%Tylose CB30000 蒸留水溶液で調製)

*4. 1%検体懸濁液(1%Tylose CB30000 蒸留水溶液で調製)

*5. 1%Tylose CB30000 蒸留水溶液

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

2. 陽性対照の結果

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

4) 急性神経毒性試験

ピラクロストロビンの Wistar ラットにおける急性経口神経毒性試験

(資料 15)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1999 年

検体純度：

試験動物：Wistar 系 SPF ラット [Chbb:THOM]，1 群雌雄各 10 匹，被験物質投与時 49 日齢，
被験物質投与時の体重範囲(雄；207～265g，雌；145～197g)

各群雌雄各 10 匹について，臨床症状，体重，FOB，運動量を被験物質投与前 7 日，投与後数時間，7 日及び 14 日に検査した。さらに，各群 5 匹について，投与後 15 日に動物を屠殺して剖検及び神経病理学的検査を実施した。

試験期間：単回投与後 15 日間(1998 年 5 月 19 日～1998 年 6 月 19 日に実施)

投与方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁して，0，100，300 及び 1000mg/kg の用量単回経口投与した。

投与量設定根拠：

陽性対照：試験機関の陽性データは，アクリルアミド，塩化トリメチル錫，3,3'-イミノジプロプリオニトリル，カルバリル，ノミフェンシン，ジアゼパムに関して得られている。

試験項目及び結果：

臨床症状観察；一般状態及び生死を 1 日 2 回観察した。

検体投与に関連する一般状態の異常及び死亡は認められなかった。

体重変化：投与 7 日前，当日，7 及び 14 日後に測定した。

投与 7 日後に雄の 1000mg/kg 投与群の体重増加が有意に抑制された。

神経行動学的検査：全動物を対象に，被験物質投与 7 日前，投与当日（数時間後），投与 7 及び 14 日後に FOB，握力，感覚運動並びに反射を測定した。

FOB における観察項目

1) ホームケージ内観察

- | | | |
|-------|-------|---------|
| ・姿勢 | ・振戦 | ・痙攣 |
| ・異常運動 | ・歩行異常 | ・その他の異常 |

2) オープンフィールド観察（50 cm X 50 cm，高さ 25 cm）

- | | | |
|-----------------|----------|-------------|
| ・ケージから取り出した時の行動 | ・毛並み | ・皮膚 |
| ・姿勢 | ・唾液分泌 | ・呼吸 |
| ・活動/覚醒レベル | ・振戦 | ・痙攣 |
| ・異常行動 | ・歩行異常 | ・流涙 |
| ・眼瞼閉鎖 | ・眼球突出 | ・糞（数，外観，粘度） |
| ・尿（量，色） | ・立ち上がり回数 | |

3) 感覚運動検査／反射

- | | | | |
|---------|---------------|----------------|-------|
| ・接近反応 | ・触覚反応 | ・視覚 | ・瞳孔反射 |
| ・眼瞼反射 | ・耳介反射 | ・聴覚（驚愕反応） | ・嗅覚 |
| ・カタレプシー | ・運動協調性 | ・動物を操作している時の行動 | |
| ・発声 | ・痛覚反応（テイルピンチ） | ・前肢握力 | |
| ・後肢握力 | ・接地開脚幅 | | |

FOB において，被験物質投与に関連した下記の所見が得られた。

- ・ 1000mg/kg 投与群； 立毛（4 例の雌），
下痢（5 例の雄，4 例の雌），軟便（1 例の雄）
- ・ 300mg/kg 投与群； 軟便（5 例の雄）
下痢（2 例の雄，1 例の雌）
- ・ 100mg/kg； 軟便（3 例の雄），粘液便（1 例の雌）

運動量測定：全動物を対象に，被験物質投与 7 日前，投与当日（数時間後），投与及び 14 日後に運動量を測定。

被験物質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 BASF アグロ株式会社にある。

病理学的検査；被験物質投与 15 日後に各群 5 匹の動物を環流固定し、可能な限り肉眼的病理検査を行い、下記の臓器について神経病理学的検査を行った。

末梢神経系；	背側根神経節 (C3-C6) 腹側根神経 (C3-C6) 背側根神経 (L1-L4) 近位座骨神経 腓腹神経 (膝部)	背側根神経 (C3-C6) 背側根神経節 (L1-L4) 腹側根神経 (L1-L4) 脛骨神経 (膝部)
脳 (横断面)；	前 頭 葉 中脳 (後頭葉、頭頂葉を含む) 小 脳	側頭葉 (大脳を含む) 橋 延 髄
脊髄 (横断面)；	頸部膨大部 (C3-C6)	腰部膨大部 (L1-L4)
末梢神経系；	ガッサー神経節	腓 腹 筋

被験物質投与に関連する肉眼的、組織学的変化は記録されなかった。

本試験において被験物質に関連した以下の所見 (括弧内は例数) が認められた。

投 与 群	雄 動 物	雌 動 物
1000mg/kg	軟便 (1)	立毛 (4)、下痢 (4)
	7 日目に体重増加抑制	
300mg/kg	下痢 (2)、軟便 (5)	下痢 (1)
100mg/kg	軟便 (3)	粘液便 (1)

軟便、粘液便、下痢及び立毛は全て投与当日に観察され、被験物質投与に関連した変化と考えられた。しかしながら、自律神経症状 (例えば、唾液分泌) が観察されなかったこと、また光学顕微鏡による検査において被験物質に関連した中枢神経並びに末梢神経系の変化が認められなかったことから、観察されたこれらの症状は急性の全身毒性あるいは消化管に対する局所作用で、神経毒性によるものではなかった。

これらのことより、神経毒性の無影響量 (NOEL) は本試験条件下で雌雄とも 1000mg/kg 体重であると判断された。