

2. (原体中混在物及び)代謝物を用いた試験

1) 代謝・分解物の変異原性試験

1-1) 代謝物 M01 (Reg. No. 364 380) の細菌を用いた復帰変異試験

(資料 33)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

報告書作成年：1999年

由来：

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 [Salmonella typhimurium (TA1535, TA100, TA1537, TA98 株)] 及びトリプトファン要求性の大腸菌 [Escherichia coli (WP2 uvrA 株)] を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下での及び非存在下での標準プレート法、及びハムスターの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下でのプレインキュベーション改変法*により Ames らの方法で変異原性を検定した。溶媒として DMSO を用い、最高試験濃度は標準プレート法で 5000 μ g/plate, プレインキュベーション改変法では 2500 μ g/plate とした。

(*フラビンモノヌクレオチド (FMN), 非誘導ハムスター肝細胞 S-9Mix 及びプレインキュベーションにより 7 β -還元化並びに生成する変異原性芳香族7 β -ミンの検出を向上させる試験法)

結 果：

標準プレート法

〔数値は3プレートの平均, ()内はSD〕

薬 物	濃 度 (μ g/ plate)	S-9 Mix	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2 uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA98
対照(DMSO)		-	30(3)	18(2)	109(6)	8(2)	23(2)
検 体	20	-	34(5)	17(1)	105(2)	8(2)	22(2)
	100* ¹	-	31(2)	17(1)	103(8)	8(1)	21(3)
	500* ¹	-	31(2)	18(1)	107(2)	8(0)	22(2)
	2500* ¹	-	20(2)	11(4)	61(4)	4(1)	18(1)
	5000* ¹	-	25(3)	8(3)* ³	24(1)* ³	2(1)* ³	8(2)* ³
対照(DMSO)		+	39(1)	21(2)	108(7)	12(2)	36(5)
検 体	20	+	42(3)	18(1)	103(5)	11(2)	37(2)
	100* ¹	+	37(5)	17(1)	121(25)	11(2)	37(3)
	500* ¹	+	34(5)	17(1)	116(8)	13(2)	35(6)
	2500* ¹	+	30(4)	10(2)	109(2)	9(1)	32(3)
	5000* ¹	+	32(3)	12(1)	99(3)	4(1)	34(6)
陽性対照* ²	2-AA 2.5	+		443(78)	1205(66)	116(12)	1149(52)
	2-AA 60	+	274(22)				
	AAC 100	-				1189(102)	
	MNNG 5	-		1614(170)	1088(88)		
	NOPD 10	-					858(105)
	4-NQO	-	1225(75)				

*1. 約 100 μ g/plate 以上で不溶性沈殿物を認める。

*2. 2-AA : 2-aminoanthracene

AAC : 9-aminoacridine

4-NQO : 4-nitroquinoline-N-oxide

MNNG : N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

NOPD : 4-nitro-o-phenyldiamine

*3. 背景値の減少

プレインキュベーション改変法

〔数値は3プレートの平均, ()内はSD〕

薬 物	濃 度 (μ g/plate)	S-9 Mix	復帰変異コロニー数/plate			
			塩基対置換型		フレームシフト型	
			TA1535	TA100	TA1537	TA98
対照(DMSO)		+	18(1)	107(3)	9(2)	45(2)
検 体	4	+	15(2)	108(8)	12(2)	40(9)
	20	+	14(3)	114(9)	9(2)	29(7)
	100* ¹	+	13(3)	108(9)	9(2)	26(4)
	500* ¹	+	9(1)	104(11)	8(4)	21(2)
	2500* ¹	+	9(2)	105(10)	6(2)	23(3)
陽性対照* ²	2-AA 10	+	187(12)	583(89)	108(22)	568(56)
	CONGOR. 210	+				212(40)
	BENZID. 55	+				724(32)

*1. 約 100 μ g/plate 以上で不溶性沈殿物を認める。

*2. 2-AA : 2-aminoanthracene

CONGOR. : Congo red

BENZID. : Benzidine

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。

検体は代謝活性化系の存在下及び非存在下での標準プレート法(最高試験濃度: 5000 μ g/plate)及び代謝活性化系の存在下のみでのプレインキュベーション改変法(最高試験濃度: 2500 μ g/plate)の各試験いずれにおいても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-AA, AAC, 4-NQO, MNNG, NOPD, CONGOR., BENZID. では、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

1-2) 代謝物 M02 (Reg. No. 369 315) の細菌を用いた復帰変異試験

(資料 34)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

報告書作成年：1999年

由来：

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 [Salmonella typhimurium (TA1535, TA100, TA1537, TA98 株)] 及びトリプトファン要求性の大腸菌 [Escherichia coli (WP2 uvrA 株)] を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下での及び非存在下での標準プレート法、及びハムスターの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下でのプレインキュベーション改変法*により Ames らの方法で変異原性を検定した。溶媒として DMSO を用い、最高試験濃度は標準プレート法で 5000 μ g/plate、プレインキュベーション改変法では 2500 μ g/plate とした。

(*フラビンモノヌクレオチド (FMN)、非誘導ハムスター肝細胞 S-9Mix 及びプレインキュベーションにより 7 β 還元化並びに生成する変異原性芳香族アミンの検出を向上させる試験法)

結 果：

標準プレート法

[数値は3プレートの平均, ()内はSD]

薬 物	濃 度 (μ g/ plate)	S-9 Mix	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2 uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA98
対照 (DMSO)		-	30 (3)	18 (2)	109 (6)	8 (2)	23 (2)
検 体	20	-	32 (5)	17 (1)	108 (5)	9 (3)	25 (2)
	100* ¹	-	26 (2)	18 (2)	99 (9)	8 (2)	21 (2)
	500* ¹	-	26 (3)	18 (1)	111 (9)	7 (1)	19 (2)
	2500* ¹	-	26 (4)	17 (0)	105 (6)	5 (1)	19 (2)
	5000* ¹	-	25 (2)	15 (3)	96 (5)	6 (2)	19 (2)
対照 (DMSO)		+	39 (1)	21 (2)	108 (7)	12 (2)	36 (5)
検 体	20	+	36 (4)	19 (3)	114 (8)	10 (2)	44 (2)
	100* ¹	+	34 (1)	18 (1)	114 (7)	11 (4)	40 (3)
	500* ¹	+	31 (3)	17 (1)	103 (8)	7 (1)	37 (6)
	2500* ¹	+	27 (5)	17 (2)	94 (10)	3 (1)	31 (2)
	5000* ¹	+	26 (4)	17 (3)	96 (5)	6 (1)	31 (2)
陽性対照* ²	2-AA 2.5	+		443 (78)	1205 (66)	116 (12)	1149 (52)
	2-AA 60	+	274 (22)				
	AAC 100	-				1189 (102)	
	MNNG 5	-		1614 (170)	1088 (88)		
	NOPD 10	-					858 (105)
	4-NQO	-	1225 (75)				

*1. 約 100 μ g/plate 以上で不溶性沈殿物を認める。

*2. 2-AA : 2-aminoanthracene

AAC : 9-aminoacridine

4-NQO : 4-nitroquinoline-N-oxide

MNNG : N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

NOPD : 4-nitro-o-phenylenediamine

プレインキュベーション改変法

[数値は3プレートの平均, ()内はSD]

薬 物	濃 度 (μ g/ plate)	S-9 Mix	復帰変異コロニー数/plate			
			塩基対置換型		フレームシフト型	
			TA1535	TA100	TA1537	TA98
対照 (DMSO)		+	18 (1)	107 (3)	9 (2)	45 (2)
検 体	4	+	14 (3)	114 (15)	10 (2)	38 (6)
	20	+	16 (1)	112 (5)	9 (2)	35 (7)
	100* ¹	+	13 (1)	103 (8)	6 (2)	37 (6)
	500* ¹	+	11 (1)	108 (6)	7 (1)	29 (6)
	2500* ¹	+	6 (1)	109 (9)	4 (0)	25 (3)
陽性対照* ²	2-AA 10	+	187 (12)	583 (89)	108 (22)	568 (56)
	CONGOR. 210	+				212 (40)
	BENZID. 55	+				724 (32)

*1. 約 100 μ g/plate 以上で不溶性沈殿物を認める。

*2. 2-AA : 2-aminoanthracene

CONGOR. : Congo red

BENZID. : Benzidine

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。

検体は代謝活性化系の存在下及び非存在下での標準プレート法(最高試験濃度: 5000 μ g/plate)及び代謝活性化系の存在下のみでのプレインキュベーション改変法(最高試験濃度: 2500 μ g/plate)の各試験いずれにおいても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-AA, AAC, 4-NQO, MNNG, NOPD, CONGOR., BENZID. では、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

1-3) 代謝物 M60 (Reg. No. 411 847) の細菌を用いた復帰変異試験

(資料 35)

試験機関：BASF 毒性研究所 (ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1999 年

由 来：

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 [Salmonella typhimurium (TA1535, TA100, TA1537, TA98 株)] 及びトリプトファン要求性の大腸菌 [Escherichia coli (WP2 uvrA 株)] を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下での標準プレート法及びプレインキュベーション法により Ames らの方法で変異原性を検定した。溶媒として DMSO を用い、最高試験濃度は標準プレート法及びプレインキュベーション法でそれぞれ 5000 μ g/plate とした。

結 果：

標準プレート法

[数値は 3 プレートの平均、() 内は S D]

薬 物	濃 度 (μ g/ plate)	S-9 Mix	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2 uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA98
対照 (DMSO)		-	41 (3)	19 (2)	112 (3)	10 (3)	25 (2)
検 体	20	-	35 (5)	16 (2)	104 (5)	7 (2)	25 (5)
	100	-	33 (4)	20 (4)	111 (13)	8 (2)	25 (2)
	500	-	31 (6)	17 (1)	110 (10)	6 (1)	19 (3)
	2500	-	35 (4)	17 (2)	82 (5)	5 (1)	16 (3)
	5000	-	35 (4)	16 (4)	66 (10)	3 (1)	14 (3)
対照 (DMSO)		+	42 (8)	18 (3)	116 (10)	12 (1)	37 (4)
検 体	20	+	37 (4)	16 (2)	134 (7)	9 (3)	30 (4)
	100	+	36 (5)	16 (1)	118 (24)	9 (2)	24 (2)
	500	+	34 (2)	14 (1)	85 (7)	10 (2)	32 (3)
	2500	+	42 (5)	11 (2)	104 (12)	7 (1)	27 (5)
	5000	+	37 (3)	9 (2)	91 (2)	4 (2)	17 (3)
陽性対照*	2-AA 2.5	+		125 (6)	918 (141)	101 (6)	859 (51)
	2-AA 60	+	225 (13)				
	AAC 100	-				633 (34)	
	MNNG 5.0	-		633 (9)	719 (116)		
	NOPD 10	-					767 (57)
	4-NQO 5.0	-	810 (18)				

*1. 2-AA: 2-aminoanthracene

MNNG: N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

AAC: 9-aminoacridine

NOPD: 4-nitro-o-phenyldiamine

4-NQO: 4-nitroquinoline-N-oxide

プレインキュベーション法

[数値は3プレートの平均, ()内はSD]

薬 物	濃 度 (μ g/ plate)	S-9 Mix	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2 uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA98
対照 (DMSO)		-	34 (3)	20 (3)	121 (12)	9 (2)	23 (2)
検 体	20	-	35 (1)	18 (4)	101 (8)	7 (2)	23 (4)
	100	-	33 (3)	15 (4)	85 (8)	6 (1)	20 (1)
	500	-	26 (3)	16 (3)	86 (4)	6 (1)	17 (1)
	2500	-	30 (7)	15 (1)	88 (9)	6 (2)	20 (5)
	5000	-	29 (7)	13 (2)	71 (5)	4 (2)	17 (3)
対照 (DMSO)		+	34 (4)	19 (2)	121 (15)	9 (1)	34 (5)
検 体	20	+	27 (6)	17 (1)	108 (8)	8 (1)	29 (8)
	100	+	24 (2)	14 (3)	102 (12)	9 (1)	26 (5)
	500	+	20 (2)	13 (2)	108 (17)	6 (1)	25 (4)
	2500	+	21 (4)	13 (1)	82 (8)	7 (1)	33 (8)
	5000	+	19 (2)	10 (1)	56 (5)	4 (2)	24 (4)
陽性対照*1	2-AA 2.5	+		134 (22)	558 (49)	104 (10)	566 (58)
	2-AA 60	+	225 (13)				
	AAC 100	-				387 (61)	
	MNNG 5.0	-		955 (24)	856 (50)		
	NOPD 10	-					1054 (44)
	4-NQO 5.0	-	621 (37)				

*1. 2-AA: 2-aminoanthracene

MNNG: N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

AAC: 9-aminoacridine

NOPD: 4-nitro-o-phenyldiamine

4-NQO: 4-nitroquinoline-N-oxide

検体は代謝活性化系の存在下及び非存在下での標準プレート法及びプレインキュベーション法による最高試験濃度 5000 μ g/plate の各試験いずれにおいても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-AA, AAC, 4-NQO, MNNG, NOPD では、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は復帰変異誘発性は有さないものと判断される。

1-4) 代謝物 M62 (Reg. No. 412 785) の細菌を用いた復帰変異試験

(資料 36)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1999 年

由 来：

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 [Salmonella typhimurium (TA1535, TA100, TA1537, TA98 株)] 及びトリプトファン要求性の大腸菌 [Escherichia coli (WP2 uvrA 株)] を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下での標準プレート法及びプレインキュベーション法により Ames らの方法で変異原性を検定した。溶媒として DMSO を用い、最高試験濃度は標準プレート法で 5000 μ g/plate、プレインキュベーション法では 2500 μ g/plate とした。

結 果：

標準プレート法

[数値は 3 プレーートの平均, () 内は S D]

薬 物	濃 度 (μ g/ plate)	S-9 Mix	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2 uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA98
対照 (DMSO)		-	41 (3)	19 (2)	112 (3)	10 (3)	25 (2)
検 体	20	-	28 (7)	19 (4)	106 (13)	9 (2)	23 (3)
	100	-	33 (7)	21 (2)	92 (4)	8 (1)	22 (1)
	500	-	36 (2)	22 (3)	89 (7)	6 (3)	22 (5)
	2500	-	27 (4)	15 (3)	58 (2)	5 (3)	13 (2)
	5000	-	18 (10)	13 (4)	31 (4)	3 (1)	8 (2)
対照 (DMSO)		+	42 (8)	18 (3)	116 (10)	12 (1)	37 (4)
検 体	20	+	46 (10)	17 (2)	103 (2)	8 (1)	23 (4)
	100	+	60 (3)	18 (2)	131 (9)	9 (1)	27 (4)
	500	+	53 (4)	15 (1)	120 (3)	7 (2)	24 (3)
	2500	+	63 (7)	16 (3)	105 (13)	6 (3)	23 (7)
	5000	+	51 (6)	11 (1)	37 (4)	1 (1)	13 (2)
陽性対照*1	2-AA 2.5	+		125 (6)	918 (141)	101 (6)	859 (51)
	2-AA 60	+	225 (13)				
	AAC 100	-				633 (34)	
	MNNG 5.0	-		633 (9)	719 (116)		
	NOPD 10	-					767 (57)
	4-NQO 5.0	-	810 (18)				

*1. 2-AA : 2-aminoanthracene

MNNG : N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

AAC : 9-aminoacridine

NOPD : 4-nitro-o-phenylenediamine

4-NQO : 4-nitroquinoline-N-oxide

プレインキュベーション法

[数値は3プレートの平均, ()内はSD]

薬 物	濃 度 (μ g/ plate)	S-9 Mix	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2 uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA98
対照 (DMSO)		-	34 (3)	20 (3)	121 (12)	9 (2)	23 (2)
検 体	4	-	32 (1)	17 (4)	94 (2)	9 (2)	21 (3)
	20	-	33 (4)	15 (3)	97 (6)	6 (3)	19 (3)
	100	-	32 (3)	16 (3)	93 (10)	7 (2)	18 (1)
	500	-	34 (3)	18 (2)	97 (7)	6 (2)	17 (5)
	2500	-	23 (3)	8 (3)	31 (2)	4 (1)	9 (4)
対照 (DMSO)		+	34 (4)	19 (2)	121 (15)	9 (1)	34 (5)
検 体	4	+	26 (4)	15 (2)	95 (11)	8 (2)	27 (4)
	20	+	22 (4)	14 (2)	103 (7)	6 (1)	26 (5)
	100	+	20 (4)	16 (3)	102 (3)	7 (1)	25 (2)
	500	+	24 (3)	14 (2)	106 (4)	6 (0)	21 (4)
	2500	+	14 (4)	9 (1)	54 (3)	5 (1)	12 (1)
陽性対照*1	2-AA 2.5	+		134 (22)	558 (49)	104 (10)	566 (58)
	2-AA 60	+	219 (11)				
	AAC 100	-				387 (61)	
	MNNG 5.0	-		955 (24)	856 (50)		
	NOPD 10	-					1054 (44)
	4-NQO 5.0	-	621 (37)				

*1. 2-AA : 2-aminoanthracene

MNNG : N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

AAC : 9-aminoacridine

NOPD : 4-nitro-o-phenyldiamine

4-NQO : 4-nitroquinoline-N-oxide

検体は代謝活性化系の存在下及び非存在下での標準プレート法(最高試験濃度 : 5000 μ g/plate)及びプレインキュベーション法(最高試験濃度 2500 μ g/plate)の各試験いずれにおいても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-AA, AAC, 4-NQO, MNNG, NOPD では、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は復帰変異誘発性は有さないものと判断される。

1-5) 代謝物 M76 (Reg. No. 413 038) の細菌を用いた復帰変異試験

(資料 37)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

由 来：

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 [Salmonella typhimurium (TA1535, TA100, TA1537, TA98 株)] 及びトリプトファン要求性の大腸菌 [Escherichia coli (WP2 uvrA 株)] を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下での標準プレート法及びプレインキュベーション法により Ames らの方法で変異原性を検定した。溶媒として DMSO を用い、最高試験濃度は標準プレート法及びプレインキュベーション法でそれぞれ 5500 μ g/plate とした。

結 果：

標準プレート法

[数値は 3 プレートの平均, () 内は S D]

薬 物	濃 度 (μ g/ plate)	S-9 Mix	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2 uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA98
対照 (DMSO)		-	34 (2)	18 (1)	105 (10)	9 (2)	26 (3)
検 体	22	-	31 (4)	17 (3)	116 (8)	8 (2)	24 (3)
	110	-	34 (3)	15 (1)	112 (13)	7 (1)	23 (4)
	550	-	32 (6)	14 (3)	111 (5)	5 (1)	20 (4)
	2750	-	29 (2)	13 (1)	94 (11)	3 (3)	24 (6)
	5500	-	27 (6)	11 (2)	89 (7)	4 (0)	12 (3)
対照 (DMSO)		+	37 (4)	18 (2)	109 (3)	9 (2)	27 (5)
検 体	22	+	29 (6)	19 (2)	100 (14)	7 (1)	36 (5)
	110	+	36 (9)	14 (1)	111 (3)	7 (1)	41 (6)
	550	+	33 (4)	17 (4)	115 (16)	6 (2)	44 (3)
	2750	+	33 (8)	13 (2)	109 (8)	5 (2)	20 (5)
	5500	+	36 (5)	13 (2)	92 (11)	3 (1)	14 (2)
陽性対照*1	2-AA 2.5	+		109 (5)	569 (71)	100 (2)	608 (29)
	2-AA 60	+	211 (15)				
	AAC 100	-				554 (53)	
	MNNG 5.0	-		561 (46)	666 (81)		
	NOPD 10	-					870 (48)
	4-NQO 5.0	-	1108 (104)				

*1. 2-AA : 2-aminoanthracene

MNNG : N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

AAC : 9-aminoacridine

NOPD : 4-nitro-o-phenyldiamine

4-NQO : 4-nitroquinoline-N-oxide

プレインキュベーション法

[数値は3プレートの平均, ()内はSD]

薬 物	濃 度 (μ g/ plate)	S-9 Mix	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2 uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA98
対照 (DMSO)		-	32 (3)	19 (1)	104 (4)	10 (1)	24 (4)
検 体	22	-	33 (3)	17 (1)	106 (18)	8 (1)	25 (4)
	110	-	30 (2)	17 (2)	96 (9)	10 (2)	19 (2)
	550	-	27 (2)	15 (3)	100 (1)	8 (2)	20 (4)
	2750	-	29 (2)	14 (1)	93 (3)	8 (1)	18 (4)
	5500	-	12 (4)	*1	*1	5 (1)	14 (3)
対照 (DMSO)		+	33 (3)	17 (2)	108 (7)	10 (1)	31 (2)
検 体	22	+	32 (4)	15 (1)	100 (19)	8 (1)	22 (3)
	110	+	26 (3)	15 (1)	109 (8)	8 (2)	16 (5)
	550	+	28 (4)	14 (5)	93 (7)	7 (2)	14 (4)
	2750	+	23 (3)	12 (2)	114 (10)	7 (2)	12 (3)
	5500	+	11 (2)	6 (2)	93 (21)	*1	5 (1)
陽性対照*2	2-AA 2.5	+		121 (13)	636 (27)	101 (8)	829 (60)
	2-AA 60	+	224 (18)				
	AAC 100	-				676 (55)	
	MNNG 5.0	-		877 (93)	1025 (97)		
	NOPD 10	-					590 (27)
	4-NQO 5.0	-	627 (25)				

*1. 背景成長の減少

*2. 2-AA : 2-aminoanthracene

MNNG : N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

AAC : 9-aminoacridine

NOPD : 4-nitro-o-phenyldiamine

4-NQO : 4-nitroquinoline-N-oxide

検体は代謝活性化系の存在下及び非存在下での標準プレート法及びプレインキュベーション法で最高試験濃度 5500 μ g/plate における各試験いずれにおいても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-AA, AAC, 4-NQO, MNNG, NOPD では、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は復帰変異誘発性は有さないものと判断される。

3. 製剤を用いた毒性試験

1) 急性毒性試験

1-1) ピラクロストロビン水和剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 2)

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: 20.0%水和剤〔組成〕有効成分;

界面活性剤、鉱物質微粉等;

試験動物: ウィスター系ラット, 7~9 週齢, 体重: 雄 166~181g, 雌 167~174g,
1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 500mg/kg 投与群; 14 日間観察

2000mg/kg 投与群; 14 日間観察

方法: 検体を蒸留水に懸濁し, 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各投与群について 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日),
その後は 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	経口	
投与量 (mg/kg)	500	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	投与 3 日以内に 雌雄各 1 例
症状発現及び消失時間	雄: 投与 3 時間後	雄: 投与直後 ~ 投与 8 日後
	雌: 投与 3 時間後	雌: 投与直後 ~ 投与 8 日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	500	

観察された中毒症状は以下のとおりであった。

500mg/kg 投与群の雌雄: 下痢

2000mg/kg 投与群の雄: 一般状態の悪化, 不活発, 呼吸困難, 鎮静, 立毛,
下痢

2000mg/kg 投与群の雌: 一般状態の悪化, 不活発, 呼吸困難, 鎮静, よろめ
き歩行, 立毛, 下痢, 流涎, 振戦

500mg/kg 及び 2000mg/kg 投与群の途中死亡動物を含め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。

1-2) ピラクロストロビン水和剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 4)

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：20.0%水和剤〔組成〕有効成分；

界面活性剤、鉱物質微粉等；

試験動物：ICR系マウス，5週齢，体重：雄 29.2～35.6g，雌 22.5～28.7g，

1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を脱イオン水に懸濁し，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)	3200, 4000, 5000, 6250, 7813
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄：>7813
死亡開始時間及び終了時間	雄：投与30分後2例(4000及び6250ppm)， 同1時間後2例(6250及び7813ppm) 雌：投与30分後2例(3200及び5000ppm)， 同1日後1例(6250ppm)
症状発現及び消失時間	雄：投与30分後～投与6日後 雌：投与30分後～投与2日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：3200 雌：—

中毒症状は，横臥位，昏睡，傾眠，自発運動低下あるいは消失，痙攣，呼吸緩徐，眼瞼下垂，鼻吻及び肛門周囲部被毛の汚れ，軟便が雌雄動物に観察され，加えて雄動物に腹臥位及び挙尾，雌動物に鎮静が観察された．

体重は，投与7日及び14日後共に全例で増加した．

剖検では，途中死亡例の雌雄動物に肺の赤色あるいは黒色斑散在，気管内泡沫液，腺胃部の赤色化，小腸の赤色化及び水腫，鼻吻部被毛の汚れ，同雄動物に小腸の赤色あるいは黒色内容物が認められ，生存例には雌雄ともに脾臓の腫大が認められた．

1-3) ナリア S E のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 F-1)

試験機関: BASF 毒性研究所 (ドイツ)
[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

製剤の組成: 有効成分; ピラクロストロビン; 9.1%
 ボスカリド; 18.2%
 水、溶剤、界面活性剤等; 72.7%

試験動物: ウィスター系ラット, 雄 8~12 週齢/雌 14~18 週齢, 体重: 雄 255~256g, 雌 159~200g, 1 群雌雄各 3 匹

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体を蒸留水に懸濁し, 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各投与群について 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)	25 (雌)	200 (雄, 雌)	500 (雌)	2000 (雌)
L D ₅₀ (mg/kg)	> 200 ~ < 500			
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし	開始: 投与直後 終了: 投与 2 時間後 (全例死亡)	
症状発現及び 消失時間	症状認めず	症状認めず	投与直後に発現, 死亡まで継続	
死亡例の認められ なかった最高 投与量 (mg/kg)	200			

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: 一般状態の悪化, 呼吸困難, 鎮静, 横臥姿勢, 運動機能衰弱, 攣縮, 間代性痙攣, 強直間代性痙攣, 貧血蒼白, 立毛

500mg/kg 投与群: 一般状態の悪化, 呼吸困難, 鎮静, 横臥姿勢, よろめき歩行, 攣縮, 間代性痙攣, 強直間代性痙攣, チアノーゼ, 立毛, 下痢

25mg/kg 及び 200mg/kg 投与群: 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) ナリアSEのラットにおける急性経口毒性試験

(資料 F-2)

試験機関: BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP対応]

報告書作成年: 2001年

製剤の組成: 有効成分; ピラクロストロビン; 9.1%
 ボスカリド; 18.2%
 水、溶剤、界面活性剤等; 72.7%

試験動物: ウィスター系ラット, 雄 8~12 週齢/雌 14~18 週齢, 体重: 雄 223~235g, 雌 195~206g, 1 群雌雄各 3 匹

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体を蒸留水に懸濁し, 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各投与群について 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)	300 (雄, 雌)
LD ₅₀ (mg/kg)	> 300
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 : 一般状態の悪化及び立毛; 投与 4~5 時間後 雌 1 例: 下痢; 投与後 2 時間
死亡例の認められ なかった最高 投与量 (mg/kg)	300

観察された中毒症状は以下のとおりであった.

投与群の雄 1 例: 一般状態の悪化及び立毛

投与群の雌 1 例: 下痢

臨床症状として下記が観察された。

雌雄：横臥位，円背位，起立不能，昏迷，鎮静，自発運動低下あるいは消失，
痙攣，呼吸緩徐

雄： 腹臥位，拳尾，よろめき歩行及び眼瞼下垂

雌： 眼球突出

全生存例の体重が投与後 7 日には投与前より増加した。投与 14 日後では，625 mg/kg 投与群の雄 1 例のみ投与前より減少 (0.1g) した以外，全例で体重が増加した。

剖検所見は下記のとおりであった。

死亡例：雌雄共に肺の赤色あるいは黒色斑散在及び水腫，気管内泡沫液，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

生存例：異常所見を認めず。

1-6) ナリアWDGのラットにおける急性経口毒性試験

(資料 F-9)

試験機関: BASF 毒性研究所(ドイツ) [GLP 対応]
報告書作成年: 2003 年

検体純度: ピラクロストロビン 6.8%、ボスカリド 13.6%水和剤
〔組成〕有効成分: ピラクロストロビン
ボスカリド
界面活性剤、鉱物質微粉等;

試験動物: Wistar 系ラット (CrI:WI (GLX/BRL/HAN) IGS BR), 雌 14~18 週齢,
開始時体重: 190~204g, 1 群雌 3 または 6 匹

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体を再蒸留水に懸濁し、始めに 3 匹の雌に 2000mg/kg の用量 1 回強制経口投与した。次に雌 3 匹に 500mg/kg を 1 回強制経口投与した。さらに雌 3 匹に 500mg/kg を 1 回強制経口投与した。投与容量は 10mL/kg 体重とし、動物は投与前に 16 時間絶食させた。

試験項目: 中毒症状及び生死を各投与群について 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)	500, 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	2000 > 500
死亡開始時間及び終了時間	投与直後から 2 時間後
症状発現及び消失時間	投与直後から 5 時間後まで
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	なし

2000mg/kg 投与群は投与 1 時間後までに全 3 例が死亡した。500mg/kg 群は 6 例中 1 例が投与 2 時間後に死亡した。中毒症状として、呼吸困難、腹臥位、側臥位、よろめき歩行、被毛の汚れ下痢などが観察された。全生存の動物の体重は試験期間中増加した。

死亡動物の肉眼的病理所見として、胃および小腸の瀰漫性赤色変色、および全肺葉の瀰漫性浮腫および赤色変色が認められた。生存動物には異常は観察されなかった。

1-7) ピラクロストロビン水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 6)

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：20.0%水和剤〔組成〕有効成分；
界面活性剤、鋳物質微粉等；

試験動物：ウィスター系ラット，8～10週齢，体重：雄 250～268g，雌 226～234g，
1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を蒸留水に懸濁し，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
L D 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，雌動物でごく軽度の紅斑が3例と明瞭な紅斑が1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．

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。

1-8) ナリア S E のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 F-4)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2000年

製剤の組成：有効成分； ピラクロストロビン 9.1%
 ボスカリド 18.2%
 水、溶剤、界面活性等； 72.7%

試験動物：ウィスター系ラット，雄 8～12 週齢/雌 14～18 週齢，体重：雄 245～254g/雌 204～221g，1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：検体をそのまま，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)	4000
LD ₅₀ (mg/kg)	>4000
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)	4000

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，「ごく軽度な紅斑及び浮腫」が雄 2 例，雌 1 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．

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。

1-9) ナリアWDGのラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 F-10)

試験機関: BASF 毒性研究所(ドイツ) [GLP 対応]

報告書作成年: 2003年

検体純度: ピラクロストロビン 6.8%、ボスカリド 13.6%水和剤

〔組成〕有効成分: ピラクロストロビン

ボスカリド

界面活性剤、鋳物質微粉等;

試験動物: Wistar 系ラット (CrI:WI (GLX/BRL/HAN) IGS BR), 雄 8~12 週齢、雌 14~18 週齢、

開始時体重: 雄 223~233g, 雌 196~206g, 1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体を再蒸留水に懸濁し、刈毛した胴体の背部/背側部の皮膚(約 40cm²; 体表の 10% 相当)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 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	症状を認めず
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

死亡及び中毒症状は観察されず、体重及び剖検所見における異常は認められなかった。

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

1-10) ピラクロストロビン水和剤のラットにおける粉塵ダストによる急性吸入毒性試験
(資料 8)

試験期間：BASF 毒性研究所(ドイツ)
[GLP 対応]

報告書作成年：1999 年

検体純度：20.0%水和剤〔組成〕有効成分；
界面活性剤、鋳物質微粉等；

試験動物：Wistar 系ラット(SPF Wistar Rj:WI(SPF Han))，1 群当り雌雄各 5 匹，
試験開始時約 8～9 週齢，雄体重 306.8～322.7g，雌体重 203.0～229.2g

試験期間：14 日間観察

試験方法：試験は OECD Guidelines, method 403, EU Commission Directives 92/69 EEC
及び EPA Guidelines に基づいて実施した。検体に Aerosil 0.5% (w/w) を添加
してミキサーで粉碎し，検体のダストを発生させ，4 時間鼻部暴露させた。

暴露空気をガラス繊維捕集板を用いて捕集し，重量測定法により実測濃度を求めた。

暴露条件；	実測濃度 (mg/L)	1.00	2.79	5.3	
	名目濃度 (mg/L)	12.4	38.5	85.6	
	粒子径分布 (%) ; 29.5 (μm)*	8.692	8.754	5.429	6.895
	18.2	2.503	5.476	2.616	1.935
	8.5	6.546	5.529	6.283	5.005
	5.5	11.444	12.61	11.368	11.919
	2.8	24.581	27.492	27.707	29.056
	1.2	31.602	25.909	27.998	25.518
	<1.2	14.632	14.230	18.600	19.672
	空気力学的質量粒子径 (μm)	3.5	3.9	3.0	3.0
呼吸可能な粒子 (<3 μm) の割合		46	42	50	50
チャンバー容積 (L)		55			
チャンバー内通気量 (L/分)		1.5			
暴露条件		ダスト 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：試験の結果を次頁の表にまとめた。

臨床症状として，雌雄共，呼吸亢進，呼吸異常音，鼻部痂皮形成，眼瞼閉鎖，

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。

逃避、うずくまり姿勢、立毛、被毛汚れ、自発運動の低下が観察された。肉眼的病理検査では、死亡動物に肺の全葉暗赤色変色、多巣性全葉暗赤色変色及び全葉浮腫が認められ、生存動物には肺の多巣性全葉暗赤色変色及び灰色巣が認められた。尚、病理組織学的検査の結果、5.3mg/L 群の生存動物の雄 1 例の肺に中等度の血管周囲性リンパ組織球浸潤及び軽度の多巣性肺胞組織球症が認められた。

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	1.00, 2.79, 5.3
LC ₅₀ (mg/L) (99%信頼限界)	雄 : 4.5 mg/L 雌 : 4.3 mg/L 雌雄計 : 4.7 mg/L
死亡開始及び終了時間	死亡開始 : 暴露終了後 死亡終了 : 暴露後 1 日 (最高濃度 5.3mg/L 群)
症状発現及び消失時間	症状発現 : 暴露 1 時間後 症状消失 : 暴露後 12 日
死亡の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄とも 2.79

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。

1-11) ピラクロストロビン水和剤のラットにおける

ダストエアゾールによる急性吸入毒性試験

(資料 8-2)

試験期間：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体純度：20.0%水和剤

[組成] 有効成分；

界面活性剤、鋳物質微粉等；

試験動物：Wistar 系ラット(CrlGlxHan: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 260.6～278.5g，雌体重 221.5～232.8g

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。検体は粉塵発生装置を用いてダスト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(0)，75.7 mg/L

実測濃度；対照(0)，5.0 mg/L

ダストの実測濃度(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)	75.7	
実測濃度(mg/L)	5.0	
粒子径分布(%)；29.5(μm)*	1.2	0.5
18.2	2.3	2.3
8.5	5.3	6.8
5.5	28.0	21.9
2.8	46.3	30.4
1.2	15.5	26.3
<1.2	1.5	11.8
空気力学的質量粒子径(μm)	4.9	3.4
呼吸可能な粒子(<3μm)の割合(%)	24.3	44.5
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	ダスト 4 時間鼻部暴露	

*空気力学的有効切断等価径(EACD, μm)，2 回測定した。ダスト発生チャンバーでは粒子は非凝集であるが、吸入チャンバーでは凝集がみられ、これ以上粒子を細かくできなかった。

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。

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。

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	5.0
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄合計の LC ₅₀ : >5.0
死亡開始及び終了時間	暴露後暴露当日死亡
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 1 日
死亡の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌：<5.0 雄： 5.0

中毒症状として，雌雄に関係なく呼吸亢進，眼瞼閉鎖，うずくまり姿勢，逃避行動，被毛の汚染が認められた。

死亡例は雌で 1 例のみ認められた。

肉眼的病理検査では，死亡動物及び生存動物ともに何ら特記すべき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。

1-12) ピラクロストロピン フロアブルのラットにおける液体エアゾールによる (資料 8-3)
急性吸入毒性試験

試験期間：BASF 毒性研究所(ドイツ)
[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体純度：6.8%フロアブル剤

[組成] 有効成分；
水、界面活性剤等；

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 230.4～251.3g，雌体重 208.8～225.0g

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 OPPTS 870.1300 に基づいて実施した。検体を 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；36.7 mg/L
実測濃度；5.7 mg/L

エアゾールの濃度 (mg/L) は，捕集剤を入れた石英綿栓付インピンジャーに捕集して，HPLC で測定した。

暴露条件；	名目濃度 (mg/L)	36.7	
	実測濃度 (mg/L)	5.7	
	粒子径分布 (%)；29.5 (μm)*	5.2	2.3
	18.2	2.1	1.6
	8.5	4.1	4.7
	5.5	6.5	7.8
	2.8	24.7	28.9
	1.2	46.0	45.7
	<1.2	11.3	9.0
	空気力学的質量粒子径 (μm)	2.9	3.0
	呼吸可能な粒子 (<3 μm) の割合 (%)	51.1	50.4
	チャンバー容積 (L)	55	
	チャンバー内通気量 (L/分)	約 22.5	
	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)

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。

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	5.7
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄合計の LC ₅₀ : >5.7
死亡開始及び終了時間	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 5 日
死亡の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌：5.7 雄：<5.7

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

雄 1 例が、暴露後暴露当日に死亡したのみであった。

肉眼的病理検査では、死亡及び生存動物ともに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。

1-13) ピラクロストロビンドライフロアブルのラットにおける

ミストによる急性吸入毒性試験 (資料 8-4)

試験実施機関： 三菱化学安全科学研究所(日本)

[GLP 対応]

報告書作成年： 2004 年

供試検体： 6.8%ドライフロアブル

[組 成] 有効成分；

界面活性剤、鉱物微粉等；

供試動物： Crj:WI (Glx/BRL/Han)系 SPF ラット、8 週齢、雄 237~246g、雌 167~183g
1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

暴露方法： 検体を精製水に 50w/v%の濃度で懸濁し、二流体ネブライザーでミスト化して吸入チャンバーに供給し、保定管に収容したラットに 1 回、4 時間鼻部暴露させた。

対照群は圧縮空気を精製水に通して加湿し、同様に暴露させた。

本剤は低毒性が予想されたので、5.0mg/L の 1 用量を投与群に選択した。

暴露空気を暴露開始後 0.5、2.0 及び 3.5 時間にガラス繊維フィルターに捕集し、重量測定法により実際測定濃度を求めた。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)	5.0
実際濃度 (mg/L) ¹⁾	5.2
粒子径分布 (%) ²⁾	
> 8.23	14.83
8.23 ~ 5.21	30.99
5.21 ~ 3.42	20.34
3.42 ~ 2.11	12.17
2.11 ~ 1.55	5.89
1.55 ~ 1.05	4.56
1.05 ~ 0.48	1.90
0.48 >	9.32
空気力学的質量中位径 MMAD (μ m)	4.14
幾何標準偏差値 (GSD)	3.47
呼吸可能な粒子 (<4 μ m) の割合 (%)	48.9
チャンバー容積 (L)	0.325
チャンバー内通気量 (L/分)	15
暴露条件	ミスト、4 時間、鼻部暴露

¹⁾ 3 回の平均値

²⁾ 暴露開始 10 分後に捕集流量 0.5L/分で 2 分間捕集し、各段の捕集重量比より求めた

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。

観察・検査項目：暴露当日は、暴露中(暴露開始後 1、2 及び 3 時間)及び暴露終了後(終了直後、1 及び 2 時間)の 6 回、第 2 日以降は 1 日 1 回、第 15 日まで生死及び一般状態の変化を観察した。

体重は第 1 日の投与前、第 2、4、8 及び 15 日に測定した。

観察期間終了時の全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投 与 方 法	吸 入
暴 露 濃 度 (mg/L)	0, 5.0
LC ₅₀ (mg/L) (%信頼限界)	雌雄： > 5.0 [5.2]
死亡開始時間及び終了時間	死亡なし
症状発現及び消失時間	暴露開始 1 時間後から発現 第 2 日目に消失
毒性兆候の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄： 5.0 [5.2]
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄： 5.0 [5.2]

[]内の数値は実測濃度

投与群に被毛、鼻周囲及び口周囲の汚れが観察されたのみであり、明らかな毒性兆候は観察されなかった。体重は対照群と比して有意な差は認められなかった。

肉眼的病理所見では対照群及び投与群ともに異常所見は認められなかった。

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

1-14) ナリア S E 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 F-5)

試験期間: BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

製剤の組成: 有効成分; ピラクロストロビン 9.1%
 ボスカリド 18.2%
 水、溶剤、界面活性剤等; 72.7%

試験動物: Wistar 系ラット (CrI:WI (GLX/ BRL/HAN) IGS BR), 1 群当り雌雄各 5 匹, 雄 8~12 週齢/雌 14~18 週齢, 体重: 雄 236.5~274.8g/雌体重 213.9~233.1g

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。検体をそのまま、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: 8.7, 27.4, 80.8mg/L

実測濃度: 1.04, 3.20, 6.2mg/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)	8.7	27.4	80.8
実測濃度 (mg/L)	1.04	3.20	6.2
粒子径分布 (%) ; 29.5 (μm)*	1.0	1.4	2.4
18.2	0.8	1.0	2.1
8.5	1.3	2.8	5.9
5.5	4.4	5.2	9.4
2.8	43.2	29.5	33.0
1.2	42.1	39.6	31.0
<1.2	7.2	20.5	16.2
空気力学的質量粒子径 (μm)	2.8	2.1	2.9
呼吸可能な粒子 (<3 μm) の割合	54	63	52
チャンバー容積 (L)	55		
チャンバー内通気量 (L/分)	25 (注: 1.5m 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)

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，逃避行動，緩慢呼吸及び呼吸亢進，あえぎ呼吸，振戦，鎮静，うずくまり姿勢及び被毛の汚れが暴露 6 日まで観察された。

雌の全群の平均体重が試験期間を通じて十分には増加しなかった。雄では，全群の平均体重が暴露後最初の 1 週間において十分に増加しなかったが，2 週目には増加した。

途中死亡動物には肺の暗赤色化が観察された。

試験終了時における剖検において肉眼的異常所見は認められなかった。

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	1.04, 3.20, 6.2
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄合計：約 6.2
死亡開始及び終了時間	1.04mg/L：死亡を認めず 3.20mg/L：死亡を認めず 6.2mg/L：暴露当日～1 日 (雄 2 例，雌 4 例)
症状発現及び消失時間	症状発現：暴露後 ≤ 2 時間 症状消失：暴露後 7 日
死亡の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄とも 3.20