

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

No. _____

農 薬 抄 録

ピコキシストロビン

(殺菌剤)

(作成年月日)

平成26年7月7日改訂

(作成会社名) 日本農薬株式会社

目 次

	頁
I. 開発の経緯	a-1
II. 物理的・化学的性状	a-2
III. 生物活性	a-15
IV. 適用及び使用上の注意	a-16
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係	a-19
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	a-32
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	a-41
VIII. 毒性	
<毒性試験一覧表>	b-1
1. 原体	
(1) 急性毒性	b-9
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	b-16
(3) 皮膚感作性	b-24
(4) 急性神経毒性	b-28
(5) 急性遅発性神経毒性	b-35
(6) 90日間反復経口投与毒性	b-36
(7) 21日間反復経皮投与毒性	b-54
(8) 90日間反復吸入毒性	b-61
(9) 反復経口投与神経毒性	b-62
(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性	b-69
(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	b-70
(12) 繁殖毒性及び催奇形性	b-149
(13) 変異原性	b-184
(14) 生体機能影響	b-201
(15) その他	b-205
2. 代謝物	
(1) 代謝物 Y の毒性	b-217
(2) 代謝物 F の毒性	b-237
(3) 代謝物 ZE の毒性	b-251
3. 製剤	
(1) 22.5%フロアブルの毒性	b-253

	頁
Ⅷ. 動植物及び土壌等における代謝分解	
<代謝分解試験一覧表>	c-1
<代謝分解物一覧表>	c-10
<代謝分解物記号対照表>	c-17
(1) 動物代謝に関する試験	c-20
(2) 植物代謝に関する試験	c-58
(3) 土壌中動態に関する試験	c-98
(4) 水中動態に関する試験	c-127
(5) 土壌吸脱着性	c-142
(6) 生物濃縮性	c-148
<代謝分解のまとめ>	c-151
<動植物、土壌及び水中における推定代謝分解経路>	c-155
<代謝分解の概要>	c-156
[附] ピコキシストロビンの開発年表	c-169

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

I. 開発の経緯

ピコキシストロビンはスイスのシンジェンタ社により合成及び開発されたストロビルリン系殺菌剤である。2001年(平成13年)にシンジェンタ社により、欧州において小麦や大麦、えんぱくなど穀類の各種さび病やうどんこ病、黒変病、網斑病、葉枯病などに卓効を示す殺菌剤として登録及び上市された。その後、米国のデュポン社に譲渡され、デュポン社により南米における大豆等や北米における穀類やとうもろこし、豆類、なたね等、アジア諸国における穀類や果菜類、果樹、水稻への適用を目指した開発が行われている。米国においては、2012年(平成24年)11月に本剤が登録された。

日本では、日本農薬株式会社が本剤の開発主体となり、(社)日本植物防疫協会を通じて NNF-1120 の試験名でピコキシストロビフロアブル(22.5%(w/w))の果樹(りんご、なし、もも、おうとう、柑橘)、野菜(はくさい、キャベツ、レタス、ねぎ、たまねぎ)及び芝草に委託試験を開始した。また、同年度より同剤の作物残留及び土壌残留試験も開始した。

現在、海外において、欧州諸国、さらに北米や南米、アフリカ、ニュージーランド、中国等のアジア諸国など多くの国・地域で登録され使用されている。

国際機関及び諸外国において安全性の評価が行われ、下表の通り ADI 及び ARfD が定められている。

機関・国	評価年	ADI 及び ARfD (mg/kg/day)		無毒性量		安全係数	出典
				試験	mg/kg/day		
JMPR	2012	ADI	0.09	イヌ亜急性及び1年間反復経口投与毒性	8.5	100	JMPR Report
		ARfD	0.09	イヌ亜急性及び1年間反復経口投与毒性	8.5	100	
欧州 (EFSA)	2003	ADI	0.043	イヌ亜急性及び1年間反復経口投与毒性	4.3	100	Review report for the active substance picoxystrobin
		ARfD	-*	-	-	-	
米国 (EPA)	2012	ADI	0.046	イヌ1年間反復経口投与毒性	4.6	100	Federal Register
		ARfD	0.2	ラット急性神経毒性	200**	1000	

*: 設定されず **: 最低毒性量

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 一般名

和名: ピコキシストロビン

英名: picoxystrobin (ISO名)

2) 別名

商品名: メジャー、マツチヨ、Acanto、Aproach

試験名: ZA1963、DPX-YT699、NNF-1120

3) 化学名

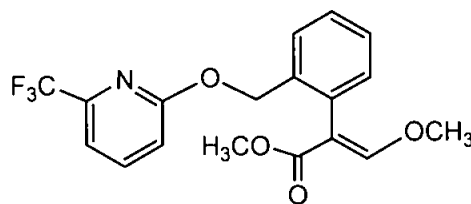
和名: メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]アクリラート
(IUPAC名)

メチル=(α E)- α -(メトキシメチレン)-2-[[[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]メチル]ベンゼンアセタート
(CA名)

英名: methyl (2E)-3-methoxy-2-[2-[6-(trifluoromethyl)-2-pyridyloxymethyl]phenyl]acrylate
(IUPAC名)

methyl (α E)- α -(methoxymethylene)-2-[[[6-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]oxy]methyl]benzeneacetate
(CA名)

4) 構造式



5) 分子式

$C_{18}H_{16}F_3NO_4$

6) 分子量

367.32

7) CAS 番号

117428-22-5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2. 有効成分の物理的・化学的性状

- 1) 外観・臭気: クリーム色、固体、特有の臭気はない
(ZENECA Agrochemicals/英国、1996年、GLP)
- 2) 密度: 1.40 g/cm^3 (20°C) (OECD 109、比重瓶法)
(ZENECA Agrochemicals/英国、1996年、GLP)
- 3) 融点: 75.0°C (OECD 102、金属ブロック付毛細管法)
(ZENECA Agrochemicals/英国、1996年、GLP)
- 4) 沸点: 観察されず (250°C付近で揮散) (12 農産第 8147 号法、DTA/TGA 法)
((財) 残留農薬研究所、2011年、GLP)
- 5) 蒸気圧: $5.5 \times 10^{-9} \text{ kPa}$ (20°C) (OECD 104、気体流動法)
(ZENECA Agrochemicals/英国、1996年、GLP)

6) 溶解性:

溶媒	溶解度 (g/L)	
水	3.1×10^{-3}	(20°C、カラム溶出法) (ZENECA Agrichemicals/英国、1996年、GLP)
<i>n</i> -ヘプタン	4	(20°C、フラスコ法) (ZENECA Agrochemicals/英国、1999年、GLP)
キシレン	>200	
1,2-ジクロロエタン	>200	
アセトン	>200	
メタノール	79	
酢酸エチル	>200	

- 7) 解離定数: 測定不能
(ZENECA Agrochemicals/英国、1996年、GLP)
- 8) オクタノール/水分配係数 (log Po/w):
 3.6 (20°C、OECD 107、フラスコ振とう法)
(ZENECA Agrichemicals/英国、1996年、GLP)
- 9) 生物濃縮性 (OECD 305 法):
BCF_{ss} 131 (試験濃度: $0.16 \mu\text{g/L}$)、96 (試験濃度: $1.6 \mu\text{g/L}$)
(2013年、GLP)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

10) 土壌吸着係数(OECD 106 法):

$$K_{Foc}^{ads} = 750 \sim 1200 \quad K_F^{ads} = 3.6 \sim 22 \quad (20^\circ C)$$

(ZENECA Agrochemicals/英国、1997 年、GLP)

土壌吸着係数(12 農産第 8147 号法): 火山灰土

$$K_{Foc}^{ads} = 127 \quad K_F^{ads} = 11.1 \quad (25^\circ C)$$

((財)残留農薬研究所、2011 年、GLP)

11) 加水分解性(EPA Subdivision N 161-1/EC Method C7 法):

$$t_{1/2} > 6 \text{ 日 (pH 4 及び 7, } 50^\circ C)$$

$$t_{1/2} 15 \text{ 日 (pH 9, } 50^\circ C)$$

$$t_{1/2} > 32 \text{ 日 (pH 5, 7 及び 9, } 25^\circ C)$$

(ZENECA Agrochemical/英国、1997 年、GLP)

12) 水中光分解性(12 農産第 8147 号法):

$$t_{1/2}(\text{pH7 緩衝液}) 23.9 \text{ 日 (} 25^\circ C; \text{キセノンランプ、} 692 \text{ W/m}^2; 300\text{--}800 \text{ nm)}$$

$$168 \text{ 日 (東京春換算)}$$

$$t_{1/2}(\text{自然水}) 68 \text{ 日 (} 25^\circ C; \text{キセノンランプ、} 692 \text{ W/m}^2; 300\text{--}800 \text{ nm)}$$

$$477 \text{ 日 (東京春換算)}$$

(JRF America/米国、2010 年、GLP)

水中光分解性(EPA Subdivision N 161-2 法):

$$t_{1/2}(\text{pH7 緩衝液}) 20.3 \text{ 日 (} 25^\circ C; \text{キセノンランプ、} 32.95\text{--}33.96 \text{ W/m}^2; 300\text{--}400 \text{ nm、北緯 } 50^\circ \text{ 夏季太陽光換算)}$$

$$55.9 \text{ 日 (東京春換算、申請者算出)}$$

(ZENECA Agrochemicals/英国、1998 年、GLP)

13) 安定性:

熱安定性(12 農産第 8147 号法、DTA/TGA 法); 250°Cまで安定

((財)残留農薬研究所、2011 年、GLP)

14) UV/VIS、IR、NMR 及び MS スペクトル:

図 1 から図 5 に示す。

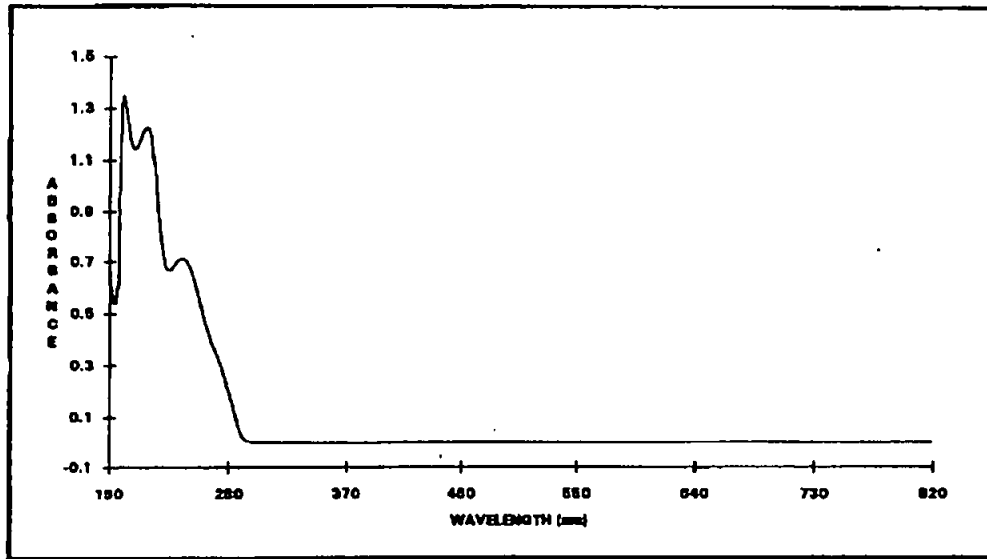


図 1. ピコキシストロピンの UV/VIS スペクトル

試験機関: ZENECA Agrochemicals/英国、1996 年、GLP
使用機器: ダブルビーム紫外可視分光光度計 Perkin Elmer Lambda 2
測定方法: OECD 101 法
使用溶媒: メタノール
測定範囲: 190 - 820 nm

極大吸収波長(nm)	モル吸光係数(M ⁻¹ cm ⁻¹)
209.6	2.07 × 10 ⁴
218.1	2.22 × 10 ⁴
234.4	1.20 × 10 ⁴
244.5	1.29 × 10 ⁴
290.0	4.33 × 10 ²

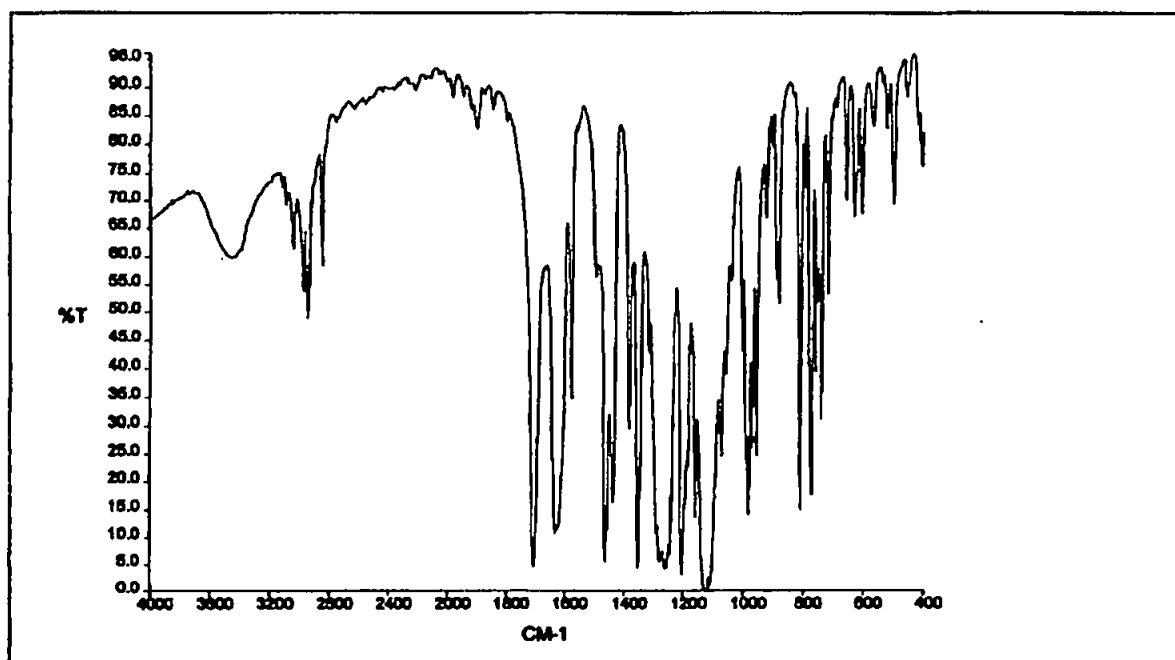


図 2. ピコキシストロピンの IR スペクトル

試験機関: ZENECA Agrochemicals/英国、1996年、GLP
 使用機器: フーリエ変換赤外分光光度計 Perkin Elmer 1725
 測定方法: KBr 錠剤法
 分解能: 4 cm⁻¹
 測定範囲: 450 - 4000 cm⁻¹

波数(cm ⁻¹)	帰属
3115-3041	C-H 伸縮振動、芳香族
2973	C-H 非対称伸縮振動、CH ₃
2946	C-H 伸縮振動、=CH
2850	C-H 対称伸縮振動、CH ₃
1704	C=O 伸縮振動、脂肪族エステル
1631/1577/1470	C=C, C=N 伸縮振動、芳香環
1625	C=C 伸縮振動、環共役アルケン
1383	C-H 対称変角振動、CH ₃
1353/1203/1121	C-F 伸縮振動、Ar-CF ₃
1260	C-O 非対称伸縮振動、Ar-O-C エーテル
1203	C-O 非対称伸縮振動、C-O-C エーテル
1109	C-O 対称伸縮振動、Ar-O-C エーテル
756	C-H 面外変角振動、o-置換ベンゼン
603	-CF ₃ ロッキング振動

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

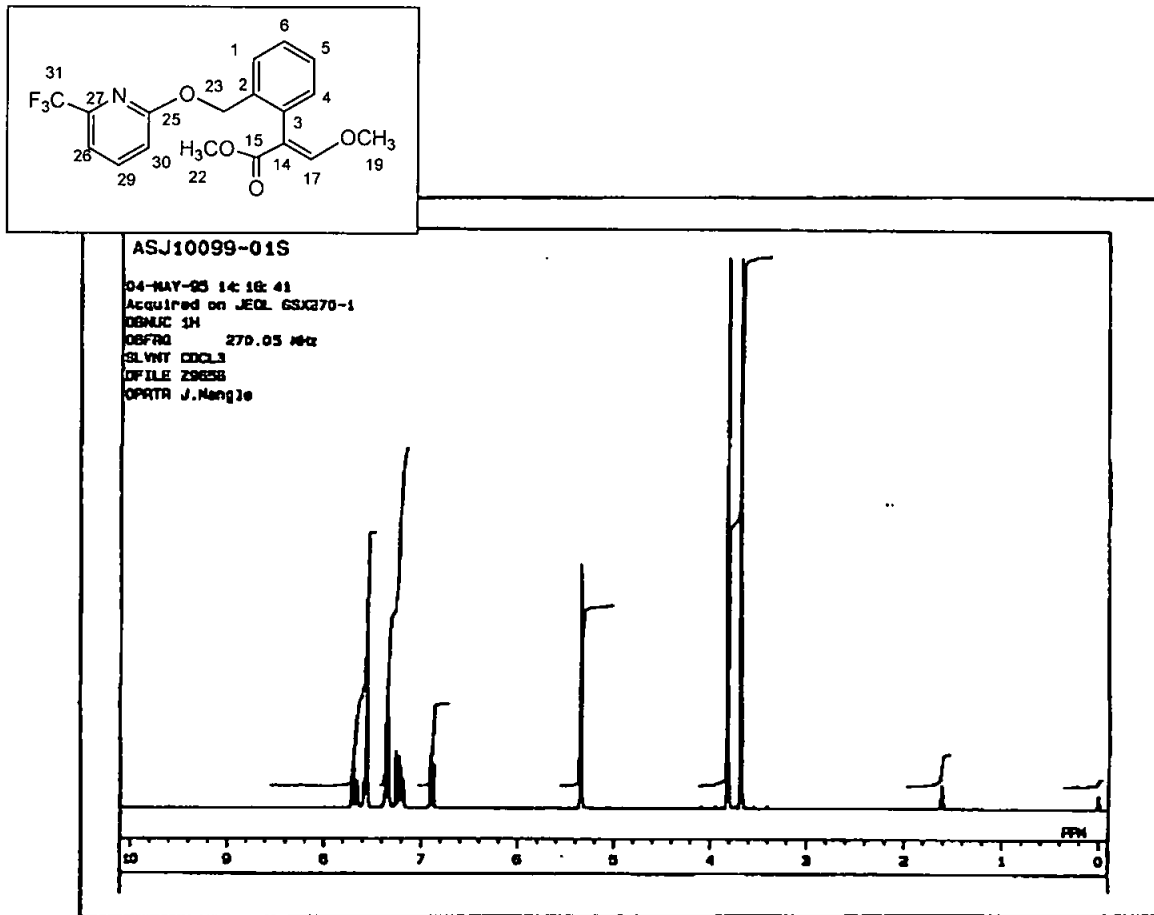


図 3. ピコキシストロビンの¹H-NMR スペクトル

試験機関: ZENECA Agrochemicals/英国、1996年、GLP
 使用機器: 超伝導フーリエ変換 NMR 分光計 JEOL GSX270
 測定溶媒: CDCl₃
 内部標準: テトラメチルシラン(TMS)

帰属	化学シフト(ppm)	プロトン数	多重度	スピン結合定数(Hz)
C29-H	7.77	1	br.t	8
C4-H	7.57	1	m	-
C17-H	7.55	1	s	-
C5,6-H	7.34	2	m	-
C28-H	7.23	1	br.d	7
C1-H	7.19	1	m	-
C30-H	6.88	1	br.d	8
C23-H	5.33	2	s	-
C19-H	3.80	3	s	-
C22-H	3.66	3	s	-

s: singlet, d: doublet, t: triplet, m: multiplet, br.: broad -: not applicable.

1.60ppm のシグナルは溶媒中水分

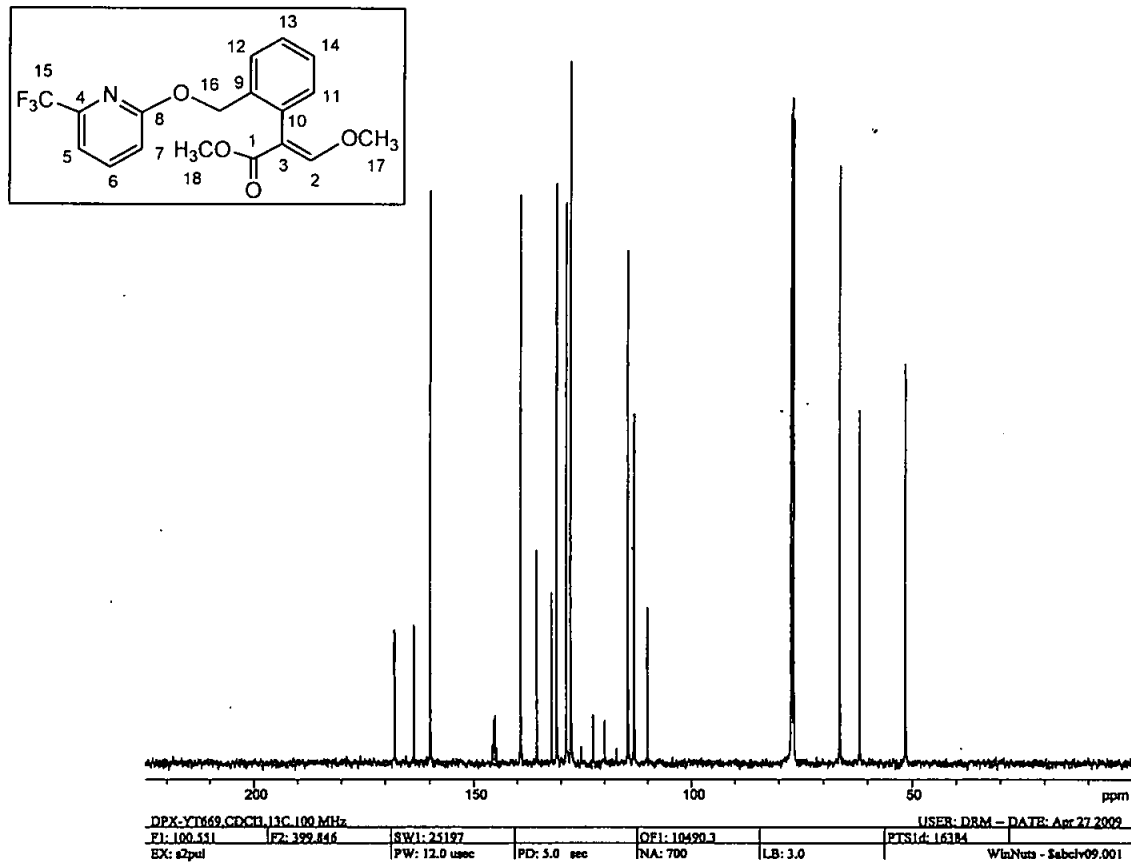


図 4. ピコキシストロピンの ^{13}C -NMR スペクトル

試験機関: ABC Laboratories/米国、2009 年、GLP
 使用機器: 超伝導フーリエ変換 NMR 分光計 Varian 400MHz NMR
 測定溶媒: CDCl_3

帰属	化学シフト(ppm)
C1、C8	167.9、163.6
C2	159.9
C3	110.1
C4	144.8-145.8
C5、C7	113.2、114.6
C6	139.3
C9、C10	135.6、132.2
C11、C12、C13、C14	131.0、128.8、127.9、127.8
C15	120.0-122.7
C16	66.3
C17、C18	61.8、51.5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

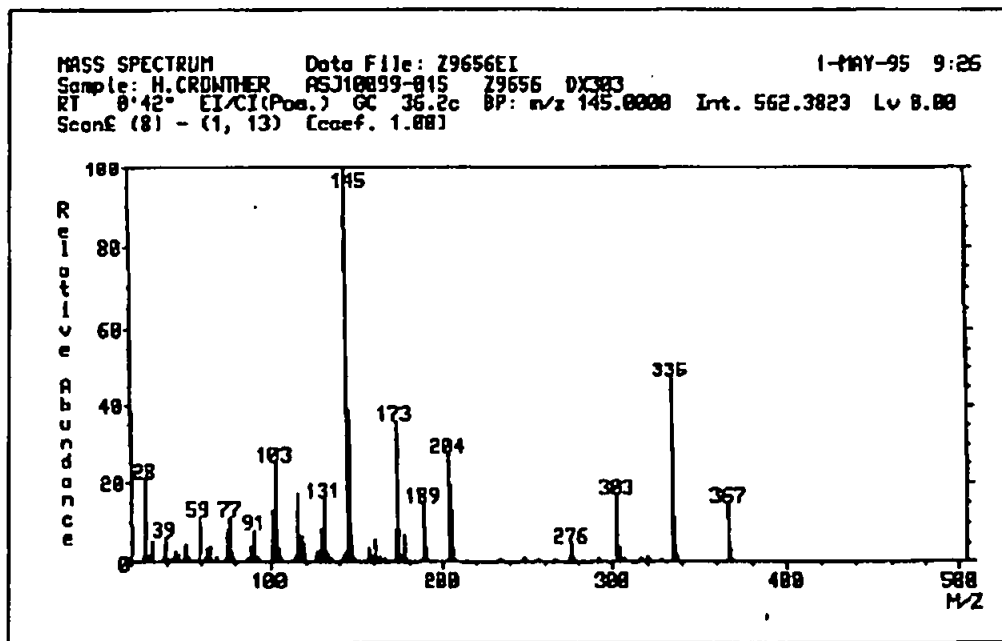


図 5. ピコキシストロビンのマススペクトル

試験機関: ZENECA Agrochemicals/英国、1996年、GLP
 使用機器: 二重収束質量分析計 JEOL DX303
 イオン化法: 電子衝撃(EI)法
 測定範囲: m/z 1 - 500
 試料導入: 直接導入

m/z	帰属
367	[M] ⁺
335	[M - CH ₃ OH] ⁺
303	[335 - CH ₃ OH] ⁺
276	[335 - CO ₂ CH ₃] ⁺
146	<chem>F3C1=CC=CN=C1</chem> ⁺
145	<chem>CO#CC1=CC=CC=C1</chem> ⁺

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(この頁には、デュポン株式会社作成の「3. 原体の成分組成」が挿入される)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(この頁には、デュポン株式会社作成の「3. 原体の成分組成」が挿入される)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(この頁には、デュポン株式会社作成の「3. 原体の成分組成」が挿入される)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(この頁には、デュポン株式会社作成の「3. 原体の成分組成」が挿入される)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4. 製剤の組成

1) 種類: 22.5%フロアブル(メジャーフロアブル)

ピコキシストロビン	22.5%
界面活性剤、水等	77.5%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

本剤は、子のう菌亜門、担子菌亜門、不完全菌亜門、更に鞭毛菌亜門などに属する多種類の菌類に対して強い抗菌活性を示す。これまでの検討結果から、べと病、菌核病、さび病、斑点落葉病などに対して実用的な効果を示すことを確認している。

2. 作用機作

本剤はメキシアクリル酸エステル構造を共通に有する化合物群である「ストロビルリン系薬剤」の一つである。本系統の化合物は、病原糸状菌細胞のミトコンドリア電子伝達を、複合体Ⅲの Q_o 部位において、阻害することにより効果を示すと考えられている。

3. 作用特性と防除上の利点等

本剤は、糸状菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、作物に散布処理することにより、病気の進展に対して予防及び治療効果を示す。また、散布された薬剤が組織に浸透し、未散布の部分にまで拡がり効果を示す「浸達性」や「浸透移行性」も有することから、散布むらや降雨の影響を受けにくい特性を有する。このため、本剤は果樹(りんご、なし、もも、おうとう、かんきつ)、野菜(キャベツ、はくさい、レタス、たまねぎ、ねぎ)における基幹防除剤として、幅広く使用することが出来る。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

1) 種類: ピコキシストロピン(22.5%)水和剤

名称: メジャーフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ピコキシストロピンを含む農薬の総使用回数
キャベツ	株腐病	2000 倍	100～300L/10a	収穫3日前まで	3回以内	散布	3回以内
はくさい	べと病 黒斑病						
レタス 非結球レタス	べと病 菌核病 灰色かび病 すそ枯病						
たまねぎ	べと病 灰色かび病 灰色腐敗病			収穫前日まで			
ねぎ	さび病 べと病 黒斑病						

2) 種類: ピコキシストロピン(22.5%)水和剤

名称: マッチョフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ピコキシストロピンを含む農薬の総使用回数
りんご	斑点落葉病 輪紋病 炭疽病	2000～3000 倍	200～700L/10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
	黒星病	2000 倍					
	褐斑病	3000 倍					
なし	輪紋病						
もも	灰星病	2000 倍		収穫前日まで			
おうとう	灰星病 炭疽病						
かんきつ	灰色かび病 黒点病 そうか病			収穫3日前まで			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

2. 使用上の注意事項

1) 種類: ピコキシストロピン(22.5%)水和剤

名称: メジャーフロアブル

- (1) 使用前によく振ってから使用すること。
- (2) 浸透性を高める効果のある展着剤を加用すると薬害を生じるおそれがあるので、展着剤加用に当たっては事前にその適否を確認すること。
- (3) キャベツ、はくさい、非結球レタスに使用する場合、幼苗期に散布すると薬害を生じる場合があるので、使用を避けること。
- (4) 薬剤耐性菌の出現を防ぐため、過度の連用は避け、なるべく作用性の異なる薬剤と組み合わせで輪番で使用すること。
- (5) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- (6) 本剤の使用に当たっては使用量、使用時期、使用方法等を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。
- (7) 適用作物群に属する作物又はその新品種に本剤をはじめて使用する場合は、使用者の責任において事前に薬害の有無を十分確認してから使用すること。なお、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

2) 種類: ピコキシストロピン(22.5%)水和剤

名称: マッチョフロアブル

- (1) 使用前によく振ってから使用すること。
- (2) なしに使用する場合は6月上旬までの散布は新葉の波打ち、奇形等の薬害を生じるおそれがあるので、その時期には使用しないこと。
- (3) おうとうに使用する場合は新葉の黄化、奇形等の薬害を生じるおそれがあるので、新葉展開期の使用を避けること。
- (4) 薬剤耐性菌の出現を防ぐため、過度の連用は避け、なるべく作用性の異なる薬剤と組み合わせで輪番で使用すること。
- (5) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。
- (6) 本剤の使用に当たっては使用量、使用時期、使用方法等を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。
- (7) 適用作物群に属する作物又はその新品種に本剤をはじめて使用する場合は、使用者の責

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

任において事前に薬害の有無を十分確認してから使用すること。なお、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

1) 種類：ピコキシストロピン(22.5%)水和剤

名称：メジャーフロアブル

- (1) 水産動植物(魚類)に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきること。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

2) 種類：ピコキシストロピン(22.5%)水和剤

名称：マッチョフロアブル

- (1) 水産動植物(魚類)に影響を及ぼす恐れがあるので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (2) 使用残りの薬液が生じないように調製を行い、使いきること。散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器、空袋等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

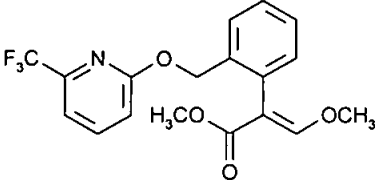
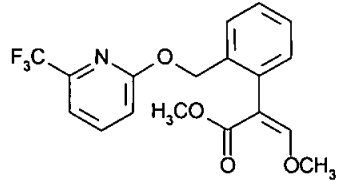
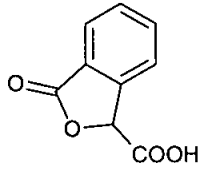
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留

1) 分析法の原理と操作概要

試料を含水アセトニトリルで抽出後、必要に応じてヘキサンあるいは酢酸エチルに転溶し、グラファイトカーボン/NH₂/SI ミニカラム等で精製し、高速液体クロマトグラフ-質量分析計 (LC-MS 又は LC-MS/MS) を用いて定量した。

2) 分析対象化合物

一般名又は 名称	化学名・構造式	分子式 (分子量)	代謝経路図 中での記号
ピコキシストロピン (NNF-1120)*	メチル=(2E)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]アクリラート 	C ₁₈ H ₁₆ F ₃ NO ₄ (367.32)	A
NNF-1120-Z (IN-QCD12)*	メチル=(2Z)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]アクリラート 	C ₁₈ H ₁₆ F ₃ NO ₄ (367.32)	B
イソベンゾフラン カルボン酸 (IN-H8612)*	1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-3-オン-1-カルボン酸 	C ₉ H ₆ O ₄ (178.14)	Y

*: 報告書中名称

NNF-1120-Z からピコキシストロピンへの換算係数 : $\frac{367.32}{367.32} = 1.00$

イソベンゾフランカルボン酸からピコキシストロピンへの換算係数 : $\frac{367.32}{178.14} = 2.06$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 使用方法	試料調製 場所 使用液量	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)						平均値 の合計
					ピコキシストロビン(A)		NNF-1120-Z (B)		イソベンゾフラン カルボン酸(Y)		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
(株)化学分析コンサルタント											
GLP 試験 はくさい (露地) [茎葉] 平成 23 年度	フロアブル (22.5%) 2000 倍 散布	青森植防 200 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	3	0.72	0.72	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.76
			3	7	0.23	0.23	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.27
			3	14	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.08
		福井植防 190 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	3	0.22	0.22	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.26
			3	7	0.03	0.02	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.06
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
GLP 試験 キャベツ (露地) [葉球] 平成 23 年度	フロアブル (22.5%) 2000 倍 散布	岩手植防 278 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	3	0.57	0.56	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.60
			3	7	0.16	0.16	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.20
			3	14	0.11	0.10	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.14
		福井植防 220 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	3	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.07
			3	7	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.05
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
GLP 試験 キャベツ (露地) [葉球] 平成 25 年度	フロアブル (22.5%) 2000 倍 散布	福井植防 220 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	3	0.06	0.06	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.10
			3	7	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.06
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
		群馬植防 222 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	3	0.15	0.14	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.18
			3	7	0.05	0.05	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.09
			3	14	0.06	0.06	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.10
GLP 試験 レタス (施設) [茎葉] 平成 23 年度	フロアブル (22.5%) 2000 倍 散布	長野植防 南信 286 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	3	0.97	0.96	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	1.00
			3	7	0.46	0.46	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.50
			3	14	0.38	0.38	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.42
		和歌山植防 222~296 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	3	0.83	0.82	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.86
			3	7	0.10	0.10	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.14
			3	14	0.23	0.23	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.27
サラダ菜 (施設) [茎葉] 平成 23 年度	フロアブル (22.5%) 2000 倍 散布	福井植防 154 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	3	5.50	5.49	0.03	0.03	<0.03	<0.03	5.55
			3	7	4.48	4.46	0.03	0.03	<0.03	<0.03	4.52
			3	14	1.39	1.38	0.01	0.01	<0.03	<0.03	1.42
		愛知総農試 150 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	3	4.52	4.42	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	4.46
			3	7	2.34	2.25	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	2.29
			3	14	0.41	0.40	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.44

分析値はピコキシストロビンに換算した値を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 使用方法	試料調製 場所 使用液量	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)						平均値 の合計
					ピコキシストロビン(A)		NNF-1120-Z (B)		イソベンゾフラン カルボン酸(Y)		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
(株)化学分析コンサルタント											
リーフレタス (施設) [莖葉] 平成 23 年度	フロアブル (22.5%) 2000 倍 散布	福井植防 154 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	3	6.88	6.68	0.01	0.01	<0.03	<0.03	6.72
			3	7	3.97	3.96	0.02	0.02	<0.03	<0.03	4.01
			3	14	0.52	0.52	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.56
		和歌山植防 毛見試験地 150 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	3	7.75	7.42	0.01	0.01	<0.03	<0.03	7.46
3	7	7.40	7.28	0.01	0.01	<0.03	<0.03	7.32			
3	14	1.07	1.06	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	1.10			
GLP 試験 たまねぎ (露地) [鱗莖] 平成 23 年度	フロアブル (22.5%) 2000 倍 散布	日植防 茨城 185 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
		日植防 宮崎 188 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05			
3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05			
GLP 試験 ねぎ (露地) [莖葉] 平成 23 年度	フロアブル (22.5%) 2000 倍 散布	日植防 茨城 190 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	1	0.52	0.52	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.56
			3	3	0.46	0.46	<0.01	<0.01	0.03	0.03	0.50
			3	7	0.08	0.08	<0.01	<0.01	0.03	0.03	0.12
		三重植防 167 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	1	0.35	0.35	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.39
3	3	0.24	0.24	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.28			
3	7	0.11	0.10	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.14			
日本エコテック(株)											
GLP 試験 温州みか ん (施設) [果肉] 平成 23 年度	フロアブル (22.5%) 2000 倍 散布	大分植防 667 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
		日植防 高知 667 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	3	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.06
3	7	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.06			
3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05			
GLP 試験 温州みか ん (施設) [果皮] 平成 23 年度	フロアブル (22.5%) 2000 倍 散布	大分植防 667 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	3	0.65	0.63	0.01	0.01	<0.03	<0.03	0.67
			3	7	1.64	1.58	0.01	0.01	<0.03	<0.03	1.62
			3	14	1.18	1.16	0.01	0.01	<0.03	<0.03	1.20
		日植防 高知 667 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	3	4.70	4.58	0.03	0.03	<0.03	<0.03	4.64
3	7	3.36	3.32	0.02	0.02	0.03	0.03	3.37			
3	14	3.50	3.47	0.03	0.03	0.03	0.03	3.53			

分析値はピコキシストロビンに換算した値を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 使用方法	試料調製 場所 使用液量	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)						平均値 の合計
					ピコキシストロピン(A)		NNF-1120-Z (B)		イソベンゾフラン カルボン酸(Y)		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
日本エコテック(株)											
GLP 試験 なつみかん (露地) [果実] 平成 23 年度	フロアブル (22.5%) 2000 倍 散布	日植防 千葉 500 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	3	1.06	1.03	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	1.07
			3	7	0.98	0.94	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.98
			3	14	1.07	1.06	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	1.10
		日植防 宮崎 520 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	3	0.70	0.68	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.72
			3	7	0.81	0.80	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.84
			3	14	0.66	0.64	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.68
かぼす (露地) [果実] 平成 23 年度	フロアブル (22.5%) 2000 倍 散布	大分植防 556 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	3	0.29	0.29	0.01	0.01	<0.03	<0.03	0.33
			3	7	0.18	0.18	0.01	0.01	<0.03	<0.03	0.22
			3	14	0.14	0.14	0.02	0.02	0.03	0.03	0.19
すだち (露地) [果実] 平成 23 年度	フロアブル (22.5%) 2000 倍 散布	徳島植防 500 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	3	0.27	0.26	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.30
			3	7	0.12	0.12	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.16
			3	14	0.12	0.12	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.16
GLP 試験 りんご (露地) [果実] 平成 23 年度	フロアブル (22.5%) 2000 倍 散布	青森植防 450 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	1	0.35	0.34	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.38
			3	3	0.34	0.33	0.01	0.01	<0.03	<0.03	0.37
			3	7	0.16	0.16	0.01	0.01	<0.03	<0.03	0.20
		長野植防 須坂 450 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	1	0.63	0.62	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.66
			3	3	0.37	0.36	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.40
			3	7	0.35	0.34	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.38
GLP 試験 なし (露地) [果実] 平成 23 年度	フロアブル (22.5%) 2000 倍 散布	長野植防 南信 400 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	1	0.38	0.38	0.02	0.02	<0.03	<0.03	0.43
			3	3	0.34	0.32	0.03	0.03	<0.03	<0.03	0.38
			3	7	0.27	0.26	0.03	0.03	<0.03	<0.03	0.32
		日植防 山梨 493 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	1	0.43	0.43	0.01	0.01	<0.03	<0.03	0.47
			3	3	0.40	0.40	0.02	0.02	<0.03	<0.03	0.45
			3	7	0.26	0.26	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.30

分析値はピコキシストロピンに換算した値を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 使用方法	試料調製 場所 使用液量	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)						平均値 の合計
					ピコキシストロピン(A)		NNF-1120-Z (B)		イソベンゾフラン カルボン酸(Y)		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
日本エコテック(株)											
GLP 試験 もも (露地) [果肉] 平成 23 年度	フロアブル (22.5%) 2000 倍 散布	長野植防 須坂 357 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	1	0.10	0.10	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.14
			3	3	0.07	0.07	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.11
			3	7	0.06	0.06	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.10
		日植防 山梨 387 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	1	0.11	0.10	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.14
			3	3	0.07	0.07	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.11
			3	7	0.09	0.08	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	0.12
GLP 試験 もも (露地) [果皮] 平成 23 年度	フロアブル (22.5%) 2000 倍 散布	長野植防 須坂 357 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	1	16.7	16.1	0.33	0.33	<0.03	<0.03	16.5
			3	3	6.02	5.79	0.18	0.18	<0.03	<0.03	6.00
			3	7	4.89	4.66	0.30	0.28	<0.03	<0.03	4.97
		日植防 山梨 387 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	1	2.99	2.86	0.11	0.10	<0.03	<0.03	2.99
			3	3	2.62	2.48	0.10	0.10	<0.03	<0.03	2.61
			3	7	2.57	2.46	0.12	0.12	<0.03	<0.03	2.61
おうとう (施設) [果実] 平成 23 年度	フロアブル (22.5%) 2000 倍 散布	岩手植防 462 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	1	1.06	1.06	0.01	0.01	0.03	0.03	1.10
			3	3	1.41	1.40	0.01	0.01	0.03	0.03	1.44
			3	7	0.99	0.98	0.01	0.01	0.04	0.04	1.03
		福島植防 467 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03	<0.05
			3	1	2.23	2.20	0.03	0.03	<0.03	<0.03	2.26
			3	3	1.61	1.54	0.03	0.03	<0.03	<0.03	1.60
			3	7	1.95	1.90	0.04	0.04	0.03	0.03	1.97

分析値はピコキシストロピンに換算した値を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

【参 考／代謝物の分析】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

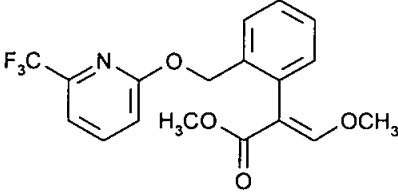
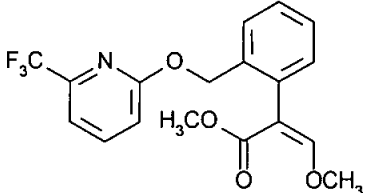
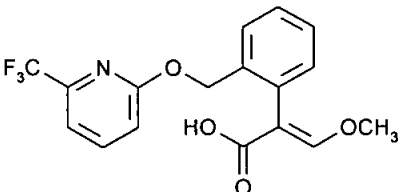
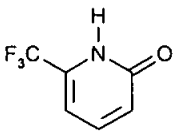
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2. 土壌残留

1) 分析法の原理と操作概要

試料を塩酸酸性アセトンで抽出し、ジエチレングリコール含有アセトンを加えて減圧・濃縮した。水性残渣を C18 カートリッジカラムに負荷し、アセトニトリル/蒸留水(1/1 v/v) 及びアセトニトリル画分に分離し、高速液体クロマトグラフ-質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて定量した。

2) 分析対象化合物

一般名又は名称	化学名・構造式	分子式 (分子量)	代謝経路図 中での記号
ピコキシストロビン (NNF-1120)*	メチル=(2 <i>E</i>)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]アクリラート 	C ₁₈ H ₁₆ F ₃ NO ₄ (367.32)	A
NNF-1120-Z (IN-QCD12)*	メチル=(2 <i>Z</i>)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]アクリラート 	C ₁₈ H ₁₆ F ₃ NO ₄ (367.32)	B
NNF-1120-カルボン酸 (IN-QDY62)*	(2 <i>E</i>)-3-メトキシ-2-[2-[6-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシメチル]フェニル]アクリル酸 	C ₁₇ H ₁₄ F ₃ NO ₄ (353.29)	C
ピリドン (IN-QDK50)*	6-(トリフルオロメチル)ピリジン-1 <i>H</i> -2-オン 	C ₆ H ₄ F ₃ NO (163.10)	D

*: 報告書中名称

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

$$\text{NNF-1120-Z からピコキシストロビンへの換算係数 : } \frac{367.32}{367.32} = 1.000$$

$$\text{NNF-1120-カルボン酸からピコキシストロビンへの換算係数 : } \frac{367.32}{353.29} = 1.040$$

$$\text{ピリドンからピコキシストロビンへの換算係数 : } \frac{367.32}{163.10} = 2.252$$

3) 残留試験結果

圃場試験（畑地状態）

推定半減期：親化合物 火山灰土 69日
 沖積土 15日
 親化合物＋代謝物 火山灰土 85日
 沖積土 19日

分析機関：日本農薬株式会社

No.	試料調製及び採取場所 [土壌種] 年度	被験物質の処理方法		経過日数	測定値（ピコキシストロピン換算値 mg/kg、分析回数：2）								平均値の合計
					ピコキシストロピン (A)		代謝分解物				平均値の合計		
							NNF-1120-Z (B)		NNF-1120-カルボン酸 (C)			ピリトリン (D)	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
1	日植防茨城 [火山灰、壤土] 畑地 平成 23 年度	フロアブル (22.5%) 2000 倍希釈 700 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.023	<0.023	<0.05
			3	0	3.83	3.80	0.03	0.03	0.052	0.052	0.180	0.180	4.06
			3	1	3.25	3.24	0.02	0.02	0.062	0.062	0.180	0.180	3.50
			3	3	2.83	2.83	0.02	0.02	0.062	0.062	0.225	0.225	3.14
			3	7	3.48	3.42	0.04	0.03	0.052	0.052	0.113	0.113	3.61
			3	14	2.41	2.38	0.04	0.04	0.083	0.083	0.248	0.225	2.73
			3	21	2.83	2.75	0.05	0.04	0.104	0.104	0.203	0.203	3.10
			3	30	2.58	2.55	0.04	0.04	0.198	0.187	0.360	0.360	3.14
			3	60	1.42	1.40	0.02	0.02	0.187	0.187	0.270	0.270	1.88
	3	90	1.45	1.44	0.02	0.02	0.156	0.146	0.293	0.225	1.83		
	3	150	0.79	0.78	0.01	0.01	0.094	0.094	0.090	0.090	0.97		
	3	181	0.84	0.83	0.01	0.01	0.078	0.078	0.090	0.090	1.01		
	日植防高知 [沖積、壤土] 畑地 平成 23 年度	フロアブル (22.5%) 2000 倍希釈 700 L/10a	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.023	<0.023	<0.05
			3	0	0.93	0.92	<0.01	<0.01	0.052	0.042	0.068	0.045	1.02
			3	1	1.20	1.18	<0.01	<0.01	0.104	0.104	0.068	0.068	1.36
			3	3	0.99	0.97	0.01	0.01	0.094	0.094	0.090	0.090	1.16
			3	7	0.75	0.74	0.01	0.01	0.083	0.083	0.068	0.068	0.90
			3	14	0.55	0.51	0.01	0.01	0.094	0.083	0.068	0.068	0.67
3			21	0.42	0.41	<0.01	<0.01	0.094	0.094	0.068	0.068	0.58	
3			30	0.27	0.26	<0.01	<0.01	0.073	0.062	0.045	0.045	0.38	
3			59	0.21	0.21	<0.01	<0.01	0.073	0.073	0.045	0.045	0.34	
3	91	0.06	0.06	<0.01	<0.01	0.031	0.031	<0.023	<0.023	0.11			
3	153	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.021	0.021	<0.023	<0.023	0.08			
3	181	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.021	0.021	<0.023	<0.023	0.09			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

資料 No.	試験の 種類・ 被験物質	供試生物	1群 当りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 (mg/L) 〔 () 内は有効成分換算値 〕				試験機関 (報告年)	記載 頁
						24hrs	48hrs	72hrs	96hrs		
W-1 GLP	魚類急性 毒性試験 原体	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	10	止水式	21.5～ 21.9	0.160* (0.149)	0.160* (0.149)	0.160* (0.149)	0.160* (0.149)	(1997年)	a-33
W-2 GLP	ミジンコ類 急性遊泳 阻害試験 原体	オオミジンコ <i>Daphnia magna</i>	20	止水式	20.4～ 20.5	0.042 (0.039)	0.024 (0.022)	-	-	Brixham (英国) (1997年)	a-34
W-3 GLP	藻類生長 阻害試験 原体	緑藻 <i>Pseudokirch- neriella subcapitata</i>	初期濃度 1.01 × 10 ⁴ cells/mL	振とう 培養法	23.9～ 24.0	ErC ₅₀ (0h-72h) : 0.260 (0.251) NOECr : 0.0088 (0.0085)				Brixham (英国) (1996年)	a-35
W-4 GLP	魚類急性 毒性試験 フロアブル (22.5%)	コイ <i>Cyprinus carpio</i>	10	止水式	20.2～ 21.1	0.22	0.17	0.17	0.17	(2013年)	a-36
W-5 GLP	ミジンコ類 急性遊泳 阻害試験 フロアブル (22.5%)	オオミジンコ <i>Daphnia magna</i>	20	止水式	19.5～ 20.4	0.13	0.072	-	-	日本農薬㈱ (2013年)	a-37
W-6 GLP	藻類生長 阻害試験 フロアブル (22.5%)	緑藻 <i>Pseudokirch- neriella subcapitata</i>	初期濃度 0.5 × 10 ⁴ cells/mL	振とう 培養法	22.8～ 23.3	ErC ₅₀ (0h-72h) : 22 NOECr : 0.032				日本農薬㈱ (2013年)	a-38

*: 実測値に基づくLC₅₀/EC₅₀値

Brixham: Brixham Environmental Laboratory ZENECA Limited

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

(資料W-1)

コイを用いた急性毒性試験

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1997年

被験物質: ピコキシストロピン原体

供試生物: コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、全長: 3.4~4.6 cm 平均 4.0 cm、体重: 0.98~2.64 g 平均 1.75 g

方法:

暴露条件: 止水式

環境条件: 溶存酸素濃度 8.4~9.4 mg/L、pH 7.53~7.99

試験方法: 被験物質をジメチルホルムアミド(DMF)に溶解して試験原液を調製し、脱塩素水道水と一定の割合で混合して設定濃度 0.018、0.032、0.056、0.100、0.180 及び 0.320 mg/L の試験液を調製した。助剤(DMF)の最終濃度は 0.1mL/L であった。試験液にコイを96時間暴露し、生死及び症状を暴露24、48、72及び96時間後に観察した。

試験水温: 21.5~21.9°C

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.018、0.032、0.056、0.100、0.180、0.320	
	平均実測濃度	0.024、0.037、0.063、0.110、0.190、0.340	
LC ₅₀ (mg/L)* [95%信頼限界]	24h	0.160 (0.149)	[0.130~0.210]
	48h	0.160 (0.149)	[0.130~0.210]
	72h	0.160 (0.149)	[0.130~0.210]
	96h	0.160 (0.149)	[0.130~0.210]
NOEC(mg/L)	0.110 (0.103)		
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg/L)	0.110 (0.103)		

*: 平均実測濃度に基づき算出、()内の数値は有効成分換算値を示す

死亡以外、毒性症状はみられなかった。

試験液中の被験物質濃度は、暴露開始時 0.026~0.350 mg/L、暴露終了時 0.022~0.330 mg/L であり、平均実測濃度は設定濃度の 106~133%であった。

2)ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 W-2)

試験機関: Brixham Environmental Laboratory
Zeneca Limited (英国) [GLP対応]
報告書作成年: 1997 年

被験物質: ピコキシストロピン原体

供試生物: オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*)
一群各 20 頭(生後 24 時間以内の幼体)

方法:

暴露条件: 止水式

環境条件: 溶存酸素濃度 9.0~9.2 mg/L、pH 8.11~8.15

試験方法: 被験物質をジメチルホルムアミド(DMF)に溶解して試験原液を調製し、希釈水 (Elendt's M4 *Daphnia* 培地)と一定の割合で混合して設定濃度 0.0032、0.0056、0.010、0.018、0.032、0.056 及び 0.100 mg/L の試験液を調製した。助剤(DMF)の最終濃度は 0.1mL/L であった。
試験液にオオミジンコを48時間暴露し、暴露24及び48時間後に遊泳阻害を観察した。

試験水温: 20.4~20.5°C

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.0032、0.0056、0.010、0.018、0.032、0.056、 0.100	
	平均実測濃度	0.0032、0.0057、0.010、0.019、0.032、0.058、 0.099	
EC ₅₀ (mg/L)* [95%信頼限界]	24h	0.042 (0.039) [0.036-0.049]	
	48h	0.024 (0.022) [0.018-0.032]	
NOEC(mg/L)		0.018 (0.017)	

*: 設定濃度に基づき算出、()内の数値は有効成分換算値を示す

試験液中の被験物質濃度は、暴露開始時 0.0031~0.097 mg/L、暴露終了時 0.0033~0.100 mg/L であり、平均実測濃度は設定濃度の 99~106%であった。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 W-3)

試験機関: Brixham Environmental Laboratory
Zeneca Limited (英国) [GLP対応]
報告書作成年: 1996 年

被験物質: ピコキシストロピン原体

供試生物: 緑藻 (学名 *Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662株)[#]
初期濃度 1.01 × 10⁴ cells/mL

方法:

暴露条件: 振とう培養法

環境条件: pH 7.3~9.4

試験方法: 被験物質をジメチルホルムアミド(DMF)に溶解し、Miller 培地で希釈し設定濃度 0.0040、0.0088、0.019、0.042、0.092、0.200、0.440 及び 0.970 mg/L の試験液を調製した。助剤(DMF)の最終濃度は 0.1mL/L であった。
試験液に緑藻を 72 時間暴露し、細胞濃度を暴露 24、48 及び 72 時間後に測定した。緑藻の培養は連続冷白色照明下(照度: 8380 lx)で行った。濃度測定に当たっては、各試験区につき濃度測定用ブランク、すなわち藻類を含まない藻類培養液のみの試験液を準備した。

培養温度: 23.9~24.0°C

結果:

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.0040、0.0088、0.019、0.042、0.092、 0.200、0.440、0.970
	平均実測濃度	0.0044、0.0094、0.019、0.043、0.081、 0.210、0.450、0.940
ErC ₅₀ (mg/L)* [95%信頼限界]		(0~72h) 0.260 (0.251) [0.093->0.970]
NOECr [95%信頼限界]		0.0088 (0.0085) [0.024~0.130]

*: 設定濃度に基づき算出、()内の数値は有効成分換算値を示す

溶媒対照区 72 時間における平均細胞密度は接種密度の 289 倍であった。
試験液中の被験物質濃度は、暴露開始時 0.0044~0.970 mg/L、暴露終了時 0.0043
~0.900 mg/L であり、平均実測濃度は設定濃度の 88~110%であった。

[#]: 報告書記載学名 *Selenastrum capricornutum*, ATCC22662 株

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) 魚類急性毒性試験

(資料 W-4)

コイを用いた急性毒性試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2013 年

被験物質: フロアブル (22.5%)

供試生物: コイ (学名: *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、全長: 4.881~5.615cm、体重: 1.272~1.866 g

方 法:

暴露条件: 止水式

環境条件: 溶存酸素濃度 8.4~9.2 mg/L、pH 6.9~7.3

試験方法: 被験物質を活性炭濾過した水道水に加え、設定濃度 0.050、0.10、0.20、0.40 及び 0.80 mg/L の試験液を調製した。

試験液にコイを96時間暴露し、生死及び症状を暴露24、48、72及び96時間後に観察した。

試験水温: 20.2~21.1°C

結 果:

試験濃度 (設定濃度) (mg/L)	0.050、0.10、0.20、0.40、0.80	
LC ₅₀ (mg/L)	24 h	0.22
	48 h	0.17
	72 h	0.17
	96 h	0.17
NOEC (mg/L)	0.050	

死亡の他に、0.10 mg/L 以上の試験区において運動性低下が、0.20 mg/L 以上の試験区において平衡失調、嗜眠状態、眼球白濁、眼球出血及び体色黒化が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 W-5)

試験機関: 日本農薬株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年: 2013 年

被験物質: フロアブル (22.5%)

供試生物: オオミジンコ (学名: *Daphnia magna*)
一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の幼体)

方 法:

暴露条件: 止水式

環境条件: 溶存酸素濃度 8.4~8.7 mg/L、pH 7.5~7.7

試験方法: 被験物質を Elendt M7 培地と混合して設定濃度 0.00032、0.0010、0.0032、0.010、0.032、0.10、0.32 及び 1.0 mg/L の試験液を調製した。
試験液にオオミジンコを 48 時間暴露し、暴露 24 及び 48 時間後に遊泳阻害を観察した。試験は止水式で行った。

試験水温: 19.5~20.4°C

結 果:

試験濃度 (設定濃度) (mg/L)	0.00032、0.0010、0.0032、0.010、0.032、0.10、0.32、1.0	
EC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24 h	0.13 [0.046~19]
	48 h	0.072 [0.031~0.38]
NOEC(mg/L)	<0.00032	

被験物質の暴露区において遊泳阻害の他に行動及び外見上の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6) 藻類生長阻害試験

(資料 W-6)

試験機関: 日本農薬株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年: 2013 年

被験物質: フロアブル (22.5%)

供試生物: 緑藻 (学名: *Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株)
初期濃度 0.50×10^4 cells/mL

方 法:

暴露条件: 振とう培養法

環境条件: pH 7.5~7.8

試験方法: 被験物質を OECD 培地に加え、設定濃度 0.032、0.10、0.32、1.0、3.2 及び 10 mg/L の試験液を調製した。試験液に緑藻を接種し、細胞濃度を接種 24、48 及び 72 時間後に測定した。緑藻の培養は、白色蛍光ランプによる連続照明下 (照度: 6320~7020 lx) で行った。

培養温度: 22.8~23.3°C

結 果:

試験濃度 (設定濃度) (mg/L)	0.032、0.10、0.32、1.0、3.2、10	
ErC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	0-72 h	2.2 [1.6~3.0]
NOECr(mg/L)	0-72 h	0.032

対照区 72 時間における平均細胞密度は接種密度の 352 倍であった。
試験期間を通じて供試生物細胞の大きさに顕著な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日本農薬株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

1) ミツバチ・蚕・天敵昆虫等に対する影響

No.	試験名称 検体	供試生物	一試験区 当たりの 供試虫数	試験方法 (投与方法・投与 量・試験条件等)	試験結果	試験機関 (報告年)
1 GLP	ミツバチ急性 接触毒性試験 原体	セイウミツバチ (<i>Apis mellifera</i>)	10 頭 3 連制	接触試験 0、5、10、20、50、 100、200 μ g/bee	LD ₅₀ 48 時間 >200 μ g/bee	ZENECA (英国) (1997 年)
2	蚕急性 経口毒性試験 原体	カイコ (<i>Bombyx mori</i> , 錦秋×鐘和) (4 令)	10 頭 6 連制	400 あるいは 167 ppm 希釈液を散布 したクワ葉を給餌	死亡率(5 日後) 400 ppm: 80% 167 ppm: 22% (無処理区: 7%)	日本農薬株 (2011 年)
3	天敵昆虫等 影響試験 原体	ミヤコカブリダニ (<i>Amblyseius californicus</i>) (成虫)	5 頭 6 連制	リーフディスク方式: イン ケンの葉上に放虫 し、400 ppm 希釈 液(アセトン希釈)を十 分量散布	異常・死虫率(4 日後) 400 ppm: 7% (無処理区: 3%)	日本農薬株 (2011 年)
4	天敵昆虫等 影響試験 原体	シヨカタマハエ (<i>Aphidoletes aphidimyza</i>) (中齢幼虫)	10 頭 3 連制	リーフディスク方式: キュ ウリの葉上に放虫 し、400 ppm 希釈 液(アセトン希釈)を十 分量散布	異常・死虫率(2 日後) 400 ppm: 13% (無処理区: 17%)	日本農薬株 (2011 年)
5	天敵昆虫等 影響試験 原体	スワルスキーカブリダニ (<i>Amblyseius swirskii</i>) (成虫)	5 頭 6 連制	リーフディスク方式: イン ケンの葉上に放虫 し、400 ppm 希釈 液(アセトン希釈)を十 分量散布	異常・死虫率(4 日後): 20% (無処理区: 20%)	日本農薬株 (2011 年)

2) 鳥類に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 及び 無毒性量 (mg/kg)	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
1 GLP	急性経口 毒性試験 原体	コリンウスラ	♂ 5 ♀ 5	強制経口 投与	0、100、562.5、 1125、2250	LD ₅₀ >2250 NOEL 100	体重減少	(1998年)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3. 周辺農作物に対する影響

1) 漂流飛散による薬害

温室試験

剤型 使用量	供試作物		処理時 ステージ	結果	試験機関(報告年)
22.5%フロアブル 1000倍及び2000倍希釈 150 L/10 a 散布	アブラナ科	パクチョイ	12葉期	薬害なし	日本農薬(株)(2013年)
	ウリ科	キュウリ	2~3葉期	薬害なし	
		スイカ	3葉期	薬害なし	
		カボチャ	4~5葉期	薬害なし	
	ナス科	トマト	4~5葉期	薬害なし	
		ピーマン	9葉期	薬害なし	
ナス		4葉期	薬害なし		

屋外試験

剤型 使用量	供試作物		処理時 ステージ	結果	試験機関(報告年)
22.5%フロアブル 1000倍及び2000倍希釈 十分量散布	ナス科	トマト	15葉期	薬害なし	日本農薬(株)(2013年)
		ピーマン	開花期	薬害なし	
22.5%フロアブル 1000倍及び2000倍希釈 150 L/10 a 散布	マメ科	ダイズ	生育期	薬害なし	日本農薬(株)(2011年)
			開花期	薬害なし	
22.5%フロアブル 1000倍及び2000倍希釈 120 L/10 a 散布	イネ科	イネ	生育期	薬害なし	日本農薬(株)(2012年)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

- 1) 種類: ピコキシストロピン水和剤
名称: メジャーフロアブル (22.5%)

通常の使用方法ではその該当がない。

- 2) 種類: ピコキシストロピン水和剤
名称: マッチョフロアブル (22.5%)

通常の使用方法ではその該当がない。

2. 解毒法及び治療法

なし

3. 製造時、使用時等における事故例

なし

Ⅷ. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-1 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	5000	♂♀ >5000	(1997年)	b-9
T-2 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♀ 3	経口	5000	♀ >5000	(2007年)	b-10
T-3 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	2000	♂♀ >2000	(1997年)	b-11
T-4 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	5000	♂♀ >5000	(2007年)	b-12
T-5 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入 (ダスト)	0、4.86 mg/L	LC ₅₀ ♂♀ >4.86 mg/L	(2012年)	b-13
T-6 GLP	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♀ 6	貼付	0.5 g/6.25 cm ²	実質上 刺激性なし	(1997年)	b-16
T-7 GLP	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♂ 3	貼付	0.5 g/6 cm ²	刺激性なし	(2007年)	b-18
T-8 GLP	眼刺激性 8日間観察	ウサギ	♀ 6	点眼	100 mg/眼	軽度刺激性	(1997年)	b-19
T-9 GLP	眼刺激性 7日間観察	ウサギ	♂ 1	点眼	59 mg (0.1mL 相当)/眼	刺激性あり	(2007年)	b-22
T-10 GLP	皮膚感作性 Maximization 法 2日間観察	モルモット	検体 ♀20 陰性対照 ♀10	感作: 惹起:	3%皮内 81%経皮 50、81%経皮	感作性なし	(1997年)	b-24
T-11 GLP	皮膚感作性 Maximization 法 2日間観察	モルモット	検体 ♂20 陰性対照 ♂10	感作: 惹起:	5%皮内 75%経皮 13、38%経皮	感作性なし	(2007年)	b-26
T-12 GLP	急性神経 毒性 15日間観察	ラット	♂ 12 ♀ 12	経口	0、200、1000、2000	♂♀ <200	(2010年)	b-28

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
省略	急性遅発性神経毒性							b-35
T-13 GLP	90日間反復経口投与毒性	ラット	♂ 12 ♀ 12	飼料混入	0、100、500、1250 ppm ♂: 0、8.5、41.7、104.9 ♀: 0、9.7、48.1、120.1	♂♀ 500 ppm ♂ 41.7 ♀ 48.1	(1998年)	b-36
T-14 GLP	90日間反復経口投与毒性	マウス	♂ 10 ♀ 10	飼料混入	0、200、800、1600、2400 ppm ♂: 0、33.2、137.3、290.8、421.6 ♀: 0、43.8、176.1、358.6、534.8	♂♀ 200 ppm ♂ 33.2 ♀ 43.8	(1996年)	b-43
T-15 GLP	90日間反復経口投与毒性	イヌ	♂ 4 ♀ 4	飼料混入	0、125、250、500 ppm ♂: 0、4.3、8.9、16.5 ♀: 0、4.3、8.5、16.9	♂ 125 ppm ♀ 250 ppm ♂ 4.3 ♀ 8.5	(1998年)	b-48
T-16 GLP	28日間反復経皮投与毒性	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	0、200、500、1000	♂♀ 1000	(1999年)	b-54
T-17 GLP	28日間反復経皮投与毒性	ラット	♂ 10 ♀ 10	経皮	0、100、300、1000	♂♀ 1000	(2009年)	b-57
省略	90日間反復吸入毒性							b-61
T-18 GLP	90日間反復経口投与神経毒性	ラット	♂ 12 ♀ 12	飼料混入	0、100、600、3500 ppm ♂: 0、6.0、35.7、206.8 ♀: 0、7.7、45.8、246.1	♂♀ 600 ppm ♂ 35.7 ♀ 45.8 神経毒性なし	(2010年)	b-62
省略	28日間反復投与遅発性神経毒性							b-69

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-19 GLP	2年間 反復経口 投与毒性/ 発がん性	ラット	♂ 64 ♀ 64	飼料 混入	0、50、200、750 ppm	♂ ♀ 200 ppm	(1999年)	b-70
					♂: 0、3.1、12.2、45.6 ♀: 0、3.8、14.8、57.8	♂ 12.2 ♀ 14.8 発がん性なし		
T-20 GLP	2年間 反復経口 投与毒性/ 発がん性	ラット	♂ 80 ♀ 80	飼料 混入	0、50、200、1000 3500 ppm	♂ ♀ 1000 ppm	(2011年)	b-89
					♂: 0、2.2、8.8、45.3、 162.1 ♀: 0、2.8、11.0、57.1、 203.3	♂ 45.3 ♀ 57.1 3500ppm で精巢 間細胞腫の有意 な増加がみられ た		
T-21 GLP	1年間 反復経口 投与毒性	イヌ	♂ 4 ♀ 4	飼料 混入	0、50、150、500 ppm	♂ ♀ 150 ppm	(1999年)	b-114
					♂: 0、1.6、4.8、16.1 ♀: 0、1.6、4.6、15.7	♂ 4.8 ♀ 4.6		
T-22 GLP	発がん性 80週	マウス	♂ 50 ♀ 50	飼料 混入	0、50、200、800 ppm	♂ ♀ 200 ppm	(1999年)	b-123
					♂: 0、6.6、26.2、108.8 ♀: 0、8.8、35.9、144.7	♂ 26.2 ♀ 35.9 発がん性なし		
T-23 GLP	発がん性 78週	マウス	♂ 60 ♀ 60	飼料 混入	0、100、600、2400 4800 ppm	♂ 600 ppm ♀ 4800 ppm	(2011年)	b-133
					♂: 0、12.1、70.8、293.3 583.2 ♀: 0、16.4、98.6、411.5 799.3	♂ 70.8 ♀ 799.3 発がん性なし		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-24 GLP	繁殖毒性	ラット	♂ 26 ♀ 26	飼料混入	0、50、200、750 ppm	一般毒性 親動物: 50 ppm ¹⁾ 児動物: 200 ppm	(1998年)	b-149
					<u>P世代</u> ♂: 0、5.3、21.2、78.2 ♀: 0、5.8、23.3、85.5	親動物: P世代 ♂ 5.3、♀ 5.8 F1世代 ♂ 5.4、♀ 5.8 児動物: P世代 ♂ 21.2、♀ 23.3 F1世代 ♂ 21.8、♀ 23.5		
					<u>F1世代</u> ♂: 0、5.4、21.8、81.8 ♀: 0、5.8、23.5、88.8	繁殖能力 750 ppm		
					P世代 ♂ 78.2、♀ 85.5 F1世代 ♂ 81.8、♀ 88.8			
T-25 GLP	繁殖毒性	ラット	♂ 30 ♀ 30	飼料混入	0、75、300、1000、2500 ppm	一般毒性 親動物: 300 ppm ²⁾ 児動物: 300 ppm	(2010年)	b-158
					<u>P世代</u> ♂: 0、4.0、15.8、52.2、130.0 ♀: 0、5.4、21.7、70.3、173.4	P世代 ♂ 15.8、♀ 21.7 F1世代 ♂ 21.2、♀ 31.6		
					<u>F1世代</u> ♂: 0、5.3、21.2、71.0、187.7 ♀: 0、7.9、31.6、106.3、273.1	繁殖能力 2500 ppm		
					P世代 ♂ 130.0、♀ 173.4 F1世代 ♂ 187.7、♀ 273.1			
T-26 GLP	催奇形性	ラット	妊娠♀24	経口	0、10、30、100	母動物: 30 胎児: 100 催奇形性なし	(1998年)	b-171

1): 申請者注: 親動物の無毒性量は♂ 50ppm (P: 5.3mg/kg, F1 5.4mg/kg)、♀ 200 ppm (P: 23.3mg/kg, F1: 23.5mg/kg)と申請者は判断する。

2): 申請者注: 親動物の無毒性量は♂ 1000ppm (P: 52.2mg/kg, F1: 71.0mg/kg)、♀ 300 ppm (P: 21.7mg/kg, F1: 31.6mg/kg)と申請者は判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
T-27 GLP	催奇形性	ウサギ	妊娠♀ 20	経口	0、8、25、100	母動物: 25 胎児: 100 催奇形性なし	(1999年)	b-177	
T-28 GLP	変異原性 (復帰突然変異)	サルモネラ菌: TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌: WP2P, WP2P _{uvrA}		<i>in vitro</i>	0、100、200、500、 1000、2500、5000 µg/プレート	陰性	(1996年)	b-184	
T-29 GLP	変異原性 (前進突然変異)	マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK ⁺ -3.7.2c 株を用いたヒンジナー ゼ ⁺ 座位を指標とした細胞 遺伝学的試験		<i>in vitro</i>	試験 1: 0、4、8、16、32、64 試験 2: 0、24、32、42、56、 75 µg/ml	S9(-): 陰性 S9(+): 陽性	(1996年)	b-189	
T-30 GLP	変異原性 (染色体異常)	ヒトリンパ球		<i>in vitro</i>	S9(-): 0、0.5、2.5、5 S9(+): 0、5、30、50 (ドナー2)、60(ドナ ー1) µg/ml	陰性	(1996年)	b-192	
T-31 GLP	変異原性 (小核)	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	0、2000、3200、 5000	陰性	(1996年)	b-196	
T-32 GLP	変異原性 (<i>in vivo</i> ラット 肝 不定期 DNA 合成)	ラット	検体群 ♂5 対照群 陰性 ♂2 陽性 ♂2	経口	0、3200、5000	陰性	(1996年)	b-199	
T-33 GLP	生体機能影響	症状観察	マウス (Irwin 法)	♂ 3 ♀ 3	経口	0、20、200、2000	♂♀ 2000	(2010年)	b-201
			ラット (FOB 法)	♂ 5 ♀ 5	経口	0、20、200、2000	♂♀ - ³⁾		
		呼吸器系	ラット (呼吸状態、呼吸数)	♂ 5	経口	0、20、200、2000	♂ 2000		
		循環器系	ラット (血圧、心拍数)	♂ 5	経口	0、20、200、2000	♂ 2000		
		消化器系	ラット (小腸炭末輸送)	♀ 8	経口	0、2.5、10、40	♀ 40		

3)申請者注:申請者は無毒性量を雄で2000 mg/kg、雌で200 mg/kgと判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

その他の試験及び参考試験

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-34 GLP	免疫毒性 28日間					♂♀ 1000ppm	(2010年)	b-205
						♂ 67.6 ♀ 74.5 免疫毒性なし		
T-35 GLP	免疫毒性 28日間					♂♀ 4800ppm	(2010年)	b-208
						♂ 727.2 ♀ 931.3 免疫毒性なし		
参考1 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入 (ダスト)	1.23、2.12、4.59 mg/L	LC ₅₀ ♂ >2.12 ♀ 3.19 mg/L	(1998年)	b-211
参考2 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入 (ダスト)	0、0.019、0.16、0.42 mg/L	LC ₅₀ 0.11 mg/L	(2011年)	b-214

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2. 代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-36 GLP	代謝物 Y 急性毒性 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	2000	♂ ♀ >2000	(1999 年)	b-217
T-37 GLP	代謝物 Y 反復経口 投与毒性 28 日間	ラット	♂ 5 ♀ 5	飼料 混入	0、30、500、1600 ppm ♂0、3.5、58.2、186.1 ♀0、3.4、58.3、182.3	♂ ♀ 1600 ppm ♂ 186.1 ♀ 182.3	(1999 年)	b-218
T-38 GLP	代謝物 Y 変異原性 (復帰突然変異)	サルモネラ菌: TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌: WP2P、WP2PuvrA		<i>in vitro</i>	0、100、200、500、 1000、2500、5000 µg/プレート	陰性	(1999 年)	b-225
T-39 GLP	代謝物 Y 変異原性 (染色体異常)	ヒトリンパ球		<i>in vitro</i>	S9(-): 非中性条件 3hr 処理 0、500、2000、 2500、4000、5000 20hr 処理 0、250、2000、 3000 S9(-): 中性条件 3hr 処理 0、500、3000、 5000 20hr 処理 0、500、2000、 3000、4000、5000 S9(+): 非中性条件 3hr 処理 0、500、2000、 2500、4000、5000 S9(+): 中性条件 3hr 処理 0、500、2000、 3000、4000、5000µg/mL	陰性	(1999 年)	b-230
T-40 GLP	代謝物 F 急性毒性 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	250、300、500	♂ ♀ 387	(1999 年)	b-237
T-41 GLP	代謝物 F 反復経口 投与毒性 90 日間	ラット	♂ 12 ♀ 12	飼料 混入	0、60、180、600 ppm ♂0、4.8、14.3、48.4 ♀0、5.2、15.7、53.3	♂ 60 ♀ 600 ♂ 4.8 ♀ 53.3	(2000 年)	b-238
T-42 GLP	代謝物 F 変異原性 (復帰突然変異)	サルモネラ菌: TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌: WP2P、WP2PuvrA		<i>in vitro</i>	0、100、200、500、 1000、2500、5000 µg/プレート	陰性	(1999 年)	b-246
T-43 GLP	代謝物 ZE 急性毒性 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入 (蒸気)	732、1450、3629 ppm 5.29、10.48、26.24 mg/L	LC ₅₀ ♂ >3629 ♀ >1450 ppm ♂ >26.24 ♀ >10.48 mg/L	(1999 年)	b-251

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 生物	1 群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
T-44 GLP	急性毒性 22.5%フロアブル 14 日間観察	ラット	各段階 ♀ 3	経口	♀ 2000	♀ >2000	(2013 年)	b-253
T-45 GLP	急性毒性 22.5%フロアブル 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(2013 年)	b-254
T-46 GLP	急性毒性 22.5%フロアブル 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入	♂♀ 0、1.93mg/L	LC ₅₀ ♂♀ >1.93 mg/L	(2013 年)	b-255
T-47 GLP	皮膚刺激性 22.5%フロアブル 3 日間観察	ウサギ	♂ 3	貼付	0.5 ml/6.25 皮膚	刺激性なし	(2013 年)	b-258
T-48 GLP	眼刺激性 22.5%フロアブル 3 日間観察	ウサギ	非洗眼群 ♂ 3 洗眼群 ♂ 3	点眼	0.1 ml/眼	刺激性なし	(2013 年)	b-260
T-49 GLP	皮膚感作性 Buehler 法 22.5%フロアブル 2 日間観察	モルモット	検体 ♀ 20 陰性対照 ♀ 10	感作:100% 惹起:100%		陰性	(2013 年)	b-262

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1. 原体

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性

① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 T-1)

試験機関:

報告書作成年: 1997年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: Wistar系[Alpk:AP_fSD]ラット、8~12週齢、体重; 雄 247~281g、雌 183~193g、
1群雌雄各5匹

観察期間: 14日間

試験方法: 固定用量法相当

投与方法: 検体をコーン油に懸濁し、5000 mg/kg の投与量で強制経口投与した。投与容量は
10 ml/kgとした。検体がコーン油中で粘性を有するため、検体調製液は約2時間の
投与間隔で2回に分けて強制経口投与した。動物は、投与前に一晚絶食させた。

観察・検査項目: 一般状態及び生死を14日間観察し、絶食前、投与前後、投与後8及び15日に体
重測定を行った。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:

表 T-1-1. 結果概要

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に > 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	投与当日に発現 投与後12日までに消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共に 5000

一般状態の変化として、軽度の活動低下、下痢、下痢の兆候、立毛、並びに被毛及び尾部に橙色の汚れ等がみられた。投与後の体重変化について検体投与の影響はみられなかった。肉眼的病理検査では、検体投与に起因すると考えられる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日本農薬株式会社にある。

② ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 T-2)

試験機関:

報告書作成年: 2007 年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: Sprague-Dawley 系 [Cri: CD (SD)] 雌ラット、10~11 週齢、体重: 206.3~220.1g、
1 群 3 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 上げ下げ法

投与方法: 検体を脱イオン水に懸濁し、5000 mg/kg の投与量で単回強制経口投与した。投与容量は 10 ml/kg とした。動物は、投与前に 16~18 時間絶食させた。

観察・検査項目: 一般状態及び生死を 14 日間観察し、絶食開始時、投与前、投与後 8 及び 15 日に体重測定を行った。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:

表 T-2-1. 結果概要

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 > 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	投与当日に発現 投与翌日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌 5000

一般状態の変化として、2 匹の動物に投与当日に下痢がみられた。

投与後の体重変化について検体投与の影響はみられなかった。

肉眼的病理検査では、検体投与に起因すると考えられる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日本農薬株式会社にある。

2) 急性経皮毒性

① ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 T-3)

試験機関:

報告書作成年: 1997 年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: Wistar 系[Alpk: AP_FSD]ラット、8~12 週齢、体重; 雄 380~408 g、雌 191~216 g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を脱イオン水で湿らせてペースト状とし、刈毛した背部皮膚(約 10 cm×5 cm)
に適用し 24 時間閉塞貼付した。

観察・検査項目: 一般状態及び生死を 14 日間観察し、適用直前、適用後 8 及び 15 日に体重測定を
行った。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:

表 T-3-1. 結果概要

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に >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	投与に起因すると考えられる症状 発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	雌雄共に 2000
死亡例の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	雌雄共に 2000

死亡及び一般状態の変化は認められなかった。体重に対する影響は認められず、
肉眼的病理検査において検体投与に起因する異常はみられなかった。また、投与
部位の皮膚に刺激性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日本農薬株式会社にある。

② ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 T-4)

試験機関:

報告書作成年: 2007 年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: Sprague-Dawley 系 [CrI: CD (SD)] ラット、雄 12 週齢、雌 10 週齢、
体重: 雄 393.2~464.6 g、雌 209.5~246.0 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を脱イオン水で湿らせてペースト状とし、剃毛した背部皮膚(約 5 cm × 7.4 cm) に適用し 24 時間半閉塞貼付した。

観察・検査項目: 一般状態及び生死を 14 日間観察し、適用前、適用後 8 及び 15 日に体重測定を行った。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:

表 T-4-1. 結果概要

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に >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	投与に起因すると考えられる症状 発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	雌雄共に 5000
死亡例の認められなかった 最高用量 (mg/kg)	雌雄共に 5000

死亡及び検体投与に関連する一般状態の変化は認められなかった。体重に対する影響は認められず、肉眼的病理検査において検体投与に起因する異常はみられなかった。また、投与部位の皮膚に刺激性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日本農薬株式会社にある。

3) 急性吸入毒性

ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 T-5)

試験機関:

報告書作成年: 2012 年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: Sprague-Dawley 系 [CrI:CD(SD)] ラット、8 週齢、
体重: 雄 261~324 g、雌 189~231 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

暴露方法: 微粉碎された検体は凝集が著しいため、ホワイトカーボンを担体として使用し(20% w/w)、検体群及び担体対照群を設定した。ターンテーブル型ダストフィーダーにより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ろ紙に捕集して重量法及び HPLC による化学分析法により実際濃度を求めた。また、アンダーセン式パーソナルサンプラーを用いて重量法により粒子径を求めた。

投与量設定根拠:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

暴露条件；

表 T-5-1. 暴露条件

設定濃度 (mg/L) ¹⁾	検体群			担体対照群		
	12.9			—		
実際濃度 (mg/L)	4.86 ± 0.277 ²⁾			1.28 ± 0.085 ³⁾		
粒子径分布 (%)	1 時間	2 時間	3 時間	1 時間	2 時間	3 時間
>7.07	17.01	9.60	10.00	6.67	5.83	5.62
3.85 - 7.07	29.75	35.31	37.26	15.00	15.53	15.73
2.15 - 3.85	29.63	31.36	30.68	19.17	21.36	15.73
1.17 - 2.15	13.08	13.84	13.29	18.33	14.56	12.36
0.61 - 1.17	5.90	4.94	4.38	10.83	12.62	11.24
<0.61 (μm)	4.63	4.94	4.38	30.00	30.10	39.33
空気力学的質量中位径 (μm)	3.52 ± 0.10			1.43 ± 0.25		
幾何標準偏差 (σ _g)	1.90 ± 0.14			3.90 ± 1.00		
呼吸可能な粒子 (≤4μm) の割合	58.2 ± 2.47 %			77.3 ± 2.08 %		
チャンバー内容積	31.2 L					
チャンバー内通気量	20 L/min.					
暴露条件	ダスト、4 時間、鼻部暴露					

¹⁾ 暴露時間中の検体総消費量を総給気量で除して算出

²⁾ HPLC 化学分析法による 3 回測定の平均値と標準偏差

³⁾ 重量法により求めたホワイトカーボンの実際濃度の平均値と標準偏差

観察・検査項目： 暴露中(暴露開始 1、2 及び 3 時間後)、暴露終了直後、暴露終了 1 及び 4 時間後並びに翌日から暴露 14 日後まで 1 日 1 回、中毒症状及び生死を観察した。動物の体重は暴露直前、暴露後 1、3、7 及び 14 日に測定した。観察期間終了後に全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

表 T-5-2. 結果概要

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/L)	雌雄共に 0、4.86
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄共に >4.86
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	投与に起因すると考えられる 症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	雌雄共に 4.86
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄共に 4.86

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

観察期間終了時まで死亡及び中毒症状は認められなかった。検体群の動物で暴露 1 日及び 3 日後に体重減少が認められたが、担体対照群の動物にも同等の体重減少が認められたことから、検体投与による影響ではないとは考えられた。肉眼的病理検査において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日本農薬株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料T-6)

試験機関:

報告書作成年: 1997年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ(若齢成獣)、雌 6 匹、体重: 3111~3518 g

観察期間: 3 日間

投与方法: 検体 0.5 g を脱イオン水(1 mL)で湿らせ、刈毛した動物の左側腹部皮膚(2.5 cm 四方)に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は温水を含ませた綿棒で除去し、ティッシュペーパーで水分を除去した。

観察項目: 暴露終了 0.5~1、24、48 及び 72 時間後に適用部位の刺激性変化(紅斑、浮腫)を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果: 観察した刺激性変化の評点は表 T-6-1 のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-6-1. 刺激性変化の評点

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間（時間）			
			0.5~1	24	48	72
9	紅斑	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
10	紅斑	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
11	紅斑	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
20	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
21	紅斑	4	0	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0
22	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計*	紅斑	24	3	2	1	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均*	紅斑	4	0.5	0.33	0.17	0
	浮腫	4	0	0	0	0

*: 申請者算出

暴露終了 0.5~1 時間後から最長 48 時間後まで 6 匹中 4 匹のウサギに極めて軽度な紅斑が認められたが、72 時間後には消失した。浮腫は認められなかった。

以上の結果から、ピコキシストロピン原体はウサギの皮膚に対して実質的に刺激性を示さないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料T-7)

試験機関:

報告書作成年: 2007年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ(若齢成獣)、雄3匹、体重; 3003~3583 g

観察期間: 3日間

投与方法: 検体 0.5 g を脱イオン水(0.3 mL)で湿らせ、刈毛した動物の背部皮膚(6 cm²)に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は温水で清拭した。

観察項目: 暴露終了1、24、48及び72時間後に適用部位の刺激性変化(紅斑・痂皮及び浮腫)を観察し、Draize法に従って採点した。

結果: 観察した刺激性変化の評点は表 T-7-1 のとおりである。

表 T-7-1. 刺激性変化の評点

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間(時間)			
			1	24	48	72
98	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
91	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
92	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計 ¹⁾	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均 ¹⁾	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

1) 申請者算出

いずれの観察時点においても刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、ピコキシストロピン原体はウサギの皮膚に対して刺激性を示さないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 眼刺激性

① ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 T-8)

試験機関:

報告書作成年: 1997 年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ(若齢成獣)、雌 6 匹、体重; 2875~3898 g

観察期間: 8 日間

投与方法: 検体 100 mg を左眼の下部眼瞼結膜嚢に適用した。洗眼は行わなかった。

観察項目: 適用後直ちに初期疼痛反応を評価し(スコア 0~5 の 6 段階評価)、適用後約 1 時間、1、2 及び 3 日後、さらに最長 8 日間にわたって角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。適用後 1 日以降はフルオレセインを用いて検査を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果： 検体の眼への適用による初期疼痛反応は、惹起なし、あるいは軽微(スコア1~2)なものであった。

観察した刺激性変化の評点は表 T-8-1 のとおりである。

表 T-8-1. 刺激性変化の評点

動物 番号	項 目		最高 評点	適用後時間						
				1時間	1日	2日	3日	4日	7日	8日
23	角膜 混濁	程度(A)	4	0	0	0	0	0	0	0
		面積(B)	4	0	0	0	0	0	0	0
	虹 彩(C)		2	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤(D)	3	2	2	2	2	1	1	0
		浮腫(E)	4	1	1	1	1	0	0	0
		分泌物(F)	3	3	1	0	0	0	0	0
	合計評点 ¹⁾		110	12	8	6	6	2	2	0
24	角膜 混濁	程度(A)	4	0	0	0	0	0	0	/
		面積(B)	4	0	0	0	0	0	0	
	虹 彩(C)		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤(D)	3	2	1	1	1	1	0	
		浮腫(E)	4	1	0	0	0	0	0	
		分泌物(F)	3	1	0	0	0	0	0	
	合計評点		110	8	2	2	2	2	0	
25	角膜 混濁	程度(A)	4	0	0	0	0	0	/	
		面積(B)	4	0	0	0	0	0		
	虹 彩(C)		2	0	0	0	0	0		
	結膜	発赤(D)	3	2	1	1	1	0		
		浮腫(E)	4	2	1	0	0	0		
		分泌物(F)	3	2	1	0	0	0		
	合計評点		110	12	6	2	2	0		
12	角膜 混濁	程度(A)	4	0	0	0	0	0	0	
		面積(B)	4	0	0	0	0	0	0	
	虹 彩(C)		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤(D)	3	2	2	1	1	1	1	0
		浮腫(E)	4	2	1	1	0	0	0	0
		分泌物(F)	3	3	1	1	0	0	0	0
	合計評点		110	14	8	6	2	2	2	0

¹⁾ 合計評点= (A) × (B) × 5 + (C) × 5 + [(D) + (E) + (F)] × 2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-8-1. 刺激性変化の評点(続き)

動物 番号	項 目		最高 評点	適用後時間						
				1時間	1日	2日	3日	4日	7日	8日
13	角膜 混濁	程 度 (A)	4	0	0	0	0	0	/	
		面 積 (B)	4	0	0	0	0	0		
	虹 彩 (C)		2	0	0	0	0	0		
	結 膜	発 赤 (D)	3	2	1	1	1	0		
		浮 腫 (E)	4	2	0	0	0	0		
		分 泌 物 (F)	3	2	0	0	0	0		
	合 計 評 点 ¹⁾		110	12	2	2	2	0		
14	角膜 混濁	程 度 (A)	4	0	0	0	0	0	/	
		面 積 (B)	4	0	0	0	0	0		
	虹 彩 (C)		2	0	0	0	0	0		
	結 膜	発 赤 (D)	3	2	1	1	1	0		
		浮 腫 (E)	4	2	0	0	0	0		
		分 泌 物 (F)	3	2	1	0	0	0		
	合 計 評 点		110	12	4	2	2	0		
平 均	角 膜		80	0	0	0	0	0	0	
	虹 彩		10	0	0	0	0	0	0	
	結 膜		20	11.7	5.0	3.3	2.7	1.3	1.0	0
	合 計		110	11.7	5.0	3.3	2.7	1.3	1.0	0

¹⁾ 合計評点 = (A) × (B) × 5 + (C) × 5 + [(D) + (E) + (F)] × 2

角膜又は虹彩に対する影響はみられなかった。結膜に対する影響として、発赤(軽微～中等度)、浮腫(軽微～軽度)及び分泌物(軽微～重度)が最長7日間認められ、これらの変化は適用後8日に消失した。

以上の結果から Kay and Calandra²⁾の分類基準に従い、ピコキシストロピン原体はウサギの眼に対して軽度の刺激性を示すと判断された。

²⁾ Kay J H and Calandra J C (1962). Interpretation of eye irritation tests. J Soc Cosmet Chem 13, pp281-289.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 T-9)

試験機関:

報告書作成年: 2007年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ(若齢成獣)、雄 1 匹、体重: 2555 g
3 匹のウサギを準備したが、最初に適用した 1 匹において表 T-9-1 に示す結果が得られたため、残り 2 匹には適用しなかった。

観察期間: 7 日間

投与方法: 検体 59 mg(0.1 mL 相当)を右眼の下部眼瞼結膜嚢に適用した。洗眼は行わなかった。

観察項目: 適用後約 1 時間、1、2、3 及び 7 日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。適用後 1 日以降はフルオレセインを用いて検査を実施した。

結果: 観察した刺激性変化の評点は表 T-9-1 のとおりである。

表 T-9-1. 刺激性変化の評点

動物 番号	項 目		最高 評点	適用後時間				
				1 時間	1 日	2 日	3 日	7 日
130	角膜 混濁	程 度	4	0	2	0	0	0
		面 積	4	0	1	0	0	0
	虹 彩		2	1	1	1	1	0
	結膜	発 赤	3	1	2	3	3	0
		浮 腫	4	3	2	1	1	0
	分 泌 物		3	2	2	0	0	0
平均 ¹⁾	角 膜				0.67			
	虹 彩				1			
	発 赤				2.67			
	浮 腫				1.33			

1) EEC 評価基準に従い、(1 日+2 日+3 日)/3 として算出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

角膜混濁(評点 2)、虹彩炎(評点 1)、並びに結膜の発赤(評点 1、2 又は 3)、浮腫(評点 1、2 又は 3)及び分泌物(評点 2)が観察された。フルオレセインを用いた検査では、検体適用 24 時間後で角膜損傷に関して陽性であった。適用後 7 日の適用眼は正常であった。

以上の結果から、EEC の分類基準に従い、ピコキシストロビン原体はウサギの眼に対して刺激性を示す物質に分類され、EPA の分類基準ではカテゴリー III に分類された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

① モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 T-10)

試験機関:

報告書作成年: 1997 年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: Dunkin Hartley 系白色モルモット(若齢成獣、雌)、体重: 375~480 g、
検体処理群 20 匹、対照群 10 匹

観察期間: 惹起後 48 時間

試験操作: [Maximization 法]

投与量設定根拠:

感作: 肩甲部を刈毛して、以下の調製液を皮内投与した。

- i) Freund の完全アジュバント+コーン油(1:1)
- ii) 検体のコーン油 3%(w/v)調製液
- iii) Freund の完全アジュバント+コーン油の 1:1 混合液中、検体の
3%(w/v)調製液

皮内投与 6 日後に投与部位を再び刈毛し、10%(w/v)ラウリル硫酸ナトリウム含有ワセリンを塗布した。24 時間後に投与部位を再度刈毛して、検体の 81%(w/v)コーン油

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

調製液を 48 時間閉塞貼付した。対照群にはコーン油を用いて上記と同様に適用した。

惹起： 最終感作の 2 週間後に、刈毛した左右腹側部にそれぞれ検体の 50 あるいは 81% (w/v)コーン油調製液を 24 時間閉塞貼付した。

観察項目： 惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準に従い採点した。

反応なし…………… 0
 散在性の軽度の紅斑…………… 1
 中等度のびまん性の紅斑…………… 2
 強度の紅斑及び浮腫…………… 3

結果： 各観察時間における感作反応が認められた動物数を表 T-10-1 に示す。

表 T-10-1. 皮膚感作性試験の結果表

群			供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)				
				24 時間後				48 時間後				24 時間後	48 時間後			
感作 ^a	惹起	皮膚反応評点		計 ^b	皮膚反応評点		計 ^b									
		0	1		2	3		0	1	2	3					
検体	処理	3%検体	50%検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
		81%検体	81%検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	非処理	コーン油	50%検体	10	10	0	0	0	/	10	0	0	0	/	/	/
			81%検体	10	10	0	0	0	/	10	0	0	0	/	/	/
陽性対照*	処理	10%HCA 100%HCA	75%HCA	20	0	7	13	0	20/20	1	16	3	0	19/20	100	95
	非処理	コーン油	75%HCA	10	10	0	0	0	/	10	0	0	0	/	/	/

a: 上段は皮内感作、下段は経皮感作 b: 感作反応動物数/供試動物数

*: 陽性対照試験は約 6 か月ごとに実施され、本試験に直近の試験結果を示す。陽性対照物質は HCA (ヘキシルシンナムアルデヒド)を用いた。

検体処理群又は溶媒対照群のいずれの動物にも皮膚反応はみられなかった。一方、陽性対照処理群においては明瞭な皮膚反応が認められた。

以上の結果から、ピコキシストロピン原体のモルモットにおける皮膚感作性は陰性と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 T-11)

試験機関:

報告書作成年: 2007 年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: Hartley 系白色モルモット(若齢成獣、雄)、体重: 346~416 g、
検体処理群 20 匹、溶媒対照群 10 匹

観察期間: 惹起後 48 時間

試験操作: [Maximization 法]

投与量設定根拠:

感作: 肩甲部を刈毛して、以下の調製液を皮内投与した。

- i) Freund の完全アジュバント+蒸留水(1:1)
- ii) 検体の鉱油中 5%(w/w)調製液
- iii) Freund の完全アジュバント+蒸留水の 1:1 混合液中、検体の
5%(w/w)調製液

皮内投与 1 週間後に投与部位を再び刈毛し、検体の 75%(w/w)鉱油調製液を 48 時間閉塞貼付した。対照群には鉱油を用いて上記と同様に適用した。

惹起: 最終感作の 2 週間後に、刈毛した左右腹側部にそれぞれ検体の 13 あるいは 38%(w/w) 鉱油調製液を 24 時間閉塞貼付した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

観察項目： 惹起 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下の基準に従い採点した。

反応なし…………… 0
 極めて軽微な紅斑#…………… 0.5
 軽微な紅斑…………… 1
 中等度の紅斑…………… 2
 時に浮腫を伴う重度の紅斑…………… 3
 #: 極めて軽微な紅斑は陽性反応とみなさない

結果： 各観察時間における感作反応が認められた動物数を表 T-11-1 に示す。

表 T-11-1. 皮膚感作性試験の結果表

群			供試動物数	感作反応動物数								陽性率 (%)			
				24 時間後				48 時間後				24 時間後	48 時間後		
感作 ^a	惹起	皮膚反応評点		計 ^c	皮膚反応評点		計 ^c								
		0 ^b	1		2	3		0 ^b	1	2	3				
検体	処理	13%検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
		5%検体	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
		75%検体	20	20	0	0	0	/	19 ^d	0	0	0	/	/	/
	非処理	鉱油	13%検体	10	10	0	0	0	/	10	0	0	0	/	/
			38%検体	10	10	0	0	0	/	10	0	0	0	/	/
			鉱油	10	10	0	0	0	/	10	0	0	0	/	/
陽性対照*	処理	5%HCA 100%HCA	10	0	4	6	0	10/10	1	3	6	0	9/10	100	90
	非処理	鉱油	5	5	0	0	0	/	5	0	0	0	/	/	

a: 上段は皮内感作、下段は経皮感作 b: 評点 0.5 を含む c: 感作反応動物数/供試動物数
 d: 不注意により 1 匹が採点されなかった
 *: 本試験に直近の陽性対照試験結果を示す。陽性対照物質は HCA(ヘキシルシナムアルデヒド)を用いた。

検体処理群又は溶媒対照群のいずれの動物にも陽性とみなせる皮膚反応はみられなかった。一方、陽性対照群においては明瞭な皮膚反応が認められた。

以上の結果から、ピコキシストロピン原体のモルモットにおける皮膚感作性は陰性と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

1) ラットを用いた単回強制経口投与による急性神経毒性試験

(資料 T-12)

試験機関:

報告書作成年: 2010年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: Sprague-Dawley 系 [CrI: CD (SD)] 雌雄ラット、7~8 週齢、
体重: 雄 255.0~320.8 g、雌 165.2~223.8 g、1 群雌雄各 12 匹

観察期間: 15 日間

投与方法: 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して 200、1000 及び 2000 mg/kg の投与量で単回強制経口投与した。投与容量は 10 ml/kg として投与直前の体重に基づいて算出した。対照群には 0.5%メチルセルロース水溶液を同様に投与した。

投与量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 生死の確認を毎日 2 回、機能観察総合評価法による検査 (FOB) を投与後 8 及び 15 日に行った。また、詳細な状態観察を投与後 2 日から FOB による検査日を除いて毎日 1 回行った。

2000 mg/kg 群の雌 3 匹 (1 匹は切迫屠殺) が投与当日に死亡し、検体投与による影響と考えられた。その他に検体投与に関連した死亡はみられなかった。詳細な状態観察において、1000 及び 2000 mg/kg 群の雌雄で検体投与に関連した異常所見が認められた。1000 mg/kg 群以上の雄及び 2000 mg/kg 群雌で下痢の発生頻度が高かった。また、2000 mg/kg 群雄で皮膚及び被毛の着色がみられた。1000 mg/kg 群以上の雌で、被毛の汚れ、着色又は湿潤がみられ、2000 mg/kg 群雌の鼻部に赤色の分泌物が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

体重及び体重増加量：投与当日（投与前）、投与後 2、8 及び 15 日に体重を測定し、測定期間ごと及び投与当日～投与後 15 日の体重増加量を算出した。

体重及び体重増加量を表 T-12-1 に示す。

表 T-12-1. 体重及び体重増加量

性別	雄				雌			
	0	200	1000	2000	0	200	1000	2000
投与量 (mg/kg)								
体重 (g)								
投与当日	289.7	290.4	288.8	291.6	188.5	188.0	180.6	187.3
投与後 2 日	291.6	284.1	279.8	276.3	189.5	185.4	177.5	180.6
投与後 8 日	340.3	340.2	325.5	327.3	214.3	208.9	202.9	207.1
投与後 15 日	384.3	386.3	372.8	378.8	232.3	228.6	222.6	231.0
体重増加量 (g)								
投与当日～2 日	1.8	↓-6.2	↓-9.0	↓-15.3	1.1	-2.6	-3.1	↓-5.8
投与後 2～8 日	48.7	56.1	45.7	51.0	24.7	23.5	25.4	26.6
投与後 8～15 日	44.1	46.1	47.3	↑51.5	18.1	19.7	19.7	23.8
投与当日～15 日	94.6	95.9	84.0	87.2	43.9	40.6	42.0	44.6

↑↓: p<0.05 (Dunnett/Tamhane-Dunnett の検定)

200 mg/kg 群以上の雌雄で投与当日～2 日に体重の減少がみられ、雄の全投与群及び雌の 2000 mg/kg 群で統計学的に有意であり、検体投与に関連する影響と考えられた。しかしながら、検体投与群の体重は投与後 2 日以降回復し、投与後 2～8 日、8～15 日及び 1～15 日の体重又は体重増加量に有意な低値はみられなかった。

摂餌量及び食餌効率：投与後 2、8 及び 15 日に摂餌量を測定した。また、体重増加量及び摂餌量から食餌効率を算出した。

摂餌量及び食餌効率を表 T-12-2 に示す。

表 T-12-2. 摂餌量及び食餌効率

性別	雄				雌			
	0	200	1000	2000	0	200	1000	2000
摂餌量(g/日)								
投与当日～2日	26.3	↓18.1	↓12.1	↓9.7	20.2	↓12.9	↓9.4	↓7.8
投与後2～8日	29.3	31.3	28.9	29.0	21.6	21.4	20.6	20.0
投与後8～15日	29.6	30.6	30.8	31.3	21.3	20.6	21.7	23.3
投与当日～15日	29.2	30.0	28.6	28.7	21.4	20.4	20.3	20.7
食餌効率								
投与当日～2日	0.059	↓-0.389	↓-0.888	↓-12.446	0.035	-0.221	-0.574	↓-1.386
投与後2～8日	0.276	0.298	0.265	0.294	0.189	0.183	0.203	0.223
投与後8～15日	0.213	0.215	0.219	0.234	0.119	0.131	0.128	0.143
投与当日～15日	0.231	0.228	0.210	0.216	0.146	0.141	0.146	0.153

↓: p<0.05 (Dunnett/Tamhane-Dunnett の検定)、↓: p<0.05 (Dunn の検定)

投与当日～2日に、200 mg/kg 群以上の雌雄で摂餌量の有意な低値が認められ、200 mg/kg 群以上の雄及び2000 mg/kg 群雌で食餌効率の有意な低値が認められた。これら摂餌量及び食餌効率の低下は検体投与による影響と考えられた。検体投与群の摂餌量及び食餌効率は投与後2日以降回復し、雌雄ともに試験期間全体を通じて対照群との間に有意な差はみられなかった。

機能観察総合評価法による検査(FOB)：すべての動物を対象に投与前、投与後約2時間(投与当日)、投与後8及び15日に、以下の項目について有無あるいは程度を調べた。

- ホームケージ内観察(眼瞼閉鎖、異常姿勢、歩行障害、振戦、痙攣)
- ハンドリング時の観察(被毛の外観、取り出し易さ、ハンドリングし易さ、筋緊張、異常発声、立毛、眼瞼閉鎖、流涙、眼球突出、流涎、粘膜、脱水、削瘦)
- オープンフィールドでの観察(歩行障害、姿勢、呼吸速度、呼吸のしやすさ、正向反射、振戦、痙攣、筋痙攣/線維束性収縮、下痢、多尿、眼瞼閉鎖、異常発声、覚醒、立ち上がり回数)
- 機能検査(前後肢の握力、着地開脚幅、体温(直腸温)、感覚機能(接近/触覚反応)、聴覚反応、テイルピンチ反応)

投与当日の検査において、発生頻度に統計学的有意な差がみられた。それらの項目を表 T-12-3 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 T-12-3. 機能観察総合評価法(FOB)による検査結果(投与当日)

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg)		0	200	1000	2000	0	200	1000	2000
ホーム ケージ	異常姿勢(円背位)	0/12	1/12	↑5/12	↑8/12	0/12	1/12	5/12	1/11
	眼瞼下垂	0/12	0/12	↑3/12	↑7/12	0/12	0/12	↑4/12	↑4/11
	歩行異常	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	↑2/11
オープン フィールド	眼瞼下垂	0/12	1/12	3/12	↑9/12	0/12	0/12	1/12	1/11
	異常姿勢(高姿勢)	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	2/12	↑5/11
	歩行異常	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	↑2/11
	覚醒低下	2/12	5/12	6/12	↑9/12	1/12	1/12	2/12	2/11
	覚醒増加	0/12	0/12	0/12	0/12	4/12	0/12	↓0/12	↓0/11
	下痢	0/12	0/12	↑6/12	↑7/12	0/12	0/12	1/12	↑3/11
	立ち上がり回数(回)	5	3	3	↓1	11	↓7	↓4	↓5
機能 検査	体温(°C)	34.2	33.7	↓32.8	↓32.6	34.5	↓↓33.2	↓↓33.3	↓↓32.4

↓: $p < 0.05$ (分散分析)、↓↓: $p < 0.05$ (Jonckheere-Terpstra の傾向検定)

↑↓: $p < 0.01$ (Cochran-Armitage の傾向検定)

ホームケージ内及びハンドリング時の観察において、1000 mg/kg 以上の群の雄で異常姿勢(円背位)、眼瞼下垂、1000 mg/kg 以上の群の雌で眼瞼下垂、2000 mg/kg 群雌で歩行異常が観察され、その発生頻度は有意に高かった。観察されたこれらの異常所見は、検体投与に関連する影響と考えられた。

オープンフィールドでの観察において、1000 mg/kg 以上の群の雄で眼瞼下垂、200 mg/kg 以上の群の雄及び 1000 mg/kg 以上の群の雌で覚醒の低下、1000 及び/又は 2000 mg/kg 群の雌で異常姿勢(高姿勢)、歩行異常の発生頻度が増加した。1000 mg/kg 以上の群の雄及び 2000 mg/kg 群の雌で下痢の発生頻度が有意に増加した。また、2000 mg/kg 群の雌 1 例で筋攣縮が観察された。投与当日の 200 mg/kg 以上の群の雌及び 2000 mg/kg 群の雄で平均立ち上がり回数の有意な低値がみられたが、全身状態の悪化によるもので検体の神経系に対する影響を示す変化ではないと考えられた。

機能検査において、200 mg/kg 以上の群の雌及び 1000 mg/kg 以上の群の雄で体温が対照群に比べ有意に低かった。投与当日の対照群の体温も投与後 8 及び 15 日の対照群の体温に比べ低かったことから、投与群で認められた体温の低下は投与時のストレスに対する非特異的な反応と検体投与に起因する全身状態悪化の表れと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与後 8 及び 15 日に 2000 mg/kg 群の雌雄 1 例で歩行異常あるいは頭位傾斜が観察されたが、病理組織学的検査において異常が認められず、本群の他の動物で同様の所見がみられなかったことから、検体投与に関連のない偶発的な変化と考えられた。

自発運動量の測定：FOB と同じ時期に FOB 検査終了後、全ての動物を対象に、赤外線モニタリング装置を用いて運動回数及び運動所要時間を 1 区間 10 分間隔で 9 回、合計 90 分間測定した。

統計学的有意差がみられた投与当日の自発運動量を表 T-12-4 に示す。

200 mg/kg 以上の雌雄で 0～10 分、10～20 分及び 20～30 分の運動回数及び運動所要時間、並びに 2000 mg/kg 群の雌雄で 30～40 分の運動所要時間に低値がみられた。また、200 mg/kg 以上の群の雄、及び 2000 mg/kg 群の雌で運動所要時間の合計(0～90 分)が低かった。これら認められた自発運動量の変動は検体投与に関連する変化と考えられた。

投与後 8 及び 15 日の測定では、2000 mg/kg 群の雄で自発運動量の高値あるいは運動時間の低値がみられたが、いずれも 1 区間のみの変化で、運動量あるいは運動時間の合計に有意な変動はみられなかったことから、検体投与に関連のない偶発的な変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-12-4. 自発運動量(投与当日)

性別	投与量(mg/kg)	雄				雌			
		0	200	1000	2000	0	200	1000	2000
運動回数(回)	0~10分	127	122	118	⇓90	142	134	114	⇓84
	10~20分	125	⇓84	⇓46	⇓16	112	88	54	⇓43
	20~30分	99	⇓47	⇓23	⇓15	77	56	30	19
	30~40分	32	29	28	7	38	41	14	23
	40~50分	33	16	18	20	19	26	16	26
	50~60分	15	14	21	23	20	30	20	25
	60~70分	10	11	9	24	13	27	30	22
	70~80分	5	11	16	23	9	28	19	15
	80~90分	7	18	14	13	7	12	21	8
	0~90分	454	349	292	⇓231	437	443	316	265
運動所要時間 (秒)	0~10分	395	⇓326	⇓235	⇓144	355	328	⇓241	⇓135
	10~20分	286	⇓138	⇓56	⇓16	221	⇓133	⇓81	⇓58
	20~30分	193	⇓64	⇓28	⇓17	113	72	⇓42	⇓16
	30~40分	47	39	31	⇓4	56	47	13	⇓25
	40~50分	51	20	18	28	22	39	20	30
	50~60分	18	11	21	33	26	45	22	31
	60~70分	10	7	5	27	13	37	43	19
	70~80分	4	9	20	23	7	39	21	15
	80~90分	5	29	14	13	5	13	29	4
	0~90分	1009	⇓641	⇓428	⇓303	819	752	511	⇓335

⇓: p<0.05 (分散分析)、⇓: p<0.05 (Jonckheere-Terpstra の傾向検定)

神経病理組織学的検査: 投与後 16 日に各群雌雄各 6 匹を対象に、麻酔下で全身灌流固定を行い、肉眼的病理検査を行った。対照群及び 2000 mg/kg 群については、以下の器官及び組織の病理標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

脳(前脳、大脳(海馬を含む)、中脳、小脳、橋、延髄)、脊髓(頸部、腰部)、眼球(視神経を含む)、腓腹筋、(以上パラフィン包埋)

後根線維及び神経節(頸部、腰部)、前根線維、坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経、ガッセル神経節、(以上樹脂包埋)

作成した病理切片は hematoxylin/eosin 染色し、脳及び脊髓の切片は Luxol Fast Blue/Periodic Acid Schiff 染色も実施した。

肉眼的病理検査において、検体投与に関連する変化はみられなかった。

病理組織学的検査において、2000 mg/kg 群雌 1 例の脛骨神経で軸索/ミエリンの軽微な変性が観察されたが、検体投与に関連しない偶発的な発生と判断された。雄では検査したいずれの個体においても病理組織学的変化は見られなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上のように、ピコキシストロピン原体のラットを用いた強制経口投与による急性神経毒性試験において、2000 mg/kg 群の雌で投与当日に死亡がみられ、200 mg/kg 以上の群の雌雄で投与当日から投与後 2 日にかけて体重、摂餌量及び食餌効率が減少した。200 mg/kg 以上の群の雌雄で、投与当日の検査において自発運動量、覚醒、体温あるいは立ち上がり回数の低下が認められ、異常姿勢、眼瞼下垂、歩行異常、下痢が観察された。従って、本試験条件下において雌雄共に無毒性量 (NOAEL) は得られず、200 mg/kg が最小毒性量と判断された。いずれの投与群においても、病理組織学的検査で神経系組織に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日本農薬株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(6) 90 日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 T-13)

試験機関:

報告書作成年: 1998 年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: Wistar 系 [Alpk: AP₁SD] ラット、開始時 5 週齢、
開始時体重: 雄 136~179 g、雌 116~156 g、1 群雌雄各 12 匹

投与期間: 13 週間

投与方法: 検体を 0、100、500 及び 1250 ppm の濃度で粉末飼料に混入し、13 週間にわたって自由摂食させた。検体を混入した飼料は試験期間中に 1 回調製した。

投与量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を毎日観察した。

投与に起因する一般状態の変化はなかった。1250 ppm 群の雄一匹が投与 7 週目に切迫屠殺された¹⁾。

体重: 投与開始日(直前)、その後は毎週、全動物の体重を測定した。投与開始日の体重を共変量とした共分散分析を行い、補正体重を算出した。

対照群と比較して統計学的有意差のみられた時期の体重を表 T-13-1 に示す。

1250 ppm 群雌雄で投与期間を通して体重の低値がみられた。その他の投与群の体重に、検体投与による影響はみられなかった。

1) 申請者注: 当該動物は腹部膨満、蒼白、立毛及び尿による被毛の汚れが認められたため切迫屠殺されたと考えられるが、他の動物に同様の変化が観察されず、当該動物の剖検結果(後述)も考慮し、これらの所見は検体投与に起因する変化ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-13-1. 補正体重

検査時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	500	1250	100	500	1250
2			↓93			↓95
3			↓92			↓93
4			↓91			↓92
5			↓92			↓91
6			↓90			↓91
7			↓90			↓92
8			↓92			↓92
9			↓91			↓93
10			↓90			↓92
11			↓90			↓91
12			↓90			↓91
13			↓90			↓91
14			↓90			↓92

↓: p<0.01 (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

摂餌量及び食餌効率: 全動物の摂餌量を毎週測定し、食餌効率を算出した。

対照群と比較して統計学的有意差のみられた時期の摂餌量及び食餌効率を表 T-13-2 及び T-13-3 に示す。

1250 ppm 群雌雄で投与期間を通して摂餌量の低値がみられた。また、1250 ppm 群雌で投与 1 から 4 週の食餌効率に低値がみられたが、4 週以降は回復した。その他の投与群の摂餌量及び食餌効率に検体投与による影響はみられなかった。

表 T-13-2. 摂餌量

検査時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	500	1250	100	500	1250
1			↓85			
2		↓95	↓90			
3			↓91			↓90
4			↓93			↓89
5			↓86			↓85
6			↓86			↓88
7			↓86			↓88
8		↓94	↓90			
9		↓95	↓92			
10			↓93			↓89

↓: p<0.05、↓: p<0.01 (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-13-3. 食餌効率

検査時期 (週)	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	500	1250	100	500	1250
1~4						↓84

↓: $p < 0.05$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

検体摂取量: 投与期間中の平均検体摂取量は表 T-13-4 のとおりである。

表 T-13-4. 検体摂取量

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	100	500	1250	100	500	1250
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	8.5	41.7	104.9	9.7	48.1	120.1

血液学的検査: 投与期間終了時に全生存動物を対象として心臓から血液を採取し、以下の項目について測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、赤血球分布幅、血小板数、総白血球数、型別白血球数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

統計学的有意差のみられた項目を表 T-13-5 に示す。

表 T-13-5. 血液学的検査値

検査項目	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	500	1250	100	500	1250
MCV		↓97	↓98			
MCH		↓97	↓97		↓98	↓98
MCHC						↓99
総白血球数						↑123
好中球数						↑135
リンパ球数						↑121
単球数						↑142
好塩基球数					↓57	

↑↓: $p < 0.05$ 、↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1250 ppm 及び 500 ppm 群の雌雄で MCH ないしは MCV の軽微な減少がみられ、1250 ppm 群の雌で MCHC の軽微な減少がみられた。しかしながら、ヘモグロビン量及び赤血球数に変化がみられなかったことから、MCH、MCV 及び MCHC の低下に毒性学的意義はないと考えられた。1250 ppm 群雌で白血球数(好中球数、リンパ球数、単球数)の高値がみられたが、これは同群の一例が高値を示したことによるものであった。この動物の白血球数増加は検体投与による影響ではないと考えられたため、本動物を除外して統計処理した結果、1250 ppm 群雌の白血球数に統計学的有意な変動はみられなかった。

血液生化学的検査：投与期間終了時に全生存動物を対象として心臓から血液を採取し、以下の項目について測定を行った。

アルカリホスファターゼ(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、クレアチナーゼ、クレアチニン、尿素、総蛋白、アルブミン、グルコース、コレステロール(Chol)、トリグリセライド(TG)、総ビリルビン(T-Bil)、カルシウム(Ca)、リン(リン酸塩として、Phos)、ナトリウム(Na)、カリウム、塩素(Cl)

統計学的有意差の認められた項目を表 T-13-6 に示す。

1250 ppm 群の雄で ALP、ALT、AST 及び TG が減少した。ALP の減少は 1250 ppm 群の雌及び 500 ppm 群雄でも認められた。ALP、ALT 及び AST の変化は軽微であり、毒性学的意義はないと考えられた。1250 ppm 群雌で Chol 及び T-Bil が軽微に増加し、Chol の増加は 500 ppm 群雌でもみられた。しかしながら、病理組織学的変化を伴わず、肝臓の絶対重量に変化がなかったことから、毒性学的意義はないと判断された。尿素が 1250 ppm 群の雌雄及び 500 ppm 群の雄で軽度に増加したが、クレアチニンの値に変化がなく、毒性学的意義はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-13-6. 血液生化学的検査値

検査項目	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	500	1250	100	500	1250
ALP		↓78	↓70			↓78
ALT			↓80			
AST			↓78			
尿素		↑108	↑110			↑107
Chol		↑110			↑109	↑108
TG			↓83			
T-Bil						↑130
Ca				↑104		
Phos				↑123		↑113
Na					↑102	
Cl				↓99		

↑↓: $p < 0.05$, ↑↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

尿検査: 計画屠殺の前の週に全動物を対象に尿を採取し、以下の項目について検査した。

尿量、色調、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、沈渣

統計学的有意差が認められた項目を表 T-13-7 に示す。

表 T-13-7. 尿検査値

検査項目	性別及び投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	100	500	1250	0	100	500	1250
pH	6.50	6.17	6.58	6.36	5.25	5.58	↑5.75	↑5.75

↑: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は測定値

1250 ppm 及び 500 ppm 群雌で pH の高値が認められた。尿検査において検体投与による影響はみられなかった²⁾。

2) 申請者注: 報告書では pH の高値を言及せずに検体投与の影響はなかったと考察されているが、pH の上昇は軽微であり、用量相関性を伴わないためと推察する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

眼科学的検査：投与開始前に全動物を対象に、計画屠殺の前の週に対照群及び 1250 ppm 群の全生存動物を対象に眼科学的検査を実施した。

検体投与に関連する異常は観察されなかった。

臓器重量：試験終了時に全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定した。最終体重を共変量とした共分散分析を行い、補正重量を算出した。

脳、副腎、肝臓、腎臓、精巣、精巣上体

統計学的有意差の認められた項目を表 T-13-8 に示す。

表 T-13-8. 臓器重量

臓器		性別及び投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	500	1250	100	500	1250
脳	絶対重量			↓97			
副腎	絶対重量		↑118				
	補正重量		↑116				
肝臓	補正重量		↑109	↑114			↑112
腎臓	絶対重量			↓92	↑107		↓94
	補正重量				↑105		

↑↓: $p < 0.05$, ↑↑↓: $p < 0.01$ (Student の t-検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の値

1250 ppm 群雌雄及び 500 ppm 群雄で肝臓の補正重量の高値が認められたが、絶対重量に変化はなく、病理組織学的検査において異常がみられていないことから、毒性的意義のない変化と考えられた。その他の臓器重量の変動は、程度が軽微であり用量相関性がみられないことから、検体投与に関連のない変化と考えられた。

肉眼的病理検査：全ての動物を対象に肉眼的病理検査を行った。

切迫屠殺した 1250 ppm 群の雄一例で腸の膨満が認められた。その他の所見は本系統のラットで通常みられる変化であり、検体投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器及び組織について病理標本を作製し、対照群及び高用量群について検鏡した。

脳(大脳、小脳、脳幹)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨髓(大腿骨)、胸骨、大腿骨(膝関節を含む)、リンパ節(腸間膜、頸部)、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮(頸部を含む)、眼球、ハーダー腺、骨格筋、皮膚(右腹側部)、乳腺(鼠径部、雌のみ)、肉眼的異常部位

検体投与に関連する変化はみられなかった。

切迫屠殺した 1250 ppm 群の雄一例で、結腸に重度の肉芽腫性炎症がみられた。また、同個体で肝臓の壊死が観察されたが、結腸の炎症に伴った二次的な変化であると考えられた。これらの所見は検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

以上のように、ピコキシストロピン原体のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験において、1250 ppm 群の雌雄で低体重及び摂餌量の減少がみられ、雌で食餌効率の低下が認められた。従って、本試験における無毒性量は雌雄ともに 500 ppm(雄 41.7 mg/kg/日、雌 48.1 mg/kg/日)であると判断された。