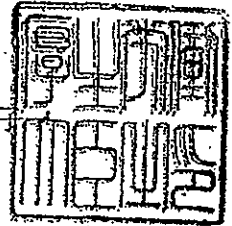


厚生労働省発食安0515第2号

平成24年5月15日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. アゾキシストロビンの添加物としての指定の可否について
2. アゾキシストロビンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成24年10月3日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会  
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成24年5月15日付け厚生労働省発食安0515第2号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

#### 記

1. アゾキシストロビンの添加物としての指定の可否について
2. アゾキシストロビンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

## アゾキシストロビンの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

### 1. 品目名

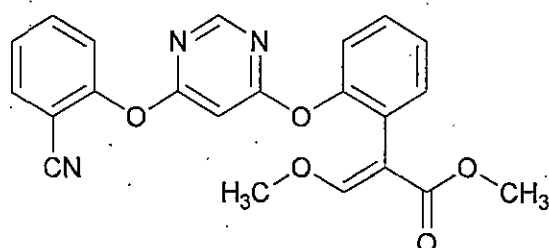
和名：アゾキシストロビン

英名：azoxystrobin

CAS 番号：131860-33-8

### 2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

$C_{22}H_{17}N_3O_5$  403.39

### 3. 用途

防かび剤

### 4. 概要及び諸外国での使用状況

アゾキシストロビンは、1992年に英国ゼネカ社により開発されたストロビルリン系殺菌剤であり、ミトコンドリアのチトクロームbc<sub>1</sub>複合体のQ<sub>o</sub>部位に結合することで電子伝達系を阻害し、菌の呼吸を阻害すると考えられることから、欧米を中心に、諸外国で主に米、小麦、豆類、ぶどう等に農薬登録されており、我が国では1998年4月24日に初めて農薬登録された。

欧州連合(EU)では、EU委員会により2010年に再評価が行われ、一日摂取許容量(ADI)が0.2mg/kg 体重/日と設定されており、フランス、ドイツ、スイス等では主に麦類や果樹類に対する殺菌剤として農薬登録されている。

米国では、1999年に環境保護庁（EPA）により評価され、ADIが0.18mg/kg 体重/日と設定されており、EUと同様の用途や収穫後の防かび目的とした利用もなされている。

FAO/WHO合同残留農薬専門家会議（JMPR）は2008年に本品目の評価を行い、ADIを0.2mg/kg 体重/日に設定している。また、コーデックス規格では、収穫前及び収穫後の防かび目的での使用による残留基準が設定されている。

今般、事業者より本品目についてかんきつ類に対し、収穫後に防かびの目的で使用するため<sup>1</sup>に、添加物としての指定等について要請がなされた。

## 5. 食品添加物としての有効性

アゾキシストロピンはべん毛菌亜門、子囊菌亜門、担子菌亜門あるいは不完全菌亜門に属する主要な植物病原菌に対する抗菌スペクトルを有し<sup>\*</sup>（別紙1）、病原菌胞子の発芽、菌糸の植物細胞表面における進展、付着器・吸器の形成及び胞子形成の阻害作用を示すことから、収穫後の果実の防かび目的にも有効である。

作物に対しての防かび目的の収穫後使用については、米国において、かんきつ類（試験はレモン及びオレンジで実施。）についての効果試験（別紙2）が行われており、有効性が確認されている。

※要請者によれば、アゾキシストロピンに代表されるようなミトコンドリア呼吸鎖阻害剤（QoI 剤）を用いた殺菌作用の培地試験では、QoI 剤の投与により呼吸鎖を阻害しても呼吸鎖末端酸化酵素の alternative oxidase (AOX) を介した代替経路の影響により、正確な EC50 を算出することは困難であるが、アゾキシストロピンのようなメトキシアクリレート系化合物は、その作用機構により、各種植物病原菌に対し有効であるとされている。

## 6. 食品安全委員会における評価状況

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、清涼飲料水及び残留基準設定に係るアゾキシストロピンの食品健康影響評価については、食品安全委員会での審議を経て、平成18年12月21日、平成19年11月15日及び平成22年1月28日付けで厚生労働大臣へ通知されている。

今般、同法第24条第1項第1号の規定に基づき、食品添加物としての指定等について、平成23年10月4日付け厚生労働省発食安1004第1号により食品安全委員会あて

<sup>1</sup> 食品添加物は、食品衛生法（昭和22年法律第233号。以下「法」という。）第4条第2項により、「食品の製造の過程において又は食品の加工若しくは保存の目的で、食品に添加、混和、浸潤その他の方法によつて使用する物」と定義されている。収穫後に使用されたことが明らかであり、かつ、かび等による腐敗・変敗の防止の目的で使用されている場合には、「保存の目的」で使用されていると解され、添加物に該当する。

意見を求めたアゾキシストロビンに係る食品健康影響評価については、平成 24 年 3 月 2 日に開催された農薬専門調査会幹事会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成 24 年 3 月 15 日付け府食第 276 号で通知されている。

食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 18.2 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.18 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI 0.18 mg/kg 体重/日

(ADI 設定根拠資料) 慢性毒性/発がん性併合試験

(動物種) ラット

(期間) 2 年間

(投与方法) 混餌

(無毒性量) 18.2 mg/kg 体重/日

(安全係数) 100

なお、その詳細は以下のとおりである。

<sup>14</sup>C で標識したアゾキシストロビンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後の血中濃度は低用量群で 1~8 時間後、高用量群で 2~12 時間後に最高に達した。体内吸収率は低用量で約 100%、高用量で約 70%であった。組織内では Tmax 付近で小腸、大腸、肝臓、腎臓、血漿及び血液で比較的高濃度に認められた。主な排泄経路は胆汁中排泄を介した糞中であつた。親化合物は高用量群の糞中で約 30% TAR 検出されたが、尿及び胆汁中からは検出されなかつた。尿及び糞中では 10% TAR を超える代謝物は認められず、多数の少量代謝物が検出された。胆汁中の主要代謝物は Y であつた。主要代謝反応は、①メチルエステルの加水分解とそれに続くグルクロン酸抱合化 (代謝物 Y の生成)、②シアノフェニル環のグルタチオン抱合化 (代謝物 Z の生成) 及びそれに続くメルカプツール酸 (代謝物 AA、AB 及び AC) の生成と考えられた。ヤギでの体内運命試験の結果、排泄の大部分は糞中と尿中であり、主要代謝物は AI 及び AG であつた。

<sup>14</sup>C で標識したアゾキシストロビンの稲、小麦、ぶどう及びらっかせいを用いた植物体内運命試験の結果、残留成分として、親化合物、代謝物 B、D 及び M 等が認められたがいずれの代謝物も 10% TRR 未満であつた。

水稻、果実、野菜、茶等を用いて、アゾキシストロビン並びに代謝物 B、D、F、L 及び M を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。その結果、最大残留

量は農薬としてのアゾキシストロビンが 24.8mg/kg (みずな茎葉)、代謝物 D が 0.12mg/kg (葉ねぎ)、F が 0.07mg/kg (小麦種子)、L が 0.01mg/kg (玄米、葉ねぎ、りんご並びにぶどう)、M が 0.11mg/kg (葉ねぎ)、B は定量限界未満 (<0.01 mg/kg) であり、添加物としてのアゾキシストロビンが 9.18 mg/kg (レモン) であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.071 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、アゾキシストロビン投与による影響は、主に体重 (増加抑制)、血液 (貧血) 及び胆道系 (総胆管拡張、胆管上皮過形成等) に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質はアゾキシストロビン (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 22 に示されている。

表 22 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、200、2,000、4,000 <sup>2)</sup> ppm	雄：20.4 雌：22.4	雄：211 雌：223	雌雄：体重増加抑制等
		雄：0、20.4、211、444 雌：0、22.4、223、449			
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、100、500、2,000 ppm	雄：38.5 雌：47.9	雄：161 雌：202	雌雄：体重増加抑制等 (神経毒性は認められない)
		雄：0、8.0、38.5、161 雌：0、9.1、47.9、202			
2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、60、300、750/1,500 <sup>3)</sup> ppm	雄：18.2 雌：22.3	雄：82.4 雌：117	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	
	雄：0、3.6、18.2、82.4 雌：0、4.5、22.3、117				
2世代 繁殖試験	0、60、300、1,500 ppm	親動物及び児動物	親動物及び児動物	親動物：体重増加抑制等 児動物：体重低値  (繁殖能に対する影響は認められない)	
	P雄：0、6.5、33.0、162 P雌：0、6.9、34.4、171 F1雄：0、6.3、31.7、168 F1雌：0、6.7、33.2、179	P雄：33.0 P雌：34.4 F1雄：31.7 F1雌：33.2	P雄：162 P雌：171 F1雄：168 F1雌：179		

	発生毒性試験	0、25、100、300	母動物：25 胎児：25	母動物：100 胎児：100	母動物：下痢、尿失禁等 胎児：骨化遅延増加（催奇形性は認められない）
マウス	2年間発がん性試験	0、50、300、2,000 ppm	雄：37.5 雌：51.3	雄：272 雌：363	雌雄：体重増加抑制等 （発がん性は認められない）
		雄：0、6.2、37.5、272 雌：0、8.5、51.3、363			
ウサギ	発生毒性試験①	0、50、150、500	母動物：－ 胎児：500	母動物：50 胎児：－	母動物：体重減少等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
	発生毒性試験②（母体毒性）	0、25、40、150	母動物：25	母動物：40	母動物：体重低値、摂餌量減少等
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、10、50、250	雄：10 雌：10	雄：50 雌：50	雄：流涎、吐出し及び嘔吐 雌：体重増加抑制
	1年間慢性毒性試験	0、3、25、200	雄：25 雌：25	雄：200 雌：200	雌雄：T.Chol及びTG増加等

- 1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。
  - 2) 最高用量は当初 6,000 ppm であったが、投与開始後 2 週間の段階で動物の発育に支障が生じたため、第 3 週より 4,000 ppm に変更された。
  - 3) 雄の最高用量は当初 1,500 ppm であったが、投与開始後 39 週の段階で死亡例が増加したため、第 53 週より 750 ppm に変更された。
- －：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 10 mg/kg 体重/日であったが、当該試験の最小毒性量が 50 mg/kg 体重/日であること、より長期のイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量が 25 mg/kg 体

重/日であることから、イヌの無毒性量は 25 mg/kg 体重/日であると判断して、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 18.2 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) の根拠とした。

食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 18.2 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.18 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

## 7. 摂取量の推計

各農畜産物について、①収穫前の農薬及び②収穫後の防かび目的の添加物として使用され、基準値案上限まで本剤が残留していると仮定した場合、平成 10~12 年の国民栄養調査結果に基づき計算される 1 日当たりの最大摂取量 (理論的 maximum 一日摂取量) 及び ADI 比は以下の表のとおり (詳細は別紙 3)。

対象人口	推定摂取量 (mg/kg 体重/日) ※	ADI 比 (%)
国民平均	0.0700	38.9
小児 (1~6 歳)	0.135	74.8
妊婦	0.0540	30.0
高齢者 (65 歳以上)	0.0729	40.5

※ 摂取量計算に用いた体重：国民平均 53.3kg、小児 15.8kg、妊婦 55.6kg、高齢者 54.2kg

## 8. 新規指定について

アゾキシストロピンを法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準及び成分規格を定めることが適当である。

### (1) 使用基準について

要請者は、作物残留試験 (別紙 4) 及び米国における本品目の残留基準に基づいて、以下の使用基準 (案) を提案している。食品安全委員会の評価結果及び基準値に基づく摂取量の推計等も踏まえ、本提案のとおり使用基準を定めることが適当である。

#### (使用基準案)

アゾキシストロピンは、かんきつ類 (みかんを除く。) 以外の食品に使用してはならない。

アゾキシストロピンは、アゾキシストロピンとして、かんきつ類 (みかんを除く。)



にあつてはその各々の 1kg につき 0.010g を超えて残存しないように使用しなければならない。

(2) 成分規格について

成分規格を別紙5のとおり設定することが適当である(設定根拠は別紙6のとおり)。

## アゾキシストロピンの抗菌スペクトラム

＜収獲前の作物に病害を起こす病原菌＞

病原菌類	病原菌名
Oomycetes (卵菌綱)	<i>Albugo macrospora</i> 白さび病菌
	<i>Albugo wasabiae</i> ワサビ白さび病菌
	<i>Bremia lactucae</i> ベと病菌
	<i>Peronospora destructor</i> ベと病菌
	<i>Peronospora manshurica</i> ダイズベと病菌
	<i>Peronospora brassicae</i> ベと病菌
	<i>Phytophthora nicotianae</i> 疫病菌
	<i>Phytophthora palmivora</i> 疫病菌
	<i>Plasmopara viticola</i> ブドウベと病菌
	<i>Pseudoperonospora cubensis</i> ベと病菌
	<i>Pythium graminicola</i> シバピシウム病菌
Ascomycetes (子のう菌綱)	<i>Blumeria graminis</i> f. sp. <i>Tritici</i> ムギうどんこ病菌
	<i>Botryosphaeria berengeriana</i> f. sp. <i>Piricola</i> 輪紋病菌
	<i>Claviceps virens</i> イネ稲こうじ病菌
	<i>Cochliobolus miyabeanus</i> イネごま葉枯病
	<i>Diaporthe kyushuensis</i> ブドウ枝膨病菌
	<i>Didymella bryoniae</i> つる枯病菌
	<i>Elsinoë ampelina</i> ブドウ黒とう病菌
	<i>Erysiphe heraclei</i> うどんこ病菌
	<i>Gaeumannomyces graminis</i> var. <i>graminis</i> 立枯病菌
	<i>Glomerella cingulata</i> 炭疽病菌
	<i>Monilinia fructicola</i> 灰星病菌
	<i>Monilinia fructigena</i> 灰星病菌
	<i>Monilinia laxa</i> 灰星病菌
	<i>Monographella nivalis</i> 紅色雪腐病菌
	<i>Mycosphaerella cerasella</i> オウトウせん孔病菌
	<i>Mycosphaerella nawae</i> カキ円星落葉病菌
<i>Phyllactinia kakicola</i> カキうどんこ病菌	

	<i>Phyllactinia mali</i> ナシうどんこ病菌
	<i>Pleospora herbarum</i> 葉枯病菌
	<i>Podosphaera leucotricha</i> うどんこ病菌
	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i> 菌核病菌
	<i>Sclerotinia</i> sp. 菌核病菌
	<i>Sphaerotheca aphanis</i> var. <i>aphanis</i> イチゴうどんこ病菌
	<i>Sphaerotheca fusca</i> うどんこ病菌
	<i>Sphaerotheca fuliginea</i> うどんこ病菌
	<i>Sphaerulina oryzina</i> イネすじ葉枯病菌
	<i>Stemphylium botryosum</i> アスパラガス斑点病菌
	<i>Venturia nashicola</i> ナシ黒星病菌
Basidiomycetes (担子菌綱)	<i>Ceratobasidium</i> spp. ( <i>binucleate Rhizoctonia</i> )
	<i>Exobasidium vexans</i> チャもち病菌
	<i>Lepista subnuda</i> フェアリーリング病菌
	<i>Phakopsora ampelopsidis</i> さび病菌
	<i>Phakopsora nishidana</i> さび病菌
	<i>Puccinia allii</i> さび病菌
	<i>Puccinia horiana</i> キク白さび病菌
	<i>Puccinia recondite</i> 赤さび病菌
	<i>Thanatephorus cucumeris</i> ジャガイモ黒あざ病菌
	<i>Uredo</i> sp. さび病菌
	<i>Uromyces viciae-fabae</i> ソラマメさび病菌
Deuteromycetes (不完全菌綱)	<i>Alternaria brassicae</i> 黒斑病菌
	<i>Alternaria japonica</i> 黒斑病菌
	<i>Alternaria kikuchiana</i> ナシ黒斑病菌
	<i>Alternaria longipes</i> タバコ赤星病菌
	<i>Alternaria porri</i> ネギ黒斑病菌
	<i>Alternaria solani</i> ジャガイモ夏疫病菌
	<i>Botrytis allii</i> タマネギ灰色腐敗病菌
	<i>Botrytis byssoidea</i> ニラ白斑葉枯病菌
	<i>Botrytis cinerea</i> 灰色かび病菌
	<i>Botrytis squamosa</i> ニラ白斑葉枯病
	<i>Cercospora apii</i> 斑点病菌
	<i>Cercospora asparagi</i> アスパラガス褐斑病菌

<i>Cercospora beticola</i>	褐斑病菌
<i>Cercospora kaki</i>	カキ角斑落葉病菌
<i>Cercospora kikuchii</i>	ダイズ紫斑病菌
<i>Cercospora nasturtii</i>	
<i>Cercospora brassicae</i>	白斑病菌
<i>Gladosporium carpophilum</i>	黒星病菌
<i>Colletotrichum acutatum</i>	炭疽病菌
<i>Colletotrichum fragariae</i>	イチゴ炭疽病菌
<i>Colletotrichum gloeosporioides</i>	炭疽病菌
<i>Colletotrichum lagenarium</i>	炭疽病菌
<i>Colletotrichum lindemuthianum</i>	インゲンマメ炭疽病菌
<i>Colletotrichum phaseolorum</i>	アズキ炭疽病菌
<i>Colletotrichum theae-sinensis</i>	チャ炭疽病菌
<i>Corynespora cassicola</i>	褐斑病菌
<i>Cylindrosporium dioscoreae</i>	ヤマイモ葉渋病菌
<i>Cylindrosporium padi</i>	褐色せん孔病菌
<i>Fulvia fulva</i>	トマト葉かび病菌
<i>Heterosporium allii</i>	黄斑病菌
<i>Macrophomina phaseolina</i>	炭腐病菌
<i>Mycovellosiella natrassii</i>	ナスすすかび病菌
<i>Oidiopsis sicula</i>	うどんこ病菌
<i>Oidium</i> sp.	うどんこ病菌
<i>Pestalotiopsis longiseta</i>	チャ輪斑病菌
<i>Pestalotiopsis theae</i>	チャ輪斑病菌
<i>Phoma kakivora</i>	カキ黒点病菌
<i>Phomopsis asparagi</i>	アスパラガス茎枯病菌
<i>Pseudocercospora vitis</i>	ブドウ褐斑病菌
<i>Pyricularia grisea</i>	イネいもち病菌
<i>Rhizoctonia solani</i>	葉腐病菌
<i>Septoria apiicola</i>	葉枯病菌
<i>Septoria pastinacina</i>	パッションフルーツ円斑病菌
<i>Sphaceloma caricae</i>	イチジクそうか病菌
<i>Zygothiala jamaicensis</i>	すす点病菌

<収穫後の作物に病害を起こす病原菌>

病原菌類	病原菌名
Ascomycetes (子のう菌綱)	<i>Diplodia natalensis</i>
Deuteromycetes (不完全菌綱)	<i>Botrytis cinerea</i> 灰色かび病菌
	<i>Penicillium digitatum</i> カンキツ緑かび病菌
	<i>Penicillium italicum</i> カンキツ青かび病菌

かんきつ類の *Penicillium digitatum* (緑かび病) に対する効果

作物	処理方法※)	結果 (%: 病害発生率)
Eureka lemon	緑かび病接種後 9 時間後に Dip 処理*	未処理 93%
	アゾキシストロビン 1000ppm	アゾキシストロビン 5%
	フルジオキシソニル 1000ppm	フルジオキシソニル 10%
	イマザリル 1000ppm	イマザリル 0%
	ピリメタニル 1000ppm	ピリメタニル 0%
Eureka lemon	緑かび病接種後 9 時間後に Dip 処理	未処理 88%
	アゾキシストロビン 1000ppm	アゾキシストロビン 3%
	フルジオキシソニル 1000ppm	フルジオキシソニル 8%
	イマザリル 1000ppm	イマザリル 8%
	ピリメタニル 1000ppm	ピリメタニル 0%
Eureka lemon	緑かび病接種後 9 時間後に Dip 処理	未処理 87%
	アゾキシストロビン 1000ppm	アゾキシストロビン 0%
	フルジオキシソニル 1000ppm	フルジオキシソニル 7%
	イマザリル 1000ppm	イマザリル 0%
	ピリメタニル 1000ppm	ピリメタニル 0%
Eureka lemon	緑かび病接種後 9 時間後に Dip 処理	未処理 88%
	アゾキシストロビン +フルジオキシソニル 500ppm+500ppm	アゾキシストロビン +フルジオキシソニル 8%
	フルジオキシソニル +テブコナゾール 500ppm+500ppm	フルジオキシソニル +テブコナゾール 4%
	イマザリル +ピリメタニル 500ppm+500ppm	イマザリル +ピリメタニル 0%
	緑かび病接種後 9 時間後に Dip 処理	未処理 83%
アゾキシストロビン +フルジオキシソニル 500ppm+500ppm	アゾキシストロビン +フルジオキシソニル 3%	
フルジオキシソニル +テブコナゾール 500ppm+500ppm	フルジオキシソニル +テブコナゾール 10%	
イマザリル +ピリメタニル 500ppm+500ppm	イマザリル +ピリメタニル 0%	
Valencia orange	緑かび病接種後 24 時間後に Spray 処理*	未処理 64%
	アゾキシストロビン 300ppm	アゾキシストロビン 10%
	アゾキシストロビン 600ppm	アゾキシストロビン 9%
	アゾキシストロビン +フルジオキシソニル 300ppm+150ppm	アゾキシストロビン +フルジオキシソニル 4%
	アゾキシストロビン +フルジオキシソニル 600ppm+300ppm	アゾキシストロビン +フルジオキシソニル 3%
Valencia orange	緑かび病接種後 24 時間後に Spray 処理	未処理 86%
	アゾキシストロビン 300ppm	アゾキシストロビン 15%
	フルジオキシソニル 300ppm	フルジオキシソニル 24%
Orange	緑かび病接種後 12 時間後に Dip 処理	未処理 100%
	アゾキシストロビン 600ppm	アゾキシストロビン 1%
	フルジオキシソニル 600ppm	フルジオキシソニル 7%
	イマザリル +ピリメタニル 350ppm+350ppm	イマザリル +ピリメタニル 0%

※通常の栽培方法に従い、果実に散布処理を2回した後、成熟果実を収穫した。収穫後の果実に対する防かび処理は浸漬処理 (Dip 処理) または荷造工程スプレー処理 (Spray 処理) で1または2回行った。

アゾキシストロビン推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米(玄米をいう。)	0.2	37.0	19.5	27.9	37.8
小麦	0.3	35.0	24.7	37.0	25.0
大麦	0.5	3.0	0.1	0.2	1.8
ライ麦	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.05	0.1	0.2	0.1	0.0
その他の穀類	0.5	0.2	0.1	0.3	0.2
大豆	0.5	28.1	16.9	22.8	29.4
小豆類	0.5	0.7	0.3	0.1	1.4
えんどう	0.5	0.2	0.1	0.2	0.2
そら豆	0.5	0.1	0.1	0.1	0.2
らっかせい	0.2	0.1	0.1	0.0	0.1
その他の豆類	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
ばれいしょ	1	36.6	21.3	39.8	27.0
さといも類(やつがしらを含む。)	1	11.6	5.7	7.9	17.3
かんしょ	1	15.7	17.7	13.8	16.8
やまいも(長いもをいう。)	1	2.6	0.5	1.6	4.3
こんにやくいも	1	12.9	5.7	11.0	13.4
その他のいも類	1	0.4	0.3	0.8	0.4
てんさい	1	4.5	3.7	3.4	4.0
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	1	45.0	18.7	28.7	58.5
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	50	110.0	25.0	45.0	170.0
かぶ類の根	1	2.6	0.7	0.7	4.2
かぶ類の葉	15	7.5	1.5	4.5	16.5
西洋わさび	1	0.1	0.1	0.1	0.1
クレソン	70	7.0	7.0	7.0	7.0
はくさい	3	88.2	30.9	65.7	95.1
キャベツ	5	114.0	49.0	114.5	99.5
芽キャベツ	5	0.5	0.5	0.5	0.5
ケール	40	4.0	4.0	4.0	4.0
こまつな	15	64.5	30.0	24.0	88.5
きょうな	40	12.0	4.0	4.0	12.0
チンゲンサイ	40	56.0	12.0	40.0	76.0
カリフラワー	5	2.0	0.5	0.5	2.0
ブロッコリー	5	22.5	14.0	23.5	20.5
その他のあぶらな科野菜	40	84.0	12.0	8.0	124.0
ごぼう	1	4.5	1.6	2.4	5.2
サルシフィー	1	0.1	0.1	0.1	0.1
アーティチョーク	5	0.5	0.5	0.5	0.5
チコリ	30	3.0	3.0	3.0	3.0
エンダイブ	30	3.0	3.0	3.0	3.0
しゅんぎく	30	75.0	18.0	57.0	111.0
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	30	183.0	75.0	192.0	126.0
その他のきく科野菜	70	28.0	7.0	35.0	49.0
たまねぎ	10	303.0	185.0	331.0	226.0
ねぎ(リーキを含む。)	10	113.0	45.0	82.0	135.0
にんにく	10	3.0	1.0	1.0	3.0
にら	70	112.0	49.0	49.0	112.0
アスパラガス	2	1.8	0.6	0.8	1.4
わけぎ	10	2.0	1.0	1.0	3.0
その他のゆり科野菜	50	45.0	5.0	5.0	90.0
にんじん	1	24.6	16.3	25.1	22.3
パースニップ	1	0.1	0.1	0.1	0.1
パセリ	70	7.0	7.0	7.0	7.0
セロリ	30	12.0	3.0	9.0	12.0
みつば	5	1.0	0.5	0.5	1.0
その他のせり科野菜	70	7.0	7.0	7.0	21.0
トマト	3	72.9	50.7	73.5	56.7
ピーマン	3	13.2	6.0	5.7	11.1
なす	3	12.0	2.7	9.9	17.1
その他のなす科野菜	30	6.0	3.0	3.0	9.0

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
きゅうり (ガーキンを含む。)	1	16.3	8.2	10.1	16.6
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	1	9.4	5.8	6.9	11.5
しろうり	1	0.3	0.1	0.1	0.8
ずいか	1	0.1	0.1	0.1	0.1
メロン類果実	1	0.4	0.3	0.10	0.3
まくわうり	1	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のうり科野菜	1	0.5	0.1	2.3	0.7
ほうれんそう	30	561.0	303.0	522.0	651.0
オクラ	3	0.9	0.6	0.6	0.9
しょうが	0.3	0.2	0.1	0.2	0.2
未成熟えんどう	3	1.8	0.6	2.1	1.8
未成熟いんげん	3	5.7	3.6	5.4	5.4
えだまめ	5	0.5	0.5	0.5	0.5
しいたけ	3	14.1	5.4	11.4	14.7
その他のきのこ類	3	29.4	12.0	23.1	29.7
その他の野菜	70	882.0	679.0	672.0	854.0
みかん	1	41.6	35.4	45.8	42.6
なつみかんの果実全体	10	1.0	1.0	1.0	1.0
レモン	10	3.0	2.0	3.0	3.0
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	10	4.0	6.0	8.0	2.0
グレープフルーツ	10	12.0	4.0	21.0	8.0
ライム	10	1.0	1.0	1.0	1.0
その他のかんきつ類果実	10	4.0	1.0	1.0	6.0
りんご	2	70.6	72.4	60.0	71.2
日本なし	2	10.2	8.8	10.6	10.2
西洋なし	2	0.20	0.20	0.20	0.20
びわ	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
もも	0.05	0.0	0.0	0.2	0.0
ネクタリン	3	0.3	0.3	0.3	0.3
あんず (アブリコットを含む。)	2	0.2	0.2	0.2	0.2
ずもも (プルーンを含む。)	2	0.4	0.2	2.8	0.4
うめ	2	2.2	0.6	2.8	3.2
おうとう (チェリーを含む。)	3	0.3	0.3	0.3	0.3
いちご	10	3.0	4.0	1.0	1.0
ラズベリー	5	0.5	0.5	0.5	0.5
ブラックベリー	5	0.5	0.5	0.5	0.5
ブルーベリー	5	0.5	0.5	0.5	0.5
クランベリー	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
ハuckleベリー	5	0.5	0.5	0.5	0.5
その他のベリー類果実	5	0.5	0.5	0.5	0.5
ぶどう	10	58.0	44.0	16.0	38.0
かき	1	31.4	8.0	21.5	49.6
バナナ	3	37.8	33.9	26.1	53.1
パイナップル	2	0.2	0.2	0.2	0.2
アボカド	1	0.2	0.1	0.1	0.2
グアバ	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
マンゴー	1	0.1	0.1	0.1	0.1
パッションフルーツ	1	0.1	0.1	0.1	0.1
その他の果実	3	11.7	17.7	4.2	5.1
ひまわりの種子	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
べにばなの種子	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
綿実	0.7	0.1	0.1	0.1	0.1
なたね	1	8.4	5.0	8.2	5.3
ぎんなん	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
くり	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
ペカン	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	1	0.1	0.1	0.1	0.1
茶	10	30.0	14.0	35.0	43.0
コーヒー豆	0.05	0.1	0.0	0.1	0.1
ホップ	30	3.0	3.0	3.0	3.0



食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
その他のスパイス	70	7.0	7.0	7.0	7.0
その他のハーブ	70	7.0	7.0	7.0	7.0
陸棲哺乳類の肉類	0.07	4.0	2.3	4.2	4.0
陸棲哺乳類の乳類	0.01	1.4	2.0	1.8	1.4
家禽の肉類	0.01	0.2	0.2	0.2	0.2
家禽の卵類	0.01	0.4	0.3	0.4	0.4
魚介類	0.08	7.5	3.4	7.5	7.5
計		3729.6	2125.9	3003.0	3950.4
ADI比 (%)		38.9	74.8	30.0	40.5

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、妊婦については家きんの卵類及び水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

## 収穫後使用に係る作物残留試験

## ①作物残留試験方法の概要

主に米国の農業試験場または州立大学の付属施設で農薬処理した作物を栽培し、収穫した果実に防かび処理を施した後、分析機関でアゾキシストロビンの残留量を測定した。試験に関与した全ての施設はGLP適合施設であった。通常の栽培方法に従い、果実に散布処理を2回した後、成熟果実を収穫した。防かび処理は浸漬処理または荷造工程スプレー処理で1または2回行った。残留データを作成した作物は以下の通りである。

(登録作物名)	(残留データを作成した作物)
かんきつ類	グレープフルーツ、オレンジ、レモン

②作物残留試験結果及び米国の残留農薬基準

(A) かんきつ類

以下の表 A-1~A-3 の結果に基づき、アメリカにおけるアゾキシストロピンのかんきつ類の残留基準は 10ppm に設定された。

表 A-1. グレープフルーツ

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	※1 使用 回数	圃場処理量及び 収穫後処理量※2	分析結果(mg/kg)	
				最大値	最小値
グレープフルーツ (マーシュ) 平成 13 年	米国 カリフォルニア州	2	0.056g ai/m <sup>2</sup>	0.288	0.251
	米国テキサス州			0.101	0.098
	米国 カリフォルニア州	2	0.056g ai/m <sup>2</sup> + 1.19g ai/L 水 Dip 処理(含ワックス)	5.427	2.938
	米国テキサス州			2.096	1.562
	米国 カリフォルニア州	2 +	0.056g ai/m <sup>2</sup> + 0.004g ai/kg 果実梱包工程 Spray 処理(含ワックス)	0.986	0.915
	米国テキサス州			1.443	1.185
		1	1.19g ai/L 水 Dip 処理(無ワックス)	1.675	1.517
	米国 カリフォルニア州			0.554	0.414
		2	0.056g ai/m <sup>2</sup> + 0.004g ai/kg 果実梱包工程 Spray 処理(無ワックス) + 輸送用ワックス処理	2.682	2.077
	米国テキサス州			2.870	2.603
	2 +	0.056g ai/m <sup>2</sup> + 0.004g ai/kg 果実梱包工程 Spray 処理(含ワックス) + 0.004g ai/kg 果実梱包工程 Spray 処理(無ワックス) + 輸送用ワックス処理	0.865	0.734	
米国 カリフォルニア州					

表A-2. オレンジ

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	※1 使用 回数	圃場処理量及び 収穫後処理量※2	分析結果(mg/kg)				
				最大値	最小値			
オレンジ (パレンシア) 平成13年	米国 カリフォルニア州	2	0.056g ai/m <sup>2</sup>	0.285	0.171			
	米国フロリダ州			0.087	0.075			
	米国 カリフォルニア州	2 +	0.056g ai/m <sup>2</sup> + 1.19g ai/L 水 [Dip 処理(含ワックス)]	3.994	2.385			
	米国フロリダ州			1.632	1.213			
	米国 カリフォルニア州			1.082	0.822			
				米国フロリダ州	果皮:5.518 果皮:4.690 果肉:0.744 果肉:0.528 全果実: 1.982 全果実: 1.509			
	米国カリフォルニア州				0.056g ai/m <sup>2</sup> + 1.19g ai/L 水 [Dip 処理(無ワックス)]	1.468	1.309	
	米国カリフォルニア州			0.056g ai/m <sup>2</sup> + 0.004g ai/kg 果実梱包工程 Spray 処理 (無ワックス) + 輸送ワックス処理	0.467	0.365		
	米国カリフォルニア州	2 +	0.056g ai/m <sup>2</sup> + 1.19g ai/L 水 [Dip 処理(含ワックス)] + 1.19g ai/L 水 Dip 処理(無ワックス)	2.150	1.512			
	米国フロリダ州					0.056g ai/m <sup>2</sup> + 1.08g ai/L 水 [Dip 処理(含ワックス)] + 1.19g ai/L 水 [Dip 処理(無ワックス)]	2.087	1.784
	米国カリフォルニア州					0.056g ai/m <sup>2</sup> + 0.004g ai/kg 果実梱包工程 Spray 処理 (含ワックス) + 0.004g ai/kg 果実梱包工程 Spray 処理(無ワックス) + 輸送用ワックス処理	0.584	0.578

表 A-3. レモン

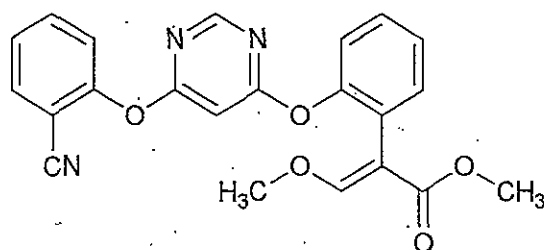
作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	※1 使用 回数	圃場処理量及び 収穫後処理量※2	分析結果 (mg/kg)		
				最大値	最小値	
レモン (ユーレカ) 平成 13 年	米国 カリフォルニア州	2	0.056g ai/m <sup>2</sup>	0.515	0.289	
					0.693	0.466
		2	+	0.056g ai/m <sup>2</sup>	3.577	2.711
				1.19g ai/L 水 Dip 処理(含ワックス)	6.643	5.050
		2	+	0.056g ai/m <sup>2</sup>	1.565	1.179
				0.004g ai/kg 果実梱包工程 Spray 処理 (含ワックス)		
		1	+	0.056g ai/m <sup>2</sup>	2.451	1.941
				1.19g ai/L 水 Dip 処理(無ワックス)	1.952	1.466
		2	+	0.056g ai/m <sup>2</sup>	0.808	0.715
				0.004g ai/kg 果実梱包工程 Spray 処理 (無ワックス)		
2	+	0.056g ai/m <sup>2</sup>	5.478	3.604		
		0.004g ai/kg 果実梱包工程 Spray 処理 (含ワックス)				
2	+	1.19g ai/L 水 Dip 処理(含ワックス)	9.182	8.152		
		1.19g ai/L 水 Dip 処理(無ワックス)				
2	+	0.056g ai/m <sup>2</sup>	0.880	0.775		
		0.004g ai/kg 果実梱包工程 Spray 処理 (含ワックス)				
		0.004g ai/kg 果実梱包工程 Spray 処理 (無ワックス)				
		輸送用ワックス処理				

※1 使用回数について「A+B」と記載がある場合は、A：収穫前に使用したアゾキシストロピンの使用回数、B：収穫後に使用したアゾキシストロピンの使用回数を指す。

※2 アゾキシストロピン原体の含量を示す。

## アゾキシストロビン

## Azoxystrobin

C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

分子量 403.39

Methyl (*E*)-2-[2-[6-(2-cyanophenoxy)pyrimidin-4-yloxy]phenyl]-3-methoxyacrylate [131860-33-8]含 量 本品は、アゾキシストロビン(C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>)95.0%以上を含む。

性 状 本品は、白～黄赤色の粉末で、においが無い。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中のペースト法により測定するとき、2,230cm<sup>-1</sup>、1,625cm<sup>-1</sup>、1,587cm<sup>-1</sup>、1,201 cm<sup>-1</sup>、1,155 cm<sup>-1</sup>及び840 cm<sup>-1</sup>のそれぞれの付近に吸収帯を認める。

純度試験 (1) 融点 114～119°C

(2) 鉛 Pbとして2.0μg/g以下

本品 2.0 g を量り、白金製、石英製又は磁製するつぼ若しくは石英製ビーカーに入れる。硫酸(1→4)を加えて試料全体を潤した後、ホットプレート上で、徐々に温度を上げながら硫酸の白煙が発生しなくなるまで加熱する。必要があれば硫酸(1→4)を更に加え、試料がほとんど炭化するまで加熱する。容器に蓋をして電気炉に入れ、徐々に温度を上げて 500～600°C で灰化するまで強熱する。残留物に塩酸(1→4) 10ml を入れ、水浴上で加熱して蒸発乾固する。残留物に少量の硝酸(1→100)を加え、加温して溶かし、冷後、更に硝酸(1→100)を加えて正確に 10ml とし、検液とする。別に、鉛標準原液 1ml を正確に量り、水を加えて正確に 100ml とする。この液 4ml を正確に量り、硝酸(1→100)を加えて正確に 10ml としたものを比較液とする。検液及び比較液につき、鉛試験法第 1 法により試験を行う。

水 分 0.50%以下(2.0 g, 直接滴定)

定量法 本品及び定量用アゾキシストロビン約 0.05 g ずつを精密に量り、それぞれをアセトニトリルに溶かし、正確に 100ml とし、検液及び標準液とする。検液及び標準液をそれぞれ 10μl ずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。

操作条件

検出器 紫外吸光度計(測定波長 260nm)

カラム充てん剤 5μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル

カラム管 内径 4.6mm, 長さ 15cm のステンレス管

カラム温度 40°C

移動相 アセトニトリル/水混液(9 : 11)

流量 アゾキシストロビンの保持時間が約 15 分になるように調整する。

検液及び標準液のアゾキシストロビンのピーク面積 A<sub>T</sub> 及び A<sub>S</sub> を測定し、次式により含量を求める。

アゾキシストロビン(C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>)の含量

$$= \frac{\text{定量用アゾキシストロビンの採取量(g)}}{\text{試料の採取量(g)}} \times \frac{A_T}{A_S} \times 100(\%)$$

試薬・試液

1,4-BTMSB-d<sub>4</sub> C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>D<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> 国際単位系へのトレーサビリティが確保された重水素化 1,4-ビス(トリメチルシリル)ベンゼン。

アゾキシストロビン, 定量用 C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 本品は, 白色の粉末である。

含量 本品は, アゾキシストロビン (C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>)99.0%以上を含む。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中のペースト法又は臭化カリウム錠剤法により測定するとき, 2,230cm<sup>-1</sup>, 1,625cm<sup>-1</sup>, 1,587cm<sup>-1</sup>, 1,201cm<sup>-1</sup>, 1,155cm<sup>-1</sup>及び840cm<sup>-1</sup>のそれぞれの付近に吸収帯を認める。

融点 115~119℃

定量法 本品約 20mg 及び 1,4-BTMSB-d<sub>4</sub>約 4mg をそれぞれ精密に量り, 重水素化アセトニトリル 2ml を加えて溶かす。この液を外径 5mm の NMR 試料管に入れ, 密閉し, 次の測定条件でプロトン共鳴周波数 400MHz 以上の装置を用いて <sup>1</sup>H NMR スペクトルを測定する。

操作条件

スピニング オフ

<sup>13</sup>C 核デカップリング あり

取り込み時間 4 秒以上

観測スペクトル幅 -5~15ppm を含む 20ppm 以上

パルス角 90°

繰り返しパルス待ち時間 64 秒以上

ダミーキャン 1 回以上

積算回数 8 回以上

1,4-BTMSB-d<sub>4</sub> のシグナルを 80.23ppm とし, 83.40~83.80ppm, 86.43ppm 及び 88.28ppm 付近のシグナルの面積強度をそれぞれ A<sub>1</sub>(水素数 6 に相当), A<sub>2</sub>(水素数 1 に相当)及び A<sub>3</sub>(水素数 1 に相当)とすると, (A<sub>1</sub>/6)/A<sub>2</sub>, (A<sub>1</sub>/6)/A<sub>3</sub> 及び A<sub>2</sub>/A<sub>3</sub> がそれぞれ 1.0 となることを確認する。

1,4-BTMSB-d<sub>4</sub> のシグナルの面積強度を 18.00 としたときの A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> 及び A<sub>3</sub> の和を I とし, 水素数の和を N, 1,4-BTMSB-d<sub>4</sub> の純度を P(%) とし, 次式によりアゾキシストロビンの含量を求める。

ただし, 本品由来のシグナルに明らかな夾雑物のシグナルが重なる場合には, そのシグナルの面積強度及び水素数は定量に用いない。

アゾキシストロビン(C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>)の含量

$$= \frac{1,4\text{-BTMSB-}d_4\text{の採取量(mg)} \times I \times P}{\text{試料の採取量(mg)} \times N} \times 1.781(\%)$$

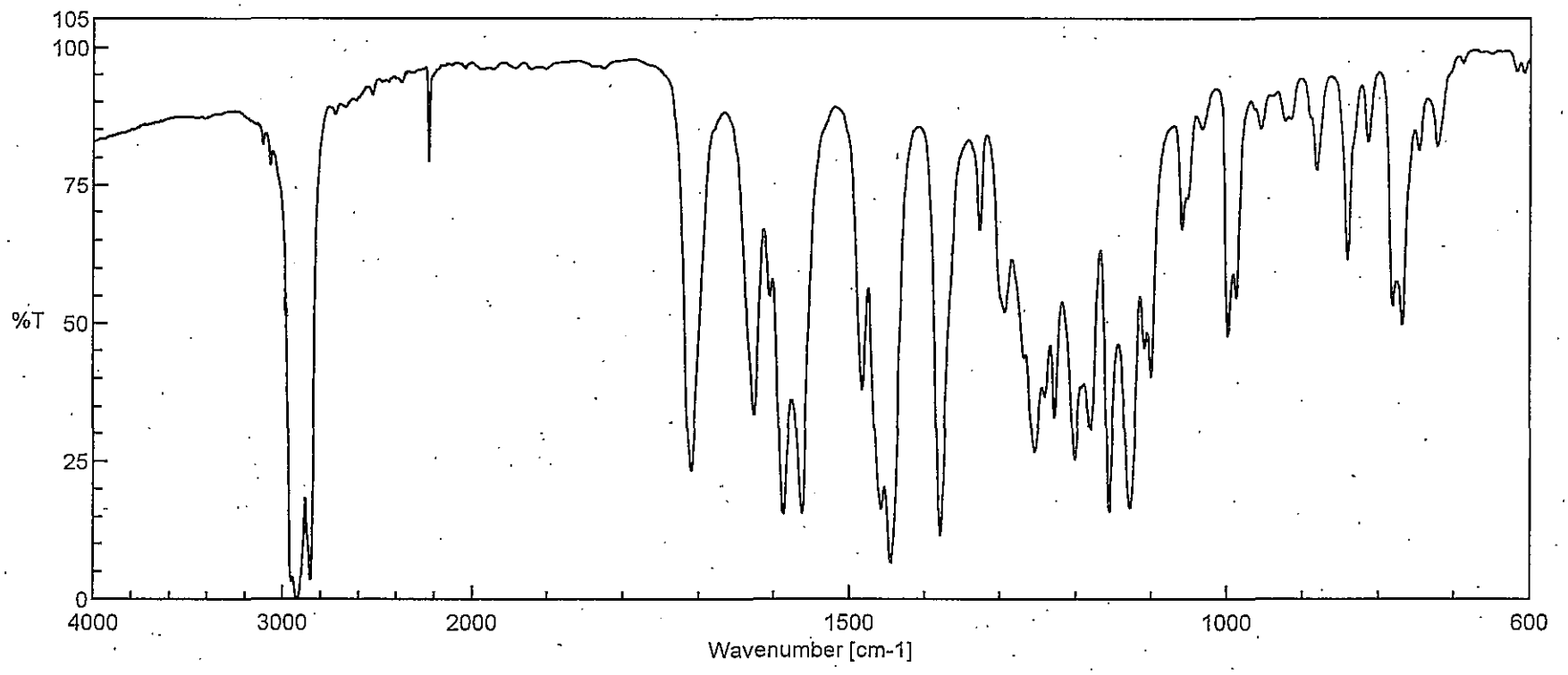
重水素化アセトニトリル CD<sub>3</sub>CN NMR スペクトル測定用に製造したもの。

定量用アゾキシストロビン アゾキシストロビン，定量用を見よ。



アゾキシストロビン

参考 赤外吸収スペクトル



2-25

## アゾキシストロビンの規格設定の根拠

JECFA規格(以下JECFA)、FCC規格(以下FCC)及びEU規格はない。よって、指定要請者により作成された成分規格案(以下、指定要請規格案という。)及び製品安全データシートを参考に成分規格案を設定した。

含量 指定要請規格案では、93.0%以上と規定されているが、製品安全データシートの含量(95%以上)を踏まえ、95.0%以上とした。

性状 指定要請規格案では、「白色粉末状固体、無臭」(高純度品の性状)とされ、製品安全データシートでは「形状 粉末、色 類白色」とされているが、実際の製品の色(うすい帯赤黄色あるいは黄赤色)に基づき、JIS色名帳[第2版]を参考に、「白～黄赤色の粉末で、においがいい。」とした。

## 確認試験

指定要請規格案では、赤外吸収スペクトル測定法を設定し、試料の調製は臭化カリウム錠剤法を採用していたが、スペクトルの再現性を重視し、ペースト法を採用することとした。また、2機関で測定したところ、スペクトルの一部に差異が認められたことから、波数規定とした。波数は、2機関で測定したスペクトルに共通し、かつ、形状の良好な6つの吸収帯を選択し、整数で規定した。

なお、波数の規定に当たっては、食品添加物公定書 一般試験法 20. 赤外吸収スペクトル測定では、波数目盛りの補正に用いるポリスチレン膜の特性吸収波数( $\text{cm}^{-1}$ )の許容範囲は $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$  ( $1,942.9 \text{ cm}^{-1}$ 以上は、 $\pm 1.5 \text{ cm}^{-1}$ )との規定及び第十七改正日本薬局方医薬品各条原案作成要領 3.13.7 赤外吸収スペクトルによる確認試験の記載(2000 $\text{cm}^{-1}$ 以上の波数は1位の数値を四捨五入して規定する。)を考慮した。

## 純度試験

(1)融点 指定要請規格案では、116 $^{\circ}\text{C}$ と規定されていたが、製品安全データシートの融点(114～116 $^{\circ}\text{C}$ )及び標準品も含めた実測値(116.7～118.2 $^{\circ}\text{C}$ )を考慮し、114～119 $^{\circ}\text{C}$ とした。

(2)鉛 指定要請規格案では、設定されていない。しかし、既に国内で指定されている添加物の成分規格との整合性をとるため、本規格案も鉛を設定することとした。なお、JECFAでは、鉛の一般限度値として2 $\text{mg}/\text{kg}$ 、相当量使用されている添加物は1 $\text{mg}/\text{kg}$ 、2 $\text{mg}/\text{kg}$ までの低減が困難なことを示す証拠がある例外的な場合には、5 $\text{mg}/\text{kg}$ とするとしており(第51回会議(1998年))、アゾキシストロビンについては、相当量使用されるものではなく、また、鉛含有量は低いと考えられることから、本規格案では、限度値を2.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ とした。なお、一般試験法では操作が困難であったため、FCCの鉛試験法等を参考とした検液調製法を採用した。

水分 指定要請規格案に倣った。

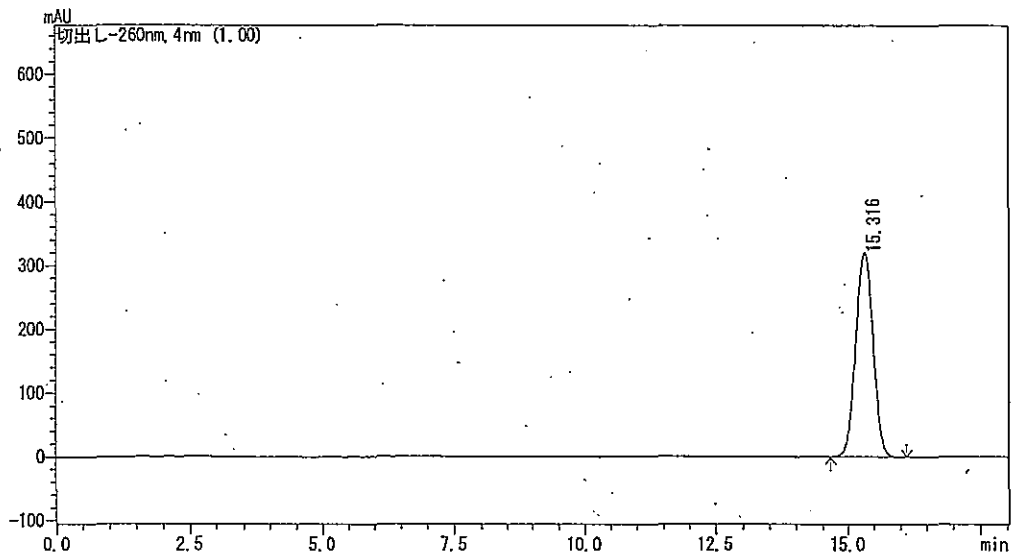
定量法 指定要請規格案には、標準物質を用いたガスクロマトグラフィーが設定されていたが、液体ク

ロマトグラフィーの方が汎用性が高く、分析法\*が確立されていることから、本規格案では液体クロマトグラフィーを採用した。

\*食品に残留する農薬、飼料添加物又は動物用医薬品の成分である物質の試験法（平成17年1月24日付け食安発第0124001号厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知）第3章 個別試験法 アゾキシストロビン試験法（農産物）

指定要請規格案に設定され、本規格では採用しなかった項目

密度 粉体の密度の重要性は低いと考えられるため、本規格案では採用しないこととした。



アゾキシストロビン HPLC 測定条件

検出器 紫外吸光光度計 (測定波長 260nm)

カラム Inertsil ODS-3V (内径 4.6mm, 長さ 15cm, 粒子径 5 $\mu$ m)

カラム温度 40 $^{\circ}$ C

移動相 アセトニトリル/水混液 (9 : 11)

注入量 : 10 $\mu$ l

流量 1.1 ml/分

(参考)

これまでの経緯

平成15年7月1日	厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請
平成15年10月27日	第1回農薬専門調査会
平成16年1月28日	第6回農薬専門調査会
平成17年1月12日	第22回農薬専門調査会
平成10年4月24日	初回農薬登録
平成16年11月30日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成16年12月9日	第73回食品安全委員会（要請事項説明）
平成17年2月9日	第24回農薬専門調査会
平成18年7月18日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請
平成18年7月20日	第153回食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年10月16日	第5回農薬専門調査会総合評価第二部会
平成18年11月1日	第6回農薬専門調査会幹事会
平成18年11月9日 ～平成18年12月8日	第167回食品安全委員会（報告） 国民からの御意見・情報の募集
平成18年12月21日	第172回食品安全委員会（報告）
平成19年9月21日	残留農薬基準告示
平成19年10月2日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年10月4日	第209回食品安全委員会（要請事項説明）

平成19年11月7日	第30回農薬専門調査会幹事会
平成19年11月15日	第215回食品安全委員会（報告）
平成20年6月30日	残留農薬基準告示
平成21年6月8日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成21年6月11日	第289回食品安全委員会（要請事項説明）
平成22年1月28日	第318回食品安全委員会（審議）
平成22年12月13日	残留農薬基準告示
平成23年10月4日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成23年10月13日	第403回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成24年3月2日	第81回農薬専門調査会幹事会
平成24年3月15日	第423回食品安全委員会（報告）
平成24年5月15日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成24年5月30日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成24年8月24日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
穉山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第三室長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所大学院食品栄養環境科学研究院化学環境研究室教授

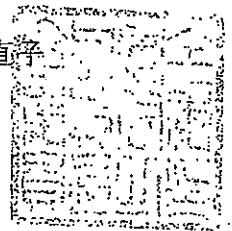
※部会長



府 食 第 276 号  
平成 24 年 3 月 15 日

厚生労働大臣  
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 23 年 10 月 4 日付け厚生労働省発食安 1004 第 1 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたアゾキシストロビンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

アゾキシストロビンの一日摂取許容量を 0.18 mg/kg 体重/日と設定する。



農薬・添加物評価書

アゾキシストロビン  
(第4版)

2012年3月  
食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○ 調査審議に参画した食品安全委員会添加物専門調査会専門委員	7
○ 要約	8
I. 評価対象農薬の概要・添加物の概要	9
1. 用途	9
2. 有効成分の一般名	9
3. 化学名	9
4. 分子式	9
5. 分子量	9
6. 構造式	9
7. 開発の経緯	9
II. 安全性に係る試験の概要	11
1. 動物体内運命試験	11
(1) ラット	11
(2) ヤギ	14
2. 植物体内運命試験	14
(1) 稲	14
(2) 小麦	15
(3) ぶどう	16
(4) らっかせい	16
3. 土壌中運命試験	17
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	17
(2) 好氣的及び嫌氣的湛水土壌中運命試験	17
(3) 好氣的土壌中運命試験	18
(4) 土壌表面における光分解	18
(5) 土壌吸着試験 (日本土壌)	19
(6) 土壌吸着試験 (英国土壌)	19
(7) 土壌カラムリーチング試験	19
4. 水中運命試験	19
(1) 加水分解試験	19
(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)	20
(3) 水中光分解試験 (自然水及び蒸留水)	20

5. 土壤残留試験	20
6. 作物等残留試験	21
(1) 作物残留試験	21
(2) 魚介類における最大推定残留値	21
(3) 乳汁移行試験	22
(4) 推定摂取量	22
7. 一般薬理試験	22
8. 急性毒性試験	23
(1) 急性毒性試験	23
(2) 急性神経毒性試験	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
10. 亜急性毒性試験	25
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	25
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	25
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	26
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	27
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	27
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	27
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	28
12. 生殖発生毒性試験	28
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	28
(2) 発生毒性試験(ラット)	29
(3) 発生毒性試験(ウサギ)①	29
(4) 発生毒性試験(ウサギ)②	30
13. 遺伝毒性試験	30
III. 食品健康影響評価	32
・別紙1: 代謝物/分解物略称	35
・別紙2: 検査値等略称	37
・別紙3: 作物残留試験成績(農薬としての使用)	38
・別紙4: 作物残留試験成績(添加物としての使用)	76
・別紙5: 推定摂取量	80
・参照	82

## <審議の経緯>

### ○第1版関係

#### ー清涼飲料水関係ー

- |       |     |     |  |
|-------|-----|-----|--|
| 2003年 | 7月  | 1日  | 厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0701015号) |
| 2003年 | 7月  | 3日  | 関係書類の接受(参照1)   |
| 2003年 | 7月  | 18日 | 第3回食品安全委員会(要請事項説明)                                       |
| 2003年 | 10月 | 8日  | 関係書類の接受(参照2)<br>(アゾキシストロビンを含む要請対象93農薬を特定)                |
| 2003年 | 10月 | 27日 | 第1回農薬専門調査会   |
| 2004年 | 1月  | 28日 | 第6回農薬専門調査会   |
| 2005年 | 1月  | 12日 | 第22回農薬専門調査会  |

#### ー適用拡大申請及びポジティブリスト制度関係ー

- |       |     |     |  |
|-------|-----|-----|--|
| 1998年 | 4月  | 24日 | 初回農薬登録   |
| 2004年 | 11月 | 16日 | 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:だいこん及びピーマン)                 |
| 2004年 | 11月 | 30日 | 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第1130001号)                 |
| 2004年 | 12月 | 1日  | 関係書類の接受(参照3~55)  |
| 2004年 | 12月 | 9日  | 第73回食品安全委員会(要請事項説明)  |
| 2005年 | 2月  | 9日  | 第24回農薬専門調査会  |
| 2005年 | 11月 | 29日 | 残留農薬基準告示(参照56)   |
| 2006年 | 2月  | 22日 | 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:にんじん、ねぎ等)                   |
| 2006年 | 3月  | 6日  | 関係書類の接受(参照57~59)   |
| 2006年 | 7月  | 18日 | 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請(厚生労働省発食安第0718005号)、関係書類の接受(参照60) |
| 2006年 | 7月  | 20日 | 第153回食品安全委員会(要請事項説明)   |
| 2006年 | 10月 | 16日 | 第5回農薬専門調査会総合評価第二部会   |
| 2006年 | 11月 | 1日  | 第6回農薬専門調査会幹事会  |
| 2006年 | 11月 | 9日  | 第167回食品安全委員会(報告)   |
| 2006年 | 11月 | 9日  | より12月8日 国民からの御意見・情報の募集   |
| 2006年 | 12月 | 19日 | 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告   |
| 2006年 | 12月 | 21日 | 第172回食品安全委員会(報告)<br>(同日付け厚生労働大臣へ通知)(参照61)                          |

2007年 9月 21日 残留農薬基準告示 (参照 62)

○第2版関係

2007年 9月 21日 農林水産省より厚生労働省へ基準値設定依頼 (魚介類)  
2007年 10月 2日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第 1002002 号)、関係書類の接受 (参照 63~65)  
2007年 10月 4日 第 209 回食品安全委員会 (要請事項説明)  
2007年 11月 7日 第 30 回農薬専門調査会幹事会  
2007年 11月 13日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告  
2007年 11月 15日 第 215 回食品安全委員会 (報告)  
(同日付け厚生労働大臣へ通知) (参照 66)  
2008年 6月 30日 残留農薬基準告示 (参照 70)

○第3版関係

2009年 4月 20日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼 (適用拡大: バナナ、しょうが等)  
2009年 6月 8日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第 0608001 号)  
2009年 6月 9日 関係書類の接受 (参照 71~73)  
2009年 6月 11日 第 289 回食品安全委員会 (要請事項説明)  
2010年 1月 28日 第 318 回食品安全委員会 (審議)  
(同日付け厚生労働大臣へ通知) (参照 74)  
2010年 12月 13日 残留農薬基準告示 (参照 75)

○第4版関係

2011年 8月 9日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼 (適用拡大: こんにゃく)  
2011年 10月 4日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安 1004 第 1 号)  
2011年 10月 7日 関係書類の接受 (参照 76~79)  
2011年 10月 13日 第 403 回食品安全委員会 (要請事項説明)  
2012年 3月 2日 第 81 回農薬専門調査会幹事会  
2012年 3月 12日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2012年 3月 15日 第 423 回食品安全委員会 (報告)  
(同日付け厚生労働大臣に通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭 (委員長)  
寺尾允男 (委員長代理)  
小泉直子  
坂本元子  
中村靖彦  
本間清一  
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理)  
小泉直子  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
本間清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)  
小泉直子 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄\*\*  
本間清一

\*: 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉直子 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

(2011年1月7日から)

小泉直子 (委員長)  
熊谷 進 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

\*: 2009年7月9日から

\*: 2011年1月13日から

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
廣瀬雅雄 (座長代理)  
石井康雄  
江馬 眞  
太田敏博

小澤正吾  
高木篤也  
武田明治  
津田修治\*  
津田洋幸

出川雅邦  
長尾哲二  
林 眞  
平塚 明  
吉田 緑

\*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
廣瀬雅雄 (座長代理)  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介

三枝順三  
佐々木有  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人

根岸友惠  
林 眞  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清

上路雅子  
臼井健二  
江馬 眞  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎  
布柴達男

松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
林 眞 (座長代理\*)  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
江馬 眞  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

三枝順三  
佐々木有  
代田眞理子\*\*\*\*  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*

西川秋佳\*\*  
布柴達男  
根岸友恵  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

\*: 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
林 眞 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
今井田克己  
上路雅子  
臼井健二

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
中澤憲一\*

平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
松本清司  
本間正充  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至

太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子  
三枝順三\*\*\*

永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄

與語靖洋  
義澤克彦\*\*  
吉田 緑  
若栗 忍

\*: 2009年1月19日まで  
\*\* : 2009年4月10日から  
\*\*\* : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)  
林 真 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
浅野 哲\*\*  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
小澤正吾  
川合是彰  
川口博明  
桑形麻樹子\*\*\*  
小林裕子  
三枝順三

佐々木有  
代田真理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
永田 清  
長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄  
八田稔久

平塚 明  
福井義浩  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
増村健一\*\*  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

\*: 2011年3月1日まで  
\*\* : 2011年3月1日から  
\*\*\* : 2011年6月23日から

[調査審議に参画した食品安全委員会添加物専門調査会専門委員]<sup>1</sup>

伊藤清美

<sup>1</sup> 「農薬であつて農作物の収穫後に添加物としても使用されるものについて、食品安全基本法第24条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて」(平成22年5月20日食品安全委員会決定)に基づき調査審議の際に招聘した添加物専門調査会の専門委員



## 要 約

ストロビルリン系殺菌剤である「アゾキシストロビン」(CAS No.131860-33-8)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回食品添加物の指定要請資料、家畜代謝試験(ヤギ)、作物残留試験(こんにゃく)等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(稲、小麦、ぶどう及びらっかせい)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、アゾキシストロビン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液(貧血)及び胆道系(総胆管拡張、胆管上皮過形成等)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の18.2 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.18 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

## 1. 評価対象農薬・添加物の概要

### 1. 用途

殺菌剤（添加物としては防かび剤）

### 2. 有効成分の一般名

和名：アゾキシストロビン

英名：azoxystrobin (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：メチル(*E*)-2-[2-[6-(2-シアノフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル]-3-メトキシアクリラート

英名：methyl (*E*)-2-[2-[6-(2-cyanophenoxy) pyrimidin-4-yloxy] phenyl]-3-methoxyacrylate

#### CAS (No.131860-33-8)

和名：メチル (*E*)-2-[[6-(2-シアノフェノキシ)-4-ピリミジニル]オキシ]- $\alpha$ -(メトキシメチレン) ベンゼンアセテート

英名：methyl (*E*)-2-[[6-(2-cyanophenoxy)-4-pyrimidinyl]oxy]- $\alpha$ -(methoxymethylene) benzeneacetate

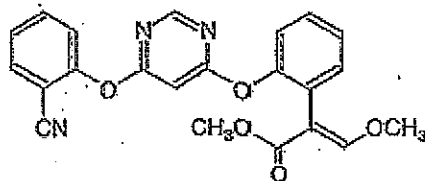
### 4. 分子式

$C_{22}H_{17}N_3O_5$

### 5. 分子量

403.4

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

アゾキシストロビンは、1992年に英国ゼネカ社により開発されたストロビルリン系殺菌剤であり、ミトコンドリアのチトクローム bc<sub>1</sub> 複合体の Q<sub>o</sub> 部位に結合することで電子伝達系を阻害し、菌の呼吸を阻害すると考えられる。なお、本化合物には立体異性体が存在しうるが、本品の有効成分は *E* 体のみである。

アゾキシストロビンは、約 50 カ国で主に米、小麦、豆類、ぶどう等に登録されて

おり、我が国では1998年4月24日に初めて登録された。今回、適用拡大申請（こんにゃく）がなされている。また、収穫後にアゾキシストロビンが防かび剤として使用された、かんきつ類（みかんを除く）の輸入のための食品添加物の新規指定の要請がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、アゾキシストロビンのピリミジン環の 5 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[pyr- $^{14}\text{C}$ ]アゾキシストロビン」という。）、シアノフェニルのフェニル基を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[cya- $^{14}\text{C}$ ]アゾキシストロビン」という。）及びフェニルアクリレートフェニル基を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[phe- $^{14}\text{C}$ ]アゾキシストロビン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はアゾキシストロビンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に [pyr- $^{14}\text{C}$ ]アゾキシストロビンを 1 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血中放射能濃度は、低用量で投与 1~8 時間後、高用量で投与 2~12 時間後に最高に達した。 $T_{1/2}$  は、低用量で約 19 時間、高用量で約 20 時間であった。血中濃度推移に性差は認められなかった。（参照 4）

表 1 血中薬物動態学的パラメータ

投与量	1 mg/kg 体重/日		100 mg/kg 体重/日	
	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (時間)	4~8	1~4	3~12	2~12
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	0.152~0.218	0.101~0.178	6.16~12.4	5.10~7.76
$T_{1/2}$ (時間)	14~20	14~21	16~33	17~25

##### b. 吸収率

代謝物同定・定量試験 [1. (1) ③] において、胆汁中から親化合物は検出されなかったことから、糞中で検出されたアゾキシストロビンは未吸収の親化合物と考えられた。したがって、体内吸収率は糞中のアゾキシストロビンの検出率を 100 から減じて算出され、低用量で約 100%、高用量で約 70%であった。（参照 7）

##### ② 分布

SD ラット（一群雌雄各 3~5 匹）に [pyr- $^{14}\text{C}$ ]アゾキシストロビンを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復経口投与（非標識体を 14 日間反復投与後に標識体を単回投与）して、体内分布試験が実施された。

単回経口投与群における主要臓器及び組織の残留放射能濃度は表 2 に示されてい

る。

単回経口投与群において、臓器及び組織中残留放射能は小腸、大腸、肝臓及び腎臓に多く分布していた。各臓器及び組織からの消失は速やかで、投与 192 時間後では  $T_{max}$  付近の濃度の 1/2,000~1/10 以下に低下した。体内分布及び各組織からの消失プロファイルに性差は認められなかった。

反復経口投与群においても、最終投与 7 日後の組織に残留していた放射能は僅か 0.7% TAR 未満であり、放射能分布が比較的多かったのは腎臓 (雄: 0.04  $\mu\text{g/g}$ 、雌: 0.03  $\mu\text{g/g}$ ) 及び肝臓 (雄: 0.02  $\mu\text{g/g}$ 、雌: 0.01  $\mu\text{g/g}$ ) であった。(参照 4、7)

表 2 主要臓器及び組織の残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与量 (mg/kg 体重)	性別	$T_{max}$ 付近 <sup>1)</sup>	投与 192 時間後
1	雄	小腸(1.92)、大腸(0.90)、肝臓(0.78)、腎臓(0.44)、血漿(0.24)、全血(0.15)	腎臓(0.03)、肝臓、肺、心臓、大腿骨及び全血(0.01 未満)
	雌	小腸(1.85)、大腸(1.06)、肝臓(0.42)、腎臓(0.27)、血漿(0.11)、全血(0.07)	腎臓(0.03)、全血(0.01)
100	雄	大腸(138)、小腸(57.3)、肝臓(30.2)、腎臓(18.6)、血漿(13.3)、全血(9.19)	腎臓(1.73)、大腸(1.18)、小腸(1.17)、筋肉(0.90)、肝臓(0.84)、肺(0.69)、腹部脂肪(0.60)、全血(0.52)
	雌	大腸(128)、小腸(60.4)、肝臓(25.4)、腎臓(13.8)、血漿(7.09)、心臓(5.71)、全血(4.96)	腎臓(1.44)、大腸(1.20)、小腸(1.16)、筋肉(0.92)、肝臓(0.63)、肺(0.63)、全血(0.49)

1) 1 mg/kg 体重投与群では投与 4 時間後、100 mg/kg 体重投与群では投与 12 時間後

### ③ 代謝

排泄試験[1. (i) ④a 及び b]で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 3 に示されている。

親化合物は高用量投与群の糞中で約 30% TAR 検出されたが、尿及び胆汁中からは検出されなかった。尿及び糞中では 10% TAR を超える代謝物は認められず、多数の少量代謝物が検出された。胆汁中の主要代謝物は Y であった。

代謝物の種類には性差が認められたが、3 種類の標識体を用いて実施された胆汁排泄試験で得られた試料では、標識位置によって代謝物のプロファイルに大きな違いはみられなかった。

主要代謝反応は、①メチルエステルの加水分解とそれに続くグルクロン酸抱合化(代謝物 Y の生成)、②シアノフェニル環のグルタチオン抱合化(代謝物 Z の生成)及びそれに続くメルカプツール酸(代謝物 AA、AB 及び AC)の生成と考えられた。

(参照 8、9)

表3 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg体重)	1				100				100 (胆汁排泄試験)					
	雄		雌		雄		雌		雄			雌		
性別	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁
アゾキシストロビン	—	—	—	0.9	—	32.6	—	32.1	—	15.1	—	—	13.6	—
K	0.2	1.4	0.3	0.8	0.1	—	0.4	2.1	—	—	6.5	0.3	0.1	6.8
V	—	2.7	—	1.4	—	4.1	—	2.6	0.1	—	—	—	—	1.7
W+Z <sup>1)</sup>	0.5	1.3	0.4	0.6	—	—	0.5	—	—	—	6.8	0.3	—	9.0
X+Z <sup>1)</sup>	—	0.7	3.0	—	—	—	0.5	2.1	—	—	—	0.2	0.1	1.4
Y	—	1.0	0.9	1.4	0.7	1.2	1.4	—	0.1	—	29.3	1.7	—	27.4
AA <sup>2)</sup>	0.7	0.7	—	—	—	—	—	—	—	—	7.0	0.3	—	1.6
AB+AE <sup>1)</sup>	—	0.4	1.1	0.7	0.4	0.5	0.6	—	0.1	—	3.2	0.3	—	6.1
AC	0.1	1.1	1.6	0.6	0.2	—	1.0	1.1	—	—	4.5	0.4	0.1	2.4
C	—	3.1	2.2	—	—	—	—	4.0	—	—	—	0.4	—	4.8
I	—	—	0.1	—	0.2	—	0.3 <sup>4)</sup>	—	trace	—	2.8	trace	—	0.9
M	0.8	0.4	0.8	0.3	0.6	0.3	0.5	—	0.3	0.2	4.1	0.4	0.2	1.5
未同定 代謝物 <sup>3)</sup>	7.3	4.0	6.5	7.4	5.8	3.4	4.7	1.9	1.4	0.1	8.0	2.6	0.1	10.2

—: 検出されず

- 1) HPLC 上でピークの分離が不完全、2) 未同定代謝物を含む、3) 6~7 種類の未同定代謝物の合計、  
4) 親化合物 (アゾキシストロビン) を含む。

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [pyr-<sup>14</sup>C] アゾキシストロビンを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復経口投与 (非標識体を 14 日間反復投与後に標識体を単回投与) して、尿及び糞中排泄試験が実施された。また、SD ラット (雌雄各 1 匹) に [pyr-<sup>14</sup>C] アゾキシストロビンを低用量で単回経口投与し、呼吸からの排泄について検討された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

アゾキシストロビンの排泄は速やかで、投与後 48 時間で 86% TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。雌雄いずれにおいても糞中が主な排泄経路であった。

呼吸中に排泄された放射能は僅かであり、投与後 48 時間で 0.6% TAR 未満であった。

(参照 5~7)

表4 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口				反復経口	
	1		100		1	
投与量 (mg/kg 体重)						
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	10.2	17.9	8.5	11.5	12.5	17.0
糞	83.2	72.6	89.4	84.5	89.1	86.5
ケージ洗浄液	0.3	0.9	0.4	1.2	0.5	0.1
合計	93.7	91.4	98.3	97.2	102	104

## b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入したSDラット（一群雌雄各2匹）に[pyr-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン、[phe-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン又は[cya-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビンを高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表5に示されている。投与後48時間の胆汁中排泄量は56.6～74.2%TARであり、雌雄とも胆汁中が主な排泄経路と考えられた。排泄パターンに標識位置による差はみられなかった。（参照8）

表5 投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[pyr- <sup>14</sup> C] アゾキシストロビン		[phe- <sup>14</sup> C] アゾキシストロビン		[cya- <sup>14</sup> C] アゾキシストロビン	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	64.4	63.6	71.6	74.2	56.6	62.5
尿	4.4	4.0	2.0	7.1	2.0	4.2
糞	18.1	29.6	18.1	18.9	29.1	28.1

## (2) ヤギ

泌乳ヤギ（ブリティッシュ・ザーネン種、6頭（各標識化合物に対し2頭））に、[cya-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン、[pyr-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン及び[phe-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビンを50 mg/日（25 mg 1日2回投与）で7日間反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。投与1日目からと殺まで毎日、乳汁及び排泄物が採取された。また、最終投与から約18時間後の朝に一回投与し、その23.5～23.7時間後にと殺して、組織・臓器が採取された。

投与放射能の大部分が糞中（62.1～72.2%TAR）及び尿中（18.0～23.5%TAR）に排泄された。乳汁中放射能濃度は0.004～0.01 mg/kgであった。組織、臓器中放射能濃度は、肝臓（0.58～1.22 mg/kg）及び腎臓（0.18～0.25 mg/kg）で高く、脂肪、筋肉では低かった。

肝臓中で同定された主要代謝物はAI（0.35 mg/kg、29.4%TRR）、腎臓中ではAG（0.02～0.03 mg/kg、8.2～15.5%TRR）であった。（参照79）

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 稲

温室内の模擬水田に移植した稲（品種名：石狩）の苗（3葉期）に[pyr-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン、[phe-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン又は[cya-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビンを散布し、植物体内運命試験が実施された。水面散布試験では、移植11～13日後に841～971 g ai/ha相当量で1回、さらにその36日後の出穂直前に892～946 g ai/ha相当量で1回の計2回散布し、2回目処理の95～98日後にすべての穂が採取された。穂を採取した後の株は土壌面から約2 cm上で刈り取って、稲わら試料とされた。茎葉散布試験では、苗移植69日後に355～553 g ai/ha相当量を1回散布し、

処理 75~95 日後にすべての穂が採取された。

稲試料における放射能分布及び主要成分は表 6 に示されている。

植物体への吸収移行量は、水面散布では 5.2~7.0%TAR、茎葉散布では 19.0~28.9%TAR であった。玄米への移行量は僅かで、水面散布で 0.1%TAR、茎葉散布で 0.2~0.3%TAR であった。

玄米中の総残留放射能には、3 種類の標識体間で差は認められなかった。処理方法にかかわらず、玄米中の残留放射能の主要成分は、糖（麦芽糖、ブドウ糖及び果糖）及び親化合物であった。水面散布した場合の玄米中で糖が特に多くみられたが、これは土壤中で分解されたアゾキシストロビン由来の CO<sub>2</sub> が植物体内に取り込まれたためと考えられた。（参照 10）

表 6 稲試料における放射能分布及び主要成分

処理方法	試料	総残留放射能 (mg/kg)	主要成分 (%TRR)
水面散布	玄米	0.527~0.743	糖(43.2~57.9)、親化合物(3.4~5.3)
	稲わら	8.16~10.5	親化合物(3.3~5.6)、B(3.6~6.7)、J+K(5.1~8.1)
茎葉散布	玄米	0.321~0.401	親化合物(36.3~71.5)、糖(4.9~16.5)
	稲わら	5.71~7.81	親化合物(37.6~45.9)、M*(5.2~8.5)

\* : [phe-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン処理では不検出

## (2) 小麦

小麦（品種名：mercia 及び apollo）の節間伸長期（収穫約 130 日前）及び出穂期（収穫約 60 日前）に [pyr-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン、[phe-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン又は [cya-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビンを 500 g ai/ha の用量で 2 回散布し、2 回目散布の 13 日後に青刈小麦を、残りは散布 61~62 日後に子実及び麦わらとして採取し、植物体内運命試験が実施された。

小麦試料における放射能分布及び主要成分は表 7 に示されている。

植物体の総残留放射能は、種実、麦わら及び青刈小麦を合わせて 5.1~11.5%TAR であった。種実への吸収移行量は 0.08~0.10%TAR とわずかであった。

種実、麦わら及び青刈小麦における代謝パターンは類似しており、主要成分は親化合物であった。種実では他にブドウ糖が認められた。これはアゾキシストロビンが無機化されて生じた <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> がブドウ糖に取り込まれたものと考えられた。

主要代謝反応は、①フェニルアクリレート環及びピリミジン環の間の開裂による代謝物 M の生成、さらにエーテル結合の開裂による代謝物 F の生成、②光化学反応による代謝物 U の生成、③光化学反応によるアゾキシストロビンの Z 異性体（代謝物 D）の生成、④アクリル結合の酸化的開裂により代謝物 L 及び G の生成、それに引き続く酸化による N の生成、⑤エステル結合の加水分解又は酸化的 O 脱メチル化による代謝物 B の生成、アクリル結合の水酸化による代謝物 T の生成、エーテル結合の加水分解による代謝物 O の生成、⑥代謝物 B のアクリル結合の還元によ



る代謝物 S の生成、⑦無機化による CO<sub>2</sub> の取り込みによる糖への同化及び転化と考えられた。(参照 11)

表 7 小麦試料における放射能分布及び主要成分

試料	総残留放射能 (mg/kg)	主要成分 (%TRR)
種実	0.075~0.077	親化合物(17.1~22.0)、ブドウ糖(9.7~20.9)
麦わら	3.06~9.41	親化合物(22.1~43.4)、M(7.4~7.6)、M の糖抱合体(0.8~2.8)、D(2.1~3.5)、B(3.0~3.4)
青刈小麦	1.02~2.79	親化合物(54.9~64.7)、D(1.9~2.9)、M の糖抱合体(2.1)、M(1.1)

### (3) ぶどう

ぶどう(品種名:Merlot)の樹に[pyr-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン、[phe-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン又は[cya-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビンを収穫 99、70、41 及び 21 日目の計 4 回散布し(1 及び 4 回目:250 g ai/ha、2 及び 3 回目:1,000 g ai/ha、総有効成分投下量:2,500 g ai/ha)、最終散布 21 日後に成熟果実を採取して植物体内運命試験が実施された。また、[pyr-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン処理区では、2 及び 3 回目の散布前及び果実採取時に葉も採取された。

果実中の総残留放射能は 0.382~1.43 mg/kg であった。

果実中残留放射能の主要成分は親化合物 [34.6~64.6%TRR (0.132~0.924 mg/kg)] であり、他に少なくとも 15 種類の代謝物が存在したが、主要代謝物は D [1.9~4.0%TRR (0.009~0.038 mg/kg)]、F [5.7%TRR (0.022 mg/kg)]、L [2.5~3.9%TRR (0.015~0.036 mg/kg)] 及び M [2.6~5.2%TRR (0.020~0.037 mg/kg)] であった。その他に、水溶性画分の放射能の大部分(3.8~5.5%TRR)は糖(ブドウ糖、果糖及びショ糖)として存在し、これは分解されたアゾキシストロビン由来の CO<sub>2</sub> が糖に取り込まれたと考えられた。葉部試料からは代謝物 D、M、N、O 及び S が検出された。(参照 12)

### (4) らっかせい

らっかせい(品種名:Florunner)に[pyr-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン、[phe-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン又は[cya-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビンを植付け 53、95 及び 144 日後の計 3 回散布した(1 及び 2 回目:850 g ai/ha、3 回目:300 g ai/ha、総有効成分投下量:2,000 g ai/ha)。最終散布 10 日後に土壌面より少し上部で茎葉部を刈り取り、さやを採取して植物体内運命試験が実施された。

らっかせい試料における放射能分布及び主要成分は表 8 に示されている。

植物体に 22.6~23.3%TAR が吸収され、可食部である子実への移行量は 0.10~0.27%TAR とわずかであった。

子実中残留放射能の主要成分は、脂肪酸(オレイン酸及びリノレン酸)及び糖(シ

糖等) であり、これらは分解されたアゾキシストロビン由来の CO<sub>2</sub> が脂肪酸又は糖に取り込まれたと考えられた。

茎葉部 (乾燥) 及び殻中の主要成分は親化合物であり、主要代謝物として M 及びその抱合体である R が認められた。茎葉部 (生) 中の総残留放射能は 16.4~19.6 mg/kg であり、その組成は茎葉部 (乾燥) と類似していた。(参照 13)

表 8 らっかせい試料における放射能分布及び主要成分

採取試料	総残留放射能 (mg/kg)	主要成分(%TRR)
子実	0.241~0.650	脂肪酸(27.5~32.3)、リノレン酸(11.2~16.3)、糖(1~6)
茎葉部 (乾燥)	39.2~46.6	親化合物(33.0~43.8)、M+R(7.0~9.0)
殻	0.68~0.87	親化合物(12.9~13.5)、M+R(4.5~5.5)

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壤中運命試験

2 種類の底質土壌 [シルト質壤土及び砂壤土 (英国)] に土壌採取と同時に採取した河川水を加えた河川水-底質土壌系 (全量 200 mL のうち 10% が土壌) の水面に [pyr-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン、[phe-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン又は [cya-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビンを 84~91 µg/L (水深 30 cm の水田に 252~273 g ai/ha を散布した場合に相当) の濃度で添加し、CO<sub>2</sub> を含まない空気を通気させ、20±2°C の暗条件下で最長 152 日間インキュベートして、好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

河川水-底質土壌系でのアゾキシストロビンの推定半減期は約 150 日であった。処理直後において 92.6~95.4% TAR が親化合物であったが、処理 120 日後には 49.3~69.8% TAR まで減少した。滅菌した試験系では、処理 120 日後においても 84.8~92.7% TAR が親化合物であったことから、親化合物の分解に対する微生物の影響が示唆された。

主要分解物として B が処理 152 日後に最大 20.3% TAR 生成した。その他、少量の分解物 C が最大 2.7% 生成した。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の累積発生量は試験終了時で 1.5~6.2% TAR であった。(参照 14)

#### (2) 好氣的及び嫌氣的湛水土壤中運命試験

砂壤土 (英国及び米国) 及び砂質埴壤土 (英国) に [pyr-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン、[phe-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン又は [cya-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビンを 1 ポットあたり 17 µg (0.56 µg/g 土壌、0.56 g/ha) の濃度で混合し、20°C の暗所で、好氣的条件下 (CO<sub>2</sub> を含まない空気を通気) 又は嫌氣的湛水条件下 (蒸留水を 2 cm の深さに灌水し、加湿した窒素ガスを流入) で最長 120 日間インキュベートして、好氣的及び嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

アゾキシストロビンの推定半減期は、好氣的土壌で 54~164 日であり、分解速度

が遅い原因はバイオマス量(バイオマス量が他の土壌の 1/6)によると推定された<sup>2</sup>。嫌氣的湛水土壌における推定半減期は、表面水中で約 2 日、表面水を含む土壌中で 50~56 日(英国土壌)であった。

好氣的土壌における主要分解物は B で、62 日後に 7~21%TAR に達し、120 日後に 9~16%TAR に減少した。最も分解の遅かった米国土壌においてのみ、分解物 B が 120 日後に 12%TAR に増加した。この他に分解物 C、M 及び P が 3.2%TAR 以下検出された。120 日間の <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の累積発生率は 15.1~27%TAR に達した。

嫌氣的湛水土壌では、120 日の試験期間中、分解物 B は徐々に増加して 14~69%TAR に達した。その他に分解物 M が約 4%TAR 検出された。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の発生はほとんどみられなかった(120 日間で 0~4.7%TAR)。(参照 15)

### (3) 好氣的土壌中運命試験

好氣的及び嫌氣的湛水土壌中運命試験[3. (2)]で使用された土壌[砂壤土(米国)]の圃場において、[pyr-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン、[phe-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン又は[cyt-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビンをそれぞれ区画あたり 589、575 又は 536 g ai/ha となるように処理し、裸地における好氣的土壌中運命試験が実施された。土壌試料は 46 cm の深度まで採取し、深度ごとに分別された。

放射能のほとんどが 0~5 cm の深さで採取した土壌から回収された。アゾキシストロビンの推定半減期は約 14 日で、4 か月後には 12%TAR 以下に減少した。主要分解物として M が 28 日後に最大 8%TAR に達し、4 か月後には 4%TAR 以下に減少した。その他、分解物 N が 28 日後に最大 6%TAR に達し、4 か月後に 2%TAR 以下に減少した。なお、容器内試験でみられた分解物 B はほとんど生成しなかった。

(参照 16)

### (4) 土壌表面における光分解

砂壤土(英国)に[pyr-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン、[phe-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン又は[cyt-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビンを 463~498 g ai/ha となるように処理し、23.8~28°C で、フィルター使用のキセノンランプ(光強度: 38.2 W/m<sup>2</sup>、波長範囲: 300~400 nm)を 19 日間照射して、土壌表面における光分解試験が実施された。

推定半減期は 6.6 日であり、東京春季の太陽光換算値は 32.4 日であった。光分解物は 9 種類(分解物 C、D、F、G、L、M、N、U 及び <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>)認められたが、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>を除いて 10%TAR を超えるものはなかった。いずれの標識体においても主要分解物は <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> で、最大 28.6%TAR を占めた。(参照 17)

<sup>2</sup> 分解速度が最も遅かった米国土壌の圃場条件下の試験[3. (3)]では推定半減期は約 14 日との報告があり、その原因は光分解と推定された。

#### (5) 土壤吸着試験 (日本土壤)

[cya-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビンについて、4種類の日本土壤 [シルト質埴壤土 (宮城)、砂壤土 (岡山)、シルト質埴壤土 (茨城) 及び砂土 (宮崎)] を用いて土壤吸着試験が実施された。

Freudlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 4.3~150、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 270~4,500 であった。

アゾキシストロビンの吸着は、供試した 4 土壤において中等度から強度であり、土壤中での移動性が低いことが示された。また、有機炭素含有率により補正した脱着係数が 24~96%の増加を示し、アゾキシストロビンの吸着は完全には可逆的でないことが示された。(参照 18)

#### (6) 土壤吸着試験 (英国土壤)

[cya-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビンについて、6種類の英国土壤 [砂質埴壤土、壤質砂土 (2種類)、砂土、シルト質埴壤土及び埴壤土] を用いて土壤吸着試験が実施された。

Freudlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 1.5~15、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 210~580 であった。

アゾキシストロビンの吸着は、供試した 6 土壤において中等度から強度であり、土壤中での移動性が低いことが示唆された。また、有機炭素含有率により補正した脱着係数が 0~47%の増加を示し、アゾキシストロビンの吸着は完全には可逆的でないことが示された。(参照 19)

#### (7) 土壤カラムリーチング試験

3種類の独国土壤 (砂土、埴質砂土及び砂壤土) を用いて土壤カラムリーチング試験が実施された。

内径 5 cm×高さ 35 cm の土壤カラムに 750 g ai/ha の割合でアゾキシストロビン処理後、22±2°C の条件下、雨量換算 200 mm/日で 48 時間溶出した。

いずれの土壤カラム溶出液からもアゾキシストロビンは検出されなかった。このことから、アゾキシストロビンの土壤中での移動性は低いと考えられた。(参照 20)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (酢酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に [cya-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビンを約 2.5 mg/L となるように加えた後、25°C で 31 日間又は 50°C で 12 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

pH 5 及び 7 の緩衝液中では、25 及び 50°C で加水分解は認められなかった。pH 9 の緩衝液中では、25°C でごくわずかな加水分解が認められ、50°C で有意な分解がみられた。主要分解物として B (pH 9、50°C の 12 日後に最大 12.0% TAR) 及び H (pH

9、50°Cの12日後に最大7.6%TAR)が同定され、推定半減期は290時間であった。  
(参照21)

## (2) 水中光分解試験(滅菌緩衝液)

pH7の滅菌緩衝液(3,3-ジメチルグルタル酸緩衝液)に[pyr-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン、[phe-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビン又は[cya-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビンをそれぞれ3.27、3.04又は3.29 mg/Lとなるように加えた後、25±1°Cで21日間、光学フィルター使用のキセノンランプ(光強度:29~33 W/m<sup>2</sup>、波長範囲:300~400 nm)を照射し、水中光分解試験が実施された。

アゾキシストロビンの推定半減期は8.4~12.5日で、東京春期太陽光換算で32.2~49.7日であった。主要分解物はアゾキシストロビンのZ異性体である分解物Dで、1~4日後に最大12.9~15.7%TARとなり、21日後には2.7~6.6%TARに減少した。その他に分解物Mが4.9~8.6%TAR、Iが1.7~5.4%TAR、分解物N、L及びFがそれぞれ2.2%TAR以下検出された。暗所対照区における分解はほとんど認められなかった。

光分解反応は試験条件下で2相性が認められ、初期分解で急速な光異性化が起こり、Z異性体が生じ平衡に達した後、一次反応に従って分解を続けたと考えられた。

(参照22)

## (3) 水中光分解試験(自然水及び蒸留水)

自然水[河川水(英国)]及び蒸留水に、アゾキシストロビンを0.5 mg/Lとなるように加えた後、自然水は24±0.9°C、蒸留水は27.5±2.5°Cで25日間、フィルター使用のキセノンランプ(光強度:24~25 W/m<sup>2</sup>、波長範囲:300~400 nm)を照射して、水中光分解試験が実施された。

アゾキシストロビンの光分解は2相性であった。初期に急速な光異性化が起こり、アゾキシストロビンのZ異性体である分解物Dが生じ、その後やや緩慢に光分解が続いた。分解物Dは24時間後に自然水で最大17.8%TAR、蒸留水で最大18.2%TAR存在し、分解物Mは試験期間中を通して2%TAR未満であった。自然水及び蒸留水における推定半減期はそれぞれ2.5及び11.0日、東京春期太陽光換算で8.3及び35.3日であり、自然水中での半減期は蒸留水中の半減期に比べ短かった。暗所対照区における分解はほとんど認められなかった。(参照23)

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土(岩手)及び沖積土・埴壤土(高知)を用いて、アゾキシストロビン、分解物B、M及びNを分析対象化合物とした土壌残留試験(容器内及び圃場)が実施された。結果は表9に示されている。(参照24)

表9 土壌残留試験成績

試験		濃度 <sup>1)</sup> (回数)	土壌	推定半減期 (日)	
				アゾキシ ストロビン	アゾキシストロビン 及び分解物 <sup>2)</sup> の含量
容器内 試験	畑水分 状態	0.6 mg/kg	火山灰土・埴壤土	180	240
			沖積土・埴壤土	67	80
	湛水 状態		火山灰土・埴壤土	68	115
			沖積土・埴壤土	110	170
圃場 試験	畑地 状態	200 g ai/ha <sup>F</sup> (1回)	火山灰土・埴壤土	93	105
		600 g ai/ha <sup>F</sup> (4回)	沖積土・埴壤土	31	38
	水田 状態	0.025 g ai/箱 <sup>F</sup> (1回)	火山灰土・埴壤土	4	10
		600 g ai/ha <sup>G</sup> (1回) 600 g ai/ha <sup>G</sup> (2回)	沖積土・埴壤土	≤1	≤1

1) 容器内試験では純品、圃場試験ではフロアブル剤 (F) 及び粒剤 (G) を使用

2) 分解物 B、M 及び N

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻、果実、野菜、茶等を用いて、アゾキシストロビン並びに代謝物 B、D、F、L 及び M を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 及び 4 に示されている。

農薬としてのアゾキシストロビンの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫したみずな (茎葉) の 24.8 mg/kg であった。各代謝物の最大残留値は、D が最終散布 7 日後の葉ねぎ (茎葉) の 0.12 mg/kg、F が最終散布 21 日後の小麦 (種子) の 0.07 mg/kg、L が最終散布 2,128 日後の玄米、7 日後の葉ねぎ、14 及び 28 日後のりんご並びに 4 日後のぶどうの 0.01 mg/kg、M が最終散布 7 日後の葉ねぎの 0.11 mg/kg であった。代謝物 B がピーマン、きゅうり等で測定されたが、いずれも定量限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。

添加物としてのアゾキシストロビンの最大残留値は、処理当日でのレモンの 9.18 mg/kg であった。(参照 25、26、77、78、79)

### (2) 魚介類における最大推定残留値

アゾキシストロビンの公共用水域における予測濃度である水産 PEC 及び BCF を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

アゾキシストロビンの水産 PEC は 0.47 µg/L、BCF は 30 (計算値)、魚介類における最大推定残留値は 0.071 mg/kg であった。(参照 65)

### (3) 乳汁移行試験

フリージアン種の泌乳牛（一群3頭）にアゾキシストロビンを0、5、25、75及び250 ppm含有する濃厚飼料（0、100、500、1,500及び5,000 mg/頭/日に相当）を27～30日間摂取させ、乳汁移行試験が実施された。

採取した乳汁試料中の検体濃度はいずれも0.01 mg/kg未満であった。乳汁をクリームとスキムミルクに分けると、残留は主にクリーム中にみられた（最大値は250 ppm投与群の0.04 mg/kg）。250 ppm投与群の脂肪組織に0.01～0.03 mg/kg、肝臓及び腎臓に0.01～0.07 mg/kgの残留がみられた。75 ppm投与群の肝臓及び腎臓に0.01～0.05 mg/kgの残留がみられた。25 ppm投与群の肝臓に0.01 mg/kgの残留がみられた。25及び5 ppm投与群にはそれ以外の残留はみられなかった。いずれの投与群においても筋肉試料中に検体の残留はみられなかった。（参照25）

### (4) 推定摂取量

作物残留試験の分析値（別紙3及び4）並びに魚介類における最大推定残留値[6.(2)]を用いて、アゾキシストロビン（親化合物のみ）を暴露評価対象化合物とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表10に示されている（別紙5参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法からアゾキシストロビンが最大の残留を示す使用条件で国内に登録のあるすべての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表10 食品中より摂取されるアゾキシストロビンの推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3kg)	小児（1～6歳） (体重：15.8kg)	妊婦 (体重：55.6kg)	高齢者(65歳以上) (体重：54.2kg)
摂取量 (µg/人/日)	307	162	242	303

### 7. 一般薬理試験

マウス、モルモット、イヌ及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。各試験の結果は表11に示されている。（参照9、28）

表 11 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	ICR マウス	雄 9	500、1,500、 5,000 (経口)	500	1,500	反応性の軽度の低下	
		雄 10	500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	-	影響なし	
							ヘキソシルビ タール睡眠
							ヘテトラゾ ール痙攣
							電撃痙攣
							運動 強調性 筋弛緩
自律神経系	Hartley モルモット 回腸条片	雄 5	$1 \times 10^{-6}$ ～ $1 \times 10^{-4}$ g/mL	$1 \times 10^{-6}$ g/mL	$1 \times 10^{-5}$ g/mL	直接作用なし ACh 及び His による収縮に 対して、 $1 \times$ $10^{-5}$ g/mL 以上 で抑制作用	
循環器系	呼吸 血圧 心拍数 心電図 血液量	ビーグル犬	雌 4	30、100、 300 <sup>*</sup> (腹腔内)	30	100	100 mg/kg 体重 で心拍数増加 傾向、 300 mg/kg 体重 で心拍数増加 及び呼吸数増 加傾向
消化器系	胃腸管内 輸送	ICR マウス	雄 10	0、800、 2,000、5,000 (経口)	5,000	-	影響なし
骨格筋	握力	Wistar ラット	雄 9	300、1,000、 3,000 <sup>*</sup> (腹腔内)	3,000	-	影響なし
血液	溶血 凝固		雄 9	500、1,500、 5,000 (経口)	5,000		

\* : 30 分間隔で反復投与

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

アゾキシストロビン (原体) のラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、急性吸入毒性試験、マウスを用いた急性経口毒性試験、代謝物 B のラットを用いた急性経口毒性試験及び代謝物 D のマウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。各試験の結果は表 12 に示されている。(参照 29~33、58)



表 12 急性毒性試験概要 (原体、代謝物 B 及び D)

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
アゾキシストロビン (原体)	経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	下痢、鼻部及び口周囲の汚れ、尿失禁、立毛等
		ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、尿失禁等
	経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	鼻部及び口周囲の汚れ、尿失禁、投与部位の浮腫・痂皮・紅斑・浮腫
	吸入	Alpk:ApfSD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		円背位、立毛、振戦、活動低下、鼻部周囲の汚れ、異常呼吸音、肺の蒼白化、死亡等
0.962			0.698		
代謝物 B	経口	Wistar ラット 雌 3 匹	/		立毛、うずくまり姿勢、鎮静、死亡例なし
代謝物 D	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	下痢、立毛、尿失禁等

## (2) 急性神経毒性試験

Alpk:ApfSD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いたアゾキシストロビン (原体: 0、200、600 及び 2,000 mg/kg 体重) の経口投与による急性神経毒性試験が実施された。

2,000 mg/kg 体重投与群の雄で体重増加抑制がみられた。全投与群で爪先歩行/円背位、下痢 (症状) の発現が対照群に比べて多くみられ、600 及び 2,000 mg/kg 体重投与群の雌で着地開脚幅の増加がみられたが、用量相関性は認められなかったため、投与による影響とは考えられなかった。また、2,000 mg/kg 体重投与群の雄で投与 15 日後に後肢握力の低下がみられたが、孤立した変化であったため、投与による影響とは考えられなかった。自発運動量にいくつかの投与群で有意差がみられたが、いずれも一過性にみられた変化で、用量相関性が認められなかったため、投与による影響ではないと考えられた。

神経行動学的検査及び神経系の病理組織学的検査で毒性所見は認められなかった。

本試験において、2,000 mg/kg 体重投与群の雄で体重増加抑制が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は 600 mg/kg 体重と考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 34)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施され、アゾキシストロビン原体には、眼及び皮膚に軽微な刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、皮膚感作性は陰性であった。(参照 35~37)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Alpk:ApfSD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000 及び 4,000<sup>3</sup> ppm：平均検体摂取量は表 13 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20.4	211	444
	雌	22.4	223	449

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

4,000 ppm 群の雄では、一般毒性を示す所見並びに 2 例に肝内胆管/細胆管及び卵円形細胞の増生がみられ、肉眼的に肝外胆管拡張が認められた 1 例では肝外胆管の胆管炎、肝細胞の過形成、肝リンパ節の反応性変化及び脾の炎症性細胞浸潤が認められた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 200 ppm（雄：20.4 mg/kg 体重/日、雌：22.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 38）

表 14 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・WBC 及び GGT 増加</li> <li>・肝比重量<sup>4</sup>増加</li> <li>・肝内胆管/細胆管及び卵円形細胞増生（2 例）</li> <li>・胆管炎、肝細胞過形成、肝リンパ節反応性変化及び脾炎症性細胞浸潤（1 例）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・WBC 及び GGT 増加</li> <li>・Ht 低下傾向、MCV、MCH 低下</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率低下</li> <li>・TG 及び T.Chol 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率低下</li> <li>・TG 及び Glu 減少</li> </ul>
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>3</sup> 最高用量群には当初 6,000 ppm を投与したが、投与開始後 2 週間の段階で摂餌量及び体重増加量が減少し、動物の発育に支障が生じたため、第 3 週から投与量が 4,000 ppm に変更された。

<sup>4</sup> 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

250 及び 50 mg/kg 体重/日投与群の雌でみられた肺の細気管支周囲炎/間質性肺炎の発現頻度及び重篤度並びに肉芽腫の発現頻度は、対照群及び 10 mg/kg 体重/日投与群の雌に比して高かった。しかしながら、これらの変化はコロニーのビーグル犬にみられる自然発生的な変化であり、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で流涎、吐出し及び嘔吐が、雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 9、39)

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・液状便の増加</li> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・MCV、MCH 及び MCHC 低下</li> <li>・Alb 低下</li> <li>・ALP 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎、吐出し及び嘔吐</li> <li>・液状便の増加</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・Alb 低下</li> <li>・TG 及び ALP 増加</li> </ul>
50 mg/kg 体重/日以上	・流涎、吐出し及び嘔吐	・体重増加抑制
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Alpk:ApfSD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、500 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 16 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.0	38.5	161
	雌	9.1	47.9	202

2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が、雄で食餌効率の低下が認められた。機能総合観察において、全投与群の雄の 5 週目及び 2,000 ppm 投与群の雄の 9 週目で着地開脚幅の低下、全投与群の雄の 5 週目で前肢及び後肢の握力低下がみられ、2,000 ppm 投与群の雌の 14 週目で前肢の握力低下が観察されたが、いずれも一過性の変化であり、これらの変化はすべて背景データ内であったため、投与に関連した影響でないと考えられた。また、2,000 ppm 投与群の雌の 9 週目で自発運動量の低下が認められたが、一過性のわずかな変化であり、病理組織学的変化が認められなかったため、投与に関連した影響ではないと考えられた。

500 ppm 投与群の雄では脳の幅及び脳比重量増加が認められたが、脳の他の測定項目に影響がみられなかったこと及び用量相関性がないことから投与の影響とは考

えられなかった。最高用量である 2,000 ppm 投与群でも神経毒性を示す所見はみられなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は雌雄で 500 ppm (雄：38.5 mg/kg 体重/日、雌：47.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 9、40)

## 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体：0、3、25 及び 200 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

200 mg/kg 体重/日投与群では、雌雄で液状便の発現頻度増加 (雌雄とも全例)、T.Chol 及び TG 増加、ALP 活性上昇並びに肝比重量増加、雄で血中カリウム及びリンの増加、MCH 減少並びに嘔吐又は吐出しの発生頻度増加、雌で流涎の発生頻度増加がみられた。

25 mg/kg 体重/日投与群の雌では肝比重量増加がみられた。しかしながら、血液生化学的変化や病理組織学的所見に投与の影響がみられていないことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で T.Chol 及び TG の増加等が認められたので、無毒性量は 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 9、41)

### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Alpk:ApfSD ラット (一群雌雄各 64 匹) を用いた混餌 (原体：0、60、300 及び 雄 750<sup>5</sup>/雌 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 17 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	300 ppm	750 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.6	18.2	82.4	
	雌	4.5	22.3		117

最高用量群 (雌：1,500 ppm、雄：750 ppm) の雌雄で、体重増加抑制、摂餌量の減少及び食餌効率の低下が、雌では TG 及び T.Chol の低下がみられた。

1,500 ppm 投与群の雄の途中死亡動物 (13 匹) では、投与に関連した変化として、肉眼的に総胆管の拡張、腹水、十二指腸膨満が、組織学的には総胆管の拡張、胆管炎、胆管壁肥厚、胆管上皮過形成がみられ、この変化に伴い肝臓で胆管上皮過形成及び胆管炎の発現頻度増加がみられた。本被験物質の主要な標的臓器は胆管である

<sup>5</sup> 最高用量群の雄には当初 1,500 ppm (109 mg/kg 体重/日) を投与したが、投与開始後 39 週の段階で死亡例が増加したため、53 週より投与量が 750 ppm に変更された。

と考えられ、雄のみに認められ、雌では胆管への影響はみられなかった。

本試験において、最高用量群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で300 ppm（雄：18.2 mg/kg 体重/日、雌：22.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 9、42）

### (3) 2年間発がん性試験（マウス）

C57BL/10 マウス（一群雌雄各 55 匹）を用いた混餌（原体：0、50、300 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 18 2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	300 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.2	37.5	272
	雌	8.5	51.3	363

2,000 ppm 投与群の雌雄では、体重増加抑制、食餌効率低下及び肝比重量増加がみられた。300 ppm 投与群の雄で体重増加抑制がみられたが、変動幅は大きくなく、増悪傾向がみられないため、毒性学的に有意であるとは考えられなかった。いずれの投与群においても、病理組織学的所見に検体投与の影響はみられなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で300 ppm（雄：37.5 mg/kg 体重/日、雌：51.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 43）

## 1.2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Alpk:ApfSD ラット（一群雌雄各 26 匹）を用いた混餌（原体：0、60、300 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 19 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			60 ppm	300 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	6.5	33.0	162
		雌	6.9	34.4	171
	F <sub>1</sub> 世代	雄	6.3	31.7	168
		雌	6.7	33.2	179

親動物では、1,500 ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub> 雄の各 1 例で死亡がみられ、途中死亡動物及び最終と殺動物の P 雄 2 例及び F<sub>1</sub> 雄 10 例で総胆管の拡張がみられた。P 及び F<sub>1</sub> 雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少及び肝比重量増加がみられた。P 及び F<sub>1</sub> 雌では妊娠期間中に体重増加抑制及び摂餌量減少がみられ、P 雌で哺育期間中に体

重増加抑制、P雌雄及びF<sub>1</sub>雌及びF<sub>1</sub>雄で1~10週目に食餌効率の低下がみられた。病理組織学的所見として、1,500 ppm 投与群のP及びF<sub>1</sub>雄で総胆管の拡張、上皮過形成、胆管炎、胆管管腔内に好塩基性沈着物及び潰瘍形成等の変化がみられた。また、総胆管の拡張がみられた多くの動物で肝臓の増殖性胆管炎がみられた。

児動物では、1,500 ppm 投与群のF<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>児体重の低値がみられた。

本試験において、親動物では1,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では1,500 ppm 投与群の雌雄で体重低値が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で300 ppm (P雄: 33.0 mg/kg 体重/日、P雌: 34.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雄: 31.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌: 33.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照9、44)

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

Alpk:ApfSD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日<sup>6</sup>に強制経口 (原体: 0、25、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で 12 例のうち 3 例が 2 回目の投与後に死亡し、さらに 1 例が切迫と殺され、最大耐量を超えていると考えられたため、同群の残り 8 例の投与が中止された。

300 mg/kg 体重/日投与群で体重減少、下痢及び尿失禁がみられた。100 mg/kg 体重/日投与群で下痢、尿失禁、体重減少及び摂餌量減少がみられ、妊娠 8~15 日に投与後の流涎が高頻度でみられた。同群の剖検で 2 例に胃に出血がみられた。

胎児では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延の増加がみられた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で下痢、尿失禁等が、胎児で骨化遅延の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照9、45)

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

NZW ウサギ (一群雌 21 匹) の妊娠 7~19 日<sup>7</sup>に強制経口 (原体: 0、50、150 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群で下痢、生殖器周辺の汚れ、体重減少及び摂餌量減少がみられた。150 及び 50 mg/kg 体重/日投与群においても体重減少及び下痢が観察された。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、全投与群の母動物で体重減少等が認められ、胎児ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日未満、胎児で本試験の最高用量 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形

<sup>6</sup> 精子発見日を 1 日として、妊娠 7~16 日。

<sup>7</sup> 交尾確認日を 1 日として、妊娠 8~20 日。

性は認められなかった。(参照 9、46)

#### (4) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

ウサギを用いた発生毒性試験[12. (3) ①]において母動物に対する無毒性量が設定できなかったことから、追加試験として、NZW ウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 7 ~ 19 日 7 に強制経口 (原体 : 0、25、40 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与する母体毒性試験が実施された。

150 mg/kg 体重/日投与群では、体重増加抑制、摂餌量減少、下痢、生殖器周辺の汚れ等がみられた。40 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 8~9 日に体重低値、摂餌量減少、下痢、生殖器付近の汚れ等がみられた。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群で体重低値、摂餌量減少等が認められたので、母動物に対する無毒性量は 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 9、47)

### 1.3. 遺伝毒性試験

アゾキシストロビン (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y) を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 20 に示されている。マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で陽性結果が認められたが、その他の試験結果はすべて陰性であった。遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験で認められた陽性反応は、用量依存性、再現性、出現頻度等からみて、その程度は弱いと考えられた。さらに、十分高用量まで試験された *in vivo/in vitro* UDS 試験及びマウスを用いた小核試験結果が陰性であったので、一部 *in vitro* で認められた遺伝毒性が生体内においても発現するとは考え難かった。したがって、生体において特段問題となるような遺伝毒性はないと考えられた。(参照 48~53)

表 20 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	78~2,500 $\mu\text{g}/\text{L}$ 1/7 (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2、WP2 <u>uvrA</u> 株)	100~5,000 $\mu\text{g}/\text{L}$ 1/7 (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y)	8~80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9)	陽性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	1.0~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9) 25~200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+S9)	陽性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験	AlpkApfSD ラット (肝細胞) (雄 5 匹)	0、1,250、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	C57BL/6 マウス (骨髓細胞) (雌雄各 5 匹)	0、5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 B 及び D の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。試験結果は表 21 に示されているとおり、いずれも陰性であった。(参照 54、59)

表 21 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2、WP2 <u>uvrA</u> 株)	100~5,000 $\mu\text{g}/\text{L}$ 1/7 (+/-S9)	陰性
代謝物 D	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2、WP2 <u>uvrA</u> 株)	100~5,000 $\mu\text{g}/\text{L}$ 1/7 (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下



### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬・添加物「アゾキシストロビン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回食品添加物の指定要請資料、家畜代謝試験（ヤギ）、作物残留試験（こんにゃく）等が新たに提出された。

$^{14}\text{C}$  で標識したアゾキシストロビンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後の血中濃度は低用量群で 1~8 時間後、高用量群で 2~12 時間後に最高に達した。体内吸収率は低用量で約 100%、高用量で約 70%であった。組織内では  $T_{\max}$  付近で小腸、大腸、肝臓、腎臓、血漿及び血液で比較的高濃度に認められた。主な排泄経路は胆汁中排泄を介した糞中であつた。親化合物は高用量群の糞中で約 30% TAR 検出されたが、尿及び胆汁中からは検出されなかつた。尿及び糞中では 10% TAR を超える代謝物は認められず、多数の少量代謝物が検出された。胆汁中の主要代謝物は Y であつた。主要代謝反応は、①メチルエステルの加水分解とそれに続くグルクロン酸抱合化（代謝物 Y の生成）、②シアノフェニル環のグルタチオン抱合化（代謝物 Z の生成）及びそれに続くメルカプツール酸（代謝物 AA、AB 及び AC）の生成と考えられた。ヤギでの体内運命試験の結果、排泄の大部分は糞中と尿中であり、主要代謝物は AI 及び AG であつた。

$^{14}\text{C}$  で標識したアゾキシストロビンの稲、小麦、ぶどう及びらっかせいを用いた植物体内運命試験の結果、残留成分として、親化合物、代謝物 B、D 及び M 等が認められたがいずれの代謝物も 10% TRR 未満であつた。

水稻、果実、野菜、茶等を用いて、アゾキシストロビン並びに代謝物 B、D、F、L 及び M を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。その結果、最大残留量は農薬としてのアゾキシストロビンが 24.8 mg/kg（みずな茎葉）、代謝物 D が 0.12 mg/kg（葉ねぎ）、F が 0.07 mg/kg（小麦種子）、L が 0.01 mg/kg（玄米、葉ねぎ、りんご並びにぶどう）、M が 0.11 mg/kg（葉ねぎ）、B は定量限界未満（ $<0.01$  mg/kg）であり、添加物としてのアゾキシストロビンが 9.18 mg/kg（レモン）であつた。また、魚介類における最大推定残留値は 0.071 mg/kg であつた。

各種毒性試験結果から、アゾキシストロビン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（貧血）及び胆道系（総胆管拡張、胆管上皮過形成等）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかつた。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質はアゾキシストロビン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 22 に示されている。

表 22 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、200、2,000、 4,000 <sup>2)</sup> ppm 雄:0、204、211、444 雌:0、224、223、449	雄: 20.4 雌: 22.4	雄: 211 雌: 223	雌雄: 体重増加抑制等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、100、500、2,000 ppm 雄:0、80、335、161 雌:0、91、479、202	雄: 38.5 雌: 47.9	雄: 161 雌: 202	雌雄: 体重増加抑制等 (神経毒性は認められ ない)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、60、300、 750/1,500 <sup>3)</sup> ppm 雄:0、36、182、824 雌:0、45、223、117	雄: 18.2 雌: 22.3	雄: 82.4 雌: 117	雌雄: 体重増加抑制等 (発がん性は認められ ない)
	2世代 繁殖試験	0、60、300、1,500 ppm P雄:0、65、330、 162 P雌:0、69、344、 171 F <sub>1</sub> 雄:0、63、317、 168 F <sub>1</sub> 雌:0、67、332、 179	親動物及び児動物 P雄: 33.0 P雌: 34.4 F <sub>1</sub> 雄: 31.7 F <sub>1</sub> 雌: 33.2	親動物及び児動物 P雄: 162 P雌: 171 F <sub>1</sub> 雄: 168 F <sub>1</sub> 雌: 179	親動物: 体重増加抑制 等 児動物: 体重低値  (繁殖能に対する影響 は認められない)
	発生毒性 試験	0、25、100、300	母動物: 25 胎児: 25	母動物: 100 胎児: 100	母動物: 下痢、尿失禁 等 胎児: 骨化遅延増加(催 奇形性は認められな い)
マウス	2年間 発がん性 試験	0、50、300、2,000 ppm 雄: 0、6.2、37.5、 272 雌: 0、8.5、51.3、 363	雄: 37.5 雌: 51.3	雄: 272 雌: 363	雌雄: 体重増加抑制等  (発がん性は認められ ない)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、50、150、500	母動物: 一 胎児: 500	母動物: 50 胎児: 一	母動物: 体重減少等 胎児: 毒性所見なし  (催奇形性は認められ ない)
	発生毒性 試験② (母体毒性)	0、25、40、150	母動物: 25	母動物: 40	母動物: 体重低値、摂 餌量減少等

イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、10、50、250	雄：10 雌：10	雄：50 雌：50	雄：流涎、吐出し及び 嘔吐 雌：体重増加抑制
	1年間 慢性毒性 試験	0、3、25、200	雄：25 雌：25	雄：200 雌：200	雌雄：T.Chol 及び TG 増加等

- 1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。
  - 2) 最高用量は当初6,000 ppmであったが、投与開始後2週間の段階で動物の発育に支障が生じたため、第3週より4,000 ppmに変更された。
  - 3) 雄の最高用量は当初1,500 ppmであったが、投与開始後39週の段階で死亡例が増加したため、第53週より750 ppmに変更された。
- ：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験の10 mg/kg 体重/日であったが、当該試験の最小毒性量が50 mg/kg 体重/日であること、より長期のイヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量が25 mg/kg 体重/日であることから、イヌの無毒性量は25 mg/kg 体重/日であると判断して、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の18.2 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) の根拠とした。

食品安全委員会は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量18.2 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.18 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

ADI	0.18 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	18.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	化学名
B	(E)-2-{2-[6-(2-シアノフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-メトキシアクリル酸
C	メチル=(E)-2-{2-[6-(2-ヒドロキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-メトキシアクリレート
D	メチル=(Z)-2-{2-[6-(2-シアノフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-メトキシアクリレート
F	2-ヒドロキシベンゾニトリル
H	2-[6-(2-シアノフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル酢酸
G	メチル=2-{2-[6-(2-シアノフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}オキシアセテート
I	メチル={2-[6-(2-シアノフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}アセテート
J	メチル=(E)-2-{2-[6-(2-シアノ-5-ヒドロキシフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-メトキシアクリレート
K	メチル=(E)-2-{2-[6-(2-シアノ-4-ヒドロキシフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-メトキシアクリレート
L	メチル=2-{2-[6-(2-シアノフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}グリコレート
M	4-(2-シアノフェノキシ)-6-ヒドロキシピリミジン
N	2-[6-(2-シアノフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]安息香酸
O	2-{2-[6-(2-シアノフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}グリコール酸
P	(E)-2-{2-[6-(2-カルバモイルフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-メトキシアクリル酸
S	2-{2-[6-(2-シアノフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-メトキシプロピオン酸
T	2-{2-[6-(2-シアノフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-メトキシ乳酸
U	メチル=3-[6-(2-シアノフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]-2-メトキシ-2H3-ベンゾフロエート
V	メチル=(E)-2-{2-[6-(2-シアノ-6-ヒドロキシオキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-メトキシアクリレート
W	メチル=(E)-2-{2-[6-(2-シアノ-4-グルクロニジルオキシフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-メトキシアクリレート
X	メチル=(E)-2-{2-[6-(2-シアノ-6-グルクロニジルオキシフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-メトキシアクリレート
Y	グルクロニジル(E)-2-{2-[6-(2-シアノフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-メトキシアクリレート
Z	メチル=(E)-2-{2-[6-(2-シアノ-3-グルタチオンイルフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-メトキシアクリレート
AA	メチル=(E)-2-{2-[6-(2-シアノ-3-(システイン-グリシンイルフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-メトキシアクリレート
AB	メチル=(E)-2-{2-[6-(2-シアノ-3-システインイルフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-メトキシアクリレート
AC	メチル=(E)-2-{2-[6-(2-シアノ-3-(N-アセチルシステインイル)フェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}-3-メトキシアクリレート
AD	メチル=(E)-2-(2-ヒドロキシフェニル)-3-メトキシアクリレート
AE	メチル=2-{x-ヒドロキシ-{2[6-(2-シアノフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]フェニル}アセテート

記号	化学名
AG	メチル(E)-2-{2-[6-(2-シアノフェノキシ)ピリミジン-4-イルオキシ]-ヒドロキシ-フェニル}-3-メトキシアクリレート誘導体のグルクロン酸誘導体
AI	3-アミノ-4-(2-シアノ-ヒドロキシ-フェニルスルファニル)-酪酸

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
BCF	生物濃縮係数
C <sub>max</sub>	最高濃度
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP) ]
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LC/MS	高速液体クロマトグラフ/質量分析計
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol.	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高薬物濃度到達時間
TRR	総残留放射能