

農薬評価書

アゾキシストロビン

2006年12月

食品安全委員会

目次

・ 目次	1
・ 審議の経緯	3
・ 食品安全委員会委員名簿	3
・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
・ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 試験結果概要	
1. ラットにおける動物体内運命試験	7
(1) 吸収・分布・代謝・排泄①(Py- ¹⁴ C-アゾキシストロビン)	7
(2) 吸収・分布・代謝・排泄②(Py- ¹⁴ C-アゾキシストロビン)	7
(3) 吸収・分布・代謝・排泄③(Py- ¹⁴ C-, Ph- ¹⁴ C-及び Cy- ¹⁴ C-アゾキシストロビン)	8
2. 植物体内運命試験	9
(1) 稲(Py- ¹⁴ C-, Ph- ¹⁴ C-及び Cy- ¹⁴ C-アゾキシストロビン)	9
(2) 小麦(Py- ¹⁴ C-, Ph- ¹⁴ C-及び Cy- ¹⁴ C-アゾキシストロビン)	9
(3) ぶどう(Py- ¹⁴ C-, Ph- ¹⁴ C-及び Cy- ¹⁴ C-アゾキシストロビン)	10
(4) 落花生(Py- ¹⁴ C-, Ph- ¹⁴ C-及び Cy- ¹⁴ C-アゾキシストロビン)	10
3. 土壌中運命試験	11
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	11
(2) 好氣的及び嫌氣的湛水土壌中運命試験	11
(3) 好氣的土壌中運命試験	12
(4) 土壌表面における光分解	12
(5) 土壌吸着試験①(日本土壌)	12
(6) 土壌吸着試験②(英国土壌)	13
(7) 土壌カラムリーチング試験	13
4. 水中運命試験	13
(1) 加水分解試験	13
(2) 水中光分解試験(pH7 滅菌緩衝液)	13
(3) 水中光分解試験(自然水及び蒸留水)	14
5. 土壌残留試験	14
6. 乳汁への移行試験	15

7. 作物残留試験	15
8. 一般薬理試験	15
9. 急性毒性試験	16
(1) 急性毒性試験	16
(2) 急性神経毒性試験	17
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	17
11. 亜急性毒性試験	18
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	18
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	19
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	19
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	20
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	20
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	20
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	21
13. 生殖発生毒性試験	21
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	21
(2) 発生毒性試験(ラット)	22
(3) 発生毒性試験①(ウサギ)	22
(4) 発生毒性試験②(ウサギ・母動物)	23
14. 遺伝毒性試験	23
Ⅲ. 総合評価	25
・ 別紙1:代謝物/分解物略称	28
・ 別紙2:検査値等略称	29
・ 別紙3:作物残留試験成績	30
・ 別紙4:推定摂取量	35
・ 参照	37

<審議の経緯>

1998年	4月	24日	初回農薬登録	
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0701015号)(参照1)	
2003年	7月	3日	同接受	
2003年	7月	18日	食品安全委員会第3回会合(要請事項説明)(参照2)	
2003年	10月	8日	追加資料受理(参照3) (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	農薬専門調査会第1回会合(参照4)	
2004年	1月	28日	農薬専門調査会第6回会合(参照5)	
2004年	11月	16日	農林水産省より、厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼(だいこん、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)(参照6~57)	
2004年	12月	1日	同接受	
2004年	12月	9日	食品安全委員会第73回会合(要請事項説明)(参照58)	
2005年	1月	12日	農薬専門調査会第22回会合(参照59)	
2005年	2月	9日	農薬専門調査会第24回会合(参照60)	
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示(参照61)	
2006年	2月	22日	農林水産省より、厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼(にんじん、ねぎ等)	
2006年	3月	6日	追加資料受理(参照62)	
2006年	7月	18日	厚生労働大臣より残留基準設定(暫定基準)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)、同接受(参照63)	
2006年	7月	20日	食品安全委員会第153回会合(要請事項説明)(参照64)	
2006年	10月	16日	農薬専門調査会総合評価第二部会第5回会合(参照65)	
2006年	11月	1日	農薬専門調査会幹事会第6回会合(参照66)	
2006年	11月	9日	食品安全委員会第167回会合(報告)	
2006年	11月	9日より	2006年12月8日	国民からの意見聴取
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	食品安全委員会委員会第172回会合(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)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭(委員長)	寺田雅昭(委員長)	見上 彪(委員長)
寺尾允男(委員長代理)	見上 彪(委員長代理)	小泉直子
小泉直子	小泉直子	長尾 拓

坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

野村一正
畑江敬子
本間清一

< 食品安全委員会農薬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
津田修治*
林 眞
平塚 明
武田明治
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
吉田 緑

* : 2005年10月～

(2006年4月1日から)

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
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
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
布柴達男

根岸友恵
林 眞
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

要 約

メトキシアクリレート骨格を有する殺菌剤である「アゾキシストロビン」(IUPAC :
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
キシアクリレート)について、各種毒性試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻、小麦、ぶ
どう、落花生)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マ
ウス)、亜急性毒性(ラット、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、ウサギ)、
遺伝毒性試験等である。

試験結果から、発がん性、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められな
かった。

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
一日摂取許容量(ADI)の根拠として、安全係数 100 で除した 0.18 mg/kg 体重/日を ADI
とした。

I 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

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

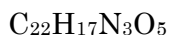
英名：methyl (*E*)-2-{2-[6-(2-cyanophenoxy) pyrimidin-4-yloxy]phenyl}
-3-methoxyacrylate

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]- α -
(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]- α -
(methoxymethylene) benzeneacetate

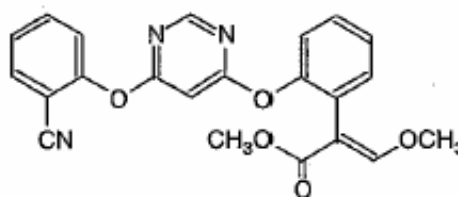
4. 分子式



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 bc1 複合体の Q_o 部位に結合することで電子伝達系を阻害し、細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ているが、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、豆類及び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ている。製剤ベースで年間 308 トン（平成 14 農薬年度）生産されている。（参照 67）

アゾキシストロビンは、2004 年 7 月 16 日にシンジェンタジャパン株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大登録申請（大根、ピーマン等）がなされている。（参照 6～56、62）

II. 試験結果概要

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¹⁴Cで標識したもの（Py-¹⁴C-アゾキシストロビン）、シアノフェニルのフェニル環を均等に¹⁴Cで標識したもの（Cy-¹⁴C-アゾキシストロビン）、フェニルアクリレートのフェニル環を均等に¹⁴Cで標識したもの（Ph-¹⁴C-アゾキシストロビン）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に示した。

1. ラットにおける動物体内運命試験

(1) 吸収・分布・代謝・排泄①（Py-¹⁴C-アゾキシストロビン）

SDラット（一群雌雄各3匹）にPy-¹⁴C-アゾキシストロビンを1mg/kg体重（低用量）又は100mg/kg体重（高用量）の用量で単回経口投与し、アゾキシストロビンの吸収・分布・代謝・排泄試験が実施された。

血中放射能濃度推移については、血中最高濃度到達時間（T_{max}）が低用量投与群の雄で4～8時間、雌で1～4時間、高用量投与群の雌雄で2～12時間、血中放射能最高濃度（C_{max}）が低用量投与群の雌雄で0.101～0.218 μg/g、高用量投与群の雌雄で5.10～12.4 μg/g、消失半減期（T_{1/2}）が低用量投与群の雌雄で14～21時間、高用量投与群の雌雄で16～33時間であった。

いずれの投与群でも組織中の放射能は、小腸、大腸、肝及び腎に多く分布していた。各組織からの消失も速やかで、投与後192時間後までにT_{max}時の1/2000～1/10以下の濃度に低下した。血中濃度、組織内分布及び各組織からの消失プロファイルについて性差は認められなかった。

単回投与における主要組織の残留放射能濃度は表1に示されている。（参照7）

表1 単回投与における主要組織の残留放射能濃度（μg/g）

投与条件		T _{max} 時付近※	投与192時間後
Py- ¹⁴ C- 低用量	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, 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)
Py- ¹⁴ C- 高用量	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, 肺(0.63), 全血(0.49)

※低用量：投与4時間後、高用量：投与12時間後

(2) 吸収・分布・代謝・排泄②（Py-¹⁴C-アゾキシストロビン）

SDラット（一群雌雄各5匹）にPy-¹⁴C-アゾキシストロビンを1mg/kg体重（低用量）又は100mg/kg体重（高用量）の用量で単回経口投与し、アゾキシストロビンの組織内濃度（腎、

肝、血液、血漿等)の測定を実施した。

アゾキシストロビンの消失は速く、投与後 168 時間までの糞及び尿中排泄率はそれぞれ低用量投与群で投与放射能(TAR)の 72.6~83.2 及び 10.2~17.9%、高用量投与群でそれぞれ 84.5~89.4 及び 8.54~11.5%TAR であり、雌雄とも糞が主な排泄経路であった。

投与後 7 日の組織内に残留していた総放射能は高用量ならびに低用量投与群で 0.7%TAR 未満であった。放射能が最も高かった組織は、雌雄ともに腎（高用量投与群：1.12~1.37、低用量投与群：0.023~0.027 μ g/g）、肝（高用量投与群：0.714~0.812、低用量投与群：0.009 μ g/g）であった。（参照 8,9）

(3) 吸収・分布・代謝・排泄③ (Py-¹⁴C-、Ph-¹⁴C-及び Cy-¹⁴C-アゾキシストロビン)

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に Py-¹⁴C-、Ph-¹⁴C-及び Cy-¹⁴C-アゾキシストロビンを 100mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中排泄量の測定を実施した。

投与後 48 時間の胆汁排泄率は、投与放射能の 56.6~74.2%であった。アゾキシストロビンの吸収に用量依存性が認められ、低用量ではほぼ全量が吸収され、高用量では約 70%が吸収された。

標識位置間で、尿、糞及び胆汁への排泄パターンに明らかな差は見られなかった。雌雄とも胆汁が主な排泄経路と考えられた。

2つの主要な代謝経路があり、メチルエステルの加水分解とこれに続くグルクロン酸抱合（代謝物 Y）の経路と、シアノフェニル環のグルタチオン抱合（代謝物 Z）及びこれに続くメルカプツール酸の生成（代謝物 AA、AB あるいは AC）の経路が考えられた。

代謝物の種類には性差が認められた。

標識位置によって排泄パターン及び代謝物のプロフィールに大きな違いがみられなかった。Py-¹⁴C-アゾキシストロビンを用いた場合の尿、糞及び胆汁中で認められた代謝物は表 2 に示されている。（参照 10,11）

表 2 Py-¹⁴C-アゾキシストロビンを投与した胆管カニューレ挿入ラットの尿、糞及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

代謝物	雄			雌		
	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁
アゾキシストロビン	-	15.1	-	-	13.6	-
K	-	-	6.5	0.3	0.1	6.8
V	0.1	-	-	-	-	1.7
W+Z*	-	-	6.8	0.3	-	9.0
X+Z*	-	-	-	0.2	0.1	1.4
Y	0.1	-	29.3	1.7	-	27.4
AA**	-	-	7.0	0.3	-	1.6
AB+AE*	0.1	-	3.2	0.3	-	6.1
AC	-	-	4.5	0.4	0.1	2.4

代謝物	雄			雌		
	尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁
C	-	-	-	0.4	-	4.8
I	trace	-	2.8	trace	-	0.9
M	0.3	0.2	4.1	0.4	0.2	1.5
未同定代謝物 6 種の合計	1.4	0.1	8.0	2.6	0.1	10.2

- : 代謝物存在せず、* : HPLC 上でピークの分離が不完全、** : 未同定代謝物を含む

2. 植物体内運命試験

(1) 稲 (Py-¹⁴C-、Ph-¹⁴C-及び Cy-¹⁴C-アゾキシストロビン)

Py-¹⁴C-、Ph-¹⁴C-及び Cy-¹⁴C-アゾキシストロビンを温室内の模擬水田に移植した稲 (品種名 : 石狩) の苗 (3 葉期) に散布し、アゾキシストロビンの植物体内運命試験が実施された。茎葉散布試験では、苗移植 69 日後に 0.355~0.553kg ai/ha 相当量を 1 回散布し、処理 75~95 日後に全ての穂を採取した。水面散布試験では移植 11~13 日後に 0.841~0.971kg ai/ha 相当量で 1 回、さらにその 36 日後の出穂直前に 0.892~0.946kg ai/ha 相当量で 1 回の計 2 回散布し、2 回目の処理後の 95~98 日後に全ての穂を採取した。それぞれ穂を採取した後の株は土壌面から約 2cm 上で刈り取って、稲わら試料とした。

玄米中の総残留放射能 (TRR) は、水面散布で 0.527~0.743 mg/kg、茎葉散布で 0.321~0.401 mg/kg であり、3 種の標識体間で差が認められなかった。

植物体への吸収移行は、水面散布では総散布量 (TAR) の 5.2~7.0、茎葉散布では 19.0~28.9%であった。玄米への移行はわずかで、水面散布で 0.1、茎葉散布で 0.2~0.3%TAR であった。

水面散布した玄米試料中の主要な放射性残留物は、糖 (43.2~57.9%TRR) 及びアゾキシストロビン (3.4~5.3%TRR) であった。茎葉散布した玄米試料中の放射性残留物も同様に、アゾキシストロビン (36.3~71.5%TRR) 及び糖 (4.9~16.5%TRR) であった。処理方法に関わらず玄米中の放射性残留物は糖及びアゾキシストロビンであった。水面散布した場合の玄米中に放射性残留物の糖が特に多くみられたが、これは土壌中で分解されたアゾキシストロビン由来の ¹⁴C が植物体内に取り込まれたためと考えられた。

稲わらでは、水面散布及び茎葉散布試料の総残留放射能は 8.16~10.5 mg/kg 及び 5.71~7.81 mg/kg であった。水面散布の稲わら中の主要な残留物は、アゾキシストロビンが 3.3~5.6%TRR、代謝物 B が 3.6~6.7%TRR、代謝物 J と K の混合物が 5.1~8.1%TRR など検出された。茎葉散布区の稲わらではアゾキシストロビンが 37.6~45.9%TRR、代謝物 M が 5.2~8.5%TRR (Ph-¹⁴C-アゾキシストロビン処理では不検出) 検出された。(参照 12)

(2) 小麦 (Py-¹⁴C-、Ph-¹⁴C-及び Cy-¹⁴C-アゾキシストロビン)

Py-¹⁴C-、Ph-¹⁴C-及び Cy-¹⁴C-アゾキシストロビンを散布量 500g ai/ha として、小麦 (品種名 : mercia 及び apollo) に節間伸長期 (収穫約 130 日前) 及び出穂期 (収穫約 60 日前) の 2 回散布し、2 回目の散布の 13 日後に青刈小麦を、残りは散布 61~62 日後に子実と麦わらとして採取し、アゾキシストロビンの植物体内運命試験が実施された。

植物体への総残留放射能 (TRR) は、小麦子実で 0.075~0.077 mg/kg、麦わら 3.06~9.41

mg/kg、青刈試料 1.02~2.79 mg/kg であり、合計で散布放射エネルギーの 5.1~11.5%であった。子実への吸収移行はわずかであった (0.08~0.10%TRR)。

子実、麦わら及び青刈試料における代謝様式は類似しており、主要な放射性残留成分はアゾキシストロビンであった。

子実中の主要な残留成分は、アゾキシストロビン 17.1~22.0%TRR(0.013~0.017mg/kg)及びブドウ糖 9.7~20.9%TRR であった。土壤中で分解されたアゾキシストロビン由来の ^{14}C がブドウ糖に取り込まれたと考えられた。

麦わら中では、アゾキシストロビン 22.1~43.3%TRR (0.676-4.07mg/kg) が検出された。主要な代謝物は、代謝物 M 7.4~7.6%TRR で、それは単純な糖抱合体 (0.8~2.8%TRR)としても検出された。その他の主な代謝物は、代謝物 D2.1~3.5%TRR 及び代謝物 B3.0~3.4%TRR であった。

青刈試料中の主要な残留成分はアゾキシストロビン 54.9~64.7%TRR (0.560~1.81mg/kg)、主要な代謝物は、代謝物 D1.9~2.9%TRR で、代謝物 M は糖抱合体 (2.1%TRR) のほか遊離代謝物 (1.1%TRR)としても検出された。

冬小麦におけるアゾキシストロビンの代謝経路として次経路が考えられた。①フェニルアクリレート環およびピリミジル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エステル基の加水分解あるいは酸化的 O 脱アルキル化による代謝物 B の生成、アクリル結合の水酸化による代謝物 T の生成、エーテル基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土壤中での無機化による CO_2 の取り込みによる糖への同化および転化。(参照 13)

(3) ぶどう (Py- ^{14}C -、Ph- ^{14}C -及び Cy- ^{14}C -アゾキシストロビン)

Py- ^{14}C -、Ph- ^{14}C -及び Cy- ^{14}C -アゾキシストロビンをぶどう (品種名: Merlot) に収穫 99、70、41、21 日目の計 4 回散布し (1 及び 4 回目; 250g ai/ha、2 及び 3 回目; 1000g ai/ha)、最終散布の 21 日後に成熟果実を採取し、アゾキシストロビンの植物体内運命試験が実施された。

果実中の総残留放射能 (TRR) は 0.382~1.43 mg/kg であった。

主要な放射性成分はアゾキシストロビン 34.6~64.6%TRR (0.132~0.924 mg/kg) であった。少なくとも 15 の代謝物が存在したが、主要な代謝物は代謝物 D が 1.9~4.0、代謝物 F が 5.7、代謝物 L が 2.5~3.9、代謝物 M が 2.6~5.2% TRR であった。この他、水溶性画分の放射能の大部分 (3.8~5.5%TRR) は糖として存在した。放射性残留物に糖もみられており、土壤中で分解されたアゾキシストロビン由来の ^{14}C が取り込まれたと考えられた。葉部試料から代謝物 D、M、N、O 及び S が検出された。(参照 14)

(4) 落花生 (Py- ^{14}C -、Ph- ^{14}C -及び Cy- ^{14}C -アゾキシストロビン)

Py- ^{14}C -、Ph- ^{14}C -及び Cy- ^{14}C -アゾキシストロビンを圃場で慣行栽培法により栽培された落花生 (品種名: Florunner) に、植付け 53、95 及び 144 日後の計 3 回散布した (試験区 1m²あたり 1、2 回目; 85mg ai、3 回目; 30mg ai、総有効成分投下量; 2kg ai/ha)。最終散布後 10 日後に土壌面より少し上部で茎葉部を刈り取り、落花生の莢を採取し、アゾキシストロ

ビンの植物体内運命試験が行われた。

処理放射能 (TAR) の 22.6~23.3%が植物体に吸収された。可食部である子実への移行はわずか (0.10~0.27%TAR) であった。

落花生中の総残留放射能 (TRR) は 0.241~0.650 mg/kg であった。子実中の主要な残留成分は脂肪酸であり、オレイン酸は 27.5~32.3、リノレイン酸は 11.2~16.3%TRR であった。また、ショ糖等の糖にも 1~6%TRR の放射能が検出された。これらは、土壤中で分解されたアゾキシストロビン由来の ^{14}C が取り込まれたと考えられた。

茎葉部 (乾燥) 中に 39.2~46.6 mg/kg の残留放射能が検出された。主要な残留成分は、アゾキシストロビン 33.0~43.8%TRR であった。計 10 種類の代謝物が同定され、主な代謝物は代謝物 M 及びその抱合体である代謝物 R (7.0~9.0%TRR) がみられた。殻中の総残留放射能は 0.68~0.87 mg/kg で、主要な残留物としてアゾキシストロビンが 12.9~13.5%TRR 検出された他、計 11 種類の代謝物が同定され、主なものには、代謝物 M 及びその抱合体である代謝物 R (4.5~5.5%TRR) が認められた。

茎葉部 (生) 中に 16.4~19.6 mg/kg の残留放射能が検出された。残留放射能の組成は茎葉部 (乾燥) と類似していた。(参照 15)

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

水と底質から構成される系 (全量 200m l のうち 10%が土壌) の水面下に $\text{Py-}^{14}\text{C}$ 、 $\text{Ph-}^{14}\text{C}$ 及び $\text{Cy-}^{14}\text{C}$ -アゾキシストロビン 84~91 $\mu\text{g/l}$ (水深 30cm の水田に 252~273 g ai/ha を散布した場合に相当) を添加し CO_2 を含まない空気を通気させ、 $20^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ の暗条件下で、アゾキシストロビンの底質土壌における好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

2 種類の底質 (シルト質壤土、砂壤土 : 英国) を用いた河川水-底質土壌系でのアゾキシストロビンの半減期はおよそ 150 日であった。処理直後に親化合物が 92.6~95.4%TAR で、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 2 種類の試験土壌でそれぞれ 92.7 及び 84.8%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。

主分解物として分解物 B が 152 日後処理放射能の最大 20.3%に達した。このほか、少量の分解物 C が最大 2.7%生成した。累積の CO_2 の発生量が試験終了時でも 1.5~6.2%であった。

(参照 16)

(2) 好氣的及び嫌氣的湛水土壌中運命試験

(英国土壌及び米国土壌 : $\text{Py-}^{14}\text{C}$ 、 $\text{Ph-}^{14}\text{C}$ 及び $\text{Cy-}^{14}\text{C}$ -アゾキシストロビン)

好氣的及び嫌氣的土壌 (砂壤土、砂質埴壤土 : 英国、砂壤土 : 米国) において好氣的条件下と嫌氣的湛水条件下で $\text{Py-}^{14}\text{C}$ 、 $\text{Ph-}^{14}\text{C}$ 及び $\text{Cy-}^{14}\text{C}$ -アゾキシストロビンを、処理量が 1 ポットあたり 17 μg (0.56 $\mu\text{g/g}$ 土壌、0.56 g/ha) となるように添加して混合させて、 20°C の暗条件下でインキュベートし、アゾキシストロビンの好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

アゾキシストロビンは、好氣的条件下で半減期が 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) と推定される (注 : なお、分解速度が最も

遅かった土壌の圃場条件下の実験では半減期は 2 週間であるとの報告があり、その原因は光分解と推定された。) 。嫌氣的条件下では表面水中の半減期は約 2 日、表面水を含む土壌中の半減期は 50~56 日 (英国土壌) であった。好氣的条件下での主要な分解物はいずれも分解物 B で、土壌により生成率が異なり、62 日後に 7~21%TAR に達し、120 日後に 9~16%TAR に減少した。最も分解の遅い米国土壌のみ、分解物 B が 12%TAR に増加した。その他、分解物 C、M 及び P が 3.2%TAR 以下検出された。120 日間の CO₂ の累積発生率は 15.1~27%TAR に達し、嫌氣的条件下では、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、分解物 M が約 4%TAR 検出された。CO₂ の発生はほとんどみられなかった (120 日後 ; 0~4.7%TAR) 。 (参照 17)

(3) 好氣的土壌中運命試験

(米国土壌 : Py-¹⁴C-、Ph-¹⁴C-及び Cy-¹⁴C-アゾキシストロビン)

(2) の試験で使用した土壌 (砂壤土 : 米国) の圃場において Py-¹⁴C-、Ph-¹⁴C-及び Cy-¹⁴C-アゾキシストロビンをそれぞれ区画あたり 589、575 及び 536 g/ha となるように処理し、アゾキシストロビンの裸地における土壌中運命試験が実施された。土壌試料は 46cm の深度まで採取し、深度ごとに分別した。放射能のほとんどが 0~5cm から回収された。アゾキシストロビンの半減期は約 14 日で、4 カ月後には処理量の 12%以下に減少した。主要な分解物として分解物 M が 28 日後に最大 8%TAR に達し、4 カ月後には 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 カ月後に 2%TAR 以下に減衰した。これらの分解物は光分解試験でみられた。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 18)

(4) 土壌表面における光分解

Cy-¹⁴C-、Py-¹⁴C-及び Ph-¹⁴C-アゾキシストロビンを 463~498g/ha となるように土壌 (砂壤土 : 英国) に処理し、23.8~28°C、19 日間、フィルター使用のキセノンランプを照射し (38.2W/m²、測定波長 : 300~400nm) 、土壌表面における光分解試験が実施された。

実測半減期は、6.6 日であり、東京の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 CO₂) 認められたが、CO₂を除いて 10%TAR を越えることはなかった。いずれの標識化合物でも ¹⁴CO₂ が主要分解物で 28.6%TAR を占めた。 (参照 19)

(5) 土壌吸着試験① (日本土壌)

Cy-¹⁴C-アゾキシストロビンについて、シルト質埴土、砂壤土、シルト質埴土及び砂土 (日本) を用いて土壌吸着試験が実施された。

吸着係数 K=4.3~150、有機炭素補正吸着係数 K_{oc}=270~4500 であった。

アゾキシストロビンの吸着は、供試した 4 土壌において中等度から強度であり、土壌中での移動性が低いことが示唆された。また、有機炭素補正脱着係数が 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 20)

(6) 土壌吸着試験② (英国土壌)

Cy-¹⁴C-アゾキシストロビンについて、砂質埴壤土、埴質砂土 (2種類)、砂土、シルト質埴壤土、埴壤土 (英国) を用いて土壌吸着試験が実施された。

吸着係数 $K=1.5\sim 15$ 、有機炭素補正吸着係数 $K_{oc}=210\sim 580$ であった。

アゾキシストロビンの吸着は、供試した 6 土壌において中等度から強度であり、土壌中での移動性が低いことが示唆された。また、有機炭素補正脱着係数が 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 21)

(7) 土壌カラムリーチング試験 (独国土壌)

砂土、埴質砂土、砂壤土 (独国) を用いて土壌カラムリーチング試験が実施された。

内径 5cm×高さ 35cm の土壌カラムに 750g 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 200mm/日で 48 時間溶出した。

処理区と無処理区で、溶出液の臭い・色調の差は認められなかった。また、いずれの土壌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壌中での移動性は低いと考えられた。(参照 22)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

Cy-¹⁴C-アゾキシストロビンを pH5、7 (酢酸緩衝液)、9 (ホウ酸緩衝液) の滅菌緩衝液に約 2.5 μg/cm³となるように加えた後、25 及び 50°Cで 31 日間インキュベートし、アゾキシストロビンの加水分解試験が実施された。

アゾキシストロビンの半減期は、pH5 及び 7 では 25 及び 50°Cで加水分解は認められなかった。pH9、25°Cで極わずかな加水分解が認められ、50°Cで有意な分解が見られた。主要分解物として、分解物 B (最大; 288 時間後 12.0%TAR) 及び H (288 時間後 7.6%TAR) が同定され、半減期は 290 時間であった。(参照 23)

(2) 水中光分解試験 (pH7 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 Cy-¹⁴C-、Py-¹⁴C-及び Ph-¹⁴C-アゾキシストロビンをそれぞれ 3.29、3.27 及び 3.04 μg/cm³となるように加えた後、25°Cで 21 日間、光学フィルター使用のキセノン光照射 (29~33W/m²、測定波長: 300~400nm) インキュベートし、アゾキシストロビンの水中光分解試験が実施された。

アゾキシストロビンの半減期は、実測値で 8.4~12.5 日で、春期における東京 (北緯 35°) の太陽光換算で Cy-¹⁴C-アゾキシストロビンで 49.7 日、Py-¹⁴C-アゾキシストロビンで 32.2 日、Ph-¹⁴C-アゾキシストロビンで 48.4 日であった。主な分解物は、アゾキシストロビンの Z 異性体である分解物 D のみであった (最大 Cy-¹⁴C-アゾキシストロビン; 24 時間後 14.5%TAR、Py-¹⁴C-アゾキシストロビン; 96 時間後 15.7%TAR、Ph-¹⁴C-アゾキシストロビン; 24 時間後 12.9%TAR で以後低下)。分解物 D は 1 日後に最大 12.9~14.5%TAR が観察され 21 日後 2.7~6.6%TAR に減少した。一方、分解物 M が 4.9~8.6%TAR、I が 1.7~5.4%TAR、その他、分解物 N、L 及び F が 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 24)

(3) 水中光分解試験(自然水及び蒸留水)

アゾキシストロビンを自然水(河川水、英国)及び蒸留水に0.5µg/mL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を照射し(24~25W/m²、測定波長:300~400nm)、アゾキシストロビンの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は自然水で17.8、蒸留水で18.2%TAR(ともに24時間後)存在し、分解物Mは2%TAR未満であった。春期における東京(北緯35°)の太陽光換算をした半減期と比較すると、自然水中での半減期(8.3日)は、蒸留水中の半減期(35.3日)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 25)

5. 土壌残留試験

畑地及び水田土壌における火山灰埴壤土及び沖積埴壤土を用いた、アゾキシストロビンと分解物B、M及びNを分析対象としたアゾキシストロビンの土壌残留試験(容器内及び圃場)が実施された。

推定半減期は、アゾキシストロビンでは1日以内~180日、アゾキシストロビンと分解物B、M及びNの含量としては1日以内~240日であった(表3)。(参照 26)

表3 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	薬剤の濃度/量/回数*		土壌		アゾキシストロビン	アゾキシストロビンと分解物 ¹⁾ の含量		
容器内試験	0.6mg/kg	純品	畑地土壌	火山灰埴壤土	180日	240日		
				沖積埴壤土	67日	80日		
	0.6mg/kg	純品	水田土壌	火山灰埴壤土	68日	115日		
				沖積埴壤土	110日	170日		
圃場試験	20g ai/10a 1回	F	畑地土壌	火山灰埴壤土	93日	105日		
	60g ai/10a 4回	F		沖積埴壤土	31日	38日		
	0.025gai/箱 1回	F	水田土壌	火山灰埴壤土	4日	10日		
				60g ai/10a 1回	G	沖積埴壤土	1日以内	1日以内
							60g ai/10a 2回	G

※F:フロアブル、G:粒剤を使用

1) 分解物: B、M及びN

6. 乳汁への移行試験

フリージアン種の泌乳牛（一群各3頭）に、アゾキシストロビン（0、5、25、75及び250ppm含有する濃厚飼料：0、100、500、1500及び5000 mg/頭/日に相当）を27～30日間連続投与し、乳汁移行試験が実施された。

採取した牛乳試料中の検体濃度はいずれも0.01 mg/kg未満であった。牛乳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250ppm投与群の0.04 mg/kg）。250ppm投与群の脂肪組織に0.01～0.03 mg/kg、肝及び腎に0.01～0.07 mg/kgの残留がみられた。75ppm投与群の肝及び腎に0.01～0.05 mg/kgの残留がみられた。25ppm投与群の肝に0.01 mg/kgの残留がみられた。25及び5ppm投与群にはそれ以外の残留はみられなかった。全ての投与群の筋肉試料中に検体の残留はみられなかった。（参照27）

7. 作物残留試験

水稲、果実、野菜、茶等を用いて、アゾキシストロビン及び代謝物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。分析法は磨砕抽出、精製後、アゾキシストロビン、代謝物D及びLはUV検出器付きHPLCで、代謝物BはLC/MSで、代謝物F及びMはガスクロマトグラフィーで定量するものであった。なお、清涼飲料水のモニタリングデータは提出されていない。

アゾキシストロビンの最高値は、最終散布後7日目に収穫した畑わさび（茎葉）の11.9 mg/kgであった。各代謝物の最高値は、代謝物Dが最終散布7日後の葉ねぎ（茎葉）の0.12 mg/kg、代謝物Fが最終散布21日後の小麦（種子）の0.07 mg/kg、代謝物Lが0.01 mg/kg、代謝物Mが最終散布7日後の葉ねぎ（茎葉）の0.11 mg/kgが検出された。代謝物Bがピーマン、キュウリ等で測定されたが、いずれも検出限界以下（<0.01 mg/kg）であった（別紙3参照）。

作物残留試験結果から、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農産物から摂取される推定摂取量が表4に示されている（別紙4参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された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、今回申請された作物（大根、ピーマン等）を含む全ての適用作物に使用され、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。（参照28,29）

表4 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 (μ g/人/日)	131.8	79.2	95.3	133.7

8. 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。結果は表5に示されている。（参照11,30）

表5 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重	無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	結果概要
中枢 神経 系	一般状態	マウス	雄 9	500,1500, 5000 (経口)	500	1500	500mg/kg 体重：影響なし 1500,5000mg/kg 体重： 反応性の軽度の低下
	ヘキソバルビ タル睡眠		雄 10	500,1500, 5000 (経口)	5000	—	影響なし
	ペンテトゾー ル痙攣						
	電撃痙攣						
	運動 強調性						
	筋弛緩						
自律神経系	モルモット 回腸条片	雄 5	1×10^{-6} ～ 1×10^{-4} g/mL	1×10^{-6} g/mL	1×10^{-5} g/mL	直接作用なし 抗 Ach 及び抗 His： 1×10^{-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	イヌ	雌 4	30,100, 300(*) (腹腔内)	30	100	30mg/kg 体重：影響なし 100mg/kg 体重：心拍数の 増加傾向 300mg/kg 体重：心拍数の 増加、呼吸数の増加傾向	
消化器系 胃腸管内輸送	マウス	雄 10	0,800, 2000, 5000 (経口)	5000	—	影響なし	
骨格筋 握力	ラット	雄 9	300,1000, 3000(*) (腹腔内)	3000	—	影響なし	
血液 溶血		雄 9	500,1500, 5000 (経口)	5000			
血液 凝固							

*：30分間隔で反復投与

9. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

アズキシストロビン（原体）の Wistar ラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、ICR マウスを用いた急性経口毒性試験、SD ラットを用いた急性吸入毒性試験が実施され

た。

各試験の概要は表 6 に示されている。急性経口 LD₅₀はラット及びマウスの雌雄でともに>5000mg/kg 体重、経皮 LD₅₀はラットの雌雄で>2000mg/kg 体重、吸入 LC₅₀はラットの雄で 962 μg/L、雌で 698 μg/L であった。（参照 31～34）

表 6 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット	>5000	>5000	下痢、鼻部及び口周囲の汚れ、尿失禁、立毛等
	ICR マウス	>5000	>5000	立毛、尿失禁等
経皮	Wistar ラット	>2000	>2000	鼻部及び口周囲の汚れ、尿失禁、投与部位に剥離・痂皮・紅斑・浮腫
吸入	SD ラット	LC ₅₀ (μg/L)		円背位、立毛、振せん、活動低下、鼻部周辺の汚れ、異常呼吸音、肺の蒼白化、死亡等
		962	698	

代謝物 D について ICR マウスを用いた急性経口毒性試験が実施され、雌雄で>5000mg/kg 体重であった。（参照 35）

（2）急性神経毒性試験

SD ラットを用いたアゾキシストロビン（0、200、600 及び 2000mg/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。

2000mg/kg 体重投与した場合、雄に体重増加抑制が見られた。2000、600、200mg/kg 体重投与群で爪先歩行及び／あるいは円背位、下痢（症状）の発現が対照群に比し多く見られ、2000 及び 600mg/kg 体重投与群の雌で着地開脚幅の増加が見られたが、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、2000mg/kg 体重投与群雄で投与 15 日後に後肢握力の低下が見られたが、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。

神経行動毒性所見及び神経系の病理組織学的所見は認められなかった。

本試験における一般毒性に対する無毒性量は 600mg/kg 体重であり、神経毒性に対する無毒性量は 2000mg/kg 体重であると考えられた。（参照 36）

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。

眼一次刺激性試験において、角膜及び虹彩への刺激性変化は見られなかった。結膜の刺激性変化として、軽度から中程度の発赤、浮腫及び軽度の分泌物が見られたが、これらの変化は投与 1 日後には消失した。また、刺激性の兆候として、粘膜及びハーダー腺からの少量の分泌物及び瞬膜の一

部における出血がみられたが、2 日後には完全に消失した。ウサギは無～軽度の刺激反応を示した。

皮膚一次刺激性試験において、塗布終了後 30～60 分後に非常に軽度の紅斑及び浮腫がみられた (2/6 匹) が時間経過とともに消失した。それ以外の皮膚刺激性の兆候は見られなかった。

以上のことより、アゾキシストロビン原体は眼及び皮膚に軽微な刺激性があるものと考えられた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施されており、アゾキシストロビンのモルモットにおける皮膚感作性は陰性であった。(参照 37～39)

1 1. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (0、200、2000 及び 4000¹ ppm : 平均検体摂取量は表 7 参照) 投与による 90 日間の亜急性毒性試験が実施された。

表 7 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		200ppm	2000ppm	4000ppm
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主な所見は表 8 に示されている。

4000ppm 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、脾の炎症性細胞浸潤、肝細胞の過形成及び肝リンパ節に反応性変化が認められた。

本試験において、2000ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200ppm (雄 : 20.4mg/kg 体重/日、雌 : 22.4mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 40)

表 8 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4000 ppm	・白血球数及び GGT 増加 ・肝比重量 ² 増加	・白血球数及び GGT 増加 ・Ht 低下傾向、MCV、MCH 低下 ・肝比重量増加

¹ : 最高用量群は、当初 6000ppm 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 週から投与量を 4000ppm に変更した。

² 体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

2000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少、体重増加抑制、飼料効率低下 ・ TG 減少 ・ ALT、AST 低下 ・ コレステロール減少 ・ ALP、CK 低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少、体重増加抑制、飼料効率低下 ・ TG 減少 ・ ALT、AST 低下 ・ グルコース減少
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) を用いた経口 (0、10、50、250 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間の亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた主な所見は表 9 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、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、無毒性量は雌雄とも 10mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 11,41)

表 9 イヌ 90 日間亜急性毒性試験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"> ・ 液状便の増加 ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ 血小板数増加、MCV、MCH、MCHC 低下 ・ アルブミン低下、ALP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 流涎、吐出し及び嘔吐 ・ 液状便の増加 ・ 摂餌量減少 ・ 血小板数増加 ・ アルブミン低下、TG、ALP 増加
50 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 流涎、吐出し及び嘔吐 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (0、100、500 及び 2000 ppm : 平均検体摂取量は表 10 参照) 投与による 90 日間の亜急性神経毒性試験が実施された。

表 10 ラット 90 日間亜急性神経毒性試験の平均検体摂取量

投与群		100ppm	500ppm	2000ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.0	38.5	161
	雌	9.1	47.9	202