

(3) 好氣的土壤中運命試験

好氣的及び嫌氣的湛水土壤中運命試験[3. (2)]で使用された土壤[砂壤土(米国)]の圃場において、[pyr-¹⁴C]アゾキシストロビン、[phe-¹⁴C]アゾキシストロビン又は[cya-¹⁴C]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壤中運命試験が実施された。土壤試料は 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壤から回収された。アゾキシストロビンの推定半減期は約 14 日で、4 カ月後には 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 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 20)

(4) 土壤表面における光分解

砂壤土(英国)に[pyr-¹⁴C]アゾキシストロビン、[phe-¹⁴C]アゾキシストロビン又は[cya-¹⁴C]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/m²、波長範囲: 300~400 nm)を 19 日間照射して、土壤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 ¹⁴CO₂)認められたが、¹⁴CO₂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 ¹⁴CO₂で、最大 28.6%TAR を占めた。(参照 21)

(5) 土壤吸着試験(日本土壤)

[cya-¹⁴C]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 22)

(6) 土壤吸着試験(英国土壤)

[cya-¹⁴C]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。

アゾキシストロピンの吸着は、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、アゾキシストロピンの吸着は完全には可逆的でないことが示された。(参照 23)

(7) 土壌カラムリーチング試験

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

内径 5 cm × 高さ 35 cm の土壌カラムに 750 g ai/ha の割合でアゾキシストロピン処理後、 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ の条件下、雨量換算 200 mm/日 で 48 時間溶出した。

いずれの土壌カラム溶出液からもアゾキシストロピンは検出されなかった。このことから、アゾキシストロピンの土壌中での移動性は低いと考えられた。(参照 24)

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 $[\text{cya-}^{14}\text{C}]$ アゾキシストロピンを約 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 25)

(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

pH 7 の滅菌緩衝液 (3,3-ジメチルグルタル酸緩衝液) に $[\text{pyr-}^{14}\text{C}]$ アゾキシストロピン、 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ アゾキシストロピン又は $[\text{cya-}^{14}\text{C}]$ アゾキシストロピンをそれぞれ 3.27、3.04 又は 3.29 mg/L となるように加えた後、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ で 21 日間、光学フィルター使用のキセノンランプ (光強度: $29 \sim 33 \text{ W/m}^2$ 、波長範囲: 300~400 nm) を照射し、水中光分解試験が実施された。

アゾキシストロピンの推定半減期は 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ピンの 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が続けたと考えられた。(参照 26)

(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 $24 \pm 0.9^\circ\text{C}$ 、蒸留水は $27.5 \pm 2.5^\circ\text{C}$ で 25 日間、フィルター使用のキセノンランプ (光強度: $24 \sim 25 \text{ W/m}^2$ 、波長範囲: $300 \sim 400 \text{ nm}$) 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 27)

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 28)

表9 土壌残留試験成績

試験		濃度 ¹⁾ (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 ²⁾ 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 ^F (1回)	火山灰土・埴壤土	93	105
		600 g ai/ha ^F (4回)	沖積土・埴壤土	31	38
	水田 状態	0.025 g ai/箱 ^F (1回)	火山灰土・埴壤土	4	10
		600 g ai/ha ^G (1回) 600 g ai/ha ^G (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 に示されている。

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。（参照 30、31）

(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 74）

(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 29）

(4) 推定摂取量

作物残留試験の分析値（別紙 3）及び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 4 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ピンの推定摂取量

	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 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	290.4	153.1	222.3	288.1

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 13、32)

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 タル睡眠
							ペンテトラゾ 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	1×10^{-6} ~ 1×10^{-4} g/mL	1×10^{-6} g/mL	1×10^{-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 ^(*) (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 ^(*) (腹腔内)	3,000	—	影響なし
	血液		溶血	雄 9	500、1,500、 5,000 (経口)		
	凝固						

* : 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 33~37、64)

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 ₅₀ (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、投与部位に剥離・痂皮・紅斑・浮腫
	吸入	Alpk:ApfSD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (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 38)

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 39~41)

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 4,000² 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 42)

² 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。

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"> ・WBC 及び GGT 増加 ・肝比重量³増加 ・肝内胆管/細胆管及び卵円形細胞増生（2 例） ・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） 	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC 及び GGT 増加 ・Ht 低下傾向、MCV、MCH 低下 ・肝比重量増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率低下 ・TG 及び T.Chol 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率低下 ・TG 及び Glu 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。

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 13、43）

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"> ・液状便の増加 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・PLT 増加 ・MCV、MCH 及び MCHC 低下 ・Alb 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 ・PLT 増加 ・Alb 低下 ・TG 及び 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）

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。

³ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

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 13、44）

11. 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 13、45）

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Alpk:AptSD ラット（一群雌雄各 64 匹）を用いた混餌（原体：0、60、300 及び

雄 750⁴/雌 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 16 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 16 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肝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 13、46)

(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 17 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 17 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 47)

⁴ 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。

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 18 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 18 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 ₁ 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 F₁ 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 F₁ 雄 10 例で総胆管の拡張がみられた。P 及び F₁ 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 F₁ 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 F₁ 雌及び F₁ 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 F₁ 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肝炎がみられた。

児動物では、1,500 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 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、F₁ 雄：31.7 mg/kg 体重/日、F₁ 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 13、48）

(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⁵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。

⁵ 精子発見日を 1 日として、妊娠 7～16 日。

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 13、49）

(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⁶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ため、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。催奇形性は認められなかった。（参照 13、50）

(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⁶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。（参照 13、51）

1.3. 遺伝毒性試験

アズキシストロビン（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 19 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

⁶ 交尾確認日を 1 日として、妊娠 8～20 日。