

## 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<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[pyr-<sup>14</sup>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<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[cya-<sup>14</sup>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<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[phe-<sup>14</sup>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) 吸収

##### ① 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各3匹）に[pyr-<sup>14</sup>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。

血中放射能濃度推移は表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<sub>1/2</sub>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8）

表1 血中放射能濃度推移

投与量	1 mg/kg 体重/日		100 mg/kg 体重/日	
	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (時間)	4~8	1~4	3~12	2~12
C <sub>max</sub> (µg/g)	0.152~0.218	0.101~0.178	6.16~12.4	5.10~7.76
T <sub>1/2</sub> (時間)	14~20	14~21	16~33	17~25

##### ② 吸収率

代謝物同定・定量試験[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11）

#### (2) 分布

SDラット（一群雌雄各3~5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、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ィー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わずか 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 8、11)

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. (4)①及び②]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ィー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 12、13)

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 試料	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

① 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わずかであり、投与後 48 時間で 0.6%TAR 未満であった。(参照 9~11)

表4 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法 投与量 (mg/kg 体重)	単回経口				反復経口	
	1		100		1	
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

## ② 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[cyt-<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12）

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		[cyt- <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. 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[cyt-<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。玄米への移行量はわずかで、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、これは土壌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14）

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 15)

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 日前の計 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 16)

### (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イン酸) 及び糖 (ショ糖等) 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 17)

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)、リノレイン酸(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. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

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、好氣的湛水土壌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 18)

#### (2) 好氣的及び嫌氣的湛水土壌中運命試験

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壌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>1</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 19)

<sup>1</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。

### (3) 好氣的土壤中運命試験

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[cya-<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壤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 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[cya-<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 21)

### (5) 土壌吸着試験(日本土壌)

[cya-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビンについて、4 種類の日本土壌[シルト質埴壤土(宮城)、砂壤土(岡山)、シルト質壤土(茨城)及び砂土(宮崎)]を用いて土壌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) 土壌吸着試験(英国土壌)

[cya-<sup>14</sup>C]アゾキシストロビンについて、6 種類の英国土壌[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]を用いて土壌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、 $25^\circ\text{C}$  で 31 日間又は  $50^\circ\text{C}$  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  $50^\circ\text{C}$  で加水分解は認められなかった。pH 9 の緩衝液中では、 $25^\circ\text{C}$  でごくわずかな加水分解が認められ、 $50^\circ\text{C}$  で有意な分解がみられた。主要分解物として B (pH 9、 $50^\circ\text{C}$  の 12 日後に最大 12.0% TAR) 及び H (pH 9、 $50^\circ\text{C}$  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を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 とするように加えた後、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 <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 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	
							ヘキソバルビ タール睡眠
							ベンゼトラゾ 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		雄 9	500、1,500、 5,000 (経口)	5,000		
	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

アゾキシストロピン (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 <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
アゾキシ ストロピン (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
		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
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ピン (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