

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）

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 13、45）

(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 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。

12. 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 |
| | | 雌 | 6.9 | 34.4 |
| | F ₁ 世代 | 雄 | 6.3 | 31.7 |
| | | 雌 | 6.7 | 33.2 |

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)

13. 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 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。

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 52~57)

表 19 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 µg/l ⁷ イカ (+/-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, WP2uvrA 株) | 100~5,000 µg/l ⁷ ヲト (+/-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 µg/mL (+/-S9) | 陽性 |
| | 染色体異常試験 | ヒト末梢血リンパ球 | 1.0~50 µg/mL (-S9) 25~200 µg/mL(+S9) | 陽性 |
| <i>in vivo/ 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 (骨髄細胞) (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 20 に示されているとおり、いずれも陰性であった。(参照 58, 65)

表 20 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, WP2uvrA 株) | 100~5,000 µg/l ⁷ ヲト (+/-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, WP2uvrA 株) | 100~5,000 µg/l ⁷ ヲト (+/-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「アゾキシストロビン」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}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。

^{14}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。

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、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であつた。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21及び28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であつた。代謝物Bは定量限界未満（<0.01 mg/kg）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、主に体重増加量、血液及び胆管に認められた。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、食品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20に示されている。

表 20 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 ¹⁾ |
|-------------|--|--|--|---|---|
| ラット | 90日間 亜急性 毒性試験 | 0、200、2,000、 4,000 ²⁾ ppm | 雄：20.4 雌：22.4 | 雄：211 雌：223 | 雌雄：体重増加抑制等 |
| | | 雄：0、204、211、444 雌：0、224、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、80、385、161 雌：0、91、479、202 | | | |
| | 2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 | 0、60、300、 750/1,500 ³⁾ 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、36、182、824 雌：0、45、223、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、65、330、 162 P雌：0、69、344、 171 F ₁ 雄：0、63、317、 168 F ₁ 雌：0、67、332、 179 | P雄：33.0 P雌：34.4 F ₁ 雄：31.7 F ₁ 雌：33.2 | P雄：162 P雌：171 F ₁ 雄：168 F ₁ 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=(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 |
| 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-2H-3-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 |

<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 |
| ALP | アルカリホスファターゼ (active ingredient) |
| BCF | 生物濃縮係数 |
| C _{max} | 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ペプチダーゼ (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 ₅₀ | 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 ₅₀ | 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 _{1/2} | 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 _{max} | 最高薬物濃度到達時間 |
| TRR | 総残留放射能 |