

(16) 8%フロアブルのラットにおける急性経口毒性試験

(資料 NoF-16)

試験機関 : Central Toxicology Laboratory

Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年 : 1999年 (CTL/P/6114)

検 体 : 8%フロアブル

[組成] アゾキシストロビン ; 8.0%

水、界面活性剤等 ; 92.0%

試験動物 : Alpk:AP<sub>1</sub>SD系ラット (Wistar由来)、投与時8~12週齢、体重 : 雄269~301g、  
雌180~208g、雌雄各5匹

試験期間 : 14日間観察

方 法 : 検体を経口投与した。動物は投与前に1夜絶食させた。

試験項目 : 中毒症状および生死を投与1日目に2回以上、その後は15日目まで毎日1回観察した (投与日を投与1日目とした)。投与前日 (-1日)、投与直前 (1日目)、投与8および15日目に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 5000	
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間および消失時間	投与日から発現 2日目に消失	投与日から発現 4日目に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

死亡はみられなかった。また、有意な毒性症状はみられなかった。全動物で投与前の絶食による体重低下がみられたが、8日目までに投与時の体重を上回り、その後は試験終了時まで体重の増加がみられた。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

(17) 8%フロアブルのマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.F-17)

試験機関：Central Toxicology Laboratory

Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年：1999年 (CTL/P/6113)

検 体：8%フロアブル

[組成] アゾキシストロピン ; 8.0%

水、界面活性剤等 ; 92.0%

試験動物：SPF CD-1マウス、若齢成獣、体重：雄22.5~26.3g、雌19.6~23.3g、雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方 法：検体を脱イオン水で調整して経口投与した。動物は投与前約2.5~3時間絶食させた。

試験項目：中毒症状および生死を投与1日目に2回、その後は15日目まで毎日1回観察した(投与日を投与1日目とした)。投与前日、投与直前(1日目)、8および15日目に全動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 5000	
死亡開始時間および終了時間	2日目に雌1例が死亡	
症状発現時間および消失時間	投与日から発現 投与日に消失	
無毒性量 (mg/kg)	5000	

全動物に有意な中毒症状はみられなかった。また、全動物で投与1日目に絶食による体重の低下がみられたが、8日目までに投与時の体重を上回り、その後は試験終了時まで体重の増加がみられた。剖検では、主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。なお、投与2日目に雌1例が死亡したが死亡前の中毒症状および剖検時の異常所見がみられなかったため、この死亡例は検体投与に関係ないものと考えられた。

(18)8%フロアブルのラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.F-18)

試験機関：Central Toxicology Laboratory

Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年：1999年(CTL/P/6115)

検体：8%フロアブル

[組成] アゾキシストロビン ; 8.0%

水、界面活性剤等 ; 92.0%

試験動物：Alpk:AP<sub>f</sub>SD(Wistar由来)系ラット、投与時8~12週齢、体重：雄324~361g、雌192~234g、雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を剃毛した背面腰部皮膚(7×7cm)に塗布し、四重のガーゼパッチ(約7×7cm)で覆い、閉塞性包帯を用いて24時間固定した。その後、清浄な水に浸した脱脂綿で検体を清拭した。

試験項目：中毒症状および生死を15日目まで毎日1回観察した(投与日を投与1日目とした)。投与直前(1日目)、投与8および15日目に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	2000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 2000	
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間および消失時間	2日目に発現 5日目に消失	2日目に発現 12日目に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	

死亡および有意な中毒症状はみられなかった。雌雄で軽度の皮膚刺激性の変化がみられた。雌1匹に僅かな体重減少がみられた。他の全ての動物では試験期間を通して体重の増加がみられた。剖検所見では主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

(19) 8%フロアブルのウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.F-19)

試験機関 : Central Toxicology Laboratory  
Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年 : 1999年 (CTL/P/6117)

検 体 : 8%フロアブル

[組成] アゾキシストロピン ; 8.0%

水、界面活性剤等 ; 92.0%

試験動物 : New Zealand White種ウサギ、若齢成獣、体重 : 3037~4016g、1群雄6匹

試験期間 : 4日間観察

方 法 : 検体0.1mLをウサギの左結膜嚢内に投与し、右眼は対照とした。

観察項目 : 投与直後にウサギの初期痛を評価した。また、投与1時間および投与1、2、3および4  
日後に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項 目		最高 評点	投与後時間				
			1時間後	1日後	2日後	3日後	4日後
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	80	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	10	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	20	6.7	3.7	1.3	0.7	0.0
	合計	110	8.3	3.7	1.3	0.7	0.0

動物は、無~軽度の初期痛を示した。1匹に軽度の角膜白濁および軽度の虹彩炎が投与約1時間後にみられた。全ての動物に結膜への影響として、軽度の発赤が3日後まで、軽度の浮腫が1日後まで、軽度から中等度の分泌物が2日後までみられた。この他に、全動物に粘膜あるいはハーダー腺からの分泌物がみられ、また、1匹に角膜表面の凹凸がみられた。全ての刺激性の兆候は点眼4日後には解消していた。

以上の結果から、アゾキシストロピン8%フロアブルはウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があるものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(20) 8%フロアブルのウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No.F-20)

試験機関 : Central Toxicology Laboratory

Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年 : 1999年 (CTL/P/6116)

検体 : 8%フロアブル

[組成] アゾキシストロビン ; 8.0%

水、界面活性剤等 ; 92.0%

試験動物 : New Zealand White種アルビノウサギ、若齢成獣、体重 : 3100~3522g、  
1群雄6匹

試験期間 : 3日間観察

方法 : 検体0.5mLを剃毛した動物の腹側部の皮膚 (2.5cm四方) に塗布した。塗布時間は4時間とし、塗布時間終了後に皮膚に残った検体を微温湯に浸した脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目 : 塗布時間終了約1時間後、1 (投与日)、2および3日後に塗布部位の刺激性変化 (紅斑および浮腫) の有無等を観察し、Draize法に従って採点した。また、その他の皮膚刺激性の兆候についても観察した。

試験結果 : 観察した刺激性変化の採点 (平均値) は以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	投与後時間			
		1時間後	1日後	2日後	3日後
紅斑	4	0.5 (2/6)	0.0 (0/6)	0.0 (0/6)	0.0 (0/6)
浮腫	4	0.0 (0/6)	0.0 (0/6)	0.0 (0/6)	0.0 (0/6)
合計	8	0.5	0.0	0.0	0.0

カッコ内の数字は、刺激性のみられた動物数/試験動物数

包帯除去後約1時間後に、2匹の動物に非常に軽度または輪郭の明瞭な紅斑がみられたが、1日後には完全に消退していた。その他の動物には刺激性の兆候はみられなかった。

以上の結果から、アゾキシストロビン8%フロアブルはウサギの皮膚に対して刺激性はないものと考えられる。

(21) 8%フロアブルのモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.F-21)

試験機関 : Central Toxicology Laboratory  
Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年 : 1999年 (CTL/P/6118)

検体 : 8%フロアブル

[組成] アゾキシストロビン ; 8.0%  
水、界面活性剤等 ; 92.0%

試験動物 : Dunkin Hartley系アルビノモルモット、若齢成獣、体重 : 273~333g、検体投与群雌10匹、陰性対照群雌10匹、陽性対照群20匹および陽性対照用溶媒対照群10匹

試験期間 : 48時間

方法 : RitzおよびBuehler法を用いて皮膚感作性を評価した。

陽性対照物質としてヘキシルシンナムアルデヒドを用いた。

投与量設定根拠 ;

感作 ; 肩甲部皮膚 (5×5cm) を剃毛し、投与群には未希釈の検体0.4mLを塗布したリント布 (2×2cm) を、陰性対照群には乾いた包帯のみを、陽性対照群には未希釈のヘキシルシンナムアルデヒドを浸したリント布を、それぞれ6時間閉塞貼付した。すべての群で初回感作の1および2週後に、再度同様の処置を行い、合計3回行った。

惹起 ; 最終感作の2週間後に、動物の左右側腹部の皮膚 (15×5cm) を剃毛し、検体投与群および陰性対照群では、左側には未希釈の検体0.1~0.2mLを浸したリント布 (1×2cm) を、右側には検体の75%脱イオン水溶液0.1~0.2mLを浸したリント布を6時間閉塞貼付した。陽性対照群では、右側にヘキシルシンナムアルデヒドの25%コーン油溶液を6時間閉塞貼付した。

観察項目 : 感作用リント布除去1日後および次の感作前に、刺激性変化の有無を観察した。また、惹起用リント布除去1日後および2日後に紅斑性の反応を観察し、以下の4段階に採点した。

0 - 反応なし

1 - 軽度の散在性発赤

2 - 中等度の瀰漫性の発赤

3 - 強度の発赤および肥厚

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を表1に示す。

投与群および陰性対照群のすべての動物に刺激性反応はみられなかった。検体の陽性率は0%であった。

陽性対照群では、惹起後19匹中14匹に軽度の散在性発赤または中等度の瀰漫性の発赤がみられた。陽性率は74%であった。対照群ではいずれの動物でも紅斑性の反応はみられなかった。

以上の結果から、アゾキシストロビン8%フロアブルの皮膚感作性は陰性であると考えられる。

表1. アゾキシストロビン8%フロアブルの皮膚感作性試験結果

群			供試動物数	感作反応動物数												
				24時間					48時間							
				皮膚反応評点				合計	感作陽性率*	皮膚反応評点				合計	感作陽性率*	
0	1	2	3	0	1	2	3									
検体	100%検体	100%検体	10	10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
		75%検体		10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
対照群	—	100%検体	10	10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
		75%検体		10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
陽性対照群	ヘキシルシナムアルデヒド 100%	ヘキシルシナムアルデヒド 25% コーン油溶液	19**	0	13	1	0	14	74	0	9	0	0	9	47	
	—	コーン油	10	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	

\*：感作陽性動物数/供試動物数×100(%)

\*\*：第3回感作前に1匹が死亡

(22) 1.5%粒剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料NoF-22)

試験機関： Central Toxicology Laboratory  
Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年： 1995年(CTL/P/4714)

検 体： 1.5%粒剤

[組成] アゾキシストロビン原体 ; 1.5%  
鉍物質微粉等 ; 98.5%

試験動物： Alpk:APfSD系ラット (Wistar由来)、若齢成獣、体重：雄 204～259g、雌200～227g、  
1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

方 法： 検体を脱イオン水に溶解して経口投与した。動物は投与前1夜絶食させた。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。投与前日、投与前、投与3、6、8および15  
日目に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査  
を行った。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 5000 雌
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	投与日に発現 投与後1日目に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状としては、投与当日に雌雄各1匹に一過性の下痢がみられた。6～8日目の間、1匹の雌に体重増加がみられなかった。剖検所見では、3匹の雄の肺に斑紋がみられ、また雄に気管内の泡および胸腺の赤斑がみられた。これらの所見は、この系統および週齢のラットに一般にみられる所見であり、投与による影響とは考えられなかった。



(23) 1.5%粒剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料No. F-23)

試験機関： Central Toxicology Laboratory  
Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年： 1995年 (CTL/P/4715)

検 体： 1.5%粒剤

[組成] アゾキシストロビン ; 1.5%  
鋳物質微粉等 ; 98.5%

試験動物： SPF CD-1マウス、若齢成獣、体重：雄26.1～29.8g、雌22.8から26.8g、1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

方 法： 検体を脱イオン水で調整して経口投与した。動物は投与前3時間絶食させた。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与3、6、8および15日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 5000 雌
死亡開始時間および終了時間	死亡動物なし
症状発現時間および消失時間	症状発現せず
無毒性量 (mg/kg)	>5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

すべての動物で死亡も毒性症状もみられなかった。体重には影響はみられなかった。剖検では、主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

(24) 1.5%粒剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No. F-24)

試験機関： Central Toxicology Laboratory  
Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年： 1995年 (CTL/P/4753)

検 体： 1.5%粒剤

[組成] アゾキシストロビン原体 ; 1.5%  
 鉱物質微粉等 ; 98.5%

試験動物： Alpk:APfSD系ラット (Wistar由来)、若齢成獣、体重：雄 245~256g、雌200~222g、  
 1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

方 法： 検体を0.5mLの脱イオン水でペースト状にし、剃毛した背腰部皮膚に塗布し、4重の  
 ガーゼパッチ (約4×6cm)で覆い、閉塞性包帯を用いて24時間固定し、その後、清潔  
 な微温湯に浸した脱脂綿で検体を清拭した。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。投与前、投与3、6、8および15日目に体重を測  
 定した。試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行  
 った。

試験結果：

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	2日目から発現 6日目に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状はみられなかった。雄に、軽度の紅斑・落屑・浮腫、雌に軽度の紅斑、  
 軽度の浮腫、落屑、皮膚新生、痂皮等の軽度の刺激性の変化がみられた。雌1匹  
 に体重の減少がみられた。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化はみ  
 られなかった。

(25) 1.5%粒剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No.F-25)

試験機関： Central Toxicology Laboratory  
Zeneca (英国) [GLP対応]  
報告書作成年： 1997年 (CTL/P/5561)

検体：1.5%粒剤

[組成] アゾキシストロビン ; 1.5%  
鉱物質微粉等 ; 98.5%

試験動物：Alpk:APfSD系ラット (Wistar由来)、若齢成獣 (8~12週齢)、体重：雄 300~315g、  
雌 195~221g、1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体をダスト発生装置を用いて雰囲気が発生させ、1時間鼻部暴露を行った。

設定濃度；>5.0mg/L

実際濃度；9.95mg/L

暴露空気を捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件；

設定濃度 (mg/L)	>5.0
実際濃度 (mg/L)	9.95
粒子径分布(暴露25分後；%)	
≥ 9.8 (μm)	38.5
9.8~6.0	25.9
6.0~3.5	13.4
3.5~1.55	8.7
1.55~0.93	2.8
0.93~0.52	8.4
≤ 0.52	2.3
空気力学的質量中位径 (μm)	10.47
チャンバー容積 (L)	36.8
チャンバー内通気量 (L/分)	25
暴露条件	ダスト、1時間、鼻部暴露

試験項目：暴露期間中、暴露直後および暴露後14日間、中毒症状および生死を観察した。  
暴露前日、暴露前、暴露8および15日目に体重を測定した。試験終了時の全生存動物  
について肉眼的病理検査を行った。

注：本試験成績はアゾキシストロビンの毒物および劇物評価用資料の一部として提出した (平成8年10月31日提出)。

試験結果：

投与方法	吸 入	
	雄	雌
性別		
実際暴露濃度 (mg/L)	9.95	
LC <sub>50</sub> (mg/L)	>9.95	
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現および消失時間	1日目に発現 5日目に消失	1日目に発現 5日目に消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	9.95	

死亡例はなかった。暴露期間中に全例で聴覚反応低下、呼吸深大および呼吸数増加がみられた。暴露2日目以降でみられた症状は雌雄とも立毛のみであり、暴露5日目には消失した。

体重変化に投与による影響はみられなかった。

肉眼的病理検査では検体投与に関連する異常所見はみられなかった。

(26) 1.5%粒剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No.F-26)

試験機関： Central Toxicology Laboratory  
Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年： 1995年 (CTL/P/4754)

検 体： 1.5%粒剤

[組成] アゾキシストロビン ; 1.5%  
賦物質微粉等 ; 98.5%

試験動物： New Zealand White種ウサギ、若齢成獣、体重：2337～3633g、非洗眼群雌6匹、  
洗眼群雌3匹

試験期間： 7日間観察

方 法： 検体約100mgをウサギの左結膜囊内に投与し、右眼は対照とした。洗眼群のウサギ  
3匹は、投与2～3分後に150～200mLの微温で洗眼した。

観察項目： 投与直後にウサギの初期痛を評価した。また、投与後1時間、投与1、2、3、4および  
7日後に角膜、虹彩結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項 目	最高 評点	投 与 後 時 間							
		1時間後	1日後	2日後	3日後	4日後 <sup>1)</sup>	7日後 <sup>2)</sup>		
非洗眼群 (6匹平均)	角 膜	80	5.0	5.0	3.3	0.8	1.0	0.0	
	虹 彩	10	3.3	2.5	0.8	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発 赤	6	3.7	3.3	3.0	2.0	2.0	0.0
		浮 腫	8	2.3	2.0	0.7	0.0	0.0	0.0
		分泌物	6	5.0	1.3	1.0	0.0	0.0	0.0
合 計	110	19.3	14.2	8.8	2.8	3.0	0.0		
洗眼群 (3匹平均)	角 膜	80	6.7	8.3	1.7	0.0	0.0	0.0	
	虹 彩	10	3.3	3.3	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発 赤	6	2.7	4.0	4.0	2.7	0.7	0.0
		浮 腫	8	3.3	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	6	4.7	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0
合 計	110	20.7	19.0	5.7	2.7	0.7	0.0		

1)：非洗眼群では5匹の平均値

2)：非洗眼群では5匹の平均値、洗眼群では1匹の値

動物は、軽微から中等度の初期痛を示した。

洗眼群では、軽微な角膜混濁、軽微な虹彩刺激、軽微から中等度の結膜充血、軽微から軽度の結膜浮腫および軽微から重度の結膜分泌などの一過性の中等度の眼刺激性がみられた。これらの刺激性変化は、すべて投与後2～7日後までに回復した。

非洗眼群では、中等度から重度の結膜分泌がみられた以外は、洗眼群でみられたと同様の眼刺激性がみられた。すべての刺激性変化は投与後4～7日後までに回復した。

以上の結果から、アゾキシストロビン1.5%粒剤はウサギの眼粘膜に対して中等度の眼刺激性があるものと考えられる。

(27) 1.5%粒剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. F-27)

試験機関： Central Toxicology Laboratory  
Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年： 1995年 (CTL/P/4762)

検 体： 1.5%粒剤

[組成]           アゾキシストロピン           ; 1.5%  
                  鉍物質微粉等               ; 98.5%

試験動物： New Zealand White種ウサギ、若齢成獣雌、体重：2141～2504g、1群雌6匹

試験期間： 3日間観察

方 法： 検体約0.5gを、0.5mLの脱イオン水で湿らせ、剃毛した動物の腹側部の皮膚 (2.5cm四方) に塗布した。塗布時間は4時間とし、塗布時間終了後に皮膚に残った検体は微温湯に浸した脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目： 塗布終了約30～60分後、1、2および3日後に塗布部分の刺激性変化 (紅斑および浮腫) の有無等を観察し、Draize法に従って採点した。その他の皮膚刺激性の兆候についても観察した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点 (平均値) は以下の表のとおりである。

項 目	最高 評点	投与後時間			
		30～60分後	1日後	2日後	3日後
紅 斑	4	1.0 (6/6)	0.0 (0/6)	0.0 (0/6)	0.0 (0/6)
浮 腫	4	0.8 (5/6)	0.0 (0/6)	0.0 (0/6)	0.0 (0/6)
合 計	8	1.8	0.0	0.0	0.0

カッコ内の数字は、刺激性のみられた動物数/試験動物数

投与30～60分後に、すべての動物に極軽微な紅斑が、また5匹に極軽微な浮腫がみられた。その他に刺激性の兆候はみられなかった。

以上の結果から、アゾキシストロピン1.5%粒剤はウサギの皮膚に対して、刺激性がないものと考えられる。

(28) 1.5%粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. F-28)

試験機関： Central Toxicology Laboratory  
Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年： 1995年 (CTL/P/4751)

検 体： 1.5%粒剤

[組成] アゾキシストロビン ; 1.5%  
 鉱物質微粉等 ; 98.5%

試験動物： Crl(HA)BR系モルモット、若齢成獣、体重：検体投与群雄316～465g、  
陽性対照群雄365～469g、投与群雄20匹、対照群雄10匹、陽性対照群雄30匹

試験期間： 48時間

方 法： Buehler法を用いて皮膚感作性を評価した。

陽性対照物質として1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン(DNCB)を用いた。

投与量設定根拠；

感 作；肩甲部皮膚（5×5cm）を剃毛し、投与群には脱イオン水で75%に希釈した検体溶液0.4mLを塗布したリント布（2×2cm）を、陰性対照群には脱イオン水を塗布したリント布を、陽性対照群にはDNCBの3%コーン油溶液を塗布したリント布をそれぞれ6時間閉塞貼付した。すべての群で初回感作の1および2週後に、再度同様の処理を行った。最終感作の2週間後に惹起を行った。

惹 起；左右側腹部の皮膚（15×5cm）を剃毛し、検体の75%希釈液投与群および陰性対照群では、左側には検体の75%希釈液0.1～0.2mLを、右側には脱イオン類で30%に希釈した検体0.1～0.2mLを塗布したリント布（1×2cm）を6時間閉塞貼付した。陽性対照群では、右側にDNCDの1%、左側にDNCBの3%コーン油溶液を6時間閉塞貼付した。

観察項目：感作用リント布除去1日後および次回感作1日前に、刺激性変化の有無を観察した。また、惹起用リント布除去24および48時間後に紅斑性の反応を観察し、以下の4段階に採点した。

- 0 - 反応なし
- 1 - 軽度の散在性発赤
- 2 - 中等度の瀰漫性の発赤
- 3 - 強度の発赤および肥厚

試験結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を次頁の表1に示す。

投与群および陰性対照群のすべての動物で皮膚反応はみられず、陽性率は0%であった。

陽性対照群では、感作後すべての動物に紅斑、落屑、痂皮および皮膚の肥厚など軽微な皮膚刺激性がみられた。DNCBの陽性率は44% (DNCB1%) および100% (DNCB3%) であった。

以上の結果から、アゾキシストロビン1.5%粒剤の皮膚感作性は陰性であると考えられる。

表1. アゾキシストロピン1.5%粒剤の皮膚感作性試験結果

群			供試動物数	感作反応動物数												
				24時間					感作陽性率*	48時間					感作陽性率*	
				皮膚反応評点				合計		皮膚反応評点				合計		
				0	1	2	3			0	1	2	3			
検体	75%検体	75%検体	20	20	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0
		30%検体		20	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0
対照群	脱イソ水	75%検体	10	10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
		30%検体		10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
陽性対照	DNCB 3%	DNCB 1%	19#	9	7	0	0	7	44	9	7	0	0	7	44	
		DNCB 3%		0	13	4	0	21	100	0	12	5	0	22	100	
	コーン油	DNCB 1%	10	10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
		DNCB 3%		6	4	0	0	0	40	6	4	0	0	0	40	

DNCB : 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン

\* : 感作陽性動物数/供試動物数×100(%)

# : 供試した20匹のうち1例が死亡した。他の19匹のうち3例は包帯がはずれたため、惹起後に反応がみられなかった3例 (DNCB 1%) あるいは 2例 (DNCB 3%) が判定から除外された。



(29) 0.6%粉剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料No F-29)

試験機関： Central Toxicology Laboratory  
Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年： 1995年 (CTL/P/4741)

検 体： 0.6%粉剤

[組成] アゾキシストロピン ; 0.60%  
鋳物質微粉・凝集剤等 ; 99.4%

試験動物： Alpk:APfSD系ラット (Wistar由来)、若齢成獣、体重：雄210~238g、雌194~208g、1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

方 法： 検体を脱イオン水に溶解して経口投与した。動物は投与前1夜絶食させた。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。投与前日、投与前、投与3、4、8および15日目に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 5000 雌
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	症状発現せず
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

すべての動物で死亡も中毒症状もみられなかった。体重には影響はみられなかった。剖検所見では、1匹の雄に肺の斑紋がみられた。この所見は、この系統および週齢のラットに一般的にみられる所見であり、投与による影響とは考えられなかった。主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

(30) 0.6%粉剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料No. F-30)

試験機関： Central Toxicology Laboratory  
Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年： 1995年 (CTL/P/4737)

検 体： 0.6%粉剤

[組成] アゾキシストロビン ; 0.60%  
鉍物質微粉・凝集剤等 ; 99.4%

試験動物： SPF CD-1マウス、若齢成獣、体重：雄33.1~40.2g、雌30.4~34.7g  
1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

方 法： 検体を脱イオン水で調整して経口投与した。動物は投与前3時間絶食させた。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与3、4、8および15日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 5000 雌
死亡開始時間および終了時間	死亡動物なし
症状発現時間および消失時間	症状発現せず
無毒性量 (mg/kg)	>5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

すべての動物で死亡も中毒症状もみられなかった。体重には影響はみられなかった。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

(31) 0.6%粉剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No. F-31)

試験機関： Central Toxicology Laboratory  
Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年： 1995年 (CTL/P/4743)

検 体： 0.6%粉剤

[組成] アゾキシストロビン原体 ; 0.60%  
鋳物質微粉・凝集剤等 ; 99.4%

試験動物： Alpk:APfSD系ラット (Wistar由来)、若齢成獣、体重：雄280~292g、雌227~249g、  
1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

方 法： 検体を1.0mLの脱イオン水でペースト状にし、剃毛した背部皮膚に塗布し、四重のガーゼパッチ (約4×6cm)で覆い、閉塞性包帯を用いて24時間固定し、その後、清潔な微温湯に浸した脱脂綿で検体を清拭した。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。投与前、投与3、5、8および15日目に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	2日目から発現 3日目に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状として、軽度の尿失禁がみられたが、これは包帯で固定する経皮毒性試験に共通する所見であり、毒性学的に重要ではないと考えられる。1匹の雄に離散した痂皮がみられた他には刺激性の変化はみられなかった。雌2匹に僅かな体重の減少がみられた。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化はみられなかった。

(32) 0.6%粉剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No. F-32)

試験機関： Central Toxicology Laboratory  
Zeneca (英国) [GLP対応]  
報告書作成年： 1997年 (CTL/P/5560)

検 体： 0.6%粉剤

[組成] アゾキシストロビン原体； 0.60%  
鉍物質微粉、凝集剤等； 99.4%

試験動物： Alpk:APfSD系ラット (Wistar由来)、若齢成獣 (8~12週齢)、  
体重： 雄 259~306g、雌 190~223g、1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

方 法： 検体をダスト発生装置を用いて霧雰気を発生させ、1時間鼻部暴露を行った。

設定濃度； >5.0mg/L

実際濃度； 14.2mg/L

暴露空気を捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件；

設定濃度 (mg/L)	>5.0
実際濃度 (mg/L)	14.2
粒子径分布(暴露43分後；%)	
≥ 9.8 (μm)	40.4
9.8~6.0	22.8
6.0~3.5	14.3
3.5~1.55	11.0
1.55~0.93	5.6
0.93~0.52	3.0
≤ 0.52	2.9
空気力学的質量中位径 (μm)	15.0
チャンパー容積 (L)	36.8
チャンパー内通気量 (L/分)	25
暴露条件	ダスト、1時間、鼻部暴露

試験項目： 暴露期間中、暴露直後および暴露後14日間、中毒症状および生死を観察した。  
暴露前日、暴露前、暴露8および15日目に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

注：本試験成績はアゾキシストロビンの毒物および劇物評価用資料の一部として提出した (平成8年10月31日提出)。

試験結果：

投与方法	吸 入	
	雄	雌
実際暴露濃度 (mg/L)	14.2	
LC <sub>50</sub> (mg/L)	>14.2	
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現および消失時間	1日目に発現 8日目に消失	1日目に発現 4日目に消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	14.2	

死亡例はなかった。暴露期間中に全例で聴覚反応低下および呼吸深大がみられた。暴露直後から雄2例で呼吸音異常がみられ、8日目に消失した。

体重変化に投与による影響はみられなかった。

肉眼的病理検査では検体投与に関連する異常所見はみられなかった。

(33) 0.6%粉剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No. F-33)

試験機関： Central Toxicology Laboratory  
Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年： 1995年 (CTL/P/4764)

検 体： 0.6%粉剤

[組成] アゾキシストロビン ; 0.60%  
鉍物質微粉・凝集剤等 ; 99.4%

試験動物： New Zealand White種ウサギ、若齢成獣、体重： 2511～4123g

試験期間： 3日間観察

方 法： 検体約0.1gをウサギの左結膜囊内に投与し、右眼は対照とした。

観察項目： 投与直後に各ウサギの初期痛を評価した。また、投与後1時間、投与1、2および3日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項 目		最高 評点	投与後時間				
			1時間後	1日後	2日後	3日後	
非洗眼群 (6匹平均)	角 膜	80	0.0	0.0	0.0	0.0	
	虹 彩	10	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結 膜	発 赤	6	2.0	1.0	0.0	0.0
		浮 腫	8	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	6	0.3	0.0	0.0	0.0
	合 計		110	2.3	1.0	0.0	0.0

角膜および虹彩への刺激性変化はみられなかった。結膜の刺激性変化として軽度の発赤および分泌物が投与1時間後にみられたが、これらの変化は投与1～2日後には消失した。

以上の結果から、アゾキシストロビン0.6%粉剤はウサギの眼粘膜に対して軽微な刺激性はないと考えられる。

(34) 0.6%粉剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. F-34)

試験機関： Central Toxicology Laboratory  
Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年： 1995年(CTL/P/4767)

検 体：0.6%粉剤

[組成] アゾキシストロビン ; 0.60%  
鉍物質微粉・凝集剤等 ; 99.4%

試験動物：New Zealand種ウサギ、若齢成獣、体重：2221～2568g、1群雌6匹

試験期間：3日間観察

方 法：検体0.5gを1.0mLの脱イオン水で湿らせ、剃毛した動物の腹側部の皮膚(2.5cm四方)に塗布した。塗布時間は4時間とし、塗布時間終了後に皮膚に残った検体は微温湯に浸した脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目：塗布終了約30～60分後、1、2および3日後に塗布部分の刺激性変化(紅斑および浮腫)の有無等を観察し、Draize法に従って採点した。その他の皮膚刺激性の兆候についても観察した。

試験結果：観察した刺激性変化の採点(平均値)は以下の表のとおりである。

項 目	最高 評点	投与後時間			
		30～60分後	1日後	2日後	3日後
紅 斑	4	0.0 (0/6)	0.0 (0/6)	0.0 (0/6)	0.0 (0/6)
浮 腫	4	0.0 (0/6)	0.0 (0/6)	0.0 (0/6)	0.0 (0/6)
合 計	8	0.0	0.0	0.0	0.0

カッコ内の数字は、刺激性のみられた動物数/試験動物数

すべての動物に紅斑、浮腫およびその他の刺激性の兆候はみられなかった。

以上の結果から、アゾキシストロビン0.6%粉剤はウサギの皮膚に対して、刺激性はないものと考えられる。

(35) 0.6%粉剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No F-35)

試験機関：Central Toxicology Laboratory

Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年：1995年 (CTL/P/4761)

検体：0.6%粉剤

[組成] アズキシストロピン ; 0.60%  
鉍物質微粉、凝集剤等 ; 99.4%

試験動物：Cri(HA)BR系モルモット、若齢成獣、体重：雄365～469g、雌339～452g、

投与群雌20匹、対照群雌10匹、陽性対照群雄30匹

観察期間：48時間

方法：Buehler法を用いて皮膚感作性を評価した。

陽性対照物質として1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン (DNCB) を用いた。

投与量設定根拠；

感作；肩甲部皮膚 (5×5cm) を剃毛し、投与群には脱イオン水で75%に希釈した検体溶液0.4mLを塗布したリント布 (2×2cm) を、陰性対照群には脱イオン水を塗布したリント布を、陽性対照群にはDNCBの3%コーン油溶液を塗布したリント布をそれぞれ6時間閉塞貼付した。すべての群で初回感作の1および2週後に、再度同様の感作を行った。最終感作の2週間後に惹起を行った。

惹起；左右側腹部の皮膚 (15×5cm) を剃毛し、検体の75%希釈液投与群および陰性対照群では、左側に検体の75%希釈液0.1～0.2mLを、右側には脱イオン水で30%に希釈した検体0.1～0.2mLを塗布したリント布 (1×2cm) を6時間閉塞貼付した。陽性対照群では、右側にDNCBの1%、左側にDNCBの3%コーン油溶液を6時間閉塞貼付した。

観察項目：感作用リント布除去1日後および次回感作1日前に、刺激性変化の有無を観察した。

また、惹起用リント布除去24および48時間後に紅斑性の反応を観察し、以下の4段階に採点した。

- 0 - 反応なし
- 1 - 軽度な散在性発赤
- 2 - 中等度の瀰漫性の発赤
- 3 - 強度の発赤および肥厚

試験結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を次頁の表1に示す。

投与群および陰性対照群に刺激性の変化はみられなかった。また投与群および対照群の動物に紅斑性の反応はみられず、反応率は0%と計算された。

陽性対照群では、感作段階ですべての動物に紅斑、落屑、痂皮および皮膚の肥厚など軽微な皮膚刺激性の兆候がみられた。また、16匹中8匹の動物に軽度の散在性の発赤がみられた。対照群の動物に紅斑性の反応はみられなかった。DNCBの反応率は50% (DNCB 1%) および100% (DNCB 3%) と計算された。

以上の結果から、アズキシストロピン0.6%粉剤の皮膚感作性は陰性であると考えられる。



表1. アゾキシストロビン0.6%粉剤の皮膚感作性試験結果

群			供試動物数	感作反応動物数												
				24時間					感作陽性率*	48時間					感作陽性率*	
				皮膚反応評点				合計		皮膚反応評点				合計		
				0	1	2	3			0	1	2	3			
検体	75%検体	75%検体	20	20	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0
		30%検体		20	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0
対照群	脱イオン水	75%検体	10	10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
		30%検体		10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
陽性対照	DNCB 3%	DNCB 1%	19#	9	7	0	0	7	44	9	7	0	0	7	44	
		DNCB 3%		0	13	4	0	21	100	0	12	5	0	22	100	
	コーン油	DNCB 1%	10	10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
		DNCB 3%		6	4	0	0	0	40	6	4	0	0	0	40	

DNCB：1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン

\*：感作陽性動物数/供試動物数×100(%)

#：供試した20匹のうち1例が死亡した。他の19匹のうち3例は包帯がはずれたため、惹起後に反応がみられなかった3例（DNCB 1%）あるいは2例（DNCB 3%）が判定から除外された。

2. 参考資料(毒物および劇物評価用資料)

(1) アゾキシストロビン 80%顆粒水和剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No. F-参考 1)

試験機関 : Central Toxicology Laboratory

Zeneca (英国) [GLP 対応]

報告書作成年 : 1995 年 (CTL/P/4738)

検体の純度 : 80%顆粒水和剤

試験動物 : Alpk : APfSD 系ラット(Wistar 由来)、若齢成獣、体重 : 雄 267~308g、雌 216~240g、  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

方法 : 検体を Wright ダスト発生装置および粒径選択型サイクロンを用いて雰囲気を生じさせ、4 時間鼻部暴露を行った。

設定濃度 ; 1.0、2.5 および 5.0mg/L

実際濃度 ; 1.16、2.52 および 5.18mg/L

暴露空気を捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件 ;

設定濃度 (mg/L)	1.0	2.5	5.0
実際濃度 (mg/L)	1.16	2.52	5.18
粒子径分布(暴露 30~90 分後 ; %)			
≥ 9.8 (μm)	0.7	1.0	3.0
9.8~6.0	3.6	7.8	18.5
6.0~3.5	30.7	35.8	36.5
3.5~1.55	15.5	28.3	13.9
1.55~0.93	32.8	19.2	19.4
0.93~0.52	10.6	4.9	5.0
≤ 0.52	6.1	3.1	3.8
空気力学的質量中位径 (μm)	1.71	2.28	2.65
チャンバー容積 (L)	27.6		
チャンパー内通気量 (L/分)	15	18	16
暴露条件	ダスト、4 時間、鼻部暴露		

試験項目 : 暴露期間中、暴露直後および暴露後 14 日間、中毒症状および生死を観察した。暴露前日、暴露前、暴露 2、3、8 および 15 日目に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。生存動物について肺(気管および咽頭を含む)の重量を測定した。

注 : 本試験成績はアゾキシストロビンの毒物および劇物評価用資料として提出した (平成 8 年 10 月 31 日提出)。供試した検体は我が国では登録されていない。

結 果：

投与方法	吸 入	
	雄	雌
実際暴露濃度 (mg/L)	1.16、2.52、5.18	
LC <sub>50</sub> (mg/L) (95%信頼限界)	3.62 (2.52~5.19)	2.69 (1.95~3.72)
死亡開始時間および終了時間	1日目に開始 1日目に終了	1日目に開始 1日目に終了
症状発現および消失時間	1日目に発現 11日目に消失	1日目に発現 7日目に消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	1.16	

2.52mg/L 投与群の雌 2 例および 5.18mg/L 投与群の全例が暴露中に死亡した。他の動物は試験終了時まで生存していた。中毒症状としては、暴露直後から雌雄で円背位、立毛、呼吸数の変化、呼吸深大、呼吸不整、呼吸音異常、活動性低下、眼瞼下垂、歩行異常および鼻汁分泌物がみられた。円背位および立毛を除き、これらの症状は暴露 5 日目までに消失した。

暴露後に体重の減少がみられたが、全例で試験終了時までに暴露前の体重を上回った。1.16mg/L および 2.52mg/L 投与群について肝重量を測定した結果、2.52mg/L 投与群の雄 2 例で肝重量の増加がみられ、投与による影響と考えられた。

肉眼的病理検査の結果、試験期間中に死亡した動物では、5.18mg/L 投与群の雄 2 例および雌 3 例で肺の濃色化がみられ、5.18mg/L 投与群の残りの動物および 2.52mg/L 投与群の雌 2 例について肺に斑紋がみられた。また、5.18mg/L 投与群の雌 1 例では肺の部分的な退色もみられた。生存動物では 2.52mg/L 投与群の雄 1 例で肺の濃色化がみられ、投与による影響と考えられた。他の生存動物で異常はみられなかった。

(2) アゾキシストロビン 25%フロアブルのラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No. F-参考 2)

試験機関：Central Toxicology Laboratory  
Zeneca (英国) [GLP 対応]  
報告書作成年：1996年 (CTL/P/4873)

検体の純度：25%フロアブル

試験動物：Alpk：APfSD系ラット(Wistar由来)、若齢成獣、体重：雄 230～242g、雌 193～224g、  
1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体をWrightダスト発生装置および粒径選択型サイクロンを用いて霧雰気を生じさせ、4時間鼻部を暴露させた。なお、6.32mg/Lがダスト発生可能な最高濃度であった。

設定濃度；5mg/L

実際濃度；6.32mg/L

暴露空気を捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件；

設定濃度 (mg/L)	5		
実際濃度 (mg/L)	6.32		
粒子径分布(%)	52分後	182分後	216分後
≥9.8 (μm)	7.9	8.8	11.2
9.8～6.0	25.1	30.0	28.5
6.0～3.5	31.0	26.0	31.2
3.5～1.55	27.9	27.4	19.6
1.55～0.93	4.3	3.5	3.8
0.93～0.52	—*	1.8	1.7
≤0.52	3.8	2.5	4.1
空気力学的質量中位径 (μm)	3.83	4.22	4.56
チャンバー容積 (L)	27.6		
チャンバー内通気量 (L/分)	22		
暴露条件	ダスト、4時間、鼻部暴露		

\*：分析値がデータと矛盾するために除外した。

試験項目：暴露期間中、暴露直後および暴露後14日間、中毒症状および生死を観察した。暴露前日、暴露前、暴露8および15日目に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

注：本試験成績はアゾキシストロビンの毒物および劇物評価用資料の一部とした（平成8年10月31日提出）。供試した検体は我が国では登録されていない。

結 果：

投与方法	吸 入	
	雄	雌
性別		
実際暴露濃度 (mg/L)	6.32	
LC <sub>50</sub> (mg/L)	>6.32	
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現および消失時間	1日目に発現 12日目に消失	1日目に発現 11日目に消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	6.32	

死亡例はなかった。中毒症状としては、軽度の毒性および上部呼吸気道における刺激性を示す症状が暴露中および暴露直後にみられたが、立毛および円背位を除き、それらの症状は暴露6日目までに消失した。

体重変化に投与による影響はみられなかった。

肉眼的病理検査では検体投与に関連する異常所見はみられなかった。

(3) アゾキシストロビン 10%フロアブルのラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No. F-参考3)

試験機関：Central Toxicology Laboratory

Zeneca (英国) [GLP 対応]

報告書作成年：1997年 (CTL/P/5563)

検体の純度：10%フロアブル

[組成] アゾキシストロビン ; 10.0%

水、界面活性剤等 ; 90.0%

試験動物：Alpk:APfSD 系ラット(Wistar 由来)、若齢成獣 (8~12 週齢)、体重：雄 260~329g、  
雌 204~227g、1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体をダスト発生装置を用いて雰囲気を発生させ、4時間鼻部を暴露させた。

設定濃度；>5mg/L

実際濃度；11.80mg/L

暴露空気を捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件；

設定濃度 (mg/L)	>5
実際濃度 (mg/L)	11.80
粒子径分布(暴露30分後；%)	
≥9.8 (μm)	42.4
9.8~6.0	25.0
6.0~3.5	18.9
3.5~1.55	10.2
1.55~0.93	2.0
0.93~0.52	0.9
≤0.52	0.7
空気力学的質量中位径 (μm)	10.49
チャンバー容積 (L)	36.8
チャンバー内通気量 (L/分)	27
暴露条件	ダスト、4時間、鼻部暴露

試験項目：暴露期間中、暴露直後および暴露後14日間、中毒症状および生死を観察した。暴露前日、暴露前、暴露8および15日目に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

注：本試験成績はアゾキシストロビンの毒物および劇物評価用資料の一部として提出した（平成8年10月31日提出）。

結 果：

投与方法	吸 入	
	雄	雌
実際暴露濃度 (mg/L)	11.80	
LC <sub>50</sub> (mg/L)	>11.80	
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現および消失時間	1日目に発現 6日目に消失	1日目に発現 5日目に消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	11.80	

死亡例はなかった。中毒症状としては、暴露期間中に呼吸深大および呼吸数減少がみられたが、暴露後に特記すべき中毒症状はみられなかった。

試験終了までに全例で体重の増加がみられた。

肉眼的病理検査では検体投与に関連する異常所見はみられなかった。

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-1	動物における 排泄および組織内 分布 (低用量)	ラット雄: 5 雌: 5	標識ア ゾキシストロピンを 1mg/kgの用量で単回経 口投与し、尿、糞および 臓器中の放射能を測定。	1) 7日間累積排泄率 (投与量%) 雄: 93.76%(尿10.19%、糞83.24%) 雌: 91.44%(尿17.89%、糞72.62%) 2) 7日後の組織内分布 (投与量%) 雄: 肝0.06%、腎0.03% 雌: 肝0.05%、腎0.02%	CTL (1993)	m-12
		ラット雄: 1 雌: 1	標識ア ゾキシストロピンを 1mg/kgの用量で単回経 口投与し、尿、糞および 呼気中の放射能を測定。	3) 48時間後の呼気中の排泄率 (投与量%) 雄: 揮発性排泄物<0.01% 炭酸ガス<0.59% 雌: 揮発性排泄物<0.04% 炭酸ガス<0.45%		
M-2	動物における 排泄および組織内 分布 (高用量)	ラット雄: 5 雌: 5	標識ア ゾキシストロピンを 100mg/kgの用量で単回 経口投与し、尿、糞およ び臓器中の放射能を測 定。	1) 7日間累積排泄率 (投与量%) 雄: 98.29%(尿8.54%、糞89.37%) 雌: 97.21%(尿11.54%、糞84.53%) 2) 7日後の組織内分布 (投与量%) 雄: 肝0.05%、腎0.02% 雌: 肝0.04%、腎0.01%	CTL (1993)	m-15
M-3	動物における 排泄および組織内 分布 (反復投与)	ラット雄: 5 雌: 5	非標識アゾキシストロ ピンを1mg/kgの用量で 14日間経口投与した後、 標識ア ゾキシストロピンを 1mg/kgの用量で単回経 口投与し、尿、糞および 臓器中の放射能を測定。	1) 7日間累積排泄率 (投与量%) 雄: 102.1% (尿12.5%、糞89.1%) 雌: 103.7% (尿17.0%、糞86.5%) 2) 7日後の組織内分布 (投与量%) 雄: 肝0.08%、腎0.04% 雌: 肝0.04%、腎0.02%	CTL (1993)	m-18
M-4	動物における排泄 および組織内分布 (単回投与) : オ ートラジオグラ フィー	ラット雄: 6 雌: 6	標識したアゾキシスト ロピンを1mg/kgの用量 で単回経口投与し、オ ートラジオグラフから放 射能の分布を測定。	1) 累積排泄率: 種類の放射性標識アゾキシ ストロピンの間で、尿および糞へ の排泄プロフィールに差はな く、雌雄ともに主要な排泄経路 は糞であった。 2) オートラジオグラフィ: 種類の放射性標識アゾキシ ストロピンの組織内分布に顕著な 差はみられなかった。雌雄とも に放射能濃度が最も高かったの は、腸の内容物であった。	CTL (1993)	m-21



資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-5	動物における 血中濃度および組 織内分布	ラット雄: 6 雌: 6	標識ア ゾキシストロピンを 1mg/kgあるいは 100mg/kgの用量で単回 経口投与し、血中濃度を 測定。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 血中動態</li> <li>1mg/kg投与群                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Cmax: 雄 0.152~0.218 <math>\mu</math>g/g 雌 0.101~0.178 <math>\mu</math>g/g</li> <li>Tmax: 雄 4~8時間 雌 1~4時間</li> <li>AUC: 雄 4.2~5.3 <math>\mu</math>g/g 雌 2.3~3.4 <math>\mu</math>g/g</li> <li>半減期: 雄 14~20時間 雌 14~21時間</li> </ul> </li> <li>100mg/kg投与群                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Cmax: 雄 6.161~12.379 <math>\mu</math>g/g 雌 5.104~7.755 <math>\mu</math>g/g</li> <li>Tmax: 雄 3~12時間 雌 2~12時間</li> <li>AUC: 雄 216~365 <math>\mu</math>g/g 雌 141~262 <math>\mu</math>g/g</li> <li>半減期: 雄 16~33時間 雌 17~25時間</li> </ul> </li> </ul>	CTL (1995)	m-25
		ラット雄: 3 雌: 3	標識ア ゾキシストロピンを 1mg/kgあるいは 100mg/kgの用量で単回 経口投与し、臓器中の 放射能を測定。	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 臓器中最高濃度および到達時間</li> <li>1mg/kg投与群                             <ul style="list-style-type: none"> <li>雄: 小腸 (1.915 <math>\mu</math>g/g、4時間) 大腸 (0.901 <math>\mu</math>g/g、4時間) 肝 (0.782 <math>\mu</math>g/g、4時間) 腎 (0.436 <math>\mu</math>g/g、4時間)</li> <li>雌: 小腸 (1.845 <math>\mu</math>g/g、4時間) 大腸 (1.060 <math>\mu</math>g/g、4時間) 肝 (0.416 <math>\mu</math>g/g、4時間) 腎 (0.271 <math>\mu</math>g/g、4時間)</li> </ul> </li> <li>100mg/kg投与群                             <ul style="list-style-type: none"> <li>雄: 大腸 (138.063 <math>\mu</math>g/g、12時間) 小腸 (57.280 <math>\mu</math>g/g、12時間) 肝 (30.227 <math>\mu</math>g/g、12時間) 腎 (18.580 <math>\mu</math>g/g、12時間)</li> <li>雌: 大腸 (127.854 <math>\mu</math>g/g、12時間) 小腸 (60.409 <math>\mu</math>g/g、12時間) 肝 (25.373 <math>\mu</math>g/g、12時間) 腎 (13.784 <math>\mu</math>g/g、12時間)</li> </ul> </li> </ul>		

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-6	動物における生体内運命	ラット雄:6 雌:6 (胆管カニユーレ挿入ラット)	標識したアゾキシストロピンを100mg/kgの用量で単回経口投与し、尿、糞、および胆汁中の放射能を測定し、代謝物を同定。 別の試験 (M-1、M-2、M-3) で採取された尿および糞も供試した。	1) 排泄 種類の放射性標識アゾキシストロピンで排泄プロフィールに差はなかった。胆汁が主要な排泄経路であり、投与量の56.6～74.2%が投与48時間後までに胆汁に排泄された。 2) 代謝物 代謝には性差がみられ、雄で雌よりも多くの代謝物が認められた。種類の放射性標識アゾキシストロピンで代謝パターンに大きな違いは認められなかった。 3) 同定 同定された代謝物の総放射能は雄で投与量の80.4%、雌で82%に相当した。	CTL (1994)	m-29
M-7	動物における生体内運命 (排泄物および胆汁中の代謝物の同定)	(胆管カニユーレ挿入) ラット 雄:2 雌:2  (胆管カニユーレ非挿入) ラット 雄:5 雌:5	標識したアゾキシストロピンを100mg/kgの用量で単回経口投与し、尿、糞、および胆汁中の代謝物を同定。	M6では検出されなかったが検出された。	JHRS (1995)	M36
M-8	植物における代謝	水稻 (品種: 石狩)	標識アゾキシストロピンを製剤化し、茎葉散布試験では出穂直後(移植69日目)に0.355～0.553kg ai/haを1回散布、粒剤散布試験では移植11～13日後に0.842～0.971 kg ai/ha、移植47～49日後で0.892～0.946 kg ai/haの処理量で計2回散布した。収穫後、部位別に放射能を測定し、代謝物を同定。	<u>主要放射性残留物</u> (総放射能に対する割合) • 玄米 1) 粒剤散布 糖類: 43.2～57.9% アゾキシストロピン: 3.4～5.3% 2) 茎葉散布 アゾキシストロピン: 36.3～71.5% 糖類: 4.9～16.5% • 稲わら 1) 粒剤散布 アゾキシストロピン: 3.3～5.6% 2) 茎葉散布 アゾキシストロピン: 37.6～45.9%	JHRS (1995)	m-40

資料 No	試験の種類	供試動植物 等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-9	植物における代謝	小麦 (品種:Mercia, Apollo)	標識ア ゾキシストロピンを製 剤化し、節間伸長期およ び出穂期に散布(総有効 成分投下量:1kg ai/ha)。 収穫後、部位別に放射能 を測定し代謝物を同定。	主要放射性残留物 (総放射能に対する割合) <ul style="list-style-type: none"> <li>小麦種実 アゾキシストロピン: 17.1~22.0% ブドウ糖: 9.7~20.9%</li> <li>麦わら アゾキシストロピン: 22.1~43.3%</li> <li>青刈試料 アゾキシストロピン: 54.9~64.7%</li> </ul>	JHRS (1994)	m-50
M-10	植物における代謝	ぶどう (品種:Merlot)	標識ア ゾキシストロピンを製 剤化し、4回に分けて総 有効成分投下量が2.5kg ai/haとなるように散布。 収穫後、放射能を測定 し、代謝物を同定した。	主要放射性残留物 (総放射能に対する割合) アゾキシストロピン: 34.6~64.6%	JHRS (1994)	m-61
M-11	植物における代謝	落花生 (品種: Florunner)	標識ア ゾキシストロピンを製 剤化し、植付け後53、95 および144日目に散布。 総有効成分投下量は2kg ai/ha。収穫後、放射能を 測定し、代謝物を同定し た。	主要放射性残留物 (総放射能に対する割合) <ul style="list-style-type: none"> <li>子実 脂肪酸: 42.1~48.6% アミノ酸: 12.5~15.1% 糖類: 5.8~8.5%</li> <li>茎葉部(乾燥) アゾキシストロピン: 33.0~43.8%</li> <li>殻 アゾキシストロピン: 12.5~13.5%</li> </ul>	JHRS (1995)	m-68
M-12	好氣的湛水土壌代 謝	微砂質壤土、 砂壤土	標識 したアゾキシストロピ ンを250gai/ha散布相当量 施用後、好氣的湛水条件 下(20℃、暗所)に保ち、 継続的に土壌を採取し、 放射能を測定し、代謝物 を同定した。	半減期:約150日 滅菌系で分解が僅かであったため、 微生物による分解が考えられた。主 要代謝物は、 であった。	JHRS (1994)	m-77

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-13	好気的および嫌気的条件下での土壌代謝	砂壤土 砂質壤土	を標識したアゾキシストロピンを約0.6mg/kg施用後、好気的あるいは嫌気的条件下(湛水)下(20℃、暗所)に保ち、経時的に土壌を採取し、放射能を測定し、代謝物を同定した。	1)土壌半減期:好気的條件;54~164日 嫌気的條件;50~56日 表面水中半減期;1.6~2.1日 2)主要代謝物はアゾキシストロピンおよびであった。 は好気的条件下で62日後に処理放射能の21%に達した。次に炭酸ガスに分解された。炭酸ガスは120日後に処理放射能の27%に達した。嫌気的条件下では、はその後分解を受けず、120日後に処理放射能の69%に達した。	JHRS (1995)	m-85
M-14	圃場における土壌代謝	砂質壤土	を標識したアゾキシストロピンを裸地圃場に536~589g/ha散布後、経時的に採取し放射能を測定し、代謝物を同定した。	1)半減期;約14日 2)主要代謝物はアゾキシストロピン、であった。 は処理30日までに処理放射能の8%に達し、は6%に達した。これらの代謝物は処理4か月後に、処理放射能の4.1%未満に減少した。	JHRS (1995)	m-102
M-15	加水分解	緩衝液(pH5、pH7、pH9)	を標識したアゾキシストロピンのアセトニトリル溶液を各緩衝液に加え2.5~2.6 μg/mlとし、25℃で31日間、50℃で12日間インキュベートし、経時的に放射能を測定し、代謝物を同定した。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pH5、pH7では安定(25、50℃)</li> <li>• pH9では、25℃31日間で僅かに分解、50℃で有意に分解して半減期は290時間であった。</li> <li>• 主要代謝物は</li> </ul>	JHRS (1994)	m-106
M-16	水中光分解	緩衝液(pH7)	を標識したアゾキシストロピンをpH7緩衝液中で約3 μg/mLとし、25℃で21日間人工光照射し、経時的に放射能を測定し、代謝物を同定した。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• アゾキシストロピンは光異性化を受け一部に代謝され、両者が平衡に達した後、さらに光分解を受け、半減期は 8.4~12.5日(東京春の太陽光換算で32.2~49.7日)であった。</li> <li>• 主要代謝物は であった。</li> </ul>	JHRS (1994)	m-108
M-17	水中光分解	自然水、蒸留水	非標識のアゾキシストロピンを自然水および蒸留水中で約0.5 μg/mLとし25℃で25日間人工光照射し、経時的に代謝物を測定した。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• アゾキシストロピンの光分解は二相性であった。光異性化により が生じ、その後やや緩慢に光分解が続いた。</li> <li>• 自然水中の半減期は2.5日(東京春の太陽光換算で8.3日)、蒸留水中の半減期は11.0日(東京春の太陽光換算で35.3日)であった。</li> </ul>	JHRS (1995)	m-111

資料 No	試験の種類	供試動植物 等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M- 参考1	土壌表面光分解	砂質壤土	<p>標識アゾキシストロピンを土壌スラリー表面上に463~498g/ha相当量を処理し、24~28℃で19日間人工光照射して、経時的に放射能を測定し、代謝物を同定した。</p>	<p>アゾキシストロピンは土壌表面で光分解を受け半減期は6.6日（東京春の太陽光換算で32.4日）であった。を含む種の代謝物が確認され、<sup>14</sup>C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>が最も主要な代謝物であった。</p>	JHRS (1995)	m-113
M-18	土壌吸脱着	日本の4種土壌（シルト質埴壌土、砂埴土、シルト埴土、砂土）	<p>標識アゾキシストロピンを土壌スラリー1mL当り0.04、0.10、0.2、0.1および2.0μg添加し、24時間振とう器にかけ、土壌および上澄の放射能を測定し、吸着係数を算出した。さらに、採取した上澄と同量の塩化カルシウム溶液を添加し、24時間振とう器にかけ、土壌および上澄の放射能を測定し、脱着係数を算出した。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>有機炭素吸着係数 シルト質埴壌土 4500 砂埴土 560 シルト埴土 380 砂土 270</li> <li>有機炭素脱着係数 シルト質埴壌土 5600 砂埴土 1100 シルト埴土 660 砂土 700</li> <li>アゾキシストロピンの吸着は中等度から強度であり、土壌中での移動性は低い。また、吸着は完全には可逆的でない。</li> </ul>	JHRS (1995)	m-117
M- 参考2	土壌吸着脱着試験	英国の6種土壌（砂質埴壌土、壤質砂土、砂土、シルト質埴土、埴壌土）	<p>標識アゾキシストロピンを、土壌スラリー1mL当り0.05、0.1、0.2、0.4および0.8μg添加し、24時間振とう器に掛け、土壌および上澄の放射能を測定し、吸着係数を算出した。さらに、採取した上澄みと同量の塩化カルシウム溶液を添加し、さらに24時間振とう器にかけ、土壌および上澄みの放射能を測定し、脱着係数を算出した。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>有機炭素吸着係数 砂質埴壌土 460 壤質砂土-1 240 壤質砂土-2 210 砂土 530 シルト質埴土 580 埴壌土 540</li> <li>有機炭素脱着係数 砂質埴壌土 610 壤質砂土-1 270 壤質砂土-2 270 砂土 780 シルト質埴土 640 埴壌土 540</li> <li>アゾキシストロピンの吸着は中等度から強度であり、土壌中での移動性は低い。又、吸着は完全には可逆的でない。</li> </ul>	JHRS (1994)	m-119
M- 参考3	土壌リーチング	ドイツ土壌3種（砂土、埴質砂土、砂質埴土）	<p>各土壌当り3本（1本は対照）のカラムに土壌（平均786~955g）を充填し、非標識アゾキシストロピンを750g a.i./haに合わせて施用後、各カラム393mlの脱イオン水（雨量200mm相当）を48時間掛けて滴下した。カラムおよび浸出液は22±2℃に保った。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>各土壌処理区の浸出液からアゾキシストロピンは検出されず、土壌中での移動性が低い事が示された。</li> </ul>	JHRS (1994)	m-121



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式

植物 : 植物代謝試験

動物 : 動物代謝試験

土壌 : 土壌代謝試験

水 : 加水分解試験

光 : 水中光分解試験

動物 : 動物代謝試験で抱合体として検出された。

( ) : 植物および土壌代謝試験、土壌表面光分解試験、水中光分解試験および加水分解試験における名称

[ ] : 動物代謝試験における名称

## 1. 動物における代謝

(1) アゾキシストロビン(1mg/kg)を用いたラットにおける排泄および組織内分布

(資料No. M-1)

試験機関： Central Toxicology Laboratory  
Zeneca (英国) [GLP対応]  
報告書作成年： 1993年 (CTL/P/3883)

検体：

標識化合物； 標識したメチル=(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  
[ 標識アゾキシストロビン ]

放射化学的純度； %  
比放射能； GBq/mmol

供試動物： Alpk:APfSD系ラット (6~9週齢、体重 195~224g) 雌雄各6匹

試験方法：

投与； 非標識および 標識アゾキシストロビンを混合したポリエチレングリコール溶液をアゾキシストロビンとして1mg/kgの用量で雌雄各5匹に単回経口投与し、糞および尿からの排泄および組織内分布を検討した。また、同様に調製した検体のポリエチレングリコール溶液をアゾキシストロビンとして1mg/kgの用量で雌雄各1匹に投与し呼気からの排泄を検討した。

試料の採取；排泄/組織内分布試験の雌雄各5匹の動物について、尿および糞を検体溶液投与後6 (尿のみ)、12、24、36および48時間、以降7日目まで24時間ごとに採取した。7日後に動物を屠殺し、血液、脳、生殖器 (精巣もしくは卵巣)、心、大腸、小腸、腎、肝、肺、脾、腹部脂肪、骨 (大腿骨)、筋肉およびカーカスを採取した。呼気排泄試験の雌雄各1匹の動物について、尿および糞を検体溶液投与後6 (尿のみ)、12、24、36、および48時間目に採取した。呼気中の揮発性放射能を活性炭で、二酸化炭素を2M水酸化ナトリウム溶液で捕集し、投与後12、24、36および48時間後に採取した。また、投与48時間後に動物を屠殺しカーカスを採取した。いずれの試験においても尿および糞の採取時に水でケージを洗浄し、洗浄液は尿とともに採取した。また、試験終了時にはエタノール/水 (1:1 v/v) で洗浄し、洗浄液は別途分析した。

放射能の測定；各試料中の放射能を液体シンチレーションカウンターで計数した。

試験結果：

排泄； 結果を表1、2に示した。  
投与7日後までに雄で投与放射能の83.24%、雌で同72.62%が糞から排泄され、雌雄とも糞が主な排泄経路であった。尿からの排泄は、投与7日後で雄および雌で

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

それぞれ10.19%および17.89%であった。雌雄で尿と糞から排泄された放射能の比が異なっていた。排泄は速やかであり、雌雄いずれにおいても投与48時間後までに投与した放射能の大部分（86%以上）が排泄された。

なお、呼気中に排泄された放射能は僅かであり、投与した放射能の<0.6%であった。

表1. 尿および糞中の放射能の累積排泄率（%；投与量に対する割合）

試料		時間	投与後の各時点における累積排泄率（%）									
			0～6 時間*	0～12 時間*	0～24 時間*	0～36 時間*	0～48 時間*	0～72 時間*	0～96 時間*	0～120 時間*	0～144 時間*	0～168 時間
雄	尿		2.25	5.68	8.19	9.16	9.58	9.85	10.00	10.09	10.16	10.19
	糞		-	14.18	60.35	73.75	80.91	82.36	82.74	82.92	83.02	83.24
	ケージ洗浄液**		-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.33
	合計		2.25	19.86	68.54	82.91	90.48	92.21	92.74	93.01	93.18	93.76
雌	尿		4.95	10.55	14.80	16.09	16.79	17.31	17.54	17.69	17.84	17.89
	糞		-	15.48	53.37	64.57	69.73	71.00	71.47	71.72	71.94	72.62
	ケージ洗浄液**		-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.93
	合計		4.95	26.03	68.17	80.66	86.52	88.31	89.01	89.41	89.78	91.44

- : 試料採取せず。

\* : 申請者が各個体の排泄率から算出した累積排泄率（雌雄各5匹の平均値）。

\*\* : 投与168時間後以外のケージ洗浄液は尿と共に採取した。

表2. 呼気中の放射能の累積排泄率（%；投与量に対する割合）

試料		時間	投与後の各時点における累積排泄率（%）				
			0～6 時間*	0～12 時間*	0～24 時間*	0～36 時間*	0～48 時間
雄	揮発性排泄物		-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	二酸化炭素		-	<0.22	<0.46	<0.55	<0.59
	尿		4.69	9.37	14.21	15.79	16.35
	糞		-	8.6	46.08	66.01	76.37
	ケージ洗浄液		-	-	-	-	1.14
	カーカス		-	-	-	-	2.86
	合計						97.31
雌	揮発性排泄物		-	<0.01	<0.01	0.01	<0.04
	二酸化炭素		-	<0.21	<0.34	0.40	<0.45
	尿		3.93	10.35	16.16	17.81	18.92
	糞		-	11.87	56.52	60.59	70.84
	ケージ洗浄液		-	-	-	-	3.78
	カーカス		-	-	-	-	2.07
	合計						96.09

- : 試料採取せず

\* : 申請者が各個体の排泄率から算出した累積排泄率。

組織内分布：結果を表3に示した。

アゾキシストロピンの消失が速く、投与7日後の組織内に残留していた総放射能は投与した放射能の0.4%未満であった。放射能濃度が最も高かった組織は雌雄ともに腎（雄で0.027  $\mu\text{g/g}$ 、雌で0.023  $\mu\text{g/g}$ ）および肝（雌雄とも0.009  $\mu\text{g/g}$ ）であった。

表3. 放射能の組織内分布（投与7日後の組織内残留放射能の分布）

試料	雄		雌	
	投与量に対する割合(%) <sup>1)</sup>	濃度( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>1)</sup>	投与量に対する割合(%) <sup>1)</sup>	濃度( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>1)</sup>
脳	<0.01	<0.001	<0.01	<0.001
精巣	<0.01	<0.001	—	—
卵巣	—	—	<0.01	0.003
心	<0.01	0.002	<0.01	0.002
大腸	<0.01	0.002	<0.01	0.002
小腸	0.01	0.003	0.01	0.002
腎	0.03	0.027	0.02	0.023
肝	0.06	0.009	0.05	0.009
肺	<0.01	0.002	<0.01	0.002
脾	<0.01	0.003	<0.01	0.003
腹部脂肪	— <sup>2)</sup>	0.003	— <sup>2)</sup>	0.002
血液	— <sup>2)</sup>	0.004	— <sup>2)</sup>	0.004
骨（大腿骨）	— <sup>2)</sup>	0.003	— <sup>2)</sup>	0.002
筋肉	— <sup>2)</sup>	0.002	— <sup>2)</sup>	0.001
血漿	— <sup>2)</sup>	0.002	— <sup>2)</sup>	0.002
カーカス <sup>3)</sup>	0.23	0.002	0.23	0.002
合計	0.34	—	0.31	—

<sup>1)</sup> 雌雄とも5匹の平均値（大腸については腸内に残留していた糞に起因するものと考えられる高値が雄1例で得られたので雌については4匹の平均値とした）。濃度はアゾキシストロピン相当量。

<sup>2)</sup> 一部のみを分析した臓器については、投与量に対する割合は報告されていない。

<sup>3)</sup> 組織の一部および腸の内容物を含む。

以上のように、ラットに投与されたアゾキシストロピンは急速に排泄され、投与48時間以内に投与量の約86%以上が排泄された。雌雄いずれにおいても糞が主な排泄経路であった。投与7日後の組織内に残留している放射能は僅かであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(2) アゾキシストロビン(100mg/kg) を用いたラットにおける排泄および組織内分布

(資料No. M-2)

試験機関： Central Toxicology Laboratory

ICI (英国) [GLP対応]

報告書作成年： 1993年 (CTL/P/3884)

検体：

標識化合物；

標識したメチル=(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  
[ 標識アゾキシストロビン ]

放射化学的純度； %

比放射能； GBq/mmol

供試動物： Alpk:APfSD系ラット (6~9週齢、体重 168~210g) 雌雄各5匹

試験方法：

投与； 非標識および 標識アゾキシストロビンを混合したポリエチレングリコール溶液をアゾキシストロビンとして100mg/kgの用量で雌雄各5匹に単回経口投与した。

試料の採取；尿および糞を検体溶液投与後6 (尿のみ)、12、24、36および48時間、以降7日目まで24時間ごとに採取した。7日後に動物を屠殺し、血液、脳、生殖器(精巣もしくは卵巣)、心、大腸、小腸、腎、肝、肺、脾、腹部脂肪、骨(大腿骨)、筋肉およびカーカスを採取した。

尿および糞の採取時に水でケージを洗浄し、洗浄液は尿とともに採取した。また、試験終了時にはエタノール/水 (1:1 v/v) で洗浄し、洗浄液は別途分析した。

放射能の測定；各試料中の放射能を液体シンチレーションカウンターで計数した。

試験結果：

排泄； 結果を表1に示した。  
 投与7日後までに雄で投与放射能の89.37%、雌で同84.53%が糞から排泄され、雌雄とも糞が主な排泄経路であった。尿からの排泄は、投与7日後で雄および雌でそれぞれ8.54%および11.54%であった。雌雄で尿と糞から排泄された放射能の比が僅かに異なっていた。排泄は速やかであり、雌雄いずれにおいても投与48時間後までに投与した放射能の大部分（90%以上）が排泄された。

表1. 尿および糞中の放射能の累積排泄率（%；投与量に対する割合）

試料		投与後の各時点における累積排泄率（%）									
		0～6 時間*	0～12 時間*	0～24 時間*	0～36 時間*	0～48 時間*	0～72 時間*	0～96 時間*	0～120 時間*	0～144 時間*	0～168 時間
雄	尿	0.80	2.59	5.67	7.28	7.92	8.27	8.39	8.47	8.52	8.54
	糞	-	5.87	51.67	76.51	86.28	88.61	89.03	89.17	89.25	89.37
	ケージ洗浄液**	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.38
	合計	0.80	8.46	57.34	83.79	94.20	96.88	97.42	97.64	97.77	98.29
雌	尿	0.87	3.15	7.16	9.17	10.34	10.97	11.22	11.35	11.47	11.54
	糞	-	4.15	49.27	72.39	82.01	83.96	84.19	84.31	84.38	84.53
	ケージ洗浄液**	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.15
	合計	0.87	7.30	56.43	81.57	92.35	94.93	95.41	95.66	95.85	97.21

- : 試料採取せず。

\* : 申請者が各個体の排泄率から算出した累積排泄率（雌雄各5匹の平均値）。

\*\* : 投与168時間後以外のケージ洗浄液は尿と共に採取した。

組織内分布：結果を表2に示した。

アゾキシストロビンの消失が速く、投与7日後の組織内に残留していた総放射能は投与した放射能の0.4%未満であった。放射能濃度が最も高かった組織は雌雄ともに腎（雄で1.373  $\mu\text{g/g}$ 、雌で1.118  $\mu\text{g/g}$ ）および肝（雄で0.812  $\mu\text{g/g}$ 、雌で0.714  $\mu\text{g/g}$ ）であった。

表2. 放射能の組織内分布（投与7日後の組織内残留放射能の分布）

試料	雄		雌	
	投与量に対する割合(%) <sup>1)</sup>	濃度( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>1)</sup>	投与量に対する割合(%) <sup>1)</sup>	濃度( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>1)</sup>
脳	<0.01	<0.103	<0.01	<0.106
精巣	<0.01	<0.116	—	—
卵巣	—	—	<0.01	0.291
心	<0.01	0.166	<0.01	<0.159
大腸	<0.01	0.173	<0.01	0.169
小腸	<0.01	0.169	0.01	0.259
腎	0.02	1.373	0.01	1.118
肝	0.05	0.812	0.04	0.714
肺	<0.01	0.170	<0.01	0.169
脾	<0.01	0.235	<0.01	0.256
腹部脂肪	— <sup>2)</sup>	0.317	— <sup>2)</sup>	0.175
血液	— <sup>2)</sup>	0.389	— <sup>2)</sup>	0.379
骨（大腿骨）	— <sup>2)</sup>	0.158	— <sup>2)</sup>	0.189
筋肉	— <sup>2)</sup>	0.160	— <sup>2)</sup>	<0.131
血漿	— <sup>2)</sup>	<0.131	— <sup>2)</sup>	0.146
カーカス <sup>3)</sup>	<0.26	0.210	<0.27	0.256
合計	0.33	—	0.32	—

<sup>1)</sup> 雌雄とも5匹の平均値。濃度はアゾキシストロビン当量。

<sup>2)</sup> 一部のみを分析した臓器については、投与量に対する割合は報告されていない。

<sup>3)</sup> 組織の一部および腸の内容物を含む。

以上より、ラットに投与されたアゾキシストロビンは急速に排泄され、投与48時間以内に投与量の90%以上が排泄された。雌雄いずれにおいても糞が主な排泄経路であった。投与7日後の組織内に残留している放射能は僅かであった。アゾキシストロビンが比較的多く分布していたのは腎（雄で1.373  $\mu\text{g/g}$ 、雌で1.118  $\mu\text{g/g}$ ）および肝（雄で0.812  $\mu\text{g/g}$ 、雌で0.714  $\mu\text{g/g}$ ）であった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(3) 非標識物14日間経口投与後、標識アゾキシストロビン単回投与ラットにおける排泄および組織内分布

(資料No. M-3)

試験機関： Central Toxicology Laboratory  
Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年： 1993年 (CTL/P/4039)

検体：

標識化合物； 標識したメチル=(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  
[ 標識アゾキシストロビン ]

放射化学的純度； %

比放射能； GBq/mmol

供試動物： Alpk:APISD系ラット (6~10週齢、体重 190~228g) 雌雄各5匹

試験方法：

投与； 非標識アゾキシストロビンのポリエチレングリコール溶液をアゾキシストロビンとして1mg/kgの用量で14日間毎日強制経口投与した。最終投与の24時間後に  
標識アゾキシストロビンのポリエチレングリコール溶液をアゾキシストロビンとして1mg/kgの用量で単回経口投与した。

試料の採取；尿および糞を検体溶液投与後6 (尿のみ)、12、24、36および48時間、以降7日目まで24時間ごとに採取した。7日後に動物を屠殺し、血液、脳、生殖器 (精巣もしくは卵巣)、心、大腸、小腸、腎、肝、肺、脾、腹部脂肪、骨 (大腿骨)、筋肉およびカーカスを採取した。

尿および糞の採取時に水でケージを洗浄し、洗浄液は尿とともに採取した。また、試験終了時にはエタノール/水 (1:1 v/v) で洗浄し、洗浄液は別途分析した。

放射能の測定；各試料中の放射能を液体シンチレーションカウンターで計数した。

試験結果：

排泄； 結果を表1に示した。  
 投与7日後までに雄で投与放射能の89.1%、雌で同86.5%が糞から排泄され、雌雄とも糞が主な排泄経路であった。尿からの排泄は、投与7日後で雄および雌でそれぞれ12.5%および17.0%であった。排泄は速やかであり、雌雄いずれにおいても投与48時間後までに投与した放射能の大部分（95%以上）が排泄された。

表1. 尿および糞中の放射能の累積排泄率（%；投与量に対する割合）

時間 試料		投与後の各時点における累積排泄率（%）									
		0～6 時間*	0～12 時間*	0～24 時間*	0～36 時間*	0～48 時間*	0～72 時間*	0～96 時間*	0～120 時間*	0～144 時間*	0～168 時間
雄	尿	3.38	6.41	9.48	10.70	11.39	11.83	12.07	12.24	12.38	12.5
	糞	-	9.09	64.52	78.34	84.75	86.44	86.89	87.24	87.74	89.1
	ケージ洗浄液**	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5
	合計	3.38	15.50	74.00	89.04	96.14	98.27	98.97	99.48	100.12	102.1
雌	尿	6.10	9.58	14.21	15.42	16.08	16.44	16.66	16.85	16.96	17.0
	糞	-	4.31	72.15	80.08	84.60	85.28	85.45	85.59	85.96	86.5
	ケージ洗浄液**	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1
	合計	6.10	13.89	86.37	95.50	100.67	101.73	102.11	102.44	102.92	103.7

- : 試料採取せず。

\* : 申請者が各個体の排泄率から算出した累積排泄率（雌雄各5匹の平均値）。

\*\* : 投与168時間後以外のケージ洗浄液は尿と共に採取した。

組織内分布； 結果を表2に示した。

アゾキシストロピンの消失が速く、投与7日後の組織内に残留していた総放射能は投与した放射能の0.7%未満であった。放射能濃度が最も高かった組織は雌雄ともに腎（雄で0.04  $\mu\text{g/g}$ 、雌で0.03  $\mu\text{g/g}$ ）および肝（雄で0.02  $\mu\text{g/g}$ 、雌で0.01  $\mu\text{g/g}$ ）であった。

表2. 放射能の組織内分布（投与7日後の組織内残留放射能の分布）

試料	雄		雌	
	投与量に対する割合(%) <sup>1)</sup>	濃度( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>1)</sup>	投与量に対する割合(%) <sup>1)</sup>	濃度( $\mu\text{g/g}$ ) <sup>1)</sup>
脳	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
精巣	<0.01	<0.01	—	—
卵巣	—	—	<0.01	<0.01
心	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
大腸	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
小腸	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
腎	0.04	0.04	0.02	0.03
肝	0.08	0.02	0.04	0.01
肺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脾	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
腹部脂肪	— <sup>2)</sup>	<0.01	— <sup>2)</sup>	<0.01
血液	— <sup>2)</sup>	0.01	— <sup>2)</sup>	0.01
骨（大腿骨）	— <sup>2)</sup>	<0.01	— <sup>2)</sup>	<0.01
筋肉	— <sup>2)</sup>	<0.01	— <sup>2)</sup>	<0.01
血漿	— <sup>2)</sup>	<0.01	— <sup>2)</sup>	<0.01
カーカス <sup>3)</sup>	0.50	<0.01	0.31	<0.01
合計	0.62	—	0.39	—

<sup>1)</sup>：雌雄とも5匹の平均値。濃度はアゾキシストロピン当量。

<sup>2)</sup>：一部のみを分析した臓器については、投与量に対する割合は報告されていない。

<sup>3)</sup>：組織の一部および腸の内容物を含む。

以上より、ラットに投与されたアゾキシストロピンは急速に排泄され、投与48時間以内に投与量の約95%以上が排泄された。雌雄いずれにおいても糞が主な排泄経路であった。投与7日後の組織内に残留している放射能は僅かであった。アゾキシストロピンが比較的多く分布していたのは腎（雄で0.04  $\mu\text{g/g}$ 、雌で0.03  $\mu\text{g/g}$ ）および肝（雄で0.02  $\mu\text{g/g}$ 、雌で0.01  $\mu\text{g/g}$ ）であった。

放射能非標識アゾキシストロピンを14日間連続経口投与しても、その後で投与した放射性標識アゾキシストロピンの排泄および組織内分布に影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(4)組織内分布および排泄 : アゾキシストロビン(1mg/kg)のラットにおける排泄および  
全身オートラジオグラフィ観察

(資料No. M-4)

試験機関 : Central Toxicology Laboratory  
Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年 : 1993年 (CTL/P/3785)

検体 :

標識化合物 ;

標識し

たメチル=(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

放射化学的純度 ;

比放射能 ;

供試動物 : Alpk:APfSD系ラット (6~11週齢、体重 200~245g) 雌雄各6匹

試験方法 :

投与 ; 非標識アゾキシストロビンと各標識アゾキシストロビンをそれぞれポリエチレング  
リコールに混合し、投与液を作成した。

をそれぞれ標識したアゾキシストロビンの投与液の比放射能は、  
それぞれ であつた。各投与液をアゾ  
キシストロビンとして1mg/kgとなる用量で雌雄各2匹に単回経口投与した。

試験群；雌雄各6匹の動物を表1に示すように割り付けた。

表1. 動物、放射性標識部位および採取試料

動物番号	性別	放射性標識部位	屠殺時間	採取試料
1	雄		24	尿、糞、屠体
2	雌		24	尿、糞、屠体
3	雄		48	尿、糞、屠体
4	雌		48	尿、糞、屠体
5	雄		24	尿、糞、屠体
6	雌		24	尿、糞、屠体
7	雄		48	尿、糞、呼気、屠体
8	雌		48	尿、糞、呼気、屠体
9	雄		24	尿、糞、屠体
10	雌		24	尿、糞、屠体
11	雄		48	尿、糞、呼気、屠体
12	雌		48	尿、糞、呼気、屠体

試料の採取；尿および糞を検体投与後12時間毎に（尿は6時間後にも）採取した。呼気中の揮発性放射能を活性炭で、二酸化炭素は2M水酸化ナトリウム溶液で捕集し、投与後12、24、36および48時間後に採取した。  
尿および糞の採取時に水でケージを洗浄し、洗浄液は尿とともに採取した。また、試験終了時にはエタノール/水（1：1 v/v）で洗浄し、洗浄液は別途分析した。

全身オートラジオグラフィー；動物番号1、2、5、6、9および10を投与24時間後、動物番号3、4、7、8、11および12を投与48時間後に過剰量のハロタンにより屠殺した。屠殺後に凍結し、厚さ30 $\mu$ mの切片に切り出して接着テープ上で凍結乾燥させた。得られた切片のオートラジオグラフを作成した。

放射能の測定；各試料中の放射能を液体シンチレーションカウンターで計数した。

#### 試験結果：

排泄； 種類の放射能標識アゾキシストロビンの中で、尿および糞への排泄パターンに明らかな差はみられなかった。雌雄とも糞が主な代謝経路であった。  
標識アゾキシストロビンを投与した動物の呼気中に極少量の放射能が、二酸化炭素あるいは他の揮発性物質として存在していた。結果を表2、3に示した。

全身オートラジオグラフィー； 種類の放射能標識アゾキシストロビンの組織内分布に顕著な差はみられなかった。雌雄ともに最も放射能濃度が高かったのは、腸の内容物であった。また、腎および肝に放射能がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 2. 投与24時間後に屠殺した動物における尿および糞中の放射能の累積排泄率(投与量%)

性別	標識位置	試料	投与後の各時点における累積排泄率(%)		
			0～6時間*	0～12時間*	0～24時間
雄		尿	2.56	4.88	6.87
		糞	—	32.70	65.94
		ケージ洗浄液**	—	—	2.39
		合計	2.56	37.58	75.20
		尿	0.12	4.60	7.84
		糞	—	15.98	61.05
		ケージ洗浄液**	—	—	4.11
		合計	0.12	20.58	72.99
		尿	2.22	3.31	4.61
		糞	—	20.20	62.88
		ケージ洗浄液**	—	—	5.06
		合計	2.22	23.51	72.56
雌		尿	2.56	4.16	8.71
		糞	—	16.51	51.10
		ケージ洗浄液**	—	—	7.30
		合計	2.56	20.67	67.11
		尿	4.94	9.07	13.28
		糞	—	16.55	48.36
		ケージ洗浄液**	—	—	5.12
		合計	4.94	25.62	66.77
		尿	3.36	6.23	9.81
		糞	—	17.15	19.14
		ケージ洗浄液**	—	—	3.20
		合計	3.36	23.38	32.16

— : 測定せず

\* : 申請者が各個体の排泄率から算出した累積排泄率。

\*\* : 投与24時間後以外のケージ洗浄液は尿と共に採取した。

表3. 投与48時間後に屠殺した動物における尿および糞中の放射能の累積排泄率  
(投与量に対する割合%)

性別	標識位置	試料	投与後の各時点における累積排泄率(%)				
			0~6 時間*	0~12 時間*	0~24 時間*	0~36 時間*	0~48 時間
雄		尿	0.96	2.68	4.34	4.93	5.20
		糞	—	27.08	73.63	79.78	82.06
		ケージ洗浄液**	—	—	—	—	2.02
		合計	0.96	29.76	77.97	84.71	89.28
		尿	4.72	9.56	12.80	14.20	15.20
		糞	—	2.52	44.49	54.31	58.27
		ケージ洗浄液**	—	—	—	—	6.92
		呼気中揮発性物質	—	<0.01	<0.01	<0.01	0.01
		二酸化炭素	—	<0.04	<0.06	<0.08	<0.10
		合計	4.72	12.08	57.29	68.51	80.49
		尿	3.05	6.13	8.41	9.68	10.88
		糞	—	39.20	69.95	76.42	79.68
		ケージ洗浄液**	—	—	—	—	3.99
		呼気中揮発性物質	—	<0.01	<0.02	<0.03	0.01
		二酸化炭素	—	<0.13	<0.17	<0.20	<0.21
	合計	3.05	45.33	78.36	86.10	94.77	
雌		尿	2.28	6.15	11.80	15.03	16.52
		糞	—	7.41	42.93	56.20	65.64
		ケージ洗浄液**	—	—	—	—	4.30
		合計	2.28	13.56	54.73	71.23	86.46
		尿	4.55	8.94	15.32	17.83	20.09
		糞	—	1.65	29.05	50.27	74.01
		ケージ洗浄液**	—	—	—	—	2.57
		呼気中揮発性物質	—	<0.01	<0.02	<0.03	0.01
		二酸化炭素	—	<0.03	<0.06	<0.09	<0.10
		合計	4.55	10.59	44.37	68.10	96.77
		尿	4.69	8.21	12.80	13.74	15.02
		糞	—	8.24	52.49	60.61	79.66
		ケージ洗浄液**	—	—	—	—	3.14
		呼気中揮発性物質	—	<0.01	<0.02	<0.03	0.01
		二酸化炭素	—	<0.13	<0.20	<0.25	<0.28
	合計	4.69	16.45	65.29	74.35	98.11	

— : 測定せず

\* : 申請者が各個体の排泄率から算出した累積排泄率。

\*\* : 投与48時間後以外のケージ洗浄液は尿と共に採取した。

種類の放射能標識アゾキシストロピン間で排泄パターンおよび組織内分布に顕著な差は認められなかった。雌雄とも糞が主な代謝経路であった。雌雄ともに最も放射能濃度が高かったのは、腸の内容物であった。また、腎および肝に放射能がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(5) アゾキシストロピンのラットにおける血中濃度および組織内分布

(資料No. M-5)

試験機関： Central Toxicology Laboratory  
Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年： 1995年 (CTL/P/4333)

検体：

標識化合物； 標識したメチル=(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  
[ 標識アゾキシストロピン]

放射化学的純度； %

比放射能； GBq/mmol

供試動物： Alpk:APfSD系ラット (6~9週齢、体重 186~230g)  
血中濃度試験；雌雄各3匹のグループを各用量で2グループ設定し、交互に採血した。  
組織内分布試験；1回の試料採取につき各用量雌雄各3匹

試験方法：

投与； 血中濃度試験と組織内分布試験ともに 標識アゾキシストロピンのポリ  
エチレングリコール溶液をアゾキシストロピンとして1mg/kgおよび100mg/kgの用量  
で単回経口投与した。

試料の採取；血中濃度試験では、1mg/kgおよび100mg/kg投与群についてそれぞれ投与0.25、0.5、  
1、2、3、4、8、12、24および36時間後に尾静脈から、また投与48あるいは72時間後  
の屠殺時に心臓から採血した。

組織内分布試験では、血中濃度試験の結果より、1mg/kgおよび100mg/kg投与群それ  
ぞれについておよそ4および12時間後に血中濃度が最高値に達し、22および32時間後  
に血中濃度の半減期に達すると想定されたため、1mg/kg群については4、22、52、96  
および192時間後、100mg/kg群では12、32、52、96および192時間後にそれぞれ雌雄3  
匹を屠殺し、脳、卵巣、精巣、心、腎、肝、肺、脾、小腸、大腸 (生理食塩水で洗  
浄し内容物を除去)、血液、腹腔内脂肪、大腿骨および大腿部筋肉を採取した。

放射能の測定；各試料中の放射能を液体シンチレーションカウンターで計数した。



結果：

血中濃度；結果を表1および表2に示した。

1mg/kg投与群においては、血中最高濃度は雌雄ともに投与約4時間後（雄で4～8時間、雌で1～4時間）に得られた。血中における放射能の半減期は雌雄ともに約19時間（雄で14～20時間、雌で14～21時間）であった。100mg/kg投与群における吸収速度は1mg/kg投与群と比較してやや遅く、血中濃度のピークは雌雄ともに投与約12時間後（雄で3～12時間、雌で2～12時間後）に得られた。血中における放射能の半減期は雄で約21時間（16～33時間）、雌で約20時間（17～25時間）であった。いずれの群でも血中濃度に明確な雌雄差は認められなかった。

表1. 標識アゾキシストロピン単回投与後の血中濃度（平均値； $\mu\text{g}$ 当量/g）

投与後 時間	1mg/kg		100mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
0.25	0.044	0.032	1.699	1.165
0.5	0.124	0.046	2.228	4.100
1	*0.106	0.104	4.451	**2.222
2	0.147	0.090	4.784	3.769
3	*0.112	0.104	6.973	3.355
4	0.191	0.135	6.244	4.743
8	*0.170	0.097	8.455	5.853
12	0.137	0.079	11.062	6.067
24	*0.077	0.034	4.905	3.291
36	0.038	0.030	3.020	2.272
48	*0.031	0.017	2.451	1.305
72	0.013	0.012	1.183	0.802

\*：投与0.25時間以降に動物1例が死亡したため、2例の平均値。

\*\*：1例で異常値が認められたため、2例の平均値。

表2. 血中動態パラメーター

投与量 (mg/kg)	性	血中最高濃度 (Cmax； $\mu\text{g}$ 当量/g)	最大血中濃度が 得られた時間 (Tmax；時間)	総放射量 (0～72時間) ( $\mu\text{g}$ 当量/g)	消失半減期 (時間)
1	雄	0.152～0.218	4～8	4.2～5.3	14～20
	雌	0.101～0.178	1～4	2.3～3.4	14～21
100	雄	6.161～12.379	3～12	216～365	16～33
	雌	5.104～7.755	2～12	141～262	17～25

薬物動態解析プログラムZeneca Pharmaceutical(ver1.3)を使用

組織内分布：1mg/kg投与群の結果を表3、100mg/kg投与群の結果を表4に示した。

1mg/kgおよび100mg/kg投与群の雌雄ともに全ての組織における放射能濃度は初回の試料採取時（1mg/kg投与群は投与4時間後、100mg/kg投与群は投与12時間後）に最高値となった。いずれの投与群においても放射能は小腸、大腸、肝および腎に多く分布していた。他の組織における放射能濃度は、全ての測定時点でその時点での血液および血漿中の濃度と同等かあるいはそれよりも低かった。小腸および大腸の放射

能濃度は投与96時間後、肝および腎の放射能濃度は投与192時間後までに低下した。放射能が多く分布していた組織について、100mg/kg投与群における放射能濃度は1mg/kg投与群のものと比較しておよそ100倍であった。組織内分布あるいは各組織からの消失プロフィールに雌雄差は認められなかった。

表3. 1mg/kg投与群の組織中の放射能濃度

試料	各投与後時間における各組織内放射能濃度 (上段：組織1g中のアノキシストロピンの $\mu\text{g}$ 当量*) (下段：各試料中放射能の投与量に対する割合；%)									
	雄					雌				
	4 時間後	22 時間後	52 時間後	96 時間後	192 時間後	4 時間後	22 時間後	52 時間後	96 時間後	192 時間後
脳	0.014 (0.013)	0.004 (0.003)	0.004 (0.003)	<0.003 (<0.003)	0.004 (0.004)	0.012 (0.011)	0.005 (0.005)	0.004 (0.004)	0.004 (0.004)	0.005 (0.004)
心	0.101 (0.039)	0.027 (0.010)	0.011 (0.004)	0.007 (0.003)	0.006 (0.002)	0.064 (0.023)	0.016 (0.006)	0.009 (0.003)	0.007 (0.002)	0.005 (0.002)
腎	0.436 (0.440)	0.212 (0.206)	0.115 (0.118)	0.072 (0.078)	0.032 (0.037)	0.271 (0.251)	0.149 (0.136)	0.089 (0.078)	0.051 (0.048)	0.027 (0.029)
肝	0.782 (3.656)	0.149 (0.830)	0.052 (0.297)	0.025 (0.150)	0.008 (0.055)	0.416 (1.929)	0.088 (0.441)	0.039 (0.195)	0.018 (0.091)	0.007 (0.036)
肺	0.125 (0.076)	0.053 (0.033)	0.016 (0.010)	0.010 (0.006)	0.008 (0.004)	0.060 (0.033)	0.022 (0.012)	0.014 (0.008)	0.009 (0.005)	0.007 (0.003)
脾	0.026 (0.011)	0.014 (0.005)	0.006 (0.002)	0.004 (0.002)	0.005 (0.002)	0.020 (0.007)	<0.009 (<0.003)	0.008 (0.002)	0.004 (0.001)	0.007 (0.002)
精巣	0.041 (0.044)	0.017 (0.019)	0.003 (0.004)	0.003 (0.004)	<0.001 (<0.001)	—	—	—	—	—
卵巢	—	—	—	—	—	0.051 (0.002)	0.021 (0.001)	0.010 (<0.001)	0.005 (<0.001)	<0.003 (<0.001)
小腸 <sup>1)</sup>	1.915 (7.557)	0.179 (0.830)	0.021 (0.098)	0.006 (0.025)	<0.001 (<0.005)	1.845 (7.276)	0.130 (0.543)	0.012 (0.050)	0.005 (0.018)	<0.001 (<0.005)
大腸 <sup>2)</sup>	0.901 (1.409)	0.643 (1.015)	0.056 (0.113)	0.007 (0.013)	<0.001 (<0.003)	1.060 (1.960)	0.641 (1.055)	0.029 (0.045)	0.006 (0.010)	<0.001 (<0.002)
大腿骨	0.030	0.016	0.010	0.006	0.006	0.021	0.009	0.008	0.006	0.003
腹部脂肪	0.038	0.011	0.007	0.006	0.005	0.041	0.007	0.005	0.005	0.003
筋肉 <sup>3)</sup>	0.043	0.019	0.006	0.002	<0.001	0.031	0.013	0.003	0.002	<0.001
血液	0.150	0.063	0.018	0.009	0.005	0.073	0.028	0.015	0.007	0.010
血漿	0.237	0.089	0.018	0.005	<0.001	0.107	0.035	0.012	0.004	<0.001

\* 3匹の平均値

<sup>1)</sup> 小腸：胃および内容物を除く

<sup>2)</sup> 大腸：内容物を除く

<sup>3)</sup> 大腿筋

表4. 100mg/kg投与群の組織中の放射能濃度

試料	各投与後時間における各組織内放射能濃度 (上段：組織1g中のアゾキシストロビンの $\mu\text{g}$ 当量*) (下段：各試料中放射能の投与量に対する割合；%)									
	雄					雌				
	12 時間後	32 時間後	52 時間後	96 時間後	192 時間後	12 時間後	32 時間後	52 時間後	96 時間後	192 時間後
脳	0.804 (0.007)	0.379 (0.003)	0.260 (0.002)	<0.149 (<0.001)	<0.147 (<0.001)	1.208 (0.010)	0.197 (0.002)	0.159 (0.001)	<0.145 (<0.001)	<0.122 (<0.001)
心	5.348 (0.019)	2.122 (0.007)	1.153 (0.004)	0.485 (0.002)	0.270 (0.001)	5.708 (0.020)	0.957 (0.004)	0.727 (0.003)	0.361 (0.001)	0.235 (0.001)
腎	18.580 (0.168)	13.293 (0.116)	8.189 (0.076)	3.833 (0.040)	1.731 (0.020)	13.784 (0.128)	6.527 (0.059)	5.627 (0.051)	3.087 (0.030)	1.436 (0.014)
肝	30.227 (1.351)	11.426 (0.598)	5.550 (0.315)	2.421 (0.144)	0.836 (0.055)	25.373 (1.036)	5.989 (0.302)	3.658 (0.188)	1.529 (0.082)	0.631 (0.036)
肺	8.307 (0.046)	3.180 (0.017)	2.179 (0.013)	0.944 (0.006)	0.690 (0.005)	4.275 (0.023)	1.433 (0.008)	1.272 (0.007)	0.857 (0.005)	0.631 (0.004)
脾	2.281 (0.008)	1.520 (0.006)	1.025 (0.004)	0.383 (0.002)	0.211 (0.001)	1.868 (0.005)	0.634 (0.002)	1.956 (0.005)	0.438 (0.001)	0.229 (0.001)
精巣	2.570 (0.026)	1.082 (0.011)	0.622 (0.007)	0.222 (0.003)	<0.120 (<0.001)	—	—	—	—	—
卵巣	—	—	—	—	—	4.243 (0.002)	1.376 (0.001)	1.313 (0.001)	0.828 (<0.001)	<0.326 (<0.001)
小腸 <sup>1)</sup>	57.280 (2.585)	15.886 (0.730)	5.140 (0.215)	1.660 (0.077)	1.169 (0.057)	60.409 (2.790)	8.654 (0.398)	3.756 (0.161)	1.689 (0.080)	1.162 (0.044)
大腸 <sup>2)</sup>	138.063 (2.436)	47.220 (0.766)	9.928 (0.157)	1.793 (0.038)	1.182 (0.021)	127.854 (1.926)	36.891 (0.564)	6.114 (0.114)	1.836 (0.026)	1.199 (0.020)
大腿骨	1.990	1.065	0.592	0.286	0.215	1.618	0.747	0.329	0.308	<0.169
腹部脂肪	2.515	1.288	0.883	0.721	0.598	4.550	0.563	0.568	0.309	0.278
筋肉 <sup>3)</sup>	2.723	1.596	1.272	1.018	0.899	2.573	1.148	1.087	0.994	0.918
血液	9.193	4.230	2.543	1.031	0.521	4.962	2.215	1.500	0.744	0.485
血漿	13.328	5.144	2.672	0.587	<0.121	7.093	1.903	1.291	0.383	<0.122

\* 3匹の平均値

1) 小腸：胃および内容物を除く

2) 大腸：内容物を除く

3) 大腿筋

ラットに1mg/kgおよび100mg/kgの用量で投与されたアゾキシストロピンは速やかに吸収され、それぞれ投与4時間および12時間後に血中濃度が最高値に達した。1mg/kg投与群と比較して、100mg/kg投与群における吸収速度はやや遅かった。血中濃度と同様に、各組織への移行も速やかであり、1mg/kgおよび100mg/kg投与群で全ての組織における放射能濃度は初回の試料採取時（1mg/kg投与群は投与4時間後、100mg/kg投与群は投与12時間後）に最高値となった。アゾキシストロピンは小腸、大腸、肝および腎に多く分布していた。各組織からの消失も速やかで、小腸および大腸の放射能濃度は投与96時間後、肝および腎の放射能濃度は投与192時間後までに低下した。血中濃度および組織内分布について雌雄差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(6) アゾキシストロビンのラットにおける生体内運命

(資料No. M-6)

試験機関： Central Toxicology Laboratory  
Zeneca (英国) [GLP対応]  
報告書作成年： 1994年 (CTL/P/4176)

検体：

標識化合物：

標識し

たメチル=(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

放射化学的純度：

比放射能 (CTL/P/3785より引用)：

供試動物： Alpk:APfSD系ラット(5~8週齢、体重 210~364g)、各標識化合物につき雌雄各2匹

試験方法：

投与； 非標識アゾキシストロビンと各標識アゾキシストロビンをそれぞれポリエチレング  
リコールに混合し、投与液を作成した。各投与液をアゾキシストロビンとして  
100mg/kgとなる用量で雌雄各2匹に単回経口投与した。

試料の採取；各動物に胆管カニューレを挿入して胆汁を採取するとともに尿および糞を採取し  
た。尿および胆汁は、投与6、12、24、36および48時間後に採取した。糞は、  
標識アゾキシストロビンあるいは 標識アゾキシ  
ストロビンを投与した動物では、投与12、24、36および48時間後に、また  
標識アゾキシストロビンを投与した動物では、投与24および48時間後に採取した。  
尿および糞はドライアイス上で、胆汁は室温下で採取した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

代謝物の分離・同定には別の試験（資料No. M-1、M-2、M-3）で採取した尿および糞も使用した。それらの試験の供試動物、投与方法、試料の採取は、それぞれの抄録に記載した。

放射能の測定；各試料の放射能を、液体シンチレーションカウンター（LSC）で計数した。

代謝物の同定；胆管カニューレ挿入ラットから得られた尿、糞および胆汁試料中の代謝物は以下の手法で分析した。他の試験で得られた代謝物は、TLCで分析した。代謝物の構造決定は、HPLC-MS、HPLC-MS/MS、<sup>1</sup>H-NMRなどを用いて行った。

#### 試験結果：

放射能の排泄；種類の放射性標識アゾキシストロピンを投与した胆管カニューレ挿入ラットの尿、糞および胆汁中の放射能の排泄結果を表1に示した。3種類の放射性標識アゾキシストロピンの排泄速度および排泄経路に有意な差はなく、従ってアゾキシストロピンのことが示された。胆汁が主要な排泄経路であり、投与量の56.6～74.2%が投与48時間後までに胆汁に排泄された。

胆汁中代謝物のプロフィールの比較；胆管カニューレ挿入ラットの胆汁中の放射能をTLCオートラジオグラフで分析したところ、種類の放射性標識アゾキシストロピンの代謝物のプロフィールに有意な差はみられなかった。

代謝物の同定；標識アゾキシストロピンを投与した胆管カニューレ挿入ラットの尿、糞および胆汁中の代謝物を表2に示した。別の試験（資料No. M-1、M-2、M-3）でアゾキシストロピンを投与したラットから得られた尿および糞中の代謝物を表3および4に示した

アゾキシストロピンはよく代謝され、少なくともの代謝物が同定された。代謝には性差がみられ、雌は雄よりも多量の代謝物を生成した。生体内変換に用量依存性はみられなかったが、アゾキシストロピンの吸収に用量依存性がみられ、1mg/kgの用量ではほぼ全量が吸収\*され、100mg/kgでは約70%が吸収\*された。2つの主要な代謝経路がみられた。

以上の代謝経路を図1に示した。

同定された代謝物の総放射能は、雄では投与した放射能の80.4%、雌では82%に相当した。

\* 吸収率の算出根拠：表2に示されているように、アゾキシストロピンは胆汁中から検出されていない。従って、糞中から検出されたアゾキシストロピンは、未変化・未吸収のアゾキシストロピンと考えられる。吸収率は、表3および4に示されている糞中のアゾキシストロピンの検出率（投与量%）を100から引いた値の概数として表わした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

種類の放射性標識アゾキシストロビン間で尿、糞および胆汁への排泄プロフィールに有意な差はみられなかった。胆汁が主要な排泄経路であった。アゾキシストロビンはよく代謝され、少なくとも の代謝物が同定された。代謝には性差がみられ、雌は雄よりも多量の代謝物を生成した。アゾキシストロビンの代謝に用量依存性はみられなかったが、吸収には用量依存性がみられた。主要な代謝経路は、

であった。

表1. 胆管カニューレ挿入ラットにおける尿、糞および胆汁中の放射能累積排泄率  
(投与量に対する割合%)

標識位置	性別	試料	0~6時間	0~12時間	0~24時間	0~36時間	0~48時間
	雄	尿	0.36	0.61	1.425	1.655	1.96
		糞	—	0.055	4.97	7.875	29.125
		胆汁	19.615	29.000	50.805	55.56	56.6
		合計	20.0	29.7	52.2	57.2	87.7
	雌	尿	1.03	1.885	3.415	3.715	4.155
		糞	—	0.08	2.925	3.99	28.14
		胆汁	16.185	26.15	49.54	57.8	62.5
		合計	17.2	28.1	55.9	65.5	94.8
	雄	尿	0.625	0.935	1.53	1.68	1.98
		糞	—	—	14.7	—	18.07
		胆汁	30.91	47.64	65.48	69.58	71.58
		合計	31.5	48.6	81.7	71.3	91.6
	雌	尿	1.57	2.07	4.235	5.01	7.11
		糞	—	—	2.78	—	18.89
		胆汁	21.985	30.525	54.875	66.225	74.2
		合計	23.6	32.6	61.9	71.2	100.2
	雄	尿	1.170	1.535	3.445	4.04	4.365
		糞	—	0.04	7.775	14.695	18.095
		胆汁	27.605	38.775	56.795	60.355	64.415
		合計	28.8	40.4	68.0	79.1	86.9
	雌	尿	0.745	2	3.43	3.715	3.99
		糞	—	0.2	6.72	8.69	29.61
		胆汁	25.44	36.52	59.18	62.085	63.635
		合計	26.2	38.7	69.3	74.5	97.2

数値は2匹の平均値

— : 測定せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 2. 標識アゾキシストロピンを投与した胆管カニューレ挿入ラットの尿、糞および胆汁中の代謝物（投与量に対する割合；%）

代謝物	雄				雌			
	尿	糞	胆汁	合計	尿	糞	胆汁	合計
アゾキシストロピン	—	15.1	—	15.1	—	13.6	—	13.6
未同定1	—	—	4.4	4.4	—	—	2.1	2.1
未同定2	1.0	—	2.5	3.5	1.8	—	1.3	3.1
未同定3	0.2	—	1.1	1.3	0.4	—	1.1	1.5
未同定4	—	—	—	—	0.1	—	—	0.1
未同定5	0.1	—	—	0.1	0.3	—	1.3	1.6
未同定6	0.1	0.1	—	0.2	—	0.1	4.4	4.5
合計	2.0	15.4	72.2	89.6	6.9	14.2	73.8	95.0

—：代謝物存在せず

\* HPLC上でピーク分離が不完全

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 3. 別の試験 (資料No.M-1、M-2、M-3) での尿および糞中代謝物 (雄)  
(投与量に対する割合 ; %)

代 謝 物	標識 アゾキシストロビン 1mg/kg単回投与 (資料No. M-1)			標識 アゾキシストロビン 100mg/kg単回投与 (資料No. M-2)			非標識アゾキシストロビン14日間反復投与後、 標識アゾキシ ストロビン1mg/kg単回投 与(資料No. M-3)		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
アゾキシストロビン	—	—	—	—	32.6	32.6	—	2.1	2.1
未同定1	—	—	—	2.4	—	2.4	—	0.5	0.5
未同定2	4.3	0.4	4.7	0.8	—	0.8	4.9	0.3	5.2
未同定3	1.8	3.4	5.2	1.4	1.5	2.9	2.2	2.6	4.8
未同定4	0.5	—	0.5	0.3	—	0.3	—	—	—
未同定5	—	0.2	0.2	0.4	—	0.4	0.5	0.4	0.9
未同定6	0.7	—	0.7	0.5	1.9	2.4	0.6	—	0.6
未同定7	—	—	—	—	—	—	—	0.4	0.4
合計	9.6	16.8	26.4	8.0	42.1	50.1	11.0	18.4	29.4

— : 代謝物存在せず

\* HPLC上でピークの分離が不完全



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表4. 別の試験（資料No.M-1、M-2、M-3）での尿および糞中代謝物（雌）  
（投与量に対する割合；%）

代謝物	標識 アゾキシストロビン 1mg/kg単回投与 (資料No. M-1)			標識 アゾキシストロビン 100mg/kg単回投与 (資料No. M-2)			非標識アゾキシストロビン 14日間反復投与後、 標識 アゾキシストロビン 1mg/kg単回投与 (資料No. M-3)		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
アゾキシストロビン	—	0.9	0.9	—	32.1	32.1	—	0.7	0.7
未同定1	—	0.4	0.4	1.6	—	1.6	—	0.4	0.4
未同定2	3.6	0.3	4.3	0.5	—	0.5	3.8	0.4	4.2
未同定3	1.9	2.3	4.2	0.8	1.9	2.7	1.3	3.2	4.5
未同定4	0.4	—	0.4	0.2	—	0.2	0.3	—	0.3
未同定5	0.4	—	0.4	0.4	—	0.4	1.2	—	1.2
未同定6	—	4.1	4.1	1.2	—	1.2	1.5	5.4	6.9
未同定7	0.2	0.3	0.5	—	—	—	—	—	—
合計	16.9	14.1	31.0	9.9	45.9	55.8	15.9	20.6	36.5

—：代謝物存在せず

\* HPLC上でピークの分離が不完全

1) 親化合物（アゾキシストロビン）を含む

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。



(7) アゾキシストロビンを投与したラットの排泄物および胆汁中の代謝物の同定\*

(資料No. M-7)

試験機関： Jealott's Hill Research Station  
(英国) [GLP対応]

報告書作成年： 1995年 (RJ1963B)

検体：

標識化合物： 標識したメチル-(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  
[ 標識アゾキシストロビン]

放射化学的純度： %

供試動物： Alpk:APfSD系ラット (10週齢、体重 235~310g)  
胆管カニューレを挿入したラット (個体No.1~4) 雌雄各2匹  
胆管カニューレを挿入していないラット (個体No.5~14) 雌雄各5匹

試験方法：

投与； 標識アゾキシストロビンのポリエチレングリコール溶液を胆管カ  
ニューレ挿入ラットおよび非挿入ラットに100mg/kgの用量で単回経口投与した。

試料の採取；胆管カニューレ挿入ラットから、尿および胆汁を投与6、10、24、36および48時  
間後に、糞を投与24および48時間後に採取した。胆管カニューレ非挿入ラットから、  
尿および糞を6 (尿のみ)、10、24、30、48時間および72時間後に採取した。尿およ  
び糞はドライアイス上で、胆汁は室温下で採取した。

放射能の測定；液体シンチレーションカウンターで計数した。

\* 本試験の目的は、ラットにおける生体内運命試験(M6)で検出されなかったが、その後で実施した植物代謝  
試験で検出された代謝物 がラットから検出されるかどうかを確認する  
ために実施された。

代謝物の同定；得られた尿、糞および胆汁試料中の代謝物の同定は、TLC、HPLC-MS、およびHPLC-MS/MSなどを用いて行った。

試験結果：

放射能の排泄；結果を表1および2に示した。全体として放射能の排泄は、先に行った試験（資料No. M-6）で見られた放射能の排泄と類似していた。

表1. 胆管カニューレ挿入ラットにおける尿および胆汁中の放射能の累積排泄率（投与量に対する割合；％）

性	個体 No	試料	投与後時間と累積排泄率（投与量％）				
			0～6	0～10	0～24	0～30	0～48
雄	1	尿	0.8	1.3	2.4	2.5	2.8
		胆汁	36.4	54.1	77.9	79.8	80.9
		合計	37.2	55.4	80.3	82.3	83.7
	2	尿	2.7	5.2	8.7	11.8	15.5
		胆汁	16.9	23.5	38.1	42.5	50.0
		合計	19.6	28.7	46.8	54.3	65.5
雌	3	尿	0.3	0.5	1.3	1.6	2.0
		胆汁	22.3	31.8	60.0	68.9	73.8
		合計	22.6	32.3	61.3	70.5	75.8
	4	尿	0.2	0.7	1.0	1.3	2.4
		胆汁	13.7	21.9	40.3	45.7	50.9
		合計	13.9	22.6	41.3	47.0	53.3

表2. 胆管カニューレ非挿入ラットにおける尿中の放射能の累積排泄率（投与量に対する割合；％）

性	個体 No	投与後時間と累積排泄率（投与量％）					
		0～6	0～10	0～24	0～30	0～48	0～72
雄	5	0.0	1.0	3.9	4.4	4.8	5.0
	6	0.8	1.8	4.4	4.9	5.4	5.5
	7	0.6	1.3	4.4	4.9	5.5	5.6
	8	0.6	1.5	5.1	5.8	6.5	6.7
	9	0.6	1.4	5.4	6.1	6.5	6.7
雌	10	0.9	1.9	4.9	5.6	6.4	6.6
	11	0.8	2.4	3.2	4.5	5.0	5.8
	12	0.8	3.1	7.1	7.8	8.5	8.7
	13	0.8	1.9	4.6	5.5	6.2	6.7
	14	0.6	1.6	4.8	5.7	6.8	7.1

代謝物の同定； がラットの胆汁、尿あるいは糞から検出された。  
 成績を表3に示し、これらの代謝物を加えたアゾキシストロビンのラットにおける代謝経路を図1に示す。

表3. ラットにおける の検出 (投与量%)

カニ ユール レ	性別	個 体 No	
挿 入	雄	1	
		2	
	雌	3	
		4	
非 挿 入	雄	5	
		9	
	雌	10	
		12	

\*: 酵素加水分解した尿および胆汁

nd: 検出されず

—: 検査せず

先に行ったラットにおける生体内運命試験(M6)で検出されなかったが、植物代謝試験で検出された代謝物のうち が本試験でラットから検出された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図1.アゾキシストロビンのラットにおける代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

## 2. 植物における代謝

### (1) アゾキシストロピンの稲における代謝試験

(資料No. M-8)

試験機関： Jealott's Hill Research Station  
Zeneca (英国) [GLP対応]  
報告書作成年： 1995年 (RJ1861B)

検体：

標識化合物：

標識したメ

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  
シアクリレート[

標識アゾキシストロピン]

供試植物： 稲 (品種；石狩)

13時間の明条件、温度を $26 \pm 10^{\circ}\text{C}$ に設定した温室内の模擬水田 (約227L、土壌表面積  
 $0.58 \sim 0.59\text{m}^2$ ) で栽培した。

試験方法：

散布： 標識アゾキシストロピンを茎葉散布用にフロアブル、水面散布用に粒剤として製剤化  
した。播種用トレーで育苗した苗 (3葉期) を温室内の模擬水田に移植した。茎葉散  
布試験では、移植69日後 (出穂直後) に $0.355 \sim 0.553 \text{ kg ai/ha}$ 相当量を1回散布し、水  
面散布試験では、移植後11~13日目に $0.841 \sim 0.971 \text{ kg ai/ha}$ 相当量で1回、さらにその  
36日後の出穂直前に $0.892 \sim 0.946 \text{ kg ai/ha}$ 相当量で1回の計2回散布した。

試料調製： 茎葉散布試験では処理75~95日後、水面散布試験では2回目処理の95~98日後に、  
はさみを用いて玄米試料調製用に全ての穂を採取し、穂を採取した後の株を土壌面か  
ら約2cm上で刈り取って稲わら試料とした。

分析方法；

液体試料中の放射能は液体シンチレーションカウンター（LSC）で計数し、固体試料中の放射能は燃焼した後LSCで計数した。放射能のキャラクタリゼーション、同定および定量は薄層クロマトグラフィー（TLC）および高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で行った。

試験結果：

吸収移行；各散布方法における植物体への吸収移行を表1に示す。

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

表1. 植物体への吸収移行（処理量に対する割合；%）

散布方法	部位	標識		
		標識	標識	標識
水面散布	玄米	0.1	0.1	0.1
	稲わら	5.5	6.9	5.0
	合計	5.6	7.0	5.2
茎葉散布	玄米	0.3	0.2	0.2
	稲わら	27.6	28.6	18.7
	合計	27.9	28.9	19.0

注) 各部位での放射性残留量、収穫量および試験区当たりの有効成分処理量をもとに申請者が算出した数値。

総放射性残留量(TRR)；玄米および稲わら中の総放射性残留量を表2に示す。

の標識化合物の間でTRRに差は認められなかった。

試料を直接燃焼した場合と、抽出後に燃焼した場合のTRRに大きな差はなく、抽出操作中の放射性成分の消失が少なかったことが示唆された。

表2. 玄米および稲わら中の総放射性残留量（TRR；mg/kg）

試料	散布方法	標識		標識		標識	
		抽出/燃焼	直接燃焼	抽出/燃焼	直接燃焼	抽出/燃焼	直接燃焼
玄米	水面散布	0.607	0.632	0.527	0.531	0.743 <sup>1)</sup>	0.710
	茎葉散布	0.401	0.430	0.338	0.350	0.321	0.290
稲わら	水面散布	8.16	8.41	10.47	10.98	9.10	9.46
	茎葉散布	5.71	5.91	7.81	7.59	7.72	8.19

<sup>1)</sup> 玄米の第2回抽出後に測定した数値



放射能の分配；玄米中および稲わら中残留物の分配をそれぞれ表3および4に示す。

水面散布された稲の玄米試料残留物の多くは 標識 1009 には抽出されず、 標識 1009 後の画分 あるいは 標識 1009 に含まれていた ( 標識 1009 %TRR)。これらの多くは無機化した標識アゾキシストロビン由来の 標識 1009 であった。茎葉散布を行った場合の玄米試料では傾向が異なり、 標識 1009 %TRRに相当する残留物が 標識 1009 で抽出された (画分)。この画分にはアゾキシストロビン、 標識 1009 が含まれていた。

水面散布された稲わら試料での主要画分は画分 1009 ( 標識 1009 %TRR) および ( 標識 1009 %TRRであった)。画分 1009 からはアゾキシストロビンと 標識 1009 の代謝物が同定された。画分 1009 に含まれていた主要残留物は ( 標識 1009 %TRR) であった。茎葉散布の稲わら試料における主要画分は画分 1009 ( 標識 1009 %TRR) であり、同様にアゾキシストロビンと 標識 1009 の代謝物が同定された。

表 3. 玄米中残留物の各画分の放射能分配

散布方法	画分	標識 1009		標識 1009		標識 (#1)		標識 (#2)	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
水面散布									
	計	100.9	— <sup>1)</sup>	92.5	— <sup>1)</sup>	NA	— <sup>1)</sup>	99.1	— <sup>1)</sup>
茎葉散布									
	計	101.9	— <sup>1)</sup>	91.1	— <sup>1)</sup>	104.5	— <sup>1)</sup>	— <sup>2)</sup>	— <sup>2)</sup>

#1: 1回目の抽出、#2: 2回目の抽出

1): 報告なし、

2): 実施せず

NA: 該当せず

\* 計算値

表4. 稲わら中残留物の各画分の放射能分配

散布方法	画分	標識		標識		標識	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
水面散布	抽出液						
	* 抽出残渣						
	計	93.2	— <sup>1)</sup>	95.7	— <sup>1)</sup>	93.8	— <sup>1)</sup>
茎葉散布	抽出液						
	* 抽出残渣						
	計	93.0	— <sup>1)</sup>	98.2	— <sup>1)</sup>	97.7	— <sup>1)</sup>

1): 報告なし、

2): TRRが1mg/kg未満であった  
 いては抽出残渣の加水分解を実施しなかった。

標識物を散布した試料につ

\*: 画分 をさらに加水分解した画分。抽出残渣の各画分番号(画分 )は申請者が付けた  
 ものであり、報告書中での番号は異なる(抽出液と同様に「画分」などと記載してある)。

NA: 該当せず

放射性残留物; 玄米の結果を表5および6に、稲わらの結果を表7および8に示す。アゾキシスト  
 ロビンの稲における代謝経路を図3に示す。

粒剤を水面散布した玄米試料中の主要な放射性残留物は、

未変化のアゾキシストロビン(総放射性残留量  
 の3.4~5.3%、0.021~0.028mg/kg)であった。茎葉散布した玄米試料中の主要な放射  
 性残留物も同様に未変化のアゾキシストロビン(総放射性残留量の36.3~71.5%、0.123

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

～0.256mg/kg) であつた。  
た。 玄米中の主要な放射性残留物として存在していたのは、  
と考えられる。  
水面散布した稲わら試料中の主要な成分は、未変化のアゾキシストロビン (総放射性残留量の3.3～5.6%、0.300～0.586mg/kg)

であった。茎葉散布した稲わら試料中の主要な成分は、アゾキシストロビン (総放射性残留量の37.6～45.9%、2.30～3.54mg/kg) であつた。

稲におけるアゾキシストロビンの代謝パターンについて、 の標識化合物間で大きな違いはみられなかった。玄米と比較して稲わらで多くの代謝物が認められた。 として存在する放射性残留物がみられ、特に水面散布した場合の玄米に多く存在していた。これは、 と考えられた。

未変化のアゾキシストロビンが玄米および稲わらに共通した主要残留成分であつた。玄米ではアゾキシストロビン以外に主な放射性残留物はみられなかったが、稲わらでは が主な成分として認められた。

表5. 水面散布した玄米中残留物の同定および化学的特徴付けのまとめ

残留物	標識		標識		標識 <sup>1</sup>	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
アゾキシストロビン	3.4	0.021	5.3	0.028	3.4	0.024
合計 <sup>4</sup>	100	0.608	100	0.528	100	NA

ND: 未検出, NA: 不適

1. 標識物の数値は、第1回抽出で得た有機溶媒可溶成分および第2回抽出後の未抽出残留物の分析で得た数値であるため、当該標識物の分画ロスとして処理全量(100%)から化学的特徴付け/同定された放射能の合計量(%)を引いた値を記載した。
2. 未知成分、有機溶媒可溶残分、加水分解物残分および未抽出残留物の合計
3. G=増、L=ロス
4. 合計数値のppmの位の数値差は、この位の数値を丸めたことによる誤差

表6. 茎葉散布した玄米中残留物の同定および化学的特徴付けのまとめ

残留物	標識		標識		標識	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
アゾキシストロビン	63.8	0.256	36.3	0.123	71.5	0.230
合計 <sup>3</sup>	100	0.399	100	0.338	100	0.323

ND: 未検出

1. 未知成分、有機溶媒可溶残分、加水分解物残分および未抽出残留物の合計
2. G=増、L=ロス
3. 合計数値のppmの位の数値差は、この位の数値を丸めたことによる誤差

表7. 水面散布した稲わら中残留物の同定および化学的特徴付けのまとめ

残留物	標識		標識		標識	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
アゾキシストロビン	5.1	0.416	5.6	0.586	3.3	0.300
合計	100	8.16	100	10.47	100	9.10

表8. 茎葉散布した稲わら中残留物の同定および化学的特徴付けのまとめ

残留物	標識		標識		標識	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
アゾキシストロビン	40.2	2.30	37.6	2.94	45.9	3.54
合計	100.0	5.71	100	7.81	100	7.72

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図1. 玄米の抽出および分配のフローチャート

図2. 稲わらの抽出および分配のプロフローチャート

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

図3. アゾキシストロピンの稲における代謝経路