

(案)

農薬評価書

オリサストロビン

2005年11月

食品安全委員会 農薬専門調査会

目次

| | |
|------------------------------|----|
| ・ 目次 | 1 |
| ・ 審議の経緯 | 3 |
| ・ 食品安全委員会委員名簿 | 3 |
| ・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 | 3 |
| ・ 要約 | 4 |
| ・ 評価対象農薬の概要 | 5 |
| 1. 用途 | 5 |
| 2. 有効成分の一般名 | 5 |
| 3. 化学名 | 5 |
| 4. 分子式 | 5 |
| 5. 分子量 | 5 |
| 6. 構造式 | 5 |
| 7. 開発の経緯 | 5 |
| ・ 試験結果概要 | 6 |
| 1. 動物体内運命試験 | 6 |
| 2. 植物体内運命試験(水稻) | 7 |
| 3. 土壌中運命試験 | 8 |
| (1) 好氣的湛水土壌中運命試験(その 1) | 8 |
| (2) 好氣的湛水土壌中運命試験(その 2) | 8 |
| (3) 土壌吸着試験 | 9 |
| 4. 水中運命試験 | 9 |
| (1) 加水分解試験 | 9 |
| (2) 水中光分解試験 | 9 |
| 5. 土壌残留試験 | 10 |
| 6. 乳汁への移行試験 | 10 |
| 7. 作物残留試験 | 10 |
| 8. 一般薬理試験 | 11 |
| 9. 急性毒性試験 | 12 |
| 10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性 | 13 |
| 11. 亜急性毒性試験 | 13 |
| (1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット) | 13 |
| (2) 90 日間亜急性毒性試験 追加試験(ラット) | 13 |
| (3) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ) | 14 |
| (4) 28 日間亜急性神経毒性試験(ラット) | 14 |
| 12. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 15 |
| (1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ) | 15 |
| (2) 24 ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) | 15 |

| | |
|---------------------------------------|----|
| (3) 18ヶ月間発がん性試験(マウス) | 17 |
| 13. 生殖発生毒性試験 | 18 |
| (1) 2世代繁殖試験(ラット) | 18 |
| (2) 発生毒性試験(ラット) | 19 |
| (3) 発生毒性試験(ウサギ) | 19 |
| 14. 遺伝毒性試験 | 19 |
| 15. その他の毒性試験 | 20 |
| (1) 十二指腸粘膜肥厚のメカニズムについて | 20 |
| 十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性(S-期反応)試験(ラット) | 20 |
| 十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性(S-期反応)試験(マウス) | 21 |
| 血清及び尿中铁分分析試験(ラット) | 21 |
| BAS505F 及び鉄の同時消化管外投与試験(ラット) | 21 |
| BAS505F 投与による十二指腸粘膜鉄吸収及び輸送への影響試験(ラット) | 22 |
| (2) 甲状腺細胞線腫のメカニズムについて | 22 |
| 甲状腺ホルモンへの影響試験(ラット) | 22 |
| 肝薬物代謝酵素誘導試験(ラット) | 23 |
| 4ヶ月間混餌投与による甲状腺機能試験(ホルモン及びS-期反応)(ラット) | 23 |
| 過塩素酸塩負荷による甲状腺機能試験(ラット) | 24 |
| ・ 総合評価 | 25 |
| ・ 別紙 1:代謝物/分解物略称 | 28 |
| ・ 別紙 2:検査値等の略称 | 29 |
| ・ 参照 | 30 |

< 審議の経緯 >

- 2002年11月28日 農薬登録申請
- 2004年2月3日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請、接受(参照1~51)
- 2004年2月12日 食品安全委員会第32回会合(要請事項説明)(参照52)
- 2004年4月7日 農薬専門調査会第9回会合(参照53)
- 2005年3月29日 追加資料提出(参照57,58)
- 2005年7月6日 農薬専門調査会第32回会合(参照59)
- 2005年8月17日 追加資料提出(参照60,61)
- 2005年10月12日 農薬専門調査会第37回会合(参照62)
- 2005年11月2日 食品安全委員会118回会合(報告)

< 食品安全委員会委員 >

- 寺田雅昭(委員長)
- 寺尾允男(委員長代理)
- 小泉直子
- 坂本元子
- 中村靖彦
- 本間清一
- 見上彪

< 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員 >

- 鈴木勝士(座長)
- 廣瀬雅雄(座長代理)
- 石井康雄
- 江馬 真
- 太田敏博
- 小澤正吾
- 高木篤也
- 武田明治
- 津田修治*
- 津田洋幸
- 出川雅邦
- 長尾哲二
- 林 真
- 平塚 明
- 吉田 緑

* : 2005年10月~

要 約

ストロビルリン系の殺菌剤である「オリサストロビン」(IUPAC : (2*E*)-2-(メトキシイミノ)-2-{2-[(3*E*, 5*E*, 6*E*)-5-(メトキシイミノ)-4,6-ジメチル-2,8-ジオキサ-3,7-ジアザノナ-3,6-ジエン-1-イル]フェニル}-*N*-メチルアセトアミド) について、各種試験成績等を用いて、食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物代謝(ラット)、植物代謝(水稻)、土壤中運命、加水分解・水中光分解、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット、イヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、催奇形性、遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、十二指腸(ラット、マウス)及び甲状腺(ラット)で腫瘍が認められたが、いずれも発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられる。

各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の 5.2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.052 mg/kg 体重/日を 1 日摂取許容量 (ADI) と設定した。

・評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：オリサストロビン

英名：orysastrobin (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(2*E*)-2-(メトキシイミノ)-2-{2-[(3*E*, 5*E*, 6*E*)-5-(メトキシイミノ)-4,6-ジメチル-2,8-ジオキサ-3,7-ジアザノナ-3,6-ジエン-1-イル]フェニル}-*N*-メチルアセトアミド

英名：(2*E*)-2-(methoxyimino)-2-{2-[(3*E*, 5*E*, 6*E*)-5-(methoxyimino)-4,6-dimethyl-2,8-dioxa-3,7-diazanona-3,6-dien-1-yl]phenyl}-*N*-methylacetamide

CAS (No.248583-16-1)

和名：(*E*)- -(メトキシイミノ)-2-[(3*E*,5*E*,6*E*)-5-(メトキシイミノ)-4,6-ジメチル-2,8-ジオキサ-3,7-ジアザ-3,6-ノンアデニル]-*N*-メチルベンゼンアセトアミド

英名：(*E*)- -(methoxyimino)-2-[(3*E*,5*E*,6*E*)-5-(methoxyimino)-4,6-dimethyl-2,8-dioxa-3,7-diaza-3,6-nonadienyl]-*N*-methylbenzeneacetamide

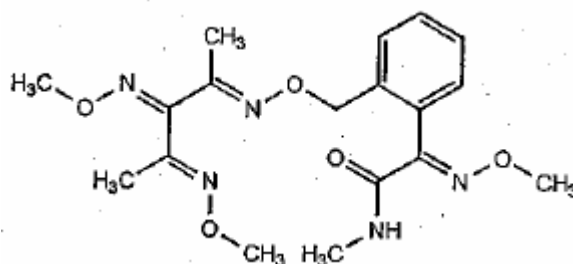
4. 分子式

C₁₈H₂₅N₅O₅

5. 分子量

391.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

オリサストロビンは1995年12月BASF・アクチェンゲゼルシャフト社(独)が発見したストロビルリン系の殺菌剤であり、ミトコンドリア内のチトクローム電子伝達系阻害による呼吸阻害により殺菌活性を示す。日本が最初の登録申請国であり、他国では登録されていない。

オリサストロビンは2002年11月にBASFアグロ株式会社(以下「申請者」とする。)より農薬取締法に基づく登録申請がなされている。(参照1)

試験結果概要

1. 動物体内運命試験

オリサストロピンのフェニル環及び 1-methyl 基並びに butylidene 基（側鎖）の両部分を ^{14}C で標識したもの（ ^{14}C -オリサストロピン）を用いて代謝試験が行われた。放射能濃度及び代謝物濃度はとくに断りがない場合、オリサストロピンに換算した（他の代謝試験も同様）。

^{14}C -オリサストロピンを 25（低用量）～250（高用量）mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、オリサストロピンのラットを用いた動物体内運命試験が行われた。

投与後 168 時間で、尿中に投与量の 58.0～60.4%、糞中に 28.6～37.9%、呼気中に 3.8～5.6% 排泄された。48 時間後までの胆汁中排泄は、低用量投与群の雌雄及び高用量投与群の雄で 71.1～74.3%、高用量投与群の雌で 45.8% であった。オリサストロピンは投与量の 84.9～94.3% が投与後 48 時間で排泄された。胆汁中及び尿に排泄された放射エネルギーが投与量の 100% 以上であることから、オリサストロピンの消化管吸収率は極めて高く、ほぼ全量が吸収されているものと考えられた。また、胆汁排泄された放射能の約 50% が消化管から再吸収され、腸肝循環されていることが示唆された。

血漿中放射能の最高濃度（ C_{\max} ）は、低用量投与群（25mg/kg 体重）で 1 時間後（ T_{\max} ）に 4.61～7.04 $\mu\text{g/g}$ 、中用量投与群（80mg/kg 体重）で 8 時間後に 11.5～16.0 $\mu\text{g/g}$ 、高用量投与群（250mg/kg 体重）で 24 時間後に 21.6～25.9 $\mu\text{g/g}$ であった。半減期（ $T_{1/2}$ ）は二相性を示し、低用量投与群で 7.9～10.5 及び 33.8～35.2 時間、中用量投与群で 7.3～9.5 及び 37.8～41.7 時間、高用量投与群で 12.1～15.3 及び 31.9～35.4 時間であった。

オリサストロピンの低用量及び高用量投与群の主な組織の残留放射能は表 1 のとおりであった。（参照 2）

表 1 主な組織の残留放射能（ $\mu\text{g/g}$ ）

| | | 血漿中最高濃度到達時 | 投与 168 時間後 |
|-----|---|---|-------------------|
| 低用量 | 雄 | 胃(224), 腸管(80.4), 肝臓(43.6), 膵臓(17.1), 腎(14.4), 副腎(9.28) | 全ての組織で 1.5 以下 |
| | 雌 | 胃(287), 腸管(139), 膵臓(27.3), 肝臓(18.8), 甲状腺(16.9), 副腎(15.7), 卵巣(13.0), 子宮(10.4) | |
| 高用量 | 雄 | 腸管(153), 甲状腺(29.4), 胃(26.3), 肝臓(27.6), 膵臓(24.5), 腎(23.1), 副腎(17.8) | 全ての組織で 13.2 以下 |
| | 雌 | 腸管(143.7), 卵巣(54.1), 子宮(48.3), 肝臓(32.7), 甲状腺(29.5), 胃(24.4), 腎臓(22.3), 副腎(21.6) | |

低用量：投与 1 時間後、高用量：投与 24 時間後

尿中排泄物からはオリサストロピンは検出されず、主要代謝物として F010¹、F014、F007 及び F002 が、投与後 48 時間後までにそれぞれ投与量の 5.1～7.7、0.8～2.1、1.1～6.4 及び 0.5～7.2% 検出された。糞中代謝物(低用量 0～24 時間後、高用量 0～48 時間

¹：代謝物等の略称は別紙 1 を参照（以下同じ）。

後)からは、オリサストロピンが 0~2.0%検出され、主要代謝物として F008、F015、F014 及び F044 が 0.8~1.7、0.4~1.1、0.5~1.3 及び 0.5~1.0%検出された。胆汁中からはオリサストロピンは検出されず、主要代謝物として F019 及び F022 (いずれもグルクロン酸抱合体)が 6.3~10.3 及び 5.5~7.8%検出された。肝臓中及び腎臓中からの代謝物としては、尿及び胆汁代謝物の多くが含まれ、いずれも 0.3%以下であった。

オリサストロピンの主要代謝経路は、オリサストロピンの側鎖とピオフォア部位(メトキシミノ-N-メチル-アセトアミド-置換フェニル環)の脱メチル化、残存メチル基の水酸化、これらの代謝物のグルクロン酸抱合体化、オリサストロピンの側鎖におけるメトキシミノ基のケトン化、第二のメトキシミノ基も酸化された後のジオール体への還元、続いて側鎖の開裂後、生成したアルデヒドの酸化によるカルボン酸代謝物の生成、オリサストロピンのオキシムエーテル結合が開裂し、ピオフォアであるベンジル環を含む代謝物の生成であると考えられた。(参照3)

2. 植物体内運命試験(水稲)

¹⁴C-オリサストロピンを用いて水稲(品種:コシヒカリ)における植物体内運命試験が実施された。試験稲は育苗箱で育て、ワグネルポットに移植したものを扱い、育苗箱処理1回、田面水処理を2回及び茎葉散布1回を含む体系処理区(処理区-1)と育苗箱処理のみの区(処理区-2)を設けた。育苗箱処理では 1000g ai/ha、田面水処理では 750g ai/ha、茎葉散布では 300g ai/ha を処理した。育苗箱処理では、粒剤からの有効成分の溶出を想定して処理液を8回に分けて処理したため育苗箱での処理は1回目のみであり、残り7回は移植後に行った。

処理区-1では、移植1日後、2回の田面水散布25日後(茎葉散布前)及び茎葉散布16日後(収穫期)に、処理区-2では模擬育苗箱処理の最終処理33及び70日後(収穫期)に採取した。

移植後27、59及び83日後(最終散布前)に採取した稲体のオートラジオグラフィーの結果から、オリサストロピンは根から吸収され、地上部に容易に移行するが、穂への移行性は茎葉よりも少なかった。処理区-1では、籾中で 5.23mg/kg、玄米中で 1.22mg/kg、わら中で 31.4mg/kg の残留放射能(TRR)が検出された。籾中ではオリサストロピンが 51.7%TRR、F001(オリサストロピンの *EZE* 異性体)が 17.0%TRR、抽出残渣が 21.0%TRR、玄米中ではオリサストロピンが 35.1%TRR、F001が 6.3%TRR、抽出残渣が 18.3%TRR、わら中ではオリサストロピンが 42.6%、F001が 17.2%TRR、抽出残渣が 8.4%TRR、籾及びわら中には、その他の代謝物として F026、F025 及び F027、F028、F029 の *E-Z* 異性体、F030 及びその異性体が検出された。処理区-2では、籾中に 0.163mg/kg、わら中に 1.21mg/kg の残留放射能が検出された。籾中では抽出残渣が 56.9%TRR で、オリサストロピンが 5.6%TRR、F001が 2.6%TRR、わら中では抽出残渣が 16.0%TRR で、オリサストロピンが 21.4%TRR、F001が 11.3%TRR、その他の代謝物として籾中及びわら中に F025、F026 及び F027、F028、F029 の *E-Z* 異性体、F030 及びその異性体が検出された。

オリサストロピンの主要代謝経路は、ブチリデン部位のメトキシミノ基の脱メチル化により、F027 を生成し抱合体を形成するほか、アセトアミド部位の *N*-メチル基の

脱メチル化による F029 の生成及び、続く抱合体の形成 オリサストロピンのアセトアミド部位の *N*-メチル基の水酸化による F028 の生成、 オリサストロピンの 6-メトキシイミノ基の脱メチル化及び 6-メチル基の水酸化による F026 の生成、 オリサストロピン及びその代謝物の *E-Z*異性体の生成と考えられた。

これらの代謝物はさらに代謝され、最終的には蛋白質、炭水化物、セルロース、リグニンなどの天然物に取り込まれると考えられる。(参照 4)

3 . 土壌中運命試験

オリサストロピンのフェニル環を ^{14}C で標識したもの (Phe- ^{14}C -オリサストロピン) 又は 1-methyl 基及び butylyden 基の両側を標識したもの (Side- ^{14}C -オリサストロピン) を用いて土壌中運命試験が行われた。

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験 (その 1)

Phe- ^{14}C -オリサストロピン及び Side- ^{14}C -オリサストロピンを用いて、ドイツのシルト質砂土に乾土あたり各 1.5mg/kg の濃度で水面に添加後、好氣的湛水条件下、 25 ± 1 の暗所で 182 日間インキュベーションしてオリサストロピンの土壌中運命試験が実施された。

両標識体の水相の放射能は減少し、182 日後には総処理放射能 (TAR) の 12.3 ~ 14.6% であった。182 日後の土壌における抽出可能放射能は 62.2 ~ 70.3% TAR、抽出不能放射能は 10.5 ~ 11.5% TAR であった。累積の $^{14}\text{CO}_2$ は 3.4 ~ 7.8% TAR であった。

水相中放射能の大部分がオリサストロピンであり、放射能は経時的に水相から土壌に移行し、試験開始時は 79.3 ~ 85.4% TAR、182 日後には 10.1 ~ 10.9% TAR であった。土壌中放射能の大部分もオリサストロピンであり、試験開始時に 6.3 ~ 8.9% TAR、30 日後に最高値で 58.2 ~ 58.8% TAR、182 日後には 47.4 ~ 53.7% TAR が検出された。試験時にはオリサストロピンのほか、3 種類の異性体以外に多くの変化生成物が検出されたが、いずれも 2.5% TAR 未満であり、多くは 0.1 ~ 1.0% TAR であった。なお、3 種類の異性体は試験に用いた標識化合物に含まれていた可能性が高いと考えられた。

オリサストロピンの水中での半減期は 6 日、土壌中では 318 日、試験系全体で 313 日であった。(参照 5)

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験 (その 2)

Phe- ^{14}C -オリサストロピン及び Side- ^{14}C -オリサストロピンを用いて、国内の軽植土の土壌に乾土あたり各 1.5mg/kg の濃度で田面水に添加後、好氣的湛水条件下及び好気条件下、 25 ± 2 の暗所で 84 日間インキュベーションしてオリサストロピンの土壌中運命試験が実施された。

Phe- ^{14}C -オリサストロピンでは、好氣的湛水土壌試験系において、土壌中のアセトン抽出放射能が経時的に減少し、84 日後には TAR の 72.3%、田面水放射能は 16.9% TAR であった。田面水及び土壌中から抽出された放射能の主成分はオリサストロピンであった。Phe- ^{14}C -オリサストロピンに特有の分解物としてオリサストロピンの側鎖部位が開裂した F011 及び F011 が酸化されて生成したアルデヒドが閉環した F032 も同定され、

84 日後は両者合わせて 0.92% TAR であった。好気土壌試験系ではアセトン抽出放射能は 84 日後に、97.6% TAR、抽出残渣放射能は 84 日後に 6.52% TAR であった。土壌中から抽出された放射能の主成分はオリサストロピンであり、95.5% TAR であった。

Side-¹⁴C-オリサストロピンでは、好氣的湛水土壌試験系において、75 日後にアセトン抽出放射能は 73.0% TAR、田面水放射能は 16.1% TAR、抽出残渣放射能は 8.35% TAR であった。好気土壌試験系ではアセトン抽出放射能は 84 日後に 96.5% TAR、抽出残渣放射能は 6.57% TAR であった。田面水及び土壌中の放射能パターンは Phe-¹⁴C-オリサストロピンと類似しており、抽出された放射能の主要成分はオリサストロピンであり、81.2 ~ 91.3% TAR であった。

オリサストロピンの好氣的湛水土壌試験系における半減期は 294 日であった。

オリサストロピンの土壌中での分解経路は、オリサストロピンが側鎖部位で開裂して F011 が生成し、F011 がアルデヒド酸化され、アルデヒドが環状になることで F032 が生成すると考えられた。(参照 6)

(3) 土壌吸着試験

土壌吸着試験を 4 種類の土壌 [2 種類の埴壤土 (国内及び米国)、微砂質壤土 (米国)、微砂質埴土 (国内)] を用いて行った。

Freundlich の吸着係数 K_F は 1.40 ~ 3.79、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{FOC} は 17.9 ~ 146 であった。(参照 7)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

Phe-¹⁴C-オリサストロピンを pH4.0 (0.01mol/L クエン酸緩衝液)、pH5.0 (0.007mol/L 酢酸緩衝液)、pH7.0 (0.01mol/L リン酸緩衝液)、pH9.0 (0.01mol/L 塩化カリウム/ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に濃度 5mg/L になるように加え、25±1 °C において 30 日間インキュベーションし、オリサストロピンの加水分解試験が行われた。

本試験条件下では分解は認められなかった。30 日後に抽出された放射能の主要成分はオリサストロピンであり、95.7 ~ 98.0% TAR であった。推定半減期は 1 年以上であり、オリサストロピンは加水分解的に安定であると考えられた。(参照 8)

(2) 水中光分解運命試験

Phe-¹⁴C-オリサストロピンを pH7 の滅菌した 0.01mol/L リン酸緩衝液及び田面水に濃度 5mg/L になるように加え、25±1 °C で 14 日間キセノン光照射 (290 ~ 800nm の範囲で 152.0W/m² : 太陽光換算約 28 日) し、オリサストロピンの水中光分解試験が行われた。

緩衝液及び田面水において抽出された放射性物質のうち、オリサストロピンは 1 日後に 47.4 ~ 52.0% TAR、14 日後に 18.2 ~ 21.1% TAR に減少した。分解物は、F001、F033、F049、F011 及び F032 が、緩衝液でそれぞれ最大 26.1% TAR (3 日後)、12.7% TAR (7 日後)、12.4% TAR (7 日後)、5.75% TAR (14 日後) 及び 5.77% TAR (14 日後)、田面水でそれぞれ最大 28.3% TAR (3 日後)、10.4% TAR (7 日後)、10.7% TAR (7 日後)、5.58% TAR (14 日後) 及び 3.34% TAR (14 日後) 検出された。分解物 F001、F033 及び F049 はオリサストロ

ピンの幾何異性体であった。オリサストロピンは二相性を示して減衰し、第 2 相の緩衝液及び田面水における半減期は 1.1 及び 0.8 日であり、太陽光に換算した半減期は 2.2 及び 1.7 日であった。なお、暗所対照区では緩衝液区及び田面水区ともに 14 日間の試験期間中での分解は認められなかった。

オリサストロピンの水中光分解経路としては、第一段階としてオリサストロピンの幾何異性化が起こり、次に第二段階として、側鎖部位の脱離が徐々に起き、F011 や F032 等多くの光分解物が生成されると考えられた。(参照 9)

5 . 土壌残留試験

火山灰壤土、洪積軽埴土、沖積埴壤土を用いて、オリサストロピン及び分解物（変化生成物；F001 及び F033）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。その結果は表 2 のとおりであり、推定半減期は、オリサストロピンが 51.2 ~ 249 日、オリサストロピンと分解物の含量で 53.1 ~ 258 日であった。(参照 10)

表 2 土壌残留試験成績（推定半減期）

| 試験 | 土壌 | オリサストロピン | オリサストロピン + 分解物 |
|-------|-------|----------|-------------------|
| 容器内試験 | 火山灰壤土 | 198 日 | 207 日 |
| | 洪積軽埴土 | 249 日 | 258 日 |
| 圃場試験 | 火山灰壤土 | 51.2 日 | 53.1 日 |
| | 沖積埴壤土 | 58.2 日 | 61.7 日 |

6 . 乳汁への移行試験

ホルスタイン種の泌乳牛 2 頭を用いて、オリサストロピン（3.56mg/頭/日）、代謝物 F001(0.52mg/頭/日)及び F033(0.16mg/頭/日)を 7 日間連続経口投与による乳汁移行試験が実施された。なお、オリサストロピンの乳牛への投与量は、稲わらにオリサストロピン、2 種類の変化生成物 F001 及び F033 の最大残留濃度 0.89、0.04 及び 0.14ppm の 2 倍量が残留し、乳牛に稲わら 2kg/日が与えられるとして計算された。

投与開始 1 日後から最終投与 5 日後まで、搾乳した試料からオリサストロピン、代謝物 F001 及び F033 は検出されなかった。(参照 11)

7 . 作物残留試験

水稻（玄米及びわら）を用いて、オリサストロピン、代謝物 F001 及び F033 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。その結果は表 3 のとおりであり、玄米中の最大の残留値は育苗箱に 50g/箱及び 990g ai/ha で 2 回散布し、最終散布後 21 日目に収穫した 0.052mg/kg であったが 31、48 及び 129 日目にはそれぞれ 0.041、0.033 及び 0.024mg/kg と減衰した。稲わら中の最大残留値は 1.68mg/kg であった。代謝物 F033 は玄米中から検出されなかった。(参照 12,13)

表 3 作物残留試験成績

| 作物名 実施年 | 試験 圃場数 | 使用量 (g ai/ha) | 回数 (回) | PHI (日) | 残留値 (mg/kg) | | | | | |
|-----------------------|-----------|------------------|-----------|------------|-------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| | | | | | オリサストロピン | | F001 | | F033 | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| 玄米 2001, 2003年 | 4 | 3.5g ai/箱 990 | 2 | 21 | 0.052 | 0.025 | 0.007 | 0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | | | 2 | 28~33 | 0.041 | 0.026 | 0.006 | 0.005 | <0.005 | <0.005 |
| 2 | | | 40~58 | 0.033 | 0.026 | 0.007 | 0.005 | <0.005 | <0.005 | |
| 稲わら 2001, 2003年 | 2 | 3.5g ai/箱 990 | 2 | 119~129 | 0.024 | 0.014 | 0.006 | 0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | | | 2 | 21 | 1.68 | 0.71 | 0.24 | 0.09 | 0.12 | 0.04 |
| 2 | | | 28~33 | 0.89 | 0.49 | 0.15 | 0.08 | 0.05 | 0.03 | |
| | 4 | 3.5g ai/箱 990 | 2 | 40~58 | 0.53 | 0.36 | 0.12 | 0.07 | 0.03 | 0.02 |
| | | | 2 | 119~129 | 0.25 | 0.15 | 0.07 | 0.04 | <0.02 | <0.02 |

注) ai:有効成分量、PHI:最終使用-収穫間隔日数

- ・使用量 3.5g ai/箱は、本田換算(17枚/10a)で 595g ai/ha
- ・一部に検出限界以下(<0.005及び<0.02)を含むデータの平均値は 0.005及び 0.02として計算した。
- ・全試験に粒剤を用いた。
- ・代謝物の残留値は親化合物に換算した値を記載した。

上記の作物残留試験に基づき、オリサストロピン及び EZE 異性体(代謝物 F001)を暴露評価対象化合物として農産物から摂取される推定摂取量を表 4 に示した。なお、本推定摂取量の算定は、予想される使用方法からオリサストロピン及び代謝物 F001 の合計が最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 4 食品中より摂取されるオリサストロピンの推定摂取量

| 作物名 | 残留値 (mg/kg) | 国民平均 | | 小児 (1~6歳) | | 妊婦 | | 高齢者 (65歳以上) | |
|-----|----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | | ff (g/人/日) | 摂取量 (μg/人/日) | ff (g/人/日) | 摂取量 (μg/人/日) | ff (g/人/日) | 摂取量 (μg/人/日) | ff (g/人/日) | 摂取量 (μg/人/日) |
| 米 | 0.031 | 185.1 | 5.7 | 97.7 | 3.0 | 139.7 | 4.3 | 188.8 | 5.9 |
| 合計 | | | 5.7 | | 3.0 | | 4.3 | | 5.9 |

注)・残留値は、予想される使用時期・使用回数のうちオリサストロピン及び代謝物 F001 の合計が最大を示す試験区の平均値を用いた(参照 表 3)。

- ・「ff」:平成 10 年~12 年の国民栄養調査(参照 54~56)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」:残留値及び農産物摂取量から求めたオリサストロピンの推定摂取量(μg/人/日)

8. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。表 5 にその総括を示す。

(参照 14)

表5 一般薬理試験

| 試験の種類 | 供試生物 | 一群あたり供試数 | 投与量 (mg/kg 体重) | 無作用量 (mg/kg 体重) | 作用量 (mg/kg 体重) | 概要 | |
|-------|-----------|----------|-------------------|--|-------------------|------|---|
| 中枢神経系 | 一般状態 | マウス | 雌雄 3 匹 | 0,128,320, 800, 2000 | 800 | 2000 | 2000mg/kg 体重投与群の雌雄に呼吸数の減少、雄に自発運動の低下、よるめき歩調がみられ、雄マウス 1 例が死亡した。 |
| | | ラット | 雄 5 匹 | 0,320,800, 2000 | 320 | 800 | 800 mg/kg 体重以上投与群で下痢がみられた。2000mg/kg 体重投与群では体重増加抑制がみられ、2 例死亡。 |
| | レキナルビタル睡眠 | マウス | 雄 8 匹 | 0,51.2, 128,320, 800,2000 | 51.2 | 128 | 睡眠時間延長がみられた。2000mg/kg 体重投与群で 1 例死亡。 |
| | 体温 | ラット | 雄 5 匹 | 0,320,800, 2000 | 800 | 2000 | 投与 6 時間後に体温低下がみられた。 |
| 循環器系 | 血圧、心拍数 | ラット | 雄 5 匹 | 0,320,800, 2000 | 800 | 2000 | 影響なし。 2000mg/kg 体重投与群で 1 例死亡。 |
| 自律神経系 | 瞳孔径 | ラット | 雄 5 匹 | 0,320,800, 2000 | 2000 | - | 影響なし。 |
| 消化器 | 炭末輸送能 | マウス | 雄 8 匹 | 0,20.5, 51.2, 128,320, 800,2000 | 800 | 2000 | 影響なし。 2000mg/kg 体重投与群で炭末投与前に 3 例死亡。 |
| 骨格筋 | 握力 | ラット | 雄 5 匹 | 0,320,800, 2000 | 2000 | - | 影響なし。 |
| 腎機能 | 腎機能 | ラット | 雄 5 匹 | 0,128, 320,800, 2000 | 128 | 320 | 320mg/kg 体重以上投与群で尿量減少、それに起因すると考えられる尿中 Na,Cl 排泄量の減少。 2000mg/kg 体重投与群では採尿中に 4 例死亡。 |

- ・全て強制経口投与した。
- ・検体はオリサストロピン原体を用いた。

9 . 急性毒性試験

オリサストロピンの CD ラットを用いた急性経口毒性試験、Wistar ラットを用いた急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。急性経口 LD₅₀ はラットの雄で 356mg/kg 体重超、雌で 356mg/kg 体重、経皮 LD₅₀ はラットの雌雄で 2000mg/kg 体重超、吸入 LC₅₀ はラットの雄で 4.12mg/L、雌で 1.04mg/L であった。(参照 15 ~ 17)

代謝物 F001、F033 及び F049 の CD ラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。LD₅₀ は、いずれもラットの雌雄で 800mg/kg 体重超であった。(参照 18 ~ 20)

10．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

ニュージーランド白色ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 21～22)

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。皮膚感作性は認められなかった。(参照 23)

11．亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar 系ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1000、3000 及び 5000 (雌のみ) ppm : 表 6 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 6 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) 投与量一覧

| 投与量 (ppm) | 性別 | 300 | 1000 | 3000 | 5000 |
|-----------------------|----|-----|------|------|------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 22 | 73 | 215 | |
| | 雌 | 25 | 81 | 234 | 385 |

5000ppm 投与群の雌で体重増加抑制、小赤血球数の増加、血清中マグネシウム量の増加、副腎の体重比重量 (以下「比重量」とする) の低下、十二指腸壁肥厚、肝臓の変色 (暗褐色) 腎臓の褐色色素沈着が、3000ppm 以上投与群の雌雄でアルブミン量の増加が、雄で血糖値の低下、脾比重量の減少、腎臓、精巣及び心臓の比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、腎臓の褐色色素沈着及び好酸性小滴が、雌で摂取量の減少、HGB²、MCHC 値の減少、プロトロンビン時間の短縮、血清中塩素量及び総ビリルビン量の減少、SGGT 値及び血清中カルシウム量の増加が、1000ppm 以上投与群の雄で体重増加量抑制傾向、摂取量の減少が、雌で MCV、MCH の減少、総タンパク量、コレステロールの増加、肝比重量の増加、びまん性肝細胞肥大が、300ppm 以上投与群の雌雄で十二指腸の粘膜肥厚 (300ppm では有意差なし) が、雄で総ビリルビン量の減少が、雌でグロブリン量の増加が認められた。

本試験では、無毒性量が求められなかった。(参照 24)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 追加試験 (ラット)

Wistar 系ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30 及び 100ppm : 表 7 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験 (追加試験) が実施されたところ、オリサストロピン投与による影響は認められなかった。

² 検査値等の略称は別紙 2 を参照 (以下同じ)

表 7 90 日間亜急性毒性試験 追加試験（ラット）投与量一覧

| 投与量 (ppm) | 性別 | 30 | 100 |
|-----------------------|----|-----|-----|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 2.0 | 6.8 |
| | 雌 | 2.4 | 8.3 |

本試験において無毒性量は雌雄で 100ppm（雄：6.8mg/kg 体重/日、雌：8.3mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 25）

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 1500ppm：表 8 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 8 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）投与量一覧

| 投与量 (ppm) | 性別 | 100 | 500 | 1500 |
|-----------------------|----|-----|------|-------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 5.6 | 27.5 | 82.9 |
| | 雌 | 6.8 | 35.6 | 107.1 |

1500ppm 投与群の雌雄で血清中塩素の増加、血清中カルシウムの減少が、雄で血清中の ALP 上昇、総蛋白、アルブミン、グロブリン、コレステロールの減少が、雌で体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の低下、活性化トロンボプラスチン時間の短縮、血糖値及び血中クレアチニンの減少、腎及び甲状腺比重量の増加が認められた。病理組織学的検査では投与の影響と考えられる所見は認められなかった。

本試験において 1500ppm 投与群の雄で血清中の ALP 上昇、雌で腎及び甲状腺比重量の増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500ppm（雄：27.5mg/kg 体重/日、雌：35.6mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 26）

(4) 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1000 及び 3000 ppm：表 9 参照）投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 9 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）投与量一覧

| 投与量 (ppm) | 性別 | 300 | 1000 | 3000 |
|-----------------------|----|------|------|-------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 27.2 | 89.1 | 252.7 |
| | 雌 | 30.2 | 98.0 | 264.0 |

3000ppm 投与群の雌雄で摂餌量減少、体重増加抑制が認められた。300ppm 及び 1000ppm 投与群の雌で立ち上がり回数の減少が認められたが、用量相関性に欠けること

からこれらの所見は偶発的なものであり、投与による影響ではないと考えられた。

本試験において 3000 ppm 投与群の雌雄で摂餌量減少、体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は、雌雄ともに 1000 ppm (雄：89.1mg/kg 体重/日、雌：98.0mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 27)

12. 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5匹)を用いた混餌[原体：0、100、400及び1500(雌のみ)、1600(雄のみ)ppm：表10参照]投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

表10 1年間慢性毒性試験(イヌ)投与量一覧

| 投与量(ppm) | 性別 | 100 | 400 | 1500 | 1600 |
|-----------------------|----|-----|------|------|------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 2.6 | 10.8 | | 44.3 |
| | 雌 | 2.8 | 11.1 | 40.9 | |

高用量群(1500ppm/1600ppm)の雌雄で嘔吐、体重増加抑制(有意差なし)、摂餌量減少、血清中カリウムの増加、肝比重量の増加傾向が、雄で血清中総蛋白量、血清中カルシウム及びアルブミンの減少、甲状腺比重量の増加が認められた。雌あるいは雄で赤血球数、HGB、MCHCの増加が認められた投与群もあったが、対照群の変動の範囲内であること、一過性の変化であること、用量依存性を欠いていることなどから、投与による影響とは考えられなかった。

病理学的検査では、投与の影響と考えられる所見は認められなかった。

本試験において1500ppm/1600ppmの雌雄で肝比重量の増加傾向、甲状腺比重量の増加等が認められたため、無毒性量は、雌雄とも400ppm(雄：10.8mg/kg 体重/日、雌：11.1mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照28)

(2) 24ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Wistarラット(一群雌雄各50匹)を用いた混餌(原体：0、100、500及び2500ppm³：表11参照)投与による24ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表11 24ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)投与量一覧

| 投与量(ppm) | 性別 | 100 | 500 | 2500 |
|-----------------------|----|-----|------|-------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 5.2 | 26.3 | 132.6 |
| | 雌 | 6.8 | 34.3 | 163.0 |

³ : 5000ppm(雌雄)及び7500ppm(雌のみ)の投与量でも試験が実施されたが、最大耐量を超えたため7500ppm投与群は16日目、5000ppm投与群雄は94日目、雌は384日目に全て屠殺処分された。

腫瘍性病変以外では、表 12 のとおり体重増加抑制、十二指腸壁肥厚等の所見が認められた。腫瘍性病変としては、2500ppm 投与群の雄で十二指腸腺癌（有意差なし）、甲状腺ろ胞細胞腺腫が、2500ppm 投与群の雌で十二指腸腺腫（有意差なし）が認められた（表 13）。

表 12 ラットを用いた発がん性試験で認められた所見（腫瘍性病変以外）

| 投与群 | 所 見 | |
|------------|---|--|
| | 雄 | 雌 |
| 2500 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ 赤血球数、MCH、総ビリルビン及び血清中トリグリセライドの減少 ・ 血清中カルシウム、アルブミン及びSGGTの増加 ・ プロトロンビン時間の短縮 ・ 尿沈渣中の移行上皮細胞数及び赤血球の増加 ・ 脳比重量及び精巣比重量の増加 ・ 十二指腸壁肥厚、肝変異細胞巣、胸腺髄質のう胞 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ 赤血球数、MCH、総ビリルビン、HGB、Ht 及びMCHCの減少 ・ 血清中カルシウム、アルブミン、血清中総蛋白、コレステロール及び血清中マグネシウムの増加 ・ プロトロンビン時間の短縮 ・ 尿蛋白増加 ・ 脳比重量、肝及び腎比重量の増加 ・ 十二指腸壁肥厚、リンパ球過形成、下垂体前葉過形成、慢性腎症、腎盂腎炎、 |
| 500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ HGB、Ht、MCHCの減少 ・ 肝及び腎比重量の増加 ・ 肝変異細胞巣、甲状腺腫大、甲状腺限局性ろ胞細胞過形成*、十二指腸粘膜肥厚** | <ul style="list-style-type: none"> ・ SGGTの増加 ・ 甲状腺限局性ろ胞細胞過形成*、十二指腸粘膜肥厚** |
| 100 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし | <ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし |

*：有意差なし

**：500ppmでは有意差なし

表 13 十二指腸及び甲状腺の非腫瘍性/腫瘍性所見の発現頻度（ラット）

| | | 投与量（ppm） | | | | | | | |
|-------|------------|----------|----|-----|----|-----|----|------|-----|
| | | 0 | | 100 | | 500 | | 2500 | |
| 性 別 | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 検査動物数 | | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 十二指腸 | 粘膜肥厚 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 | 2 | 22* | 26* |
| | 腺腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 腺癌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 甲状腺 | 限局性ろ胞細胞過形成 | 4 | 2 | 3 | 3 | 7 | 4 | 9 | 6 |
| | ろ胞細胞腺腫 | 3 | 0 | 3 | 1 | 3 | 1 | 11** | 2 |

| | | | | | | | | |
|-----------------------|---|---|---|---|----|---|----|---|
| 限局性ろ胞細胞過形成/ ろ胞細胞腺腫 | 7 | 2 | 6 | 4 | 10 | 5 | 20 | 8 |
|-----------------------|---|---|---|---|----|---|----|---|

Fisher の直接確率法 ; * : $p < 0.01$ 、** : $p < 0.05$

本試験において 500ppm 投与群の雌雄で十二指腸粘膜肥厚、雄で肝変異細胞巣、甲状腺腫大が、雌で SGGT の増加等が認められたことから、無毒性量は、雌雄とも 100ppm (雄 : 5.2mg/kg 体重/日、雌 6.8mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 29, 57, 58, 60, 61)

(3) 18ヶ月間発がん性試験(マウス)

C57BL/6 J Rj マウス(一群雌雄各 50 匹)を用いた混餌(原体 : 0、100、500 及び 2000ppm : 表 14 参照)投与による 18ヶ月間発がん性試験が実施された。

表 14 18ヶ月間発がん性試験(マウス)投与量一覧

| 投与量 (ppm) | 性別 | 100 | 500 | 2000 |
|-----------------------|----|------|-------|-------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 26 | 133.1 | 574.3 |
| | 雌 | 34.2 | 178.5 | 739.1 |

2000ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、十二指腸粘膜肥厚、十二指腸腺癌(雄で有意差なし)が(十二指腸腺癌発生率については表 15 参照)、雄で腎比重量減少、十二指腸壁肥厚、小葉中心性肝細胞肥大、雌で胆管増殖、小葉周辺性肝細胞肥大、胆嚢の好酸性結晶封入体増加及び脾臓の造血亢進が、500ppm 以上投与群の雄で肝比重量の増加が、雌で腎実重量の減少、十二指腸壁肥厚、十二指腸幽門部近傍過形成、100ppm 以上投与群の雌で肝比重量の増加が認められた。100ppm 投与群の雌で認められた肝比重量の増加は、対照群との差が僅かであること、また、病理組織学的検査で異常が認められなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。

2000ppm 投与群の雌雄で認められた十二指腸腺癌は、その他毒性試験(15.(1)参照)の結果から、オリサストロピンの投与により、十二指腸による鉄吸収及び輸送が抑制されるために、血清鉄濃度が低下し、鉄欠乏性貧血が生じることで鉄吸収要求が高まり、この要求に対応するため十二指腸粘膜上皮細胞の増殖活性亢進がもたらされたことによる二次的な発生と考えられた。

なお、申請者が提出した資料では、十二指腸におけるいくつかの腫瘍性病変の診断名に疑問が残るが、本専門調査会はこれが無毒性量の設定に影響を与えないと考えた。

本試験において 500ppm 以上投与群の雄で肝比重量の増加が、雌で十二指腸壁肥厚等が認められたことから、無毒性量は、雌雄とも 100ppm (雄 : 26mg/kg 体重/日、雌 : 34.2mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 30, 57, 58, 60, 61)

表 15 十二指腸の非腫瘍性/腫瘍性所見の発現頻度(マウス)

| | 投与量 (ppm) |
|--|-----------|
|--|-----------|

| | | 0 | | 100 | | 500 | | 2000 | |
|-------|----------|----|----|-----|----|-----|-----|------|-----|
| 性別 | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 検査動物数 | | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| 十二指腸 | 粘膜肥厚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14* | 4 |
| | 幽門部近傍過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 8** | 1 | 4 |
| | 限局性過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 腺癌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 4 | 5** |

Fisher の直接確率検定 (* : $p < 0.01$ 、** : $p < 0.05$)

13. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 25 匹)を用いた混餌(原体:0、100、500 及び 1500ppm : 表 16 参照)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 16 2 世代繁殖試験(ラット)投与量一覧(mg/kg 体重/日)

| 投与量 | 100ppm | | 500ppm | | 1500ppm | |
|----------------|--------|------|--------|------|---------|-------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| P | 9.7 | 10.8 | 48.3 | 52.4 | 141.7 | 152.2 |
| F ₁ | 11.2 | 12.0 | 56.9 | 59.9 | 176.0 | 183.0 |

親動物では 1500ppm 投与群の雌雄で体重減少(F₀雄、F₁)、HGB(F₀)及びHtの減少(F₀、F₁雌)、腔開口及び包皮分離の遅延(F₁)が、雄で赤血球数の減少(F₀)、雌でMCV、MCH及びMCHCの減少(F₀、F₁)が、500ppm以上投与群の雌雄で肝比重量の増加(F₀、F₁)、雌で小葉中心性肝細胞肥大(F₀、F₁)が認められた。

児動物では 1500ppm 投与群の雌雄で低体重(F₁、F₂)、脳比重量の増加(F₁、F₂)、脾比重量の減少(F₁、F₂)、肝臓・腎臓の淡黄色化及び腹水・胸水白濁(F₁、F₂)が、500ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制(F₂)、胸腺比重量の減少(F₁:1500ppm、F₂)が認められた。

1500ppm 投与群の親動物 F₁ に認められた腔開口及び包皮分離の遅延は、この用量における動物の全般的な発育遅延によるものであり、投与による直接的な影響とは考えられなかった。

500ppm 以上投与群の親動物の雄で認められた肝比重量の増加は、病理組織学的所見に異常が認められないこと、又、90 日間亜急性毒性試験(11.(1)参照)において 1000ppm の用量でも肝重量の増加及び病理組織学的所見に異常が認められていないことから、投与による影響とは考えられなかった。

500ppm 以上投与群の児動物の雌雄で認められた胸腺比重量の減少は、背景データの範囲内であること、F₁ 児動物が成長した後では胸腺重量に異常を認めないこと、90 日間亜急性毒性試験(11.(1)参照)において 3000ppm 投与群でも胸腺重量に異常が認められなかったこと、さらに慢性毒性/発がん性併合試験(12.(2)参照)では 2500ppm 投与群のリンパ系臓器に特異的变化がなかったこと及び免疫毒性試験で免疫系に影響がみられな

いことから毒性影響ではなく、哺育期間中における児動物の体重増加抑制を反映した二次的变化であると考えられた。

本試験において、親動物では 1500ppm 投与群の雄で体重減少 (F₀ 雄、F₁) 等が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 500ppm (F₀: 48.3mg/kg 体重/日、F₁: 56.9mg/kg 体重/日) 親動物の 500ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大 (F₀、F₁) 等が認められたことから、親動物の雌で 100ppm (F₀: 10.8mg/kg 体重/日、F₁: 12.0mg/kg 体重/日) であった。

児動物では、F₁ 児動物の 1500ppm 投与群の雌雄で低体重 (F₁、F₂) 等が認められたことから、本試験における無毒性量は、F₁ 児動物で 500ppm (F₁ 雄: 48.3mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 52.4 mg/kg 体重/日) F₂ 児動物の 500ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制 (F₂) が認められたことから、F₂ 児動物で 100ppm (F₂ 雄: 11.2mg/kg 体重/日、F₂ 雌: 12.0 mg/kg 体重/日) であった。繁殖に対する影響は認められなかった。(参照 31, 57, 60)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、60、120 及び 240 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 240mg/kg 体重/日投与群で死亡 1 例、流産、摂餌量減少、体重増加抑制が認められた。胎児では投与による影響は認められなかった。

本試験において母動物の 240mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は母動物で 120mg/kg 体重/日、胎児で 240mg/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 32)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

Himalayan ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 7~28 日に強制経口 (原体: 0、5、15 及び 50 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 50mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた。胎児では投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物の 50mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められたことから母動物で 15mg/kg 体重/日、胎児で 50mg/kg 体重/日であると考えられる。催奇形性は認められない。(参照 33)

14. 遺伝毒性試験

オリサストロピンの遺伝毒性に関しては、細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝初代細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター-V79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施されている。チャイニーズハムスター-V79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験で S9Mix 存在下及び非存在下で陽性反応が認められたが、その他の試験はすべて陰性であった。(表 17)

In vitro 染色体異常試験で陽性反応が認められたが、用量相関性及び再現性が不十分であること、及び十分高用量まで検討された *in vivo* 小核試験で陰性であったことから、生

体にとってとくに問題となるような遺伝毒性は発現しないものと考えられた。(参照 34 ~ 38)

表 17 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

| 試験 | | 対象 | 投与量 | 結果 |
|-----------------|------------------------------|--|--|------------|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 (+/-S9) (参照 34) | <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株 | 20 ~ 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ (+/-S9) | 陰性 |
| | 不定期 DNA 合成試験 (参照 35) | ラット初代培養肝細胞 | 0.391 ~ 50 $\mu\text{L}/\text{mL}$ | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 (+/-S9) (参照 36) | チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) | 12.5 ~ 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+S9) 9.38 ~ 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 (+/-S9) (参照 37) | チャイニーズハムスター V79 細胞 | 2.0 ~ 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9) | 陽性 (+/-S9) |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 (参照 38) | NMRI マウス雄各 5 匹 | 37.5, 75, 150 (1 日間隔で 2 回、 経口投与) | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

オリサストロピンの代謝物 (幾何異性体) F001、F033、F049 の細菌を用いた復帰突然変異試験は、すべて陰性であった。(表 18)(参照 39 ~ 41)

表 18 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物・混在物)

| 被験物質 | 試験 | 対象 | 投与量 | 結果 |
|----------|------------------|--|--|----|
| 代謝物 F001 | 復帰突然変異試験 (+/-S9) | <i>S. typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株 | 40 ~ 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ (+/-S9) | 陰性 |
| 代謝物 F033 | | | 40 ~ 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ (+/-S9) | 陰性 |
| 代謝物 F049 | | | 40 ~ 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ (+/-S9) | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

15 . その他の毒性試験

(1) 十二指腸粘膜肥厚のメカニズムについて

十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性 (S-期反応) 試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雄 8 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、100 及び 2500ppm : 表

19 参照) 投与による 4 週間の十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性試験が実施された。

表 19 十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性試験 (ラット) 投与量一覧 (mg/kg 体重/日)

| 投与期間 | 10ppm | 100ppm | 2500ppm |
|--------------|-------|--------|---------|
| 4 週間 | 0.6 | 6.1 | 147.7 |
| 1 週間 | 0.5 | 5.5 | 106.0 |
| 4 週間後、2 週間休薬 | 0.6 | 6.1 | 142.0 |

2500ppm 投与群では 1 及び 4 週間投与後に細胞増殖活性が増加し、この活性は投与を中止すると回復することが認められた。(参照 42)

十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性 (S-期反応) 試験 (マウス)

C57BL/6J Rj マウス (一群雄 8 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、100 及び 2000ppm : 表 20 参照) 投与による 4 週間の十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性試験が実施された。

表 20 十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性試験 (マウス) 投与量一覧 (mg/kg 体重/日)

| 投与期間 | 10ppm | 100ppm | 2500ppm |
|--------------|-------|--------|---------|
| 4 週間 | 1.9 | 20.9 | 437.3 |
| 1 週間 | 2.2 | 21.3 | 460.2 |
| 4 週間後、2 週間休薬 | 2.3 | 22.0 | 479.1 |

2000ppm 投与群では 1 及び 4 週間投与後に細胞増殖活性が増加し、この活性は投与を中止すると回復することが認められた。(参照 43)

血清及び尿中铁分析試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雄 5 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、100 及び 2500ppm : 表 21 参照) 投与による 14 日間の血清及び尿中の鉄分析試験が実施された。

表 21 十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性試験 (ラット) 投与量一覧

| 投与量 (ppm) | 10ppm | 100ppm | 2500ppm |
|-----------------------|-------|--------|---------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 0.7 | 7.4 | 143.1 |

2500ppm 投与群において血清中铁濃度の減少、不飽和鉄結合能及びトランスフェリン濃度の増加、十二指腸比重量の増加が認められた。尿中铁濃度に有意な変化は認められなかった。(参照 44)

BAS505F⁴及び鉄の同時消化管外投与試験 (ラット)

⁴ ピラクロストロピンの類似化合物である dimoxystrobin : (E)-2-(methoxyimino)-N-methyl-2-[

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌 [BAS505F 原体：0、500（雌）、4500ppm：表 22 参照] 投与及び鉄錯体（Fe³⁺）の筋注（雄：0、7、11 及び 13 日目に 100mg/kg 体重を 1 日 1 回、雌：2～6 日目に 50mg/kg 体重を 1 日 2 回）処置併用による 14 日間（雄）及び 7 日間（雌）の BAS505F 及び鉄の同時消化管外投与試験が実施された。

表 22 同時消化管外投与試験（ラット）投与量一覧（mg/kg 体重/日）

| 投与量 | 雄 | 雌 |
|-----------|-------|-------|
| 500ppm | | 37.7 |
| 500ppm+鉄 | | 17.7 |
| 4500ppm | 206.6 | 191.3 |
| 4500ppm+鉄 | 171.2 | 84.9 |

BAS505F のみの投与群ではいずれも血清中鉄濃度の低下が、鉄錯体の併用投与群では投与 7 日目で血清中鉄濃度の上昇が認められた。十二指腸の実重量増加と細胞増殖の増加には高い相関性が認められ、4500ppm 群では鉄錯体の同時投与により細胞増殖の増加率及び瀰漫性過形成の程度が低くなる傾向が認められた。細胞増殖の増加は PCNA 染色で確認した。（参照 45,57）

BAS505F 投与による十二指腸粘膜鉄吸収及び輸送への影響試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 5 匹）を用いた混餌（BAS505F 原体：0、4500ppm）投与による 24、96 及び 168 時間後、十二指腸を摘出し、粘膜の一部を反転し、⁵⁹Fe を入れた培養液中につるして十二指腸粘膜鉄吸収及び輸送への影響試験が実施された。

BAS505F を 96 及び 168 時間投与した十二指腸では ⁵⁹Fe 吸収の低下が認められ、オートラジオグラフィーの観察により対照群で ⁵⁹Fe が絨毛全域に分布していたのに対し、投与群では絨毛上部にのみ分布することが認められたことから、ストロビルリン系薬物投与により、十二指腸における吸収は量的にも吸収面積においても低下すると考えられる。また、BAS505F を 96 時間投与後、⁵⁹Fe を十二指腸へ注入したところ 20 分後には、粘膜内保持量、粘膜輸送量、全粘膜吸収量が減少したことから、ストロビルリン系薬物投与により、十二指腸粘膜から体内への ⁵⁹Fe 輸送が抑制されたと考えられた。

このことから、ストロビルリン系化合物は十二指腸における鉄吸収/体内輸送の両面を抑制することで鉄血清の減少をもたらし、この吸収抑制が十二指腸粘膜上皮に対する鉄吸収要求亢進のネガティブフィードバックとなり、吸収面積の拡張を図るため粘膜上皮細胞が増生し、結果的に粘膜肥厚/過形成が生じたと考えられた。（参照 46）

（2）甲状腺ろ胞細胞腺腫のメカニズムについて

甲状腺ホルモンへの影響試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2500 ppm：表 23 参照）投与による 4 週間の甲状腺ホルモンへの影響試験が実施された。

表 23 甲状腺ホルモンへの影響試験（ラット）投与量一覧（mg/kg 体重/日）

| 投与期間 | 10ppm | | 100ppm | | 2500ppm | |
|--------------------|-------|-----|--------|------|---------|-------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 4 週間 | 5.3 | 6.4 | 26.6 | 32.0 | 125.7 | 145.1 |
| 4 週間投与 +4 週間回復 | 5.2 | 6.4 | 26.9 | 31.9 | 132.6 | 148.3 |
| 4 週間投与 +13 週間回復 | 5.4 | 6.6 | 26.1 | 33.3 | 122.5 | 153.0 |

2500ppm 投与群の雄で血清中 T4 濃度の減少、肝比重量の増加が、500ppm 以上投与群の雄で甲状腺比重量の増加が、雌で肝比重量の増加が認められた。これらの所見は 4 週間の休薬期間ですべて回復した。

2500ppm 投与群の雄で血清 T4 濃度が減少し、同時に肝及び甲状腺比重量が増加していることから、肝臓において甲状腺ホルモンの代謝が亢進し、下垂体 - 甲状腺ネガティブフィードバック機構の活性化が生じたと考えられた。（参照 47）

肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 2500ppm：表 24 参照）投与による 4 週間の肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

表 24 肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）投与量一覧

| 投与量（ppm） | 性別 | 2500 |
|-----------------------|----|-------|
| 検体摂取量 （mg/kg 体重/日） | 雄 | 198.3 |
| | 雌 | 207.9 |

2500ppm 投与群の雌雄において肝比重量の増加、雌で pNP-GT 酵素活性の増加が認められたが、他のグルクロン酸転移酵素活性に有意な影響は認められなかった。（参照 48）

4 ヶ月間混餌投与による甲状腺機能試験（ホルモン及び S-期反応）（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2500 ppm 表 25 参照）投与による 4 ヶ月間の甲状腺機能試験が実施された。

表 25 甲状腺機能試験（ラット）投与量一覧

| 投与量（ppm） | 性別 | 100 | 500 | 2500 |
|-----------------------|----|-----|------|-------|
| 検体摂取量 （mg/kg 体重/日） | 雄 | 4.8 | 23.5 | 118.1 |
| | 雌 | 6.1 | 30.9 | 145.7 |

2500ppm 投与群の雌雄で血清中 TSH の増加、肝比重量の増加、甲状腺ろ胞細胞の増

殖が、雄で血清中 T4 濃度の減少、雌で摂餌量減少、甲状腺比重量の増加、甲状腺ろ胞細胞肥大、ろ胞細胞過形成、500ppm 以上投与群の雄で摂餌量減少が認められた。血清中 T3 濃度には投与による影響は認められなかった。

オリサストロピンにより肝臓ミクロソーム酵素系が誘起され、血清中 T4 濃度が減少したと考えられた。(参照 49)

過塩素酸塩負荷による甲状腺機能試験(ラット)

Wistar ラット(一群雄 6 匹)を用いて 7 日間混餌[原体:0 及び 2500ppm(0 及び 246mg/kg 体重/日に相当)]投与した後、過塩素酸カリウム(KClO₄)を負荷して甲状腺におけるヨウ素(¹²⁵I)の取り込みを測定する過塩素酸負荷試験が実施された[対照薬物:フェノバルビタールナトリウム塩(PB)1000ppm(160mg/kg 体重/日に相当)、プロピルチオウラシル(PTU)2000ppm(112mg/kg 体重/日に相当)]

オリサストロピン投与群では PB 投与群と同様に ¹²⁵I の甲状腺への取り込みが増加し、甲状腺/血液比は対照群との差が認められなかったが、PTU 投与群においては ¹²⁵I の甲状腺への取り込みが減少し、甲状腺/血液比が対照群の数%まで減少した。したがって、オリサストロピンの甲状腺への影響は PTU のような直接的作用ではなく、PB のような間接的作用であると考えられた。(参照 50)

． 総合評価

参照に挙げた資料を用いて「オリサストロビン」の食品健康影響評価が実施された。

ラットを用いた動物体内運命試験を 25mg/kg 体重（低用量）及び 250mg/kg 体重（高用量）を投与して実施したところ、血漿中濃度は 1.0 時間（低用量） 24 時間（高用量）で最高に達した。主な排泄経路は尿中であった。組織内分布は胃、腸管、肝臓及び甲状腺で高かったが、組織内の放射性濃度は速やかに減少し、48 時間で投与量の 84.9～94.3%が排泄された。尿中からはオリサストロビンは検出されず、主要代謝物は F010、F014、F007 及び F002 であった。糞中からは、オリサストロビンのほか、主要代謝物は F008、F015、F014 及び F044 であった。胆汁からはオリサストロビンは検出されず、主要代謝物は F019 及び F022 であった。主要代謝経路はメチル基の脱メチル化及び水酸化、側鎖の酸化及び開裂、オキシムエーテル結合の開裂及びグルクロン酸抱合であると考えられた。

水稻（籾、玄米及び稲わら）を用いた植物体内運命試験が実施されたところ、抽出可能放射能の主要成分はオリサストロビン及び代謝物 F001 であり、そのほか数種類の代謝物及びそれらの異性体が微量に検出された。主要代謝経路は、脱メチル化、水酸化、脱メチル化後のグルコシド化であった。

今回の登録申請では、適用作物が稲のみであるが、今後、米以外に残留基準を設定する場合には植物代謝試験の追加提出が必要である。

土壌中運命試験が実施されたところ、水中での半減期は 6 日、土壌中では 294～318 日であった。

水中運命試験が実施されたところ、加水分解試験ではほとんど分解することはなかった。光分解試験では速やかに分解され、太陽光に換算した半減期は緩衝液で 2.2 日、田水面で 1.7 日であった。主要分解物は、F001、F033 及び F049 であった。

火山灰壤土、洪積軽埴土及び沖積埴土を用いて、オリサストロビン及び分解物（混在物 F033、F001）を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施されたところ、推定半減期は、オリサストロビンが 51.2～249 日、オリサストロビンと分解物の含量で 53.1～258 日であった。

ホルスタイン種の泌乳牛を用いて、7 日間連続経口投与による乳汁移行性試験が実施されたところ、オリサストロビン、代謝物 F001 及び F003 の乳汁への移行性はないものと考えられた。

水稻を用いて、オリサストロビン、代謝物 F001 及び F033 を分析対象とした作物残留試験が実施されたところ、玄米中の最大残留値は育苗箱に 50g/箱及び 990g ai/ha で 2 回散布し、最終散布後 21 日目に収穫した 0.052ppm であったが 31、48 及び 129 日目にはそれぞれ 0.41、0.033 及び 0.024mg/kg と減衰した。稲わら中の最大残留値は 1.68mg/kg であった。代謝物 F001 及び F033 では検出限界以下か、検出されても少量であった。

各種試験結果から、米中の暴露評価対象物質をオリサストロビン及びその *EZE* 異性体（代謝物 F001）と設定した。

オリサストロビンの急性経口 LD₅₀ はラットの雄で 356mg/kg 体重/日超、雌で 356mg/kg 体重、急性経皮 LD₅₀ はラットの雌雄で 2000mg/kg 体重超、急性吸入 LC₅₀ はラットの雄で 4.12mg/L、雌で 1.04mg/L であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 6.8mg/kg 体重/日、イヌで 27.5mg/kg 体重/日であった。

ラットの亜急性毒性試験で十二指腸粘膜肥厚が、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験で十二指腸の粘膜肥厚、十二指腸腺癌及び腺腫、甲状腺ろ胞細胞腺腫が、マウスの発がん性試験で十二指腸粘膜肥厚、十二指腸腺癌が認められたことから、十二指腸粘膜肥厚/腫瘍及び甲状腺ろ胞細胞腺腫についてのメカニズム試験が実施された。

ストロビルリン系化合物の十二指腸への影響の共通のメカニズムの1つとして、これらの化合物は食餌中の Fe^{3+} イオンとキレート結合し、十二指腸粘膜の鉄捕捉タンパクによる捕捉を妨げ、同時に上皮細胞での吸収メタルトランスポータと体内への輸送機構を阻害し、血清鉄濃度を低下させるとともに、幹細胞における Fe^{2+} イオンのエンドソームからの汲み出しを抑制し、強い鉄吸収要求を持続させ、粘膜面積の拡大をもたらすことが考えられるが、本専門調査会では一過性のアポトーシスの増加は粘膜障害性を示しており、ストロビルリン系化合物の直接的な関与も示唆されると考えた。ただし、ストロビルリン系化合物には変異原性がなく、投与を中止すれば完全に回復することが確認されていることから、十二指腸に対する本毒性には閾値があると考えられた。

甲状腺腺腫は、オリサストロピンの投与により、肝臓において甲状腺ホルモンの代謝が変化した結果、下垂体 - 甲状腺ネガティブフィードバック機能の活性化でもたらされた TSH 増加によるろ胞細胞への増殖刺激亢進が原因で生じるものと考えられた。

十二指腸及び甲状腺腫瘍のメカニズムは上記のように考えられ、遺伝毒性試験においても生体にとって問題となる遺伝毒性はないことから、これらの腫瘍は非遺伝毒性メカニズムであり、閾値が存在すると考えられた。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、イヌで 27.5mg/kg 体重/日、マウスで 26.0mg/kg 体重/日、ラットで 5.2mg/kg 体重/日であった。

2 世代繁殖試験における無毒性量は、ラットで 10.8mg/kg 体重/日であった。

発生毒性試験における親動物及び胎児に対する無毒性量はラットで 120 及び 240mg/kg 体重/日、ウサギで 15 及び 50mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験は、*in vitro* 及び *in vivo* で各種試験が実施されており、チャイニーズハムスター-V79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験で陽性反応が認められた他は全て陰性であった。染色体異常試験で陽性反応が認められたが、再現性に問題があること、陽性となる用量範囲が非常に狭いこと、及び十分高用量まで検討された *in vivo* 小核試験で陰性であったことから、生体にとって特に問題となるような遺伝毒性は発現しないものと考えられた。

代謝物 F001、F033、F049 では細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、全て陰性であった。

各試験における無毒性量は表 26 のとおりである。

表 26 各試験における無毒性量

| 動物種 | 試験 | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) | 最小毒性量 (mg/kg 体重/日) | 備考 ⁵ |
|-----|---------------------|--|--|---|
| マウス | 18 ヶ月間発がん性試験 | 雄：26.0 雌：34.2 | 雄：133.1 雌：178.5 | 雄：肝比重量の増加 雌：十二指腸壁肥厚等 |
| ラット | 90 日間亜急性毒性試験 | 雄：6.8 雌：8.3 | 雄：- 雌：- | 影響は認められなかった。 |
| | 28 日間亜急性神経毒性試験 | 雄：89.1 雌：98.0 | 雄：252.7 雌：264.0 | 雌雄：摂餌量減少、体重増加抑制 (神経毒性は認められない。) |
| | 24 ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験 | 雄：5.2 雌：6.8 | 雄：26.3 雌：34.3 | 雌雄：十二指腸粘膜肥厚等 |
| | 2 世代繁殖試験 | 親動物 F ₀ 雄：48.3 F ₀ 雌：10.8 F ₁ 雄：56.9 F ₁ 雌：12.0 児動物 F ₁ 雄：48.3 F ₁ 雌：52.4 F ₂ 雄：11.2 F ₂ 雌：12.0 | 親動物 F ₀ 雄：141.7 F ₀ 雌：52.4 F ₁ 雄：176.0 F ₁ 雌：59.9 児動物 F ₁ 雄：141.7 F ₁ 雌：152.2 F ₂ 雄：56.9 F ₂ 雌：59.9 | 親動物 雄：体重減少 (F ₀ 雄、F ₁) 等 雌：小葉中心性肝細胞肥大 (F ₀ 、F ₁) 等 児動物 雌雄：低体重 (F ₁ 、F ₂) 等 |
| | 発生毒性試験 | 母動物：120 胎児：240 | 母動物：240 胎児：- | 母動物：体重増加抑制等 (催奇形性は認められない。) |
| ウサギ | 発生毒性試験 | 母動物：15 胎児：50 | 母動物：50 胎児：- | 母動物：体重増加抑制 (催奇形性は認められない。) |
| イヌ | 90 日間亜急性毒性試験 | 雄：27.5 雌：35.6 | 雄：82.9 雌：107.1 | 雄：血清中の ALP 上昇 雌：腎及び甲状腺比重量の増加等 |
| | 1 年間慢性毒性試験 | 雄：10.8 雌：11.1 | 雄：44.3 雌：40.9 | 雌雄：肝比重量の増加傾向、甲状腺比重量の増加等 |

- : 毒性影響みとめられず

食品安全委員会農薬専門調査会は、以上の評価から以下のとおり一日摂取許容量 (ADI) を設定した。

| | |
|--------------|------------------|
| ADI | 0.052 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) | 24 ヶ月 |
| (投与方法) | 混餌投与 |
| (無毒性量) | 5.2mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

⁵ : 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

< 別紙 1 : 代謝物/分解物/変化生成物略称 >

| 略称 | 化学名 |
|------|---|
| F001 | (2 <i>E</i>)-2-(メトキシイミノ)-2{2-[(3 <i>E</i> ,5 <i>Z</i> ,6 <i>E</i>)-5-(メトキシイミノ)-4,6-ジメチル-2,8-ジオキサ-3,7-ジアザノナ-3,6-ジエン-1-イル]フェニル}- <i>N</i> -メチルアセトアミド |
| F002 | (2 <i>E</i>)-2-(2-[(3 <i>E</i> ,5 <i>E</i>)-5-[(1 <i>E</i>)- <i>N</i> -ヒドロキシエタンイミドイル]-4-メチル-2,7-ジオキサ-3,6-ジアザオクタ-3,5-ジエン-1-イル]-フェニル)-2-(メトキシイミノ)- <i>N</i> -メチルアセトアミド |
| F007 | (2 <i>E</i>)-2-{2-[(3 <i>Z</i> ,5 <i>E</i>)-5-[(1 <i>E</i>)- <i>N</i> -ヒドロキシエタンイミドイル]-4-(ヒドロキシメチル)-2,7-ジオキサ-3,6-ジアザオクタ-3,5-ジエン-1-イル]フェニル}-2-(ヒドロキシイミノ)- <i>N</i> -メチルアセトアミド |
| F008 | (<i>E</i>)- <i>N</i> -ヒドロキシメチル-2-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-2-メトキシイミノ-アセトアミド |
| F010 | (<i>E</i>)-2-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-2-メトキシイミノ-アセトアミド |
| F011 | (<i>E</i>)-2-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-2-メトキシイミノ- <i>N</i> -メチルアセトアミド |
| F014 | (2 <i>E</i>)-2-[(2-[(1 <i>E</i>)-2-アミノ- <i>N</i> -メトキシ-2-オキソエタンイミドイル]ベンジル}オキシ)イミノ]プロパノイックアアシド |
| F015 | (<i>E</i>)- <i>N</i> -(ヒドロキシメチル)-2-{2-[(<i>E</i>)-2,3-ジヒドロキシ-1-メチルブチリデン]アミノ}オキシ)-メチル]フェニル}-2-メトキシイミノアセトアミド |
| F019 | 6-[(<i>E</i> ,2 <i>E</i>)-1-[(1 <i>E</i>)- <i>N</i> -(2-[(1 <i>E</i>)-2-アミノ- <i>N</i> -メトキシ-2-オキソエタンイミドイル]ベンジル}オキシ)エタンイミドイル]-2-(ヒドロキシイミノ)プロピリデン]アミノ}オキシ)-グルコピラノシドロニックアアシド |
| F022 | 6-[(<i>E</i> ,2 <i>E</i>)-1-[(1 <i>E</i>)- <i>N</i> -(2-[(1 <i>E</i>)- <i>N</i> -メトキシ-2-(メチルアミノ)-2-オキソエタンイミドイル]-ベンジル}オキシ)エタンイミドイル]-2-(ヒドロキシイミノ)プロピリデン]アミノ}オキシ)-グルコピラノシドロニックアアシド |
| F025 | (2 <i>E</i>)-2-{2-[(3 <i>E</i> ,5 <i>E</i> ,6 <i>E</i>)-5-(ヒドロキシイミノ)-4,6-ジメチル-2,8-ジオキサ-3,7-ジアザノナ-3,6-ジエン-1-イル]-フェニル}- <i>N</i> -(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシイミノ)-アセトアミド |
| F026 | (2 <i>E</i>)-2-{2-[(<i>E</i> ,3 <i>E</i>)-4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシイミノ)-1-メチル-2-オキソブチリデン]アミノ}オキシ)メチル]フェニル}-2-(メトキシイミノ)- <i>N</i> -メチルアセトアミド |
| F032 | (4 <i>E</i>)-1-ヒドロキシ-2-メチル-1,2-ジヒドロ-3,4-イソクイノリネディオ-4-(<i>O</i> -メチルオキシム) |
| F033 | (2 <i>E</i>)-2-(メトキシイミノ)-2{2-[(3 <i>E</i> ,5 <i>Z</i> ,6 <i>E</i>)-5-(メトキシイミノ)-4,6-ジメチル-2,8-ジオキサ-3,7-ジアザノナ-3,6-ジエン-1-イル]フェニル}- <i>N</i> -メチルアセトアミド |
| F049 | (2 <i>E</i>)-2-(メトキシイミノ)-2{2-[2-(3 <i>E</i> ,5 <i>Z</i> ,6 <i>Z</i>)-5-(メトキシイミノ)-4,6-ジメチル-2,8-ジオキサ-3,7-ジアザノナ-3,6-ジエン-1-イル]フェニル}- <i>N</i> -メチルアセトアミド |

<別紙 2：検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|--------|-------------------------------|
| ALP | アルカリフォスファターゼ |
| Ht | ヘマトクリット値 |
| HGB | 血色素量 |
| 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 |
| PB | フェノバルビタールナトリウム塩 |
| pNP-GT | <i>p</i> -ニトロフェノール-グルクロン酸転移酵素 |
| PTU | プロピルチオウラシル |
| SGGT | 血清中 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ |
| T3 | トリヨードチロニン |
| T4 | チロキシン |
| TSH | 甲状腺刺激ホルモン |

< 参照 >

1. 農薬抄録オリサストロピン(殺菌剤): BASF アグロ株式会社、2003年、一部公表予定(HP : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02>)
2. ¹⁴C 標識オリサストロピンを用いたラット体内における動態試験(吸収・分布・排泄)(GLP 対応): BASF 毒性研究所(独) 2002年、未公表
3. ¹⁴C 標識オリサストロピンを用いたラット体内における動態試験(定量・同定)(GLP 対応): BASF 毒性研究所(独) 2002年、未公表
4. オリサストロピンの水稻における代謝試験(GLP 対応): BASF 農業研究所(独) 2002年、未公表
5. オリサストロピンの好氣的湛水土壤中運命試験(GLP 対応): BASF 農業研究所(独) 2002年、未公表
6. オリサストロピンの好氣的湛水及び好氣土壤中運命試験(GLP 対応):(財)残留農薬研究所、2002年、未公表
7. オリサストロピンの土壌吸着性試験(GLP 対応):(財)残留農薬研究所、2002年、未公表
8. オリサストロピンの加水分解運命試験(GLP 対応):(財)残留農薬研究所、2002年、未公表
9. オリサストロピンの水中光分解運命試験(GLP 対応):(財)残留農薬研究所、2002年、未公表
10. オリサストロピンの土壌残留試験:(財)残留農薬研究所、2002年、未公表
11. オリサストロピン及びその2代謝物の搾乳牛における乳汁中残留試験:(財)畜産生物科学安全研究所、2002年、未公表
12. オリサストロピンの作物残留試験:(財)残留農薬研究所、2001年、2003年、未公表
13. オリサストロピンの作物残留試験:(株)日曹分析センター、2001年、2003年、未公表
14. オリサストロピンにおける薬理試験(GLP 対応):(財)残留農薬研究所、2001年、未公表
15. ラットにおける急性経口毒性試験(GLP 対応):(財)残留農薬研究所、2002年、未公表
16. ラットにおける急性経皮毒性試験(GLP 対応): BASF 毒性研究所(独) 1999年、未公表
17. ラットにおける急性吸入毒性試験(GLP 対応): BASF 毒性研究所(独) 2000年、未公表
18. 代謝物 F001 (P1C) のラットにおける急性経口毒性試験(GLP 対応):(財)残留農薬研究所、2002年、未公表
19. 代謝物 F033 (P1A) のラットにおける急性経口毒性試験(GLP 対応):(財)残留農薬研究所、2002年、未公表
20. 代謝物 F049 (P1B) のラットにおける急性経口毒性試験(GLP 対応):(財)残留農薬研究所、2002年、未公表
21. ウサギを用いた皮膚刺激性試験(GLP 対応): BASF 毒性研究所(独) 1999年、未公表
22. ウサギにおける眼刺激性試験(GLP 対応): BASF 毒性研究所(独) 1999年、未公表
23. モルモットを用いた皮膚感作性試験(GLP 対応): BASF 毒性研究所(独) 1999年、未公表
24. ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験(GLP 対応): BASF 毒性研究所(独) 2001年、未公表
25. ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験 追加試験(GLP 対応):

- BASF 毒性研究所 (独) 2001 年、未公表
26. ビーグル犬を用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 2002 年、未公表
 27. ラットを用いた飼料混入投与による 28 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 2002 年、未公表
 28. ビーグル犬を用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 2002 年、未公表
 29. ラットを用いた飼料混入投与による 24 ヶ月間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 2002 年、未公表
 30. マウスを用いた飼料混入投与による 18 ヶ月間発がん性試験 (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 2002 年、未公表
 31. ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 2002 年、未公表
 32. ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 2002 年、未公表
 33. ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 2002 年、未公表
 34. BAS520F の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 2000 年、未公表
 35. ラット初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 1999 年、未公表
 36. オリサストロピンのチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (HPRT 遺伝子突然変異試験): BASF 毒性研究所 (独) 1999 年、未公表
 37. チャイニーズハムスター由来 V79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 1999 年、未公表
 38. マウスを用いた小核試験 (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 1999 年、未公表
 39. 代謝物 F001 (P1C) の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 2002 年、未公表
 40. 代謝物 F033 (P1A) の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 2002 年、未公表
 41. 代謝物 F049 (P1B) の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 2002 年、未公表
 42. ラットにおける十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性 (S-期反応) 試験 (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 2002 年、未公表
 43. マウスにおける十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性 (S-期反応) 試験 (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 2002 年、未公表
 44. ラットにおけるメカニズム試験 (血清及び尿中鉄分析) (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 2002 年、未公表
 45. Wistar 系ラットに対する BAS505F の混餌投与及び鉄の同時消化管外投与試験 (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 2002 年、未公表
 46. BAS505F: 混餌投与による Wistar 系雌ラットにおける粘膜鉄輸送への影響試験 (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 2003 年、未公表
 47. ラットにおける甲状腺ホルモンへの影響試験 (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 2002

- 年、未公表
48. ラットにおける4週間混餌経口投与による肝臓薬物代謝酵素誘導 (GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 2002 年、未公表
 49. ラットにおける4ヶ月間混餌投与による甲状腺機能試験 (ホルモン及びS-期反応)(GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 2003 年、未公表
 50. ラットに対するBAS520Fの混餌投与における甲状腺機能試験(過塩素酸塩負荷試験)(GLP 対応): BASF 毒性研究所 (独) 2003 年、未公表
 51. 食品健康影響評価について: 食品安全委員会第32回会合資料1-1 (HP: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai32/dai32kai-siryou1-1.pdf>)
 52. 「オリサストロピン」の食品衛生法(昭和22年法律第233号)第7条第1項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について: 食品安全委員会第32回会合資料1-2 (HP: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai32/dai32kai-siryou1-2.pdf>)
 53. 第9回食品安全委員会農薬専門調査会 (HP: <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai9/index.html>)
 54. 国民栄養の現状 - 平成10年国民栄養調査結果 - : 健康・栄養情報研究会編、2000年
 55. 国民栄養の現状 - 平成11年国民栄養調査結果 - : 健康・栄養情報研究会編、2001年
 56. 国民栄養の現状 - 平成12年国民栄養調査結果 - : 健康・栄養情報研究会編、2002年
 57. オリサストロピン安全性評価資料 追加資料要求事項に対する回答資料: BASF アグロ株式会社、2005年、未公表
 58. ストロビルリン系化合物(ピラクロストロピン、オリサストロピン)の十二指腸肥厚/過形成の総合考察: BASF アグロ株式会社、2005年、未公表
 59. 第32回食品安全委員会農薬専門調査会 (HP: <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai32/index.html>)
 60. オリサストロピン安全性評価資料 第32回農薬専門調査会の追加資料要求事項に対する回答資料: BASF アグロ株式会社、2005年、未公表
 61. オリサストロピン十二指腸の病理組織写真: BASF アグロ株式会社、2005年、未公表
 62. 第37回食品安全委員会農薬専門調査会 (HP: <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai37/index.html>)