

農薬評価書

オリサストロビン

(第2版)

2008年3月

食品安全委員会

目 次

頁

○ 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	4
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
2. 植物体内運命試験	9
3. 土壌中運命試験	10
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験①	10
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験②	10
(3) 土壌吸着試験	11
4. 水中運命試験	11
(1) 加水分解試験	11
(2) 水中光分解試験	12
5. 土壌残留試験	12
6. 作物等残留試験	12
(1) 作物残留試験	12
(2) 魚介類における最大推定残留値	13
7. 乳汁移行試験	14
8. 一般薬理試験	14
9. 急性毒性試験	15
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	16
11. 亜急性毒性試験	16
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	16
(2) 90日間亜急性毒性試験(追加試験:ラット)	17
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	17

(4) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)	18
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	18
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	18
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	19
(3) 18ヵ月間発がん性試験(マウス)	20
13. 生殖発生毒性試験	21
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	21
(2) 発生毒性試験(ラット)	22
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	23
14. 遺伝毒性試験	23
15. その他の毒性試験	24
(1) 十二指腸粘膜肥厚のメカニズムについて	24
(2) 甲状腺ろ胞細胞腺腫のメカニズムについて	27
Ⅲ. 食品健康影響評価	29
・ 別紙 1:代謝物/分解物略称	33
・ 別紙 2:検査値等略称	35
・ 参照	36

<審議の経緯>

第1版関係

2004年	1月	16日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：稲）
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（厚生労働省発食安第0203002号）、関係書類の接受（参照1～51）
2004年	2月	12日	第32回食品安全委員会（要請事項説明）（参照52）
2004年	4月	7日	第9回農薬専門調査会（参照53）
2005年	3月	29日	追加資料受理（参照54、55）
2005年	7月	6日	第32回農薬専門調査会（参照56）
2005年	8月	17日	追加資料受理（参照57、58）
2005年	10月	12日	第37回農薬専門調査会（参照59）
2005年	11月	2日	第118回食品安全委員会（報告）
2005年	11月	2日	より2005年11月27日 国民からの御意見・情報の募集
2005年	12月	7日	農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2005年	12月	8日	第123回食品安全委員会（報告） （同日付厚生労働大臣に通知）（参照60）
2006年	7月	11日	残留農薬基準告示（参照61）
2006年	8月	16日	初回農薬登録

第2版関係

2007年	12月	26日	農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
2008年	1月	11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（厚生労働省発食安第0111002号）、関係書類の接受（参照62～64）
2008年	1月	17日	第222回食品安全委員会（要請事項説明）（参照65）
2008年	3月	5日	第37回農薬専門調査会幹事会（参照66）
2008年	3月		農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008年	3月	27日	第231回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子

本間清一
見上 彪

畑江敬子
本間清一

廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から
** : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

小澤正吾

出川雅邦

廣瀬雅雄 (座長代理)

高木篤也

長尾哲二

石井康雄

武田明治

林 真

江馬 真

津田修治*

平塚 明

太田敏博

津田洋幸

吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

三枝順三

根岸友恵

廣瀬雅雄 (座長代理)

佐々木有

林 真

赤池昭紀

高木篤也

平塚 明

石井康雄

玉井郁巳

藤本成明

泉 啓介

田村廣人

細川正清

上路雅子

津田修治

松本清司

臼井健二

津田洋幸

柳井徳磨

江馬 真

出川雅邦

山崎浩史

大澤貫寿

長尾哲二

山手丈至

太田敏博

中澤憲一

與語靖洋

大谷 浩

納屋聖人

吉田 緑

小澤正吾

成瀬一郎

若栗 忍

小林裕子

布柴達男

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)

三枝順三

西川秋佳**

林 真 (座長代理*)

佐々木有

布柴達男

赤池昭紀

代田眞理子****

根岸友恵

石井康雄

高木篤也

平塚 明

泉 啓介

玉井郁巳

藤本成明

上路雅子

田村廣人

細川正清

臼井健二

津田修治

松本清司

江馬 真

津田洋幸

柳井徳磨

大澤貫寿

出川雅邦

山崎浩史

太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から
** : 2007年4月25日から
*** : 2007年6月30日まで
**** : 2007年7月 1日から

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」(CAS No.248583-16-1)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、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、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(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。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遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、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。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/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/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 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：(α*E*)-α-(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-ノナジエン-1-イル]-*N*-メチルベンゼンアセトアミド

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

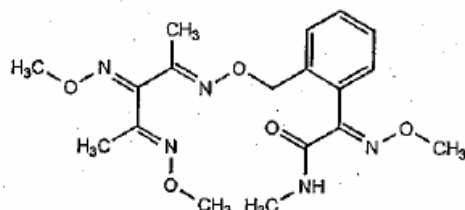
4. 分子式

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・アクチエンゲゼルシャフト社 (独) により開発されたストロビルリン系殺菌剤であり、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 2006 年 8 月 16 日に初めて登録され、今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II.1～4）は、オリサストロビ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（[pmb- ^{14}C]オリサストロビン）、1-methyl 基及び butylidene 基（側鎖）の炭素を ^{14}C で標識したもの（[meb- ^{14}C]オリサストロビン）及びフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したものの（[phe- ^{14}C]オリサストロビン）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度はとくに断りがない場合、オリサストロビンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

[pmb- ^{14}C]オリサストロビンを低用量（25 mg/kg 体重）、中用量（80 mg/kg 体重）または高用量（250 mg/kg 体重）で単回経口投与し、ラットを用いた動物体内運命試験が行われた。

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

投与後 168 時間で、尿中に総投与放射エネルギー（TAR）の 58.0～60.4%、糞中に 28.6～37.9% TAR、呼気中に 3.8～5.6% TAR 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% TAR、高用量投与群の雌で 45.8% TAR であった。オリサストロビンは 84.9～94.3% TAR が投与後 48 時間で排泄された。胆汁中及び尿中に排泄された放射エネルギーが 100% TAR 以上であることから、オリサストロビ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、胆汁中に排泄された放射エネルギーの約 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。

オリサストロビンの低用量及び高用量群の主な組織の残留放射能は表 1 に示されている。（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(144)、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 F010、F014、F007 及び F002 が、投与 48 時間後までにそれぞれ 5.1~7.7、0.8~2.1、1.1~6.4 及び 0.5~7.2% TAR 検出された。糞中代謝物(低用量 0~24 時間後、高用量 0~48 時間後)からは、オリサストロピンが 0~2.0% TAR 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% TAR 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% TAR 検出された。肝臓中及び腎臓中からの代謝物としては、尿及び胆汁中代謝物の多くが含まれ、いずれも 0.3% TAR 以下であった。

オリサストロピンの主要代謝経路は、①オリサストロピンの側鎖とビオフォア部位 (メトキシイミノ-*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、②オリサストロピンの側鎖におけるメトキシイミノ基のケトン化、第二のメトキシイ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、③オリサストロピンのオキシムエーテル結合が開裂し、ビ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

[pmb-¹⁴C]オリサストロピンを用いて水稻(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用い、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 1,000 g ai/ha、田面水処理では 750 g ai/ha、茎葉散布では 300 g 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) に稲体を採取した。

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 5.23 mg/kg、玄米中で 1.22 mg/kg、わら中で 31.4 mg/kg の残留放射能が検出された。籾中ではオリサストロピンが総残留放射能 (TRR) の 51.7%、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%TRR、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、糞中に 0.163 mg/kg、わら中に 1.21 mg/kg の残留放射能が検出された。糞中では抽出残査が 56.9%TRR で、オリサストロビンが 5.6%TRR、F001 が 2.6%TRR、わら中では抽出残査が 16.0%TRR で、オリサストロビンが 21.4%TRR、F001 が 11.3%TRR、その他の代謝物として糞中及びわら中に 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。

オリサストロビンの主要代謝経路は、①ブチリデン部位のメトキシイ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②オリサストロビ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、③オリサストロビンの 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、④オリサストロビ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

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験①

[phe-¹⁴C]オリサストロビンまたは[meb-¹⁴C]オリサストロビンを用いて、シルト質砂土（ドイツ）に乾土あたり 1.5 mg/kg の濃度で水面に添加後、好氣的湛水条件下、25±1°Cの暗所で 182 日間インキュベーションしてオリサストロビ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 12.3~14.6% TAR 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 ¹⁴CO₂ 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ビンであり、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。放射能は経時的に水相から土壌に移行し、土壌中放射能も大部分がオリサストロビンで、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ビンのほか、多くの分解物が検出されたが、いずれも 2.5% TAR 未満であり、多くは 0.1~1.0% TAR であった。

オリサストロビンの水中での推定半減期は 6 日、土壌中では 318 日、試験系全体で 313 日と算出された。(参照 5)

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験②

[phe-¹⁴C]オリサストロビンまたは[meb-¹⁴C]オリサストロビンを用いて、軽埴土（埼玉）に乾土あたり 1.5 mg/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°Cの暗所で 84 日間インキュベーションして、オリサストロビンの土壌中運命試験が実施された。

[phe-¹⁴C]オリサストロビンでは、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、試験終了時には 72.3% TAR、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ビンであった。[phe-¹⁴C]オリサストロビンに特有の分解物として、オリサストロビンの側鎖部位が開裂した F011、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、試験終了時には両者合わせて 0.92%TAR であった。好氣的土壌試験系ではアセトン抽出放射能は試験終了時に 97.6%TAR、抽出残渣放射能は 6.5%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ビンであり、95.5%TAR であった。

[meh-¹⁴C]オリサストロビンでは、好氣的湛水土壌試験系において、試験開始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 8.4%TAR であった。好氣的土壌試験系ではアセトン抽出放射能は試験終了時に 6.5%TAR、抽出残渣放射能は 6.6%TAR であった。田面水及び土壌中の放射能パターンは[phe-¹⁴C]オリサストロビンと類似しており、抽出された放射能の主要成分はオリサストロビン (1.2~91.3%TAR) であった。

オリサストロビンの、好氣的湛水土壌試験系における推定半減期は、294 日と算出された。

オリサストロビンの土壌中での分解経路は、オリサストロビ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 が生成する経路と考えられた。(参照 6)

(3) 土壌吸着試験

オリサストロビンの土壌吸着試験が、2 種類の国内土壌 [埴壤土 (栃木)、シルト質埴土 (宮崎)] 及び 2 種類の米国土壌 (埴壤土、シルト質壤土) を用いて実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 1.40~3.79、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{OC} 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]オリサストロビンを pH4.0 (クエン酸緩衝液)、pH5.0 (酢酸緩衝液)、pH7.0 (リン酸緩衝液)、pH9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に濃度 5 mg/L になるように加え、25±1℃で 30 日間インキュベーションし、オリサストロビ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ビンであり、95.7~98.0%TAR であった。推定半減期は 1 年以上であり、オリサストロビンは加水分解に対し安定であると考えられた。(参照 8)

(2) 水中光分解試験

[phe-¹⁴C]オリサストロビンを用いて pH7 の滅菌リン酸緩衝液及び田面水（埼玉、pH7.02、滅菌）に、濃度 5 mg/L になるように加え、25±1℃で 14 日間キセノン光照射（光強度：152 W/m²、測定波長：290～800 nm）し、オリサストロビ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、オリサストロビンは 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)、5.8% 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)、5.6% 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 はオリサストロビンの幾何異性体であった。

オリサストロビ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推定半減期は 1.1 及び 0.8 日であり、太陽光に換算した推定半減期は 2.2 及び 1.7 日と算出された。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。

オリサストロビ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ビ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（茨城）、洪積・軽埴土（福島）、沖積・埴壤土（三重）を用いて、オリサストロビン及び分解物 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 に示されており、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合量で 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	オリサストロビン	オリサストロビン ＋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. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻（玄米及び稲わら）を用いて、オリサストロビン、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 に示されている。オリサストロビンの玄米中の最高値は育苗箱に 50 g ai/箱及び本田に 990 g ai/ha で 2 回散布し、最終散布 21 日後に収穫したときの 0.052 mg/kg であったが、31、48 及び 129 日後にはそれぞれ 0.041、0.033 及び 0.024 mg/kg と減衰した。稲わら中の最高値は 1.68 mg/kg であった。代謝物 F001 及び F033 は玄米中では定量限界 (0.005 mg/kg) 未満か、検出されても少量であった。(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)					
					オリサストロビン		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(本田)	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
	2	119~129	0.024	0.014	0.006	0.005	<0.005	<0.005		
稲わら 2001, 2003年	4	3.5g ai/箱 +990(本田)	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
			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

- ・一部に定量限界未満 (<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。

(2) 魚介類における最大推定残留値

オリサストロビン及び代謝物 F001 の、公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度 (水産 PEC) 及び生物濃縮係数 (BCF) を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

オリサストロビン及び代謝物 F001 の水産 PEC は 1.1 µg/L、BCF は 20 (計算値)、魚介類における最大推定残留値は 0.11 mg/kg であった。(参照 73)

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、オリサストロビン及び代謝物 F001 を暴露評価対象化合物とした際に、食品中より摂取される推定摂取量が表 4 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法からオリサストロビンが最大の残留を示す使用条件で国内に登録のある全ての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 4 食品中より摂取されるオリサストロビンの推定摂取量

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 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)
米	0.031	185.1	5.7	97.7	3.0	139.7	4.3	188.8	5.9
魚介類	0.11	94.1	10.4	42.8	4.71	94.1	10.4	94.1	10.4
合計			16.1		7.71		14.7		16.3

注)・米の残留値は、予想される使用時期・使用回数のうちオリサストロビン及び代謝物 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 67~69)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ビンの推定摂取量(μ g/人/日)

7. 乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛(2頭)を用いて、オリサストロビン(3.56 mg/頭/日)、代謝物 F001(0.52 mg/頭/日)及び F033(0.16 mg/頭/日)の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、オリサストロビンの乳牛への投与量は、稲わらにオリサストロビン、2種類の代謝物 F001 及び F033 の最大残留濃度 0.89、0.04 及び 0.14 mg/kg 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、乳汁中のオリサストロビン、代謝物 F001 及び F033 は定量限界未満であった。(参照 11)

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。各試験の結果は表 5 に示されている。(参照 14)

表 5 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態	ICR マウス	雌雄 3	0、128、 320、800、 2,000 (経口)	800	2,000	2,000 mg/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、よろめき歩調がみられ、雄マウス 1 例が死亡。
		SD ラット	雄 5	0、320、 800、2,000 (経口)	320	800	800 mg/kg 体重以上投与群で下痢がみられた。2,000 mg/kg 体重投与群では体重増加抑制がみられ、2 例が死亡。

	ヘキサバルビ タル睡眠	ICR マウス	雄 8	0、51.2、 128、320、 800、2,000 (経口)	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	SD ラット	雄 5	0、320、 800、2,000 (経口)	800	2,000	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	SD ラット	雄 5	0、320、 800、2,000 (経口)	800	2,000	影響なし。 2,000 mg/kg 体重投与群で 1 例死亡。
自律神経系	瞳孔径	SD ラット	雄 5	0、320、800、 2,000 (経口)	2,000	-	影響なし。
消化器	炭末輸送 能	ICR マウス	雄 8	0、20.5、 51.2、128、 320、800、 2,000 (経口)	800	2,000	影響なし。 2,000 mg/kg 体重投与群で炭末投与前に 3 例死亡。
骨格筋	握力	SD ラット	雄 5	0、320、800、 2,000 (経口)	2,000	-	影響なし。
腎機能	腎機能	SD ラット	雄 5	0、128、 320、800、 2,000 (経口)	128	320	320 mg/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。2,000 mg/kg 体重投与群で採尿中に 4 例死亡。

・検体は、1%Tween80 水溶液に懸濁して用いた

9. 急性毒性試験

オリサストロビン原体、代謝物 F001、F033 及び F049 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 6 に示されている。(参照 15~20))

表 6 急性毒性試験概要 (原体、代謝物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
オリサストロビン (原体)	経口	SD ラット 雌 5 匹	/		腹臥位、横臥位、円背位、うずくまり、昏迷、昏睡、鎮静、自発運動低下、よろめき歩行、痙攣、呼吸緩徐、体温低下、軟便、口周囲部等被毛の汚れ、外陰部等被毛湿潤、死亡例で肺赤色化、肺水腫、腺胃部及び小腸の赤色化等

	経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	塗布部位に紅斑、軽度の浮腫 死亡例なし
	吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸数の増加または減少、眼瞼閉鎖、逃避行動、うずくまり、立毛 死亡例で肺び慢性暗赤色化
			4.12	1.04	
代謝物 F001	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>800	>800	円背位、鎮静、自発運動低下、 軟便等 死亡例なし
代謝物 F033	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>800	>800	円背位、鎮静、自発運動低下、 軟便等 死亡例なし
代謝物 F049	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>800	>800	軟便 死亡例なし

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。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)

Hartley 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 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 : 平均検体摂取量は表 7 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 7 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	22	73	215	385
	雌	25	81	234	

5,000 ppm 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、副腎の比重量¹減少、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、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で Alb 増加が、同群雄で Glu 減少、脾比重量減少、腎、精巣及び心比重量増加、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、同群雌で摂餌量減少、Hb、MCHC 減少、PT 短縮、血清中塩素減少、GGT 及びカルシウム増加が、1,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制傾向、摂餌量減少が、同群雌で MCV、MCH 減少、TP、T.Chol

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)

増加、肝比重量増加、びまん性肝細胞肥大が、300 ppm 以上投与群の雌雄で十二指腸の粘膜肥厚（300ppm では有意差はないが、用量相関性がうかがえる所見）が、同群雌で Glob の増加が認められた。

本試験において、300 ppm 以上投与群雌雄で十二指腸の粘膜肥厚等が認められたので、無毒性量は 300 ppm 未満であると考えられた。（参照 24）

（2）90 日間亜急性毒性試験（追加試験：ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、30 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 8 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。

表 8 90 日間亜急性毒性試験（追加試験：ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.0	6.8
	雌	2.4	8.3

オリサストロビン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、雌雄とも 100 ppm（雄：6.8 mg/kg 体重/日、雌：8.3 mg/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 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 9 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 9 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.6	27.5	82.8
	雌	6.8	35.6	107

1,500 ppm 投与群の雌雄で血清中クロールの増加が、雄で血清中の ALP 増加、カルシウム、TP、Alb、Glob、T.Chol 減少が、雌で体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の低下、APTT 短縮、Glu 及び Cre 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 1,500 ppm 投与群の雄で血清中の ALP 増加等、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 500 ppm（雄：27.5 mg/kg 体重/日、雌：35.6 mg/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、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 10 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 10 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	27.2	89.1	252.7
	雌	30.2	98.0	264.0

3,000 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。300 ppm 及び 1,000 ppm 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、3,000 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ので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：89.1 mg/kg 体重/日、雌：98.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 27）

1 2. 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 1,500（雌のみ）、1,600（雄のみ） ppm：平均検体摂取量は表 11 参照] 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 11 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	1,500 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.6	10.8		44.3
	雌	2.8	11.1	40.9	

高用量群（1,500 ppm/1,600 ppm）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 TP、カルシウム及び Alb 減少、甲状腺比重量の増加が認められた。雌あるいは雄で RBC、Hb、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、用量相関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、1,500 ppm/1,600 ppm 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ので、無毒性量は、雌雄とも 400 ppm（雄：10.8 mg/kg 体重/日、雌：11.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 28）

(2) 2年間慢性毒性/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 2,500ppm²：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 12 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.2	26.3	133
	雌	6.8	34.3	163

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 13 に、十二指腸及び甲状腺の非腫瘍/腫瘍性病変の発生頻度は表 14 に示されている。

腫瘍性病変以外では、体重増加抑制、十二指腸粘膜上皮肥厚等の所見が認められた。腫瘍性病変としては、2,500 ppm 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、2,500 ppm 投与群の雌で十二指腸腺腫（有意差なし）が認められた。

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

表 13 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	所 見	
	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ RBC、MCH、TG 減少 ・ 血清中カルシウム、Alb、GGT 増加 ・ PT の短縮 ・ 尿沈渣中移行上皮細胞数及び赤血球増加 ・ 脳及び精巣比重量増加 ・ 十二指腸粘膜上皮肥厚、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 ・ RBC、MCH、Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・ 血中カルシウム、Alb、TP、T.Chol 及びマグネシウム増加、 ・ PT 短縮 ・ 尿タンパク増加 ・ 脳、肝及び腎比重量増加 ・ 十二指腸粘膜上皮肥厚、リンパ球過形成、下垂体前葉過形成、慢性腎症、腎盂腎炎、

² : 5,000 ppm（雌雄）及び 7,500 ppm（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 7,500 ppm 投与群は 16 日目、5,000 ppm 投与群雄は 94 日目、雌は 384 日目に全てと殺処分された。

500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Hb、Ht、MCHC の減少 ・肝及び腎比重量の増加 ・肝変異細胞巢、甲状腺腫大、甲状腺限局性ろ胞細胞過形成*、十二指腸粘膜上皮肥厚** 	<ul style="list-style-type: none"> ・GGT 増加 ・甲状腺限局性ろ胞細胞過形成*、十二指腸粘膜上皮肥厚**
100 ppm	・毒性所見なし	・毒性所見なし

* : 有意差なし

** : 500 ppm では有意差なし

表 14 十二指腸及び甲状腺の非腫瘍性／腫瘍性病変の発現頻度（ラット）

		投与群							
		0 ppm		100 ppm		500 ppm		2,500 ppm	
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	粘膜上皮肥厚	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

(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 2,000 ppm：表 15 参照）投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

表 15 18 ヶ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	26.0	133	574
	雌	34.2	179	739

2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、十二指腸粘膜上皮肥厚、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 16 参照）、雄で腎比重量減少、十二指腸粘膜上皮肥厚、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、500 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加が、雌で腎絶対重量減少、十二指腸粘膜上皮

肥厚、十二指腸幽門部近傍過形成、100 ppm 以上投与群の雌で肝比重量増加が認められた。100 ppm 投与群の雌で認められた肝比重量増加は、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。

2,000 ppm 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、オリサストロビンの投与により、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 500 ppm 以上投与群の雄で肝比重量の増加が、雌で十二指腸粘膜上皮肥厚等が認められたことから、無毒性量は、雌雄とも 100 ppm（雄：26.0 mg/kg 体重/日、雌：34.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 30、57、58、60、61）

表 16 十二指腸の非腫瘍性／腫瘍性病変の発現頻度（マウス）

		投与群							
		0 ppm		100 ppm		500 ppm		2,000 ppm	
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	粘膜上皮肥厚	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 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 17 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			100 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	9.7	48.3	142
		雌	10.8	52.4	152

	F ₁ 世代	雄	11.2	56.9	176
		雌	12.0	59.9	183

親動物では 1,500 ppm 投与群の雌雄で体重減少 (P 雄、F₁)、Hb (P) 及び Ht の減少 (P、F₁ 雌)、膈開口及び包皮分離の遅延 (F₁) が、雄で RBC の減少 (P)、雌で MCV、MCH 及び MCHC の減少 (P、F₁) が、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝比重量増加 (P、F₁)、雌で小葉中心性肝細胞肥大 (P、F₁) が認められた。

児動物では 1,500 ppm 投与群の雌雄で低体重 (F₁、F₂)、脳比重量増加 (F₁、F₂)、脾比重量減少 (F₁、F₂)、肝臓・腎臓の淡黄色化及び腹水・胸水白濁 (F₁、F₂) が、500 ppm 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 : 1,500 ppm、F₂) が認められた。

1,500 ppm 投与群の親動物 F₁ に認められた膈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。

500 ppm 以上投与群の親動物の雄で認められた肝比重量増加は、病理組織学的所見に異常が認められないこと、また、90 日間亜急性毒性試験 (11.(1)参照) において 1,000 ppm 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。

500 ppm 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 3,000 ppm 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 2,500 ppm 投与群のリンパ系臓器に特異的変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変化であると考えられた。

本試験において、親動物では 1,500 ppm 投与群の雄で体重減少 (P 雄、F₁) 等が、500 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大 (P、F₁) 等が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm (P : 48.3 mg/kg 体重/日、F₁ : 56.9 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (P : 10.8 mg/kg 体重/日、F₁ : 12.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

児動物では、500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、雌雄とも 100 ppm (P 雄 : 9.7 mg/kg 体重/日、P 雌 : 10.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 11.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 12.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 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、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実

施された。

母動物では 240 mg/kg 体重/日投与群で死亡 1 例、流涎、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 240 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は母動物で 120 mg/kg 体重/日、胎児で 240 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 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、溶媒: 0.5% CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 50 mg/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。

本試験において、母動物の 50 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は母動物で 15 mg/kg 体重/日、胎児で 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 33)

1 4. 遺伝毒性試験

オリサストロビンの、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた染色体異常試験、ラット肝初代細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 18 に示されており、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた染色体異常試験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。

in vitro の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、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 34~38)

表 18 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	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	20~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣細胞 (CHO)	12.5~400 µg/mL (+S9) 6.25~200 µg/mL (-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	2.0~75 µg/mL (+/-S9)	陽性 (+/-S9)
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞	0.391~50 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	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

オリサストロビンの代謝物 (幾何異性体) F001、F033、F049 の、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 19 に示されており、すべて陰性であった。(参照 39~41)

表 19 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

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	<i>S. typhimurium</i> (TA100, TA98, TA1535,TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	4~5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
代謝物 F033			4~5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
代謝物 F049			4~5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

15. その他の試験

(1) 十二指腸粘膜肥厚のメカニズムについて

① 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 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 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 (ラット) の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与期間	投与群		
	10 ppm	100 ppm	2,500 ppm
4 週間	0.6	6.1	148

1 週間	0.5	5.5	106
4 週間後、2 週間休薬	0.6	6.1	142

2,500 ppm 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)

② 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 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 21 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 21 十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性試験 (マウス) の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与期間	投与群		
	10 ppm	100 ppm	2,000 ppm
4 週間	1.9	20.9	437
1 週間	2.2	21.3	460
4 週間後、2 週間休薬	2.3	22.0	479

2,000 ppm 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)

③ 血清及び尿中鉄分析試験 (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 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 22 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 22 十二指腸粘膜上皮細胞の細胞増殖活性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群	10 ppm	100 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.7	7.4	143

2,500 ppm 投与群において血清中鉄濃度の減少、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。尿中鉄濃度に有意な変化は認められなかった。(参照 44)

④ BAS505F³及び鉄の同時消化管外投与試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌 [BAS505F 原体：0、500（雌）、4,500 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照] 投与及び鉄錯体（Fe³⁺）の筋注（雄：0、7、11 及び 13 日目に 100 mg/kg 体重を 1 日 1 回、雌：2～6 日目に 50 mg/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 23 同時消化管外投与試験（ラット）の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

投与群	雄	雌
500 ppm		37.7
500 ppm+鉄		17.7
4,500 ppm	207	191
4,500 ppm+鉄	171	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、4,500 ppm 群では鉄錯体の同時投与により細胞増殖の増加率及びび慢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）

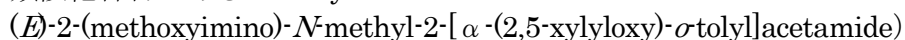
⑤ BAS505F 投与による十二指腸粘膜鉄吸収及び輸送への影響試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 5 匹）を用いた混餌（BAS505F 原体：0、4,500 ppm）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

³ オリサストロビンの類似化合物である dimoxystrobin：



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

① 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 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 24 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 24 甲状腺ホルモンへの影響試験 (ラット) の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与期間	投与群					
	100 ppm		500 ppm		2,500 ppm	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
4 週間	5.3	6.4	26.6	32.0	126	145
4 週間投与 +4 週間回復	5.2	6.4	26.9	31.9	133	148
4 週間投与 +13 週間回復	5.4	6.6	26.1	33.3	123	153

2,500 ppm 投与群の雄で血清中 T4 濃度の減少、肝比重量の増加が、500 ppm 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。

2,500 ppm 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)

② 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 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 25 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 25 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	198
	雌	208

2,500 ppm 投与群の雌雄において肝比重量の増加、雌で pNP-GT 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)

③ 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 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 26 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 26 甲状腺機能試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.8	23.5	118
	雌	6.1	30.9	146

2,500 ppm 投与群の雌雄で血清中 TSH の増加、肝比重量増加、甲状腺ろ胞細胞増殖が、雄で血清中 T4 濃度減少、雌で摂餌量減少、甲状腺比重量増加、甲状腺ろ胞細胞肥大、ろ胞細胞過形成、500 ppm 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。

オリサストロビ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）

④ 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 2,500 ppm (0 及び 246 mg/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) 1,000ppm (160 mg/kg 体重/日に相当)、プロピルチオウラシル (PTU) 2,000 ppm (112 mg/kg 体重/日に相当)]。

オリサストロビン投与群では 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、オリサストロビ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）

Ⅲ. 食品健康影響評価

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（粳、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。

土壌中運命試験が実施されたところ、水中での推定半減期は 6 日、土壌中では 294～318 日と算出された。

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、太陽光に換算した推定半減期は緩衝液で 2.2 日、田水面で 1.7 日と算出された。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・埴壤土を用いて、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 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されたところ、オリサストロビンの玄米中の最高値は育苗箱に 50g/箱及び本田に 990g ai/ha で 2 回散布し、最終散布 21 日後に収穫した 0.052 ppm であったが 31、48 及び 129 日目にはそれぞれ 0.41、0.033 及び 0.024 mg/kg と減衰した。稲わら中の最高値は 1.68 mg/kg であった。代謝物 F001 及び F033 では定量限界未満か、検出されても少量であった。また、魚介類におけるオリサストロビン及び代謝物 F001 の最大推定残留値は 0.11 mg/kg であった。

各種試験結果から、食品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。