

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	385
	雌	25	81	234	

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、雌で摂餌量の減少、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、摂餌量の減少が、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、オリサストロビ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	82.8
	雌	6.8	35.6	107.1

1500ppm投与群の雌雄で血清中塩素の増加が、雄で血清中のALP上昇、カルシウム、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3000ppm: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)

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 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。

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。

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

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、食品安全委員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 (* : $p < 0.01$ 、** : $p < 0.05$)

1.3. 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 (P 雄、F₁)、HGB (P) 及び Ht の減少 (P、F₁ 雌)、膈開口及び包皮分離の遅延 (F₁) が、雄で赤血球数の減少 (P)、雌で MCV、MCH 及び MCHC の減少 (P、F₁) が、500ppm 以上投与群の雌雄で肝比重量の増加 (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 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。

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 (P 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 (P : 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 (P、F₁) 等が認められたことから、親動物の雌で 100ppm (P : 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)

1.4. 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 μ g/7 レット (+/-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 μ g/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 μ g/mL (+S9) 6.25~200 μ g/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 μ g/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	4~5000 μ g/7 ^o ラット (+/-S9)	陰性
代謝物 F033			4~5000 μ g/7 ^o ラット (+/-S9)	陰性
代謝物 F049			4~5000 μ g/7 ^o ラット (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

15. その他の毒性試験

(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 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）

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 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）

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 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）

④BAS505F⁴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）、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铁濃度の低下が、鉄錯体の併用投与群では投与 7 日目で血清中铁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）

⑤BAS505F 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

⁴ ピラクロストロビンの類似化合物である dimoxystrobin : (*E*)-2-(methoxyimino)-*N*-methyl-2-[α -(2,5-xylyloxy)-*o*-tolyl]acetamide)

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

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 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)

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 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)

③4 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)

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 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)

Ⅲ. 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つた。組織内分布は胃、腸管、肝臓及び甲状腺で高かつたが、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 であつた。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 であつた。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 であつた。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つた。

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 日であつた。

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つた。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 日であつた。主要分解物は、F001、F033 及び F049 であつた。

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合量で 53.1～258 日であつた。

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/箱及び本田に 990g ai/ha で 2 回散布し、最終散布後 21 日目に収穫した 0.052ppm であつたが 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 であつた。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つた。

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 であつた。