

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。

火山灰壌土、洪積軽埴土及び沖積埴壌土を用いて、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。

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、オリサストロビンの投与により、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構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及び最小毒性量

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 P 雄：48.3 P 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 P 雄：141.7 P 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：体重減少等 雌：小葉中心性肝細胞肥大等 児動物 雌雄：低体重等
	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	(2E)-2-(メトキシイミノ)-2{2-[(3E,5Z,6E)-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
F002	(2E)-2-(2-[(3E,5E)-5-[(1E)-N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)-Nメチルアセトアミド
F007	(2E)-2-(2-[(3Z,5E)-5-[(1E)-N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)-Nメチルアセトアミド
F008	(E)-N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	(E)-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	(E)-2-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-2-メトキシイミノ-Nメチルアセトアミド
F014	(2E)-2-[(2-[(1E)-2-アミノ-N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]プロパン酸
F015	(E)-N(ヒドロキシメチル)-2-(2-[(E)-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-[(E,2E)-1-[(1E)-N(2-[(1E)-2-アミノ-N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シッド
F022	6-[(E,2E)-1-[(1E)-N(2-[(1E)-N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シッド
F025	(2E)-2-(2-[(3E,5E,6E)-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)-N(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシイミノ)-アセトアミド
F026	(2E)-2-(2-[(E,3E)-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)-Nメチルアセトアミド
F032	(4E)-1-ヒドロキシ-2-メチル-1,2-ジヒドロ-3,4-イソキノリンジオン-4-(Oメチルオキシム)
F033	(2E)-2-(メトキシイミノ)-2{2-[(3E,5Z,6E)-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
F049	(2E)-2-(メトキシイミノ)-2{2-[2-(3E,5Z,6Z)-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

<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	p-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ペプチダーゼ
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ビン (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 標識オリサストロビ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 標識オリサストロビ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. オリサストロビ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. オリサストロビ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. オリサストロビンの好氣的湛水及び好気土壤中運命試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
7. オリサストロビンの土壤吸着性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
8. オリサストロビ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. オリサストロビ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. オリサストロビンの土壤残留試験 : (財) 残留農薬研究所、2002 年、未公表
11. オリサストロビン及びその 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. オリサストロビンの作物残留試験 : (財) 残留農薬研究所、2001 年、2003 年、未公表
13. オリサストロビンの作物残留試験 : (株) 日曹分析センター、2001 年、2003 年、未公表
14. オリサストロビ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. オリサストロビ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 (血清及び尿中铁分析) (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. 「オリサストロビン」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. オリサストロビン安全性評価資料 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 (ピラクロストロビン、オリサストロビン) 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. オリサストロビン安全性評価資料 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. オリサストロビ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>)

