

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）

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 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)、臆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 に認められた臆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/7 ^o レット (+/-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> (WP2 <i>uvrA</i> 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、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）

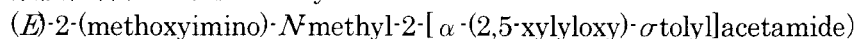
⑤ BAS505F 投与による十二指腸粘膜鉄吸収及び輸送への影響試験（ラット）

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

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（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つた。

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 であつたが 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 であつた。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つた。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 であつた。

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。

オリサストロビンの急性経口 LD₅₀ はラットの雄で 356 mg/kg 体重/日超、雌で 356 mg/kg 体重、急性経皮 LD₅₀ はラットの雌雄で 2,000 mg/kg 体重超、急性吸入 LC₅₀ はラットの雄で 4.12 mg/L、雌で 1.04 mg/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 6.8 mg/kg 体重/日、イヌで 27.5 mg/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上皮肥厚が、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験で十二指腸粘膜上皮肥厚、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上皮肥厚、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 Fe³⁺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 Fe²⁺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、これらの腫瘍は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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 27.5 mg/kg 体重/日、マウスで 26.0 mg/kg 体重/日、ラットで 5.2 mg/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 10.8 mg/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 240 mg/kg 体重/日、ウサギで 15 及び 50 mg/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、生体において問題となる遺伝毒性は発

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及び最小毒性量は表 26 に示されている。

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 ⁴
ラット	90 日間亜急性毒性試験	雄：- 雌：-	雄：22 雌：25	雌雄：十二指腸粘膜上皮肥厚等
	90 日間亜急性毒性試験 (追加試験)	雄：6.8 雌：8.3	雄：- 雌：-	雌雄：毒性所見なし
	28 日間亜急性神経毒性試験	雄：89.1 雌：98.0	雄：253 雌：264	雌雄：摂餌量減少、体重増加抑制 (神経毒性は認められない。)
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	雄：5.2 雌：6.8	雄：26.3 雌：34.3	雌雄：十二指腸粘膜上皮肥厚等
	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 P 雄：9.7 P 雌：10.8 F ₁ 雄：11.2 F ₁ 雌：12.0	親動物 P 雄：142 P 雌：52.4 F ₁ 雄：176 F ₁ 雌：59.9 児動物 P 雄：48.3 P 雌：52.4 F ₁ 雄：56.9 F ₁ 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：体重増加抑制等
	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 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない。)
マウス	18 ヶ月間発がん性試験	雄：26.0 雌：34.2	雄：133 雌：179	雄：肝比重量増加 雌：十二指腸粘膜上皮肥厚等
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：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない。)

⁴ : 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

イヌ	90 日間亜急性毒性試験	雄：27.5 雌：35.6	雄：82.8 雌：107	雄：血清中の ALP 増加等 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

・：無毒性量及び最小毒性量が設定できなかった

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 5.2 mg/kg 体重/日であったので、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。

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)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物略称>

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]プロパン酸
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シッド
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シッド
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
F027	(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]-2-(メトキシイミノ)- <i>N</i> -メチルアセトアミド
F028	(2 <i>E</i>)- <i>N</i> -(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシイミノ)-2-[2-[(3 <i>E</i> ,5 <i>E</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}

	アセタミド
F029	(2 <i>E</i>)-2-(メトキシイミノ)-2-{2-[(3 <i>E</i> ,5 <i>E</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}アセタミド
F030	(2 <i>E</i>)-2-(メトキシイミノ)-2-(2-{(3 <i>E</i> ,5 <i>E</i> ,6 <i>E</i>)-5-(メトキシイミノ)-4,6-ジメチル-9-[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5,6-テトラヒドロキシテトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-2-イル]-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> メチルアセタミド
F032	(4 <i>E</i>)-1-ヒドロキシ-2-メチル-1,2-ジヒドロ-3,4-イソキノリンジオン-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
F044	(2 <i>E</i>)-2-[(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)イミノ]プロパノイックアシッド
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
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BCF	生物濃縮係数
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP))
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
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
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
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
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T3	トリヨードチロニン
T4	チロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
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（URL：<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 :
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsho-60.pdf>)
52. 第 32 回食品安全委員会 :
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai32/index.html>)
53. 第 9 回食品安全委員会農薬専門調査会 (URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai9/index.html>)
54. 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
55. 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
56. 第 32 回食品安全委員会農薬専門調査会 (URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai32/index.html>)
57. 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
58. 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
59. 第 37 回食品安全委員会農薬専門調査会 (URL : <http://www.fsc.go.jp/>)

senmon/nouyaku/ n-dai37/index.html)

60. 食品健康影響評価の結果の通知について [平成 17 年 12 月 8 日付け府食第 1196 号
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-orysastrobin171208.pdf>)]
61. 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件
(平成 18 年 7 月 11 日付け厚生労働省告示第 440 号)
62. 食品健康影響評価について :
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-orysastrobin_200111.pdf)
63. 農薬抄録オリサストロビン (殺菌剤) (平成 19 年 7 月 31 日改訂) : BSF アグロ株式会社、2007 年、一部公表予定
64. オリサストロビンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
65. 第 222 回食品安全委員会 : (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai222/index.html>)
66. 第 37 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai37/index.html)
67. 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
68. 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
69. 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