

農薬評価書

オリサストロビン

2005年12月

食品安全委員会

目次

・ 目次	1
・ 審議の経緯	3
・ 食品安全委員会委員	3
・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員	3
・ 要約	4
I. 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
II. 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(水稲)	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) 水中光分解運命試験	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
(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
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	20
15. その他の毒性試験	21
(1) 十二指腸粘膜肥厚のメカニズムについて	21
(2) 甲状腺ろ胞細胞腺腫のメカニズムについて	23
III. 総合評価	25
・別紙1: 代謝物/分解物/変化生成物略称	28
・別紙2: 検査値等略称	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)
2005年11月2日より2005年11月27日 国民からの意見聴取
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

<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 眞
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 眞
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)、土壌中運命、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。

1. 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

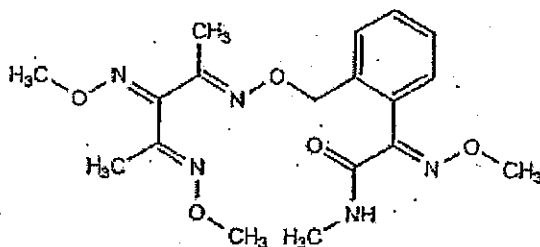
4. 分子式

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)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)

II. 試験結果概要

1. 動物体内運命試験

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) の两部分を ^{14}C で標識したもの (^{14}C -オリサストロビン) 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、オリサストロビンに換算した (他の代謝試験も同様)。

^{14}C -オリサストロビンを 25 (低用量) ~250 (高用量) mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、オリサストロビ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。オリサストロビンは投与量の 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能量が投与量の 100% 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。

オリサストロビ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(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ビンは検出されず、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

¹ : 代謝物等の略称は別紙 1 を参照 (以下同じ)。

～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 時間後)からは、オリサストロビンが 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ビンは検出されず、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。

オリサストロビンの主要代謝経路は、①オリサストロビ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オリサストロビ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オリサストロビ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(水稻)

¹⁴C-オリサストロビンを用いて水稻(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の結果から、オリサストロビ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ビンが 51.7%TRR、F001(オリサストロビンの *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ビンが 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ビンが 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、オリサストロビンが 5.6%TRR、F001 が 2.6%TRR、わら中では抽出残渣が 16.0%TRR で、オリサストロビンが 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. 土壤中運命試験

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

(1) 好氣的湛水土壤中運命試験 (その 1)

Phe- ^{14}C -オリサストロビン及び Side- ^{14}C -オリサストロビンを用いて、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、 $25\pm 1^\circ\text{C}$ 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壤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 日後の土壤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ビンであり、放射能は経時的に水相から土壤に移行し、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。土壤中放射能の大部分もオリサストロビンであり、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ビンのほか、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。

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

(2) 好氣的湛水土壤中運命試験 (その 2)

Phe- ^{14}C -オリサストロビン及び Side- ^{14}C -オリサストロビンを用いて、国内の軽埴土の土壤に乾土あたり各 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、 $25\pm 2^\circ\text{C}$ 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壤中運命試験が実施された。

Phe- ^{14}C -オリサストロビンでは、好氣的湛水土壤中試験系において、土壤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。田面水及び土壤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- ^{14}C -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 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ビンであり、95.5% TAR であった。

Side-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、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であり、81.2~91.3% 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半減期は 294 日であった。

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-オリサストロビンを 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-オリサストロビンを 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)、5.75% 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