

後)及び 3.34%TAR(14 日後)検出された。分解物 F001、F033 及び F049 はオリサストロピンの幾何異性体であった。オリサストロピ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半減期は 1.1 及び 0.8 日であり、太陽光に換算した半減期は 2.2 及び 1.7 日であった。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。

オリサストロピ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ピ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、洪積軽埴土、沖積埴壤土を用いて、オリサストロピン及び分解物(変化生成物; 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 のとおりであり、推定半減期は、オリサストロピンが 51.2~249 日、オリサストロピンと分解物の含量で 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	オリサストロピン	オリサストロピン +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. 乳汁への移行試験

ホルスタイン種の泌乳牛 2 頭を用いて、オリサストロピン(3.56 mg/頭/日)、代謝物 F001(0.52 mg/頭/日)及び F033(0.16 mg/頭/日)を 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、オリサストロピンの乳牛への投与量は、稲わらにオリサストロピン、2 種類の変化生成物 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 2 kg/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、搾乳した試料からオリサストロピン、代謝物 F001 及び F033 は検出されなかった。(参照 11)

## 7. 作物残留試験

水稻(玄米及びわら)を用いて、オリサストロピン、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 のとおりであり、玄米中の最大の残留値は育苗箱に 50 g ai/箱及び本田に 990g ai/ha で 2 回散布し、最終散布後 21 日目に収穫したとき 0.052 mg/kg であったが、31、48 及び 129 日目にはそれぞれ 0.041、0.033 及び 0.024 mg/kg と減衰した。稲わら中の最大残留値は 1.68 mg/kg であった。代謝物 F033 は玄米中から検出されなかった。(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	3.5g ai/箱 +990(本田)	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	3.5g ai/箱 +990(本田)	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

- ・一部に検出限界以下 (<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。

上記の作物残留試験に基づき、オリサストロビン及び *EZE* 異性体 (代謝物 F001) を暴露評価対象化合物として農産物から摂取される推定摂取量を表 4 に示した。なお、本推定摂取量の算定は、予想される使用方法からオリサストロビン及び代謝物 F001 の合計が最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、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 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)
米	0.031	185.1	5.7	97.7	3.0	139.7	4.3	188.8	5.9
合計			5.7		3.0		4.3		5.9

注) ・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 54~56) 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 ( $\mu$ g/人/日)

#### 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。表 5 にその総括を示す。

(参照 14)

表5 一般薬理試験

試験の種類	供試生物	一群あたり 供試数	投与量 (mg/kg 体重)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	概要	
中枢神経系	一般状態	マウス	雌雄 3匹	0,128,320, 800,2000	800	2000	2000mg/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例が死亡した。
		ラット	雄 5匹	0,320,800, 2000	320	800	800 mg/kg 体重以上投与群で下痢がみられた。2000mg/kg 体重投与群では体重増加抑制がみられ、2例死亡。
	ヘキソバルビタール睡眠	マウス	雄 8匹	0,51.2, 128,320, 800,2000	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	ラット	雄 5匹	0,320,800, 2000	800	2000	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	ラット	雄 5匹	0,320,800, 2000	800	2000	影響なし。 2000mg/kg 体重投与群で1例死亡。
自律神経系	瞳孔径	ラット	雄 5匹	0,320,800, 2000	2000	-	影響なし。
消化器	炭末輸送能	マウス	雄 8匹	0,20.5, 51.2, 128,320, 800,2000	800	2000	影響なし。 2000mg/kg 体重投与群で炭末投与前に3例死亡。
骨格筋	握力	ラット	雄 5匹	0,320,800, 2000	2000	-	影響なし。
腎機能	腎機能	ラット	雄 5匹	0,128, 320,800, 2000	128	320	320mg/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。 2000mg/kg 体重投与群では採尿中に4例死亡。

- ・全て強制経口投与した。
- ・検体はオリサストロビン原体を用いた。

### 9. 急性毒性試験

オリサストロビンのCDラットを用いた急性経口毒性試験、Wistarラットを用いた急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。急性経口LD<sub>50</sub>はラットの雄で356mg/kg体重超、雌で356mg/kg体重、経皮LD<sub>50</sub>はラットの雌雄で2000mg/kg体重超、吸入LC<sub>50</sub>はラットの雄で4.12mg/L、雌で1.04mg/Lであった。(参照15~17)

代謝物F001、F033及びF049のCDラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

LD<sub>50</sub>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	
	雌	25	81	234	385

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、HGB<sup>2</sup>、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。

<sup>2</sup> 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 2500ppm<sup>3</sup>：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。

<sup>3</sup> : 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"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 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</li> <li>・ 血清中カルシウム、アルブミン及びSGGTの増加</li> <li>・ プロトロンビン時間の短縮</li> <li>・ 尿沈渣中の移行上皮細胞数及び赤血球の増加</li> <li>・ 脳比重量及び精巣比重量の増加</li> <li>・ 十二指腸壁肥厚、肝変異細胞巣、胸腺髄質のう胞</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ 赤血球数、MCH、総ビリルビン、HGB、Ht 及び MCHC の減少</li> <li>・ 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</li> <li>・ プロトロンビン時間の短縮</li> <li>・ 尿蛋白増加</li> <li>・ 脳比重量、肝及び腎比重量の増加</li> <li>・ 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、</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ HGB、Ht、MCHC の減少</li> <li>・ 肝及び腎比重量の増加</li> <li>・ 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**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ SGGT の増加</li> <li>・ 甲状腺限局性ろ胞細胞過形成*、十二指腸粘膜肥厚**</li> </ul>
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>

\*：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) 投与量一覽

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、オキサストロピンの投与により、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 <sub>1</sub>	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、F<sub>1</sub>)、HGB (P) 及び Ht の減少 (P、F<sub>1</sub> 雌)、膈開口及び包皮分離の遅延 (F<sub>1</sub>) が、雄で赤血球数の減少 (P)、雌で MCV、MCH 及び MCHC の減少 (P、F<sub>1</sub>) が、500ppm 以上投与群の雌雄で肝比重量の増加 (P、F<sub>1</sub>)、雌で小葉中心性肝細胞肥大 (P、F<sub>1</sub>) が認められた。

児動物では 1500ppm 投与群の雌雄で低体重 (F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>)、脳比重量の増加 (F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>)、脾比重量の減少 (F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>)、肝臓・腎臓の淡黄色化及び腹水・胸水白濁 (F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>) が、500ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制 (F<sub>2</sub>)、胸腺比重量の減少 (F<sub>1</sub>: 1500ppm、F<sub>2</sub>) が認められた。

1500ppm 投与群の親動物 F<sub>1</sub> 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、F<sub>1</sub> 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 1500ppm 投与群の雄で体重減少 (P 雄、F<sub>1</sub>) 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、F<sub>1</sub>: 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、F<sub>1</sub>) 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、F<sub>1</sub>: 12.0mg/kg 体重/日) であった。

児動物では、F<sub>1</sub> 児動物の 1500ppm 投与群の雌雄で低体重 (F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>) 等が認められたことから、本試験における無毒性量は、F<sub>1</sub> 児動物で 500ppm (F<sub>1</sub> 雄: 48.3mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 52.4 mg/kg 体重/日)、F<sub>2</sub> 児動物の 500ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制 (F<sub>2</sub>) が認められたことから、F<sub>2</sub> 児動物で 100ppm (F<sub>2</sub> 雄: 11.2mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 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

オリサストロビ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 $\mu$ g/7 <sup>°</sup> 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 $\mu$ 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 $\mu$ g/mL (+S9) 6.25~200 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ g/l <sup>*</sup> ヴ-ト (+/-S9)	陰性
代謝物 F033			4~5000 $\mu$ g/l <sup>*</sup> ヴ-ト (+/-S9)	陰性
代謝物 F049			4~5000 $\mu$ g/l <sup>*</sup> ヴ-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)