

(5) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌 60 匹) を用いた混餌 (0 及び 2,000 ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

投与群で体重増加抑制、摂餌量減少、肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大、肝細胞空胞化、肝クッパー細胞及びマクロファージへの色素沈着、肝単細胞壊死、副腎皮質束状帯肥大が認められた。検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群で腫瘍性病変の発生頻度の増加が認められなかったため、2,000 ppm 以下 (394 mg/kg 体重/日以下) でミクロブタニルはマウスに対し発がん性を示さないと考えられた。(参照 2)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、200 及び 1,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

親動物では、1,000 ppm 投与群の雌 (P、F₁) で小葉中心性肝細胞肥大等が、200 ppm 以上投与群の雄で肝絶対重量増加 (P)、小葉中心性肝細胞肥大等 (F₁) が認められた。

児動物では、1,000 ppm 投与群 (F₁、F₂) で有意差はないものの哺育期間中の体重増加抑制が、1,000 ppm (F₂) あるいは 200 ppm 以上 (F₁) 投与群で死産児数増加等が認められた。

本試験において、親動物では 200 ppm 以上投与群の雄で肝絶対重量増加等が、1,000 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が、児動物では 200 ppm 以上投与群で死産児数増加等が認められたため、無毒性量は親動物では雄で 50 ppm

(P 雄: 3.67 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 3.64 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (P 雌: 17.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 17.5 mg/kg 体重/日)、児動物では雌雄とも 50 ppm (P 雄: 3.67 mg/kg 体重/日、P 雌: 4.42 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 3.64 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 4.17 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

1,000 ppm 投与群で妊娠率減少が認められ、200 ppm 以上で出産率の減少が認められたため、繁殖能に対する無毒性量は雌雄とも 50 ppm (P 雄: 3.67 mg/kg 体重/日、P 雌: 4.42 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 3.64 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 4.17 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 20 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

	投与群	親 P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,000 ppm	・摂餌量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大	・摂餌量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝絶対重量増加	・体重増加抑制 ・弛緩性精巣 ・精巣萎縮	・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝絶対重量増加
	200 ppm 以上	・肝絶対重量増加	200 ppm 以下 毒性所見なし	・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝絶対重量増加	200 ppm 以下 毒性所見なし
	50 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	1,000 ppm	[・体重増加抑制]		[・体重増加抑制 ・死産児数増加 ・平均同腹児数減少]	
	200 ppm 以上	・死産児数増加		200 ppm 以下毒性所見なし	
	50 ppm	毒性所見なし			

注) []は統計学的有意差なし

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、31.3、93.8、313 及び 469 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では 469 mg/kg 体重/日投与群で口及び腔からの赤色浸出物、糞便量の減少、泌尿生殖器周辺の汚れが、313 mg/kg 体重/日以上投与群で被毛粗剛、落屑、流涎が認められた。

胎児では 313 mg/kg 体重/日以上投与群で第 7 頸肋骨及び第 14 痕跡肋骨の増加が、93.8 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児死亡率の上昇が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 93.8 mg/kg 体重/日、胎児で 31.3 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、4、6)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 6 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、20、60 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、200 mg/kg 体重/日投与群で糞便の異常、血尿、泌尿生殖器周辺の血液付着及び流産が、60 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で生存胎児数及び胎児生存率の減少が認められ、有意差はないものの低体重が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 60 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 2、3)

1.3. 遺伝毒性試験

ミクロプラズマの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO) を用いた HGPRT 遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、マウスを用いた *in vivo* 染色体異常試験、ラットを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 21 に示されており、すべて陰性であったことから、ミクロプラズマに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、3、6)

表 21 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株) 313~5,000 µg/7 ⁺ 1537 (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 75~7,500 µg/7 ⁺ 1537 (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) 125~2,000 µg/7 ⁺ 1537 (+/-S9)	陰性
	HGPRT 遺伝子突然変異	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4) ①25~100 µg/mL (-S9) ②60~90 µg/mL (-S9) ③120~160 µg/mL (+S9) ④120~150 µg/mL (+S9) ⑤165~170 µg/mL (+S9) ⑥160 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) ①25~75 µg/mL (-S9) ②20~50 µg/mL (+S9)	陰性
	UDS 試験	ラット肝初代培養細胞 0.1~1,000 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 10 匹) ①単回経口投与 802 mg/kg 体重 (投与 6, 24 及び 48 時間後と殺) ②1 日 1 回、5 日間経口投与 802 mg/kg 体重/日 (最終投与 6 時間後と殺)	陰性
		ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹) 単回経口投与 1,280 mg/kg 体重 (投与 6, 27 及び 51 時間後と殺)	陰性
	優性致死試験	SD ラット (一群雄 25 匹、雌 50 匹) 単回経口投与 10, 100, 735 mg/kg 体重	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 M3、M4、M12 及び M13 の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 22 に示されている。試験結果はすべて陰性であり、遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

表 22 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

試験	対象	処理濃度	結果
代謝物 M3	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株) 200~10,000 µg/7 ⁺ 1537 (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) 156~5,000 µg/7 ⁺ 1537 (+/-S9)	陰性
代謝物 M4	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株) 100~5,000 µg/7 ⁺ 1537 (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) 313~5,000 µg/7 ⁺ 1537 (+/-S9)	陰性
代謝物 M12	DNA 修復試験	<i>E. coli</i> (Pol A ⁺ , Pol A ⁻ 株) 62.5~1,000 µg/7 ⁺ 1537 (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) 20~12,500 µg/7 ⁺ 1537 (+/-S9)	陰性
代謝物 M13	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 20~5,120 µg/7 ⁺ 1537 (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「マイクロブタニル」の食品健康影響評価を実施した。

14C で標識したマイクロブタニルの動物体内運命試験の結果、マイクロブタニルは投与 1 時間以内で C_{max} に達し、投与後 96 時間で約 80%TAR 以上排泄された。排泄経路は糞中及び尿中で同程度であった。体内では肝臓、腎臓への分布が多かった。排泄物中の親化合物は 10%TRR 未満であり、主要代謝物として M7 が存在した。

14C で標識したマイクロブタニルの植物体内運命試験の結果、主要成分は親化合物であり、主要な代謝物として M4、M8、M9、M12、M13 等が存在したが、試験に用いた標識体によって存在量が異なった。

マイクロブタニル及び代謝物 (M3、M4、M8 及び M9 の合計) を分析対象化合物として作物残留試験が実施された。マイクロブタニル及び代謝物の可食部における最高値はいずれも最終散布 14 日後に収穫した茶 (荒茶) の 9.57 及び 1.95 mg/kg (親化合物換算で 1.85 mg/kg) であった。

各種毒性試験結果から、マイクロブタニル投与による主な影響は肝臓及び長期投与における精巢 (ラット) に観察された。発がん性及び遺伝毒性は認められなかった。

発生毒性試験においてラットでは骨格変異の増加が認められたが、奇形の増加は認められず、ウサギにおいては奇形及び変異の増加は認められなかった。これらのことから、マイクロブタニルに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をマイクロブタニル (親化合物のみ) と設定した。

各試験の無毒性量等は表 23 に示されている。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 0.34 mg/kg 体重/日であったが、より長期の試験である 1 年間慢性毒性試験の無毒性量は 3.09 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定の違いによると考えられ、90 日間亜急性毒性試験の最小毒性量が 7.26 mg/kg 体重/日であることから判断しても、イヌにおける無毒性量を 3.09 mg/kg 体重/日としても安全性は担保されるものと考えられた。

食品安全委員会は、無毒性量の最小値はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 2.49 mg/kg 体重/日であると考え、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.024 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.024 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)	2.49 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 23 各試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			農薬抄録	JMPR	米国	カナダ
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0, 100, 300, 3,000 ppm 雄: 0, 6.2, 18.8, 192 雌: 0, 6.9, 19.6, 225	雄: 18.8 雌: 19.6 雌雄: 体重増加抑制等	雄: 18.8 雌: 19.6 雌雄: 体重増加抑制等		
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0, 10, 30, 100, 300, 1,000, 3,000, 10,000, 30,000 ppm 雄: 0, 0.52, 1.60, 5.22, 15.3, 51.5, 158, 585, 1,730 雌: 0, 0.67, 2.03, 6.85, 19.7, 65.8, 195, 665, 1,810	雄: 51.5 雌: 65.8 雌雄: 肝絶対及び比重量増加等	雄: 5.22 雌: 19.7 雌雄: 肝 MFO 活性上昇		雄: 4.9 雌: 18.5 (mg ai/kg 体重/日) 雌雄: 肝 MFO 活性上昇
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 50, 200, 800 ppm 雄: 0, 2.49, 9.84, 39.2 雌: 0, 3.23, 12.9, 52.3	雄: 2.49 雌: 12.9 雄: 精巣絶対重量減少等 雌: 肝絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)	雄: 2.5 雌: 12.9 雄: 精巣絶対重量減少等 雌: 体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雌雄: 2.49 雌雄: 精巣萎縮及び重量減少	雄: 2.5 雌: 52 (mg ai/kg 体重/日) 雄: 精巣絶対重量減少等 雌: 毒性所見なし (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0, 50, 200, 1,000 ppm P雄: 0, 3.67, 14.3, 70.7 P雌: 0, 4.42, 17.2, 85.9 F ₁ 雄: 0, 3.64, 15.1, 76.4 F ₁ 雌: 0, 4.17, 17.5, 88.0	親動物 P雄: 3.67 F ₁ 雄: 3.64 P雌: 17.2 F ₁ 雌: 17.5 児動物及び繁殖能 P雄: 3.67 F ₁ 雄: 3.64 P雌: 4.42 F ₁ 雌: 4.17 親動物	親動物 雄: 3.6 雌: 17.4 繁殖能 雄: 3.6 雌: 4.3 親動物	雌雄: 10 雌雄: 精巣萎縮、死産数増加等	親動物: 雄: 3.7 雌: 15 繁殖能: 15 親動物 雄: 肝絶対重量増加等 雌: 小葉中心性肝細胞肥大

30

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			農薬抄録	JMPR	米国	カナダ
			雄: 肝絶対重量増加等 雌: 小葉中心性肝細胞肥大等 児動物: 死産児数増加等 繁殖能: 出産率低下	雄: 肝重量増加 雌: 体重増加抑制等 繁殖能 出産率及び平均同腹児数減少、死産率増加		繁殖能: 妊娠率及び出産率低下
	発生毒性 試験	0, 31.3, 93.8, 313, 469	母動物: 93.8 胎児: 31.3 母動物: 口及び膈からの赤色浸出物等 児動物: 胎児死亡率の上昇	母動物: 94 胎児: 31 母動物: 粗毛、落屑及び流涎 胎児: 腹あたり吸収胚数増加等 (催奇形性は認められない)	60 吸収胚数増加、平均産児数減少	母動物: 94 胎児: 31 母動物: 粗毛、落屑及び流涎 胎児: 腹あたり吸収胚数増加等 (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0, 3, 10, 30, 100, 300, 1,000, 3,000, 10,000 ppm 雄: 0, 0.40, 1.54, 4.79, 14.1, 42.7, 132, 542, 2,040 雌: 0, 0.62, 2.11, 6.94, 22.9, 65.5, 232, 710, 2,030	雄: 42.7 雌: 232 雌雄: 肝絶対及び比重量増加、肝細胞壊死等	雄: 42.7 雌: 65.5 雌雄: 肝病理組織学的所見、肝重量増加等		雌雄: 44 雌雄: 肝病理組織学的所見、肝重量増加等
	2年間 発がん性 試験	0, 20, 100, 500 ppm 雄: 0, 2.7, 13.7, 70.2 雌: 0, 3.2, 16.5, 85.2	雄: 13.7 雌: 16.5 雌雄: 肝絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)	雄: 2.7 雌: 3.2 雌雄: 肝 MFO 活性上昇 (発がん性は認められない)		雄: 13.7 雌: 16.5 雌雄: 肝重量増加等 (発がん性は認められない)

31

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			農薬抄録	JMPR	米国	カナダ
ウサギ	発生毒性試験	0, 20, 60, 200	母動物：20 胎児：60 母動物：体重増加抑制 児動物：低体重（有意差なし） （催奇形性は認められない）	母動物：20 胎児：60 母動物：体重増加抑制 胎児：胚吸収率の増加等 （催奇形性は認められない）		母動物及び胎児：60 母動物：体重増加抑制等 胎児：胚吸収率増加、低体重 （催奇形性は認められない）
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0, 10, 200, 800, 1,600 ppm 雄：0, 0.34, 7.26, 29.1, 56.8 雌：0, 0.42, 7.88, 32.4, 58.0	雄：0.34 雌：7.88 雄：肝細胞肥大 雌：ALP 増加及び肝細胞肥大	雄：0.3 雌：7.9 雌雄：肝細胞肥大		雄：5.9 (mg ai/kg 体重/日) 雌：800 ppm 雄：肝細胞肥大、肝重量増加 雌：ALP 増加、肝重量増加
	1年間 慢性毒性 試験	0, 10, 100, 400, 1,600 ppm 雄：0, 0.34, 3.09, 14.3, 54.2 雌：0, 0.40, 3.83, 15.7, 58.2	雄：3.09 雌：3.83 雌雄：肝細胞肥大等	雄：3.1 雌：3.8 雌雄：肝細胞肥大等		雄：14 雌：16 雌雄：肝細胞肥大、ALP 増加等
ADI (cRfD)			NOAEL：2.49 SF：100 ADI：0.024	NOAEL： 2.7（マウス） 2.5（ラット） 3.6（ラット） 3.1（イヌ） SF：100 ADI：0.03	NOAEL：2.49 UF：100 cRfD：0.025	NOAEL：2.5 UF：100 ADI：0.025

32

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			農薬抄録	JMPR	米国	カナダ
ADI (cRfD) 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	マウス2年間発がん性試験 ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験 ラット2世代繁殖試験 イヌ1年間慢性毒性試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。