

mg/kg 体重/日、F₁雌：12.5 mg/kg 体重/日)、児動物の雄で 100 ppm (F₁雄：12.3 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (F₁雌：125 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 39)
(免疫毒性試験に関しては[14. (4)]を参照)

表 29 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	10,000 ppm		・肝絶対及び比重量増加	・肝絶対及び比重量増加 ・体重増加抑制 ・小葉中心性肝細胞脂肪変性	・肝絶対及び比重量増加
	1,000 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大	・小葉中心性肝細胞肥大	・小葉中心性肝細胞肥大	・小葉中心性肝細胞肥大
	100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	10,000 ppm	・低体重	・低体重	・生存率低下	・低体重 ・生存率低下
	1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・低体重	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
	100 ppm			毒性所見なし	

(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、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、0.5%ヒドロキシエチルセルロース水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物、胎児ともに投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,000 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 40)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ヒマラヤンウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 7~28 日に強制経口 (原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、0.5%ヒドロキシエチルセルロース水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重投与群で早産、体重増加抑制及び摂餌量減少、300 mg/kg 体重以上投与群で流産が認められ、胎児では投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 100

mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 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 41)

1 3. 遺伝毒性試験

ボスカリドの細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 30 に示されている。試験結果はすべて陰性であったので、ボスカリドには遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 42、44~46)

表 30 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)	20~5,500 µg/7 ^o V-ト (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	1~50 µg/mL	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79)	20~500 µg/mL (+/-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由来細胞 (CHO)	3~500 µg/mL (-S9) 10~1,000 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス雄 5 匹	500、1,000、2,000 (24 時間間隔、2 回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

ボスカリドの代謝物 T 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 31 に示されており、陰性であったので、代謝物 T に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 47)

表 31 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 T	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA98、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA株)	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

14. その他の毒性試験

(1) ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験

ラットの2年間慢性毒性試験[11. (2)]及び2年間発がん性試験[11. (3)]において認められた小葉中心性肝細胞肥大及び好酸性肝細胞小増殖巣の発生機序を解明するために、Wistar ラット (一群雌雄各8匹) を用いた14日間混餌 (原体: 0 及び 15,000 ppm : 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

表 32 ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験の平均検体摂取量

投与群		15,000 ppm	
		生化学的検査用	病理学的検査用
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1,507	1,405
	雌	1,494	1,556

本試験において、15,000 ppm 投与群の雌雄で肝重量増加、P450 含量増加及び小葉中心帯肝細胞滑面小胞体増加、同群の雄で過酸化脂質の増加が認められた。EROD 及び PROD に投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、ボスカリド投与により EROD 及び PROD を基質としない P450 の誘導が認められると考えられるが、これらの変化は肝細胞の解毒反応を示すもので適応性反応と考えられた。(参照 48)

(2) ラットを用いた甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験①

ラットの2年間発がん性試験[11. (3)]において認められた甲状腺ろ胞細胞腺腫、甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大及び限局性ろ胞細胞過形成等の発生頻度が増加した。これらの発生機序を解明するためにラットを用いた甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験①及び②の試験が実施された。

Wistar ラット(一群雌雄各 5 匹)を用いた 28 日間混餌(原体:0 及び 15,000 ppm: 平均検体摂取量は表 33 参照)投与し、甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導が検討された。

表 33 ラットを用いた甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験①
の平均検体摂取量

投与群		15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	957
	雌	1,200

本試験において、15,000 ppm 投与群の雌雄で T₃ 減少、TSH 増加、肝重量増加及び第二相薬物代謝酵素 (pNP-GT、MUF-GT 及び HOBIGT) 活性上昇、同群の雄で T₄ 減少が認められた。(参照 49)

(3) ラットを用いた甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験②

Wistar ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた 28 日間混餌(原体:0、500、2,000 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 34 参照)投与による甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験②が実施された。

表 34 ラットを用いた甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験②
の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29.6	117	249
	雌	34.6	142	355

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌で肝比重量増加及び甲状腺比重量増加、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で第一相薬物代謝酵素活性 (EROD、PROD 及び BROD) 上昇、同群の雄で T₄ 減少 (有意差なし)、TSH 増加、同群の雌で甲状腺絶対重量増加、500 ppm 以上投与群の雌雄で第二相薬物代謝酵素 (pNP-GT、MUF-GT 及び HOBIGT) 活性上昇、同群の雄で肝比重量増加が認められた。

ボスカリドの投与により、ラット体内において甲状腺ホルモンの恒常性を軽度に障害し、肝ミクロソーム酵素系の活性を上昇させることが認められた。(参照 50)

(4) ラットを用いた免疫毒性試験

ラットを用いた2世代繁殖試験[12. (1)]において、脾及び胸腺重量減少が認められた。本所見と関連した免疫毒性の有無を明らかにするために、Wistar ラット（一群雄 16 匹）を用いた 28 日間湿餌（原体：0、100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による免疫毒性試験が実施された。

表 35 ラットを用いた免疫毒性試験の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.78	76.3	769

本試験において、脾及び胸腺重量ならびに細胞数、リンパ球サブセットの解析成績及び抗ヒツジ赤血球免疫グロブリン M 抗体価等の免疫系への影響を示す指標には、いずれの投与群においても投与による影響は認められなかった。

免疫系への影響は認められなかった。(参照 51)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ボスカリド」の食品健康影響評価を実施した。

ラットに投与されたボスカリドの血漿中放射能は投与8時間後に C_{max} に達した後、緩やかに消失した。 $T_{1/2}$ は α 相で7.2~9.1時間、 β 相で20.2~41.7時間であった。いずれの投与群においても糞中排泄率が高かった。胆汁中排泄試験の結果、投与後48時間までに低用量群で約40%TAR、高用量群で約10%TARが排泄され、主たる排泄経路の一つであることが示唆された。臓器及び組織中残留放射能濃度は、甲状腺、肝臓、骨髄等で比較的高い残留放射能が認められた。主要代謝経路は、ビフェニル基の水酸化またはグルタチオン抱合、あるいはピリジン環クロール基とグルタチオンのチオール基との置換であると推察された。

レタス、ぶどう及びいんげんまめを用いた植物体内運命試験において、レタス及びぶどう体内において、試験期間中ではボスカリドはほとんど代謝されないことが推察された。いんげんまめでも同様な傾向が認められたが、わずかに代謝物が認められた。主要代謝経路は、アミド結合の開裂であると考えられた。また、ビフェニル基が水酸化した想定代謝物が推察され、さらには想定代謝物の抱合化が推察された。

各種毒性試験結果から、ボスカリド投与による影響は主に甲状腺及び肝臓に認められた。

ラットを用いた2年間発がん性試験において、甲状腺ろ胞細胞腺腫の増加傾向が認められたが、本所見には有意差が認められず、また、遺伝毒性試験がすべて陰性であったことから、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の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た。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をボスカリド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表36に示されている。

表 36 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 1)
ラット	90日間 亜急性毒 性試験	雄：34 雌：159	雄：137 雌：395	雄：甲状腺ろ胞細胞肥大等 雌：小葉中心性肝細胞肥大等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	雄：1,050 雌：1,270	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所見なし (神経毒性は認められない)
	2年間 慢性毒性 試験	雄：4.4 雌：5.9	雄：21.9 雌：30.0	雄：GGT 増加 雌：T. Chol 増加等
	2年間 発がん性 試験	雄：4.6 雌：29.7	雄：23.0 雌：156	雄：好酸性肝細胞小増殖巣等 雌：小葉中心性肝細胞肥大等
	2世代 繁殖試験	親動物 P 雄：10.1 P 雌：10.7 F ₁ 雄：12.3 F ₁ 雌：12.5 児動物 F ₁ 雄：12.3 F ₁ 雌：125	親動物 P 雄：101 P 雌：107 F ₁ 雄：124 F ₁ 雌：125 児動物 F ₁ 雄：124 F ₁ 雌：1,300	親動物 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大 児動物 雄：低体重 雌：生存率低下等 (繁殖能に対する影響は認めら れない)
	発生毒性 試験	母動物：1,000 胎 児：1,000	母動物：— 胎 児：—	母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	雄：29 雌：277	雄：197 雌：1,180	雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	18カ月 間発がん 性試験	雄：13 雌：90	雄：65 雌：443	雄：体重増加抑制 雌：肝絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：100 胎 児：1,000	母動物：1,000 胎児：—	母動物：流産 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	雄：7.6 雌：8.1	雄：78.1 雌：81.7	雌雄：淡褐色便、軟便等

1年間慢性毒性試験	雄：21.8 雌：22.1	雄：57.4 雌：58.3	雄：甲状腺絶対及び比重量増加等 雌：体重増加抑制
-----------	------------------	------------------	-----------------------------

1)：備考には最小毒性量で認められた所見の概要を示した。

－：最小毒性量は設定できなかった。

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年間慢性毒性試験の4.4 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0.044 mg/kg体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.044 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	F01	2-クロロ-N-(4'-クロロ-5-ヒドロキシ-ビフェニル-2-イル)ニコチンアミド
C	F02	4'-クロロ-6-{{(2-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル}アミノ}ビフェニル-3-イル グリコピラノシドウロン酸
D	F03	4'-クロロ-6-{{(2-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル}アミノ}ビフェニル-3-イル 硫酸水素
E	F04	N-アセチル(3-{{(4'-クロロビフェニル-2-イル)アミノ}カルボニル}-2-ピリジニル)システイン
F	F05	(3-{{(4'-クロロビフェニル-2-イル)アミノ}カルボニル}-2-ピリジニル)システイン
G	F06	N-(4'-クロロビフェニル-2-イル)-2-スルファニルニコチンアミド
H	F08	N-(4'-クロロビフェニル-2-イル)ニコチンアミド
I	F11	N-(4'-クロロ-?-ヒドロキシビフェニル-2-イル)-2-スルファニルニコチンアミド
J	F12	N-(4'-クロロ-?ヒドロキシビフェニル-2-イル)-2-スルファニルニコチンアミド
K	F20	2-クロロ-N-(4'-クロロ-?-ヒドロキシ-?-メチルスルファニルビフェニル-2-イル)ニコチンアミド
L	F22	(3-{{(4'-クロロ-?-ヒドロキシビフェニル-2-イル)アミノ}カルボニル}-2-ピリジニル)システイン
M	F23	(3-{{(4'-クロロビフェニル-2-イル)-アミノ}カルボニル}-?-ヒドロキシ-2-ピリジニル)システイン
N	F42	2'-{{(2-クロロ-3-ピリジニル)-カルボニル}アミノ}-4-クロロ-?-メチルスルファニルビフェニル-?-イルグリコピラノシドウロン酸
O	F43	N-(4'-クロロビフェニル-2-イル)-2-グルタチオニルニコチンアミド
P	F45	2-クロロ-N-(4'-クロロ-?-グルタチオニルビフェニル-2-イル)ニコチンアミド
Q	F46	N ^ε -(2-[(カルボキシメチル)アミノ]-1-[[5-(4-クロロフェニル)-4-[[[2-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル]アミノ]-6-ヒドロキシ-2,4-シクロヘキサジエン-1-イル)スルファニル]メチル)-2-オキシエチル)グルタミン
R	F47	2-クロロニコチン酸

S	F48	3-[[[4'-クロロ-ビフェニル-2-イル)-アミノ]カルボニル]-2-ピリジニル-1-チオヘキソピラノシドウロン酸
T	F49	N-(4'-クロロビフェニル-2-イル)-2-ヒドロキシニコチンアミド
U	F50	2-クロロ-N-(4'-クロロビフェニル-2-イル)-?-ヒドロキシニコチンアミド
V	F57	(5-(4-クロロフェニル)-4-[[[2-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル]アミノ]-6-ヒドロキシ-2,4-シクロヘキサジエン-1-イル)システイン
W	F58	(4-クロロ-2'-[[[2-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル]アミノ]-?-ヒドロキシビフェニル-?-イル)システイン
X	F62	4'-クロロフェニル-2-アミノベンゼン
Y	F63	メチル 3-[[[4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)アミノ]カルボニル]-2-ピリジンスルホン酸
Z	F64	4'-クロロ安息香酸

注) 結合「基」の部位が特定できなかった代謝物については、その部位を化学名の中に「-?-」で示した。

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン O-デベンジラーゼ
C _{max}	最高濃度
EROD	エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ
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ぺプチダーゼ (γ-GTP))
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HOBI-GT	4-ヒドロキシビフェニル-グルクロン酸転移酵素
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
MCV	平均赤血球容積
MUF-GT	4-メチルウンベリフェロン-グルクロン酸転移酵素
P450	チトクローム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
pNP-GT	p-ニトロフェノール-グルクロン酸転移酵素
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
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