

(3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、1、10 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC Na 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、100 mg/kg 体重/日投与群母動物で流産ならびに肝絶対及び比重量増加が認められ、胎児では投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 100 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)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 14~17 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、5、20 及び 80 mg/kg 体重/日、溶媒: 蒸留水) 投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、80 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少が認められ、胎児では着床後胚死亡が増加したことから、無毒性量は母動物及び胎児で 20 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)

1 4. 遺伝毒性試験

イプロベンホス (原体) について、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及び肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験が GLP 下で実施されている。

結果は表 17 に示されているとおり、染色体異常試験において代謝活性化系存在下でのみ陽性が認められたが、同じ指標となる *in vivo* の小核試験において、最大耐量付近まで試験が実施されており、結果は陰性であった。また、復帰突然変異試験で陰性であり、非 GLP 下であるが、細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、マウスまたはラットを用いた宿主経路試験が行われており、すべて陰性であった点を総合的に評価すると、イプロベンホスには生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

表 17 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	1~100% v/v、0.02 mL/7° イタ	陰性
	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H-17、M-45 株)	10~10,000 µg/7° イタ	陰性
	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H-17、M-45 株)	10~10,000 µg/7° イタ	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株)	①20~1,000 µg/7° v-ト (-S9) ②20~500 µg/7° v-ト (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2hcr-株)		
	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535、 TA1536、TA1537、 TA1538 株)	10、1,000 µg/7° v-ト (-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2hcr ⁺ 、 WP2hcr-株)		
	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	10~3,000 µg/7° v-ト (-S9) 10~1,000 µg/7° v-ト (+S9)	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株)	5~500 µg/7° v-ト (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2hcr-株)		
	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、 TA1537 株)	12.5~400 µg/7° v-ト (-S9) 12.5~800 µg/7° v-ト (+S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> (TA98 株)	12.5~800 µg/7° v-ト (+/-S9)	陰性	
	<i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)			
染色体異常 試験	チャイニーズハムスター 卵巣細胞 (CHO-K ₁ B ₄)	12.5~100 µg/ml (-S9) 6.25~50 µg/ml (+S9)	-S9 : 陰性 +S9 : 陽性	
染色体異常 試験	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (CHL)	直接法 : 50~200 µg/mL (24 時 間)、25~200 µg/mL (48 時間) -S9 : 12.5~400 µg/mL +S9 : 62.5~250 µg/mL [確認試験] +S9 : 150~350 µg/mL	直接法 : 陰性 -S9 : 陰性 +S9 : 陽性	

<i>in vitro/ in vivo</i>	宿主経由試験	ICR マウス <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	100、300 mg/kg 体重/日 2 日間強制経口投与 2 日目投与後 G46 株を腹腔内投与 3 時間後に復帰変異菌数及び生存菌数を測定	陰性
	宿主経由試験	ICR マウス <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	経口：500 mg/kg 体重、 筋肉内：750 mg/kg 体重、 各経路 1 時間間隔で 3 回投与 1 回目投与後 G46 株を腹腔内投与 30 分後に復帰変異菌数及び総菌数を測定 試験は 2 連制で実施	陰性
	宿主経由試験	ICR マウス <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	100、500 mg/kg 体重/日 2 日間強制経口投与 2 日目投与後 G46 株を腹腔内投与 3 時間後に復帰変異菌数及び生存菌数を測定	陰性
	宿主経由試験	SD ラット <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	経口：200 mg/kg 体重 筋肉内：600 mg/kg 体重 1 時間間隔で各経路 3 回投与 1 回目投与後 G46 株を腹腔内投与 30 分後に復帰変異菌数及び生存菌数を測定 試験は 2 連制で実施	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	BDF1 マウス (骨髓細胞)	250、500、1,000 mg/kg 体重/日 (2 日間強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 C、G 及び J について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 18 に示されており、陰性であったので、C、G 及び J に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

表 18 遺伝毒性試験結果概要（代謝物）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 C	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	312.5~2,500 $\mu\text{g}/7^\circ\text{V}$ -t (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		
代謝物 G	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	39.1~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{V}$ -t (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		
代謝物 J	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	39.1~2,500 $\mu\text{g}/7^\circ\text{V}$ -t (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		

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) *in vitro*における ChE 活性阻害試験

イプロベンホス、代謝物 B、D 及び E による各種 ChE（ウシ由来の赤血球ならびに雌ラット由来の赤血球、血漿、脳及び肝）活性阻害試験が実施された。

イプロベンホス及び各種代謝物による ChE 活性阻害試験結果は表 19 に示されている。

各代謝物の ChE 阻害活性は、イプロベンホスと比較して弱い、ほとんど阻害活性を持たないことが明らかとなり、動物体内での代謝により毒性が低下する方向に進むことが確認された。（参照 2）

表 19 イプロベンホス及び各種代謝物による ChE 活性阻害試験結果

酵素	50%阻害濃度 (IC ₅₀ : M)			
	イプロベンホス	B	D	E
ウシ赤血球	3.80×10^{-5}	5.58×10^{-4}	1.30×10^{-2}	0%
ラット赤血球	6.03×10^{-5}	2.63×10^{-3}	0%	0%
ラット血漿	1.86×10^{-5}	2.95×10^{-3}	5.20×10^{-3}	0%
ラット脳	3.92×10^{-5}	7.00×10^{-4}	18%	0%
ラット肝	1.82×10^{-5}	4.09×10^{-3}	2.12×10^{-3}	2%

(2) ChE 活性測定試験 (ヒト)

ヒト (各群 6 人: 男性 25 人、女性 5 人) を用いた単回経口 (0、0.01、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg 体重) 投与による ChE 活性測定試験が実施された。血漿、血清、全血及び赤血球の ChE を投与前、投与 1、2、4、7、10、14 及び 21 日後に測定し、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査を投与 0、7 及び 21 日後に実施した。

0.3 mg/kg 体重/日投与群では、全血及び赤血球 ChE 活性に異常はみられなかった。0.1 mg/kg 体重/日以上投与群で血漿 ChE 活性阻害傾向、0.3 mg/kg 体重/日投与群で血清 ChE 活性阻害傾向が認められたが、阻害程度は軽度であり、毒性所見とは考えられなかった。また、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に異常はみられなかった。(参照 2)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「イプロベンホス」の食品健康影響評価を実施した。

ラット及びマウスに投与されたイプロベンホスは投与 3~6 時間後に C_{max} に達した。血漿中 T_{max} 付近での残留放射能は、肝臓、腎臓、肺等で比較的高濃度に認められ、主要排泄経路は尿であった。

イプロベンホスの水稻における残留性は低く、玄米における最高値は、最終散布 27 日後に収穫した試料の 0.165 mg/kg であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.29 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、イプロベンホス投与による影響は主に ChE 活性阻害及び肝臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をイプロベンホス（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等の比較は表 20 に示されている。

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 3.54 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 0.035 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.035 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）	3.54 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 20 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
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、50、100、500 ppm	雄：47.5 雌：54.6
		雄：0、4.9、8.8、47.5 雌：0、5.5、10.8、54.6	毒性所見なし
	90 日間 亜急性 毒性試験/ 回復試験	0、5、10、50、200、1,000 ppm	雄：4.4 雌：17.2
		雄：0、0.4、0.8、4.4、16.7、88.6 雌：0、0.4、0.8、4.2、17.2、82.0	雄：ALT 増加 雌：体重増加抑制
	90 日間 亜急性 神経 毒性試験	0、50、200、1,000 ppm	雄：15 雌：17
		雄：0、4、15、70 雌：0、4、17、80	雌雄：体重増加抑制等 (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	0、1、10、100、1,000 ppm	雄：3.54 雌：4.35
		雄：0、0.036、0.36、3.54、36.8 雌：0、0.041、0.45、4.35、45.5	雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験/ 発生毒性 併合試験	0、5、300 ppm	2 世代繁殖試験
		P 雄：0、6.2、359 P 雌：0、4.3、256 F ₁ 雄：0、7.8、461 F ₁ 雌：0、5.3、315	親動物 P 雄：6.2 P 雌：4.3 F ₁ 雄：7.8 F ₁ 雌：5.3 児動物及び繁殖能 P 雄：359 P 雌：256 F ₁ 雄：461 F ₁ 雌：315 親動物 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 児動物：毒性所見なし (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：256 胎児：256 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	0、15、150、1,500 ppm	親動物及び児動物 P 雄：10.2 F ₁ 雄：15.1 P 雌：11.5 F ₁ 雌：16.0 親動物及び児動物：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)

	発生毒性試験	0、1、10、100	母動物：10 胎児：100 母動物：流産、肝絶対及び比重量増加 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①	0、5、10、50、200、1,000 ppm 雄：0、1.0、3.2、9.7、38.7、200 雌：0、1.1、3.7、11.1、37.0、185	雄：38.7 雌：37.0 雌雄：脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等
	90日間 亜急性 毒性試験②	0、5、10、50、200、1,000 ppm 雄：0、0.8、1.6、8.5、33.7、163 雌：0、0.9、1.6、9.2、29.4、183	雄：33.7 雌：29.4 雌雄：Hb 減少等
	2年間 発がん性 試験	0、1、10、100、3,000 ppm 雄：0、0.106、1.09、10.9、380 雌：0、0.097、0.92、9.6、339	雄：10.9 雌：9.6 雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、5、20、80	母動物：20 胎児：20 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：着床後胚死亡増加 (催奇形性は認められない)
イヌ	28日間 亜急性 毒性試験	0、0.05、0.1、1.0、10	雌雄：10 毒性所見なし
	1年間 慢性毒性 試験	0、0.1、1.0、10	雌雄：10 毒性所見なし
ADI			NOAEL：3.54 SF：100 ADI：0.035
ADI 設定根拠資料			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 ADI：一日摂取許容量

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。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
B	<i>O,O</i> -diisopropyl hydrogen phosphorothioate
C	<i>O,O</i> -diisopropyl hydrogen phosphate
D	<i>S</i> -benzyl <i>O</i> -isopropylphosphorothioate
E	benzyl sulfonic acid (toluene- α -sulfonic acid)
F	benzoic acid
G	2,4-dihydroxy benzoic acid
I	<i>S</i> -benzyl <i>O</i> -isopropyl <i>O</i> -(2-hydroxymethyl)ethyl phosphorothioate
J	<i>O,O</i> -diisopropyl <i>O</i> -methyl phosphorothioate
K	benzyl alcohol
L	Benzaldehyde
M	2-hydroxybenzyl alcohol
N	3-hydroxybenzyl alcohol
O	4-hydroxybenzyl alcohol
MW182	未同定代謝物

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
Adr	アドレナリン
ai	有効成分量
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))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
BCF	生物濃縮係数
BSP	ブロモサルファレイン
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Epi	エピネフリン
GSH	還元型グルタチオン
Hb	ヘモグロビン
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
IC ₅₀	50%阻害濃度
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
PAM	プラリドキシム
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha) 処理方法	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					イプロベンホス	
					最高値	平均値
水稻 (玄米) 1969 年度	1	8,500 ^G (散布)	2	68	0.002	0.002
			4	68	0.008	0.007
			2	69	0.003	0.003
			4	61	0.003	0.003
			2	50	0.003	0.003
			4	50	0.010	0.009
			2	53	0.013	0.011
			4	53	0.028	0.024
			2	78	0.019	0.019
			4	78	0.021	0.020
水稻 (玄米) 1970 年度	1	8,500 ^G (散布)	2	57	0.008	0.007
			4	57	0.042	0.042
			2	51	0.084	0.080
			3	40	0.138	0.130
			3	97	0.009	0.009
			2	36	0.035	0.035
			3	27	0.165	0.163
			3	73	0.010	0.010
			2	48	0.003	0.002
			2	67	0.003	0.003
水稻 (玄米) 1976 年度	1	8,500 ^G (散布)	2	76	0.004	0.004
			2	88	0.003	0.002
			2	43	0.011	0.010
			2	53	0.009	0.008
			2	63	0.010	0.010
			2	73	0.010	0.009
			2	47	0.013	0.012
			2	58	0.011	0.010
			2	68	0.010	0.010
			2	77	0.008	0.008
			2	52	0.038	0.034
			2	62	0.017	0.016
			2	72	0.018	0.018
			2	82	0.023	0.022
			2	48	0.69	0.65
			2	67	0.33	0.28
水稻 (稲わら) 1981 年度	1	8,500 ^G (散布)	2	76	0.75	0.70
			2	88	0.02	0.02
			2	43	1.56	1.27
			2	53	0.93	0.79
			2	63	1.58	1.14
			2	73	0.98	0.79
			2	47	3.60	3.15
			2	58	4.12	3.40
			2	68	3.56	2.65
			2	77	1.42	0.82

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha) 処理方法	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					イプロベンホス	
					最高値	平均値
			2	52	5.58	3.81
			2	62	2.92	2.39
			2	72	2.80	2.26
			2	82	3.48	2.75
水稻 (玄米) 1977 年	1	3 回散布区 ^G ①10,200 ②8,500 ③8,500	3	35	0.010	0.010
			4	35	0.011	0.011
	1	4 回散布区 ^G ①10,200 ②10,200 ③10,200 ④8,500	3	41	0.007	0.006
			4	41	0.014	0.014
	1		3	49	<0.005	<0.005
			4	49	<0.005	<0.005
水稻 (稲わら) 1977 年	1	3 回散布区 ^G ①10,200 ②8,500 ③8,500	3	35	2.60	2.24
			4	35	3.75	2.95
	1	4 回散布区 ^G ①10,200 ②10,200 ③10,200 ④8,500	3	41	3.58	3.16
			4	41	10.4	9.01
	1		3	49	0.29	0.25
			4	49	0.24	0.18
水稻 (玄米) 1977 年	1	1,200 ^D (散布)	4	14	0.056	0.054
			4	21	0.042	0.042
	1		4	14	0.025	0.024
			4	22	0.018	0.018
水稻 (稲わら) 1977 年	1	1,200 ^D (散布)	4	14	3.0	2.66
			4	21	0.38	0.28
	1		4	14	0.83	0.80
			4	22	0.73	0.63
水稻 (玄米) 1973 年	1	①13.6 g ai/m ² (箱) ^D	2	30	0.088	0.087
			3	30	0.120	0.120
	1	②または③ 8,500 ^D	2	34	0.040	0.039
			3	34	0.037	0.034
水稻 (稲わら) 1973 年	1	①13.6 g ai/m ² (箱) ^D	2	30	17.3	15.0
			3	30	32.0	24.2
	1	②または③ 8,500 ^D	2	34	9.30	8.13
			3	34	24.4	17.6

・ G : 粒剤、D : 粉剤

・ 定量限界未満のデータは定量限界値に<を付した。

<参照>

- 1 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 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録イプロベンホス（IBP）（殺菌剤）（平成 19 年 11 月 1 日改訂）：クミアイ化学工業株式会社、一部公表予定
- 3 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-iprobenfos-191218.pdf>)
- 4 イプロベンホスの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 5 第 220 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai220/index.html>)
- 6 第 11 回農薬専門調査会確認評価第三部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3_dai11/index.html)
- 7 第 48 回農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai48/index.html)