

1 3. 遺伝毒性試験

ミクロブタニルの細菌を用いた 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 *Hgp*rt 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* 染色体異常試験並びにラットを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 34 に示されているとおり、全て陰性であったことから、ミクロブタニルに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3、4、7）

表 34 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> (H17、M45 株)	313～5,000 μg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	75～7,500 μg/プレート (+/-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/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (<i>Hgp^{rt}</i> 遺伝子)	チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞 (CHO-K ₁ -BH ₄)	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) (17.5 時間処理) ②20～50 μg/mL (+S9) (2 時間処理)	陰性
	UDS 試験	ラット肝初代培養細胞	0.1～1,000 μg/mL	陰性
in vivo	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 時間後に標本採取) ②1 日 1 回、5 日間経口投与 (802 mg/kg 体重/日、最終投 与 6 時間後に標本採取)	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 時間後に標本採 取)	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（動物及び植物由来）、M4（動物及び植物由来）、M12（植物

由来) 及び M13 (植物由来) 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 35 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 3)

表 35 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/ディスク (+/-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/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 M4	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	100～5,000 µg/ディスク (+/-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/プレート (+/-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/ディスク (+/-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/プレート (+/-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/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 繁殖能に対する影響検討試験 (ラット)

ラットを用いた 2 世代繁殖試験 [12. (1)] において精巣萎縮及び死産児数の増加が認められた。これらの影響がミクロブタニル投与による精子の染色体異常等により誘発されるものか、SD ラット [一群雄 25 匹、雌 50 匹 (1 交配時当り)] を用いて、検討された。

雄に単回強制経口 (原体 : 0、10、100 及び 735 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) 投与し、投与 1 日後に、雄 1 匹に対して未経産雌 2 匹を 1 週間ずつ、毎週異なる雌 2 匹を同居させ、精子形成周期である 8 週間交配させた。

735 mg/kg 体重投与群の雄で、血涙、流涎、体重増加抑制等が認められた。精巣重量、交尾率、受胎率 (妊娠動物数/交尾した動物数)、妊娠率 (妊娠動物数/交配に用いた動物数)、黄体数、着床数、生存胚数、初期吸収胚数及び腹当たりの死亡胚数には、全ての交配期間を通して対照群と各投与群との間に差は認められなかった。なお、本試験において認められた血涙、流涎等の影響については、軽度の変化であり、急性参照用量の設定根拠としなかった。(参照 3、4、19)