

20±1°Cで30日間290 nm以下の波長を除去したキセノンランプ光（311.4 W/m²（測定波長：300～400 nm））を照射し、フェンアミドンの土壌表面光分解試験が行われた。

30日後の主な放射性成分はフェンアミドン、分解物として分解物 C 及び D であり、光照射区及び非照射区のフェンアミドンの半減期は15.78日及び9.14日であった。

土壌表面における光分解はフェンアミドンの分解挙動に大きく関与しないと考えられる。（参照 12）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4.0 (0.02M クエン酸一水和物緩衝液)、pH 5.0 (0.02M クエン酸緩衝液)、pH 7.0 (0.02M リン酸二水素カリウム緩衝液)、pH 9.0 (0.02M ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に Cp-¹⁴C-フェンアミドンを濃度が 3.89 µg/mL になるように加え、24.8～25.0°Cで31日間インキュベーションし、フェンアミドンの加水分解試験が行われた。

pH 5.0 及び pH 7.0 ではほとんど分解されず、pH 4.0 及び pH 9.0 で最も分解された。31日後の主要放射性成分は、pH 4.0 溶液ではフェンアミドンが 59.66%、分解物 G が 38.76%、pH 5.0 溶液ではフェンアミドンが 91.15%、pH 7.0 溶液ではフェンアミドンが 95.34%、pH 9.0 溶液ではフェンアミドンが 47.10%、分解物 H が 32.16%、分解物 C が 10.09%であった。

フェンアミドンの加水分解における半減期は、pH 4.0 溶液では 41.7 日、pH 5.0 溶液では 221.8 日、pH 7.0 溶液では 411.0 日、pH 9.0 溶液では 27.6 日であった。（参照 13）

(2) 水中光分解試験（緩衝液：Cp-¹⁴C-フェンアミドン）

pH 7.0 (0.02M リン酸二水素カリウム緩衝液) の滅菌緩衝液に Cp-¹⁴C-フェンアミドンを濃度が 3.9 µg/mL になるように加え、25±1°Cで48時間、290 nm以下の波長を除去したキセノンランプ光（720 W/m²（測定波長：300～800 nm））を照射し、フェンアミドンの水中光分解試験が行われた。

48時間後ではフェンアミドンが 27.9%に減少し、主な分解物は分解物 C が 35.6%、分解物 G が 13.4%であった。

フェンアミドンは水中で速やかに光分解を受け、半減期は 25.7 時間であり、夏期におけるフロリダの太陽光換算では 5.0 日であった。（参照 14）

(3) 水中光分解試験（緩衝液：Np-¹⁴C-フェンアミドン）

pH 7.0 の滅菌緩衝液に Np-¹⁴C-フェンアミドンを濃度が 3.9 µg/mL になるように加え、25±1°Cで48時間、290 nm以下を除去したキセノンランプ光（720 W/m²（測定波長：300～800 nm））を照射し、フェンアミドンの水中光分解試験が行われた。

48時間後では、フェンアミドンが 29.3%に減少し、主な分解物はアニリン環の4位がオキシ化した分解物 N が 9.2%であったほか、多数の成分が存在することが確認された。

フェンアミドンは水中で速やかに光分解を受け、半減期は 29.5 時間であり、夏期におけるフロリダの太陽光換算では 5.8 日であった。なお、北緯 35° の 4～6 月における太陽光に換算すると 8.96 日であった。（参照 15）

(4) 水中光分解試験（自然水）

pH 8.5 の滅菌自然水に Cp-¹⁴C-フェンアミドンを濃度が 3.6 μg/mL になるように加え、25±2°C で 16 日間、290 nm 以下の波長を除去したキセノンランプ光 (350 W/m² (測定波長 : 290~800 nm)) を照射し、フェンアミドンの水中光分解試験が行われた。

16 日後では、フェンアミドンが 1.72% に減少し、主な分解物として分解物 C が 27.25%、アセトフェノンが 11.56% 検出された。

フェンアミドンは水中で速やかに光分解を受け、半減期は 3.71 日であり、北緯 35° における 4~6 月の太陽光換算では 18.8 日であった。(参照 16)

5. 代謝分解物のキラリティーの検討

フェンアミドンは S 体であることから、動物、植物、土壌及び水中における運命試験において S 体から R 体への光学的変化が起こるかどうかが確認するため、各試験で得られた代謝物 (動物 : 代謝物 C、植物 : フェンアミドン、代謝物 C、D、G、土壌 : フェンアミドン、分解物 C、D、K、L、水中 : フェンアミドン、分解物 C、G) について検討が行われた。

各代謝物が R 体を含むと示されたものは認められなかった。(参照 17)

6. 作物残留試験

はくさい、たまねぎ、きゅうり、すいか、メロン、ぶどうを用いて、フェンアミドン及び脱 S-メチル体 (代謝物 G) 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、最大の残留値は、250~300 g ai/ha で 3 回散布し、最終散布後 14 日目に収穫したぶどうの 1.41 mg/kg であったが、28 日目、42 日目にはそれぞれ 0.89 mg/kg、0.88 mg/kg と減衰した。代謝物 G はぶどうで最大 0.17 mg/kg 検出され、他の作物では検出されなかった。(参照 18~19)

表3 作物残留試験成績

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年 | 試験圃 場数 | 剤型 | 使用量 (g ai/ha) | 回数 (回) | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | | | | | |
|--------------------------------|-----------|----|------------------|-----------|------------|------------|-------|-------------------|-------|-------|-------|
| | | | | | | フェンアミドン | | 脱S-メチル体 (代謝物G) | | 合計 | |
| | | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| はくさい (露地) (茎葉) 1999年 | 2 | SC | 200 | 3 | 1 | 0.03 | 0.02* | <0.01 | <0.01 | 0.04* | 0.03* |
| | | | | | 3 | 0.06 | 0.04 | <0.01 | <0.01 | 0.07* | 0.05* |
| | | | | | 7 | 0.14 | 0.06* | <0.01 | <0.01 | 0.15* | 0.07* |
| | | | | | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 |
| | 2 | WP | 80 | 3 | 1 | 0.02 | 0.02 | <0.01 | <0.01 | 0.03* | 0.03* |
| | | | | | 3 | 0.01 | 0.01* | <0.01 | <0.01 | 0.02* | 0.02* |
| | | | | | 7 | 0.04 | 0.03* | <0.01 | <0.01 | 0.05* | 0.04* |
| | | | | | 14 | 0.03 | 0.02* | <0.01 | <0.01 | 0.04* | 0.03* |
| たまねぎ (露地) (鱗茎) 1999年度 | 2 | WP | 80~120 | 3 | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 |
| | | | | | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 |
| | | | | | 21 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 |
| きゅうり (施設) (果実) 1999年度 | 2 | WP | 100 | 3 | 1 | 0.10 | 0.07 | <0.01 | <0.01 | 0.11* | 0.08* |
| | | | | | 3 | 0.07 | 0.05 | <0.01 | <0.01 | 0.08* | 0.06* |
| | | | | | 7 | 0.03 | 0.02 | <0.01 | <0.01 | 0.04* | 0.03* |
| すいか (施設) (果実) 2000年度 | 2 | WP | 100~ 120 | 3 | 1 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 |
| | | | | | 3 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 |
| | | | | | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 |
| | | | | | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 |
| メロン (施設) (果実) 1999年度 | 2 | WP | 100~ 120 | 3 | 1 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 |
| | | | | | 3 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 |
| | | | | | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 |
| | | | | | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.02 |
| ぶどう (露地) (果実) 1999年度 | 2 | SC | 250~ 300 | 3 | 14 | 1.41 | 1.14 | 0.10 | 0.05 | 1.42 | 1.19 |
| | | | | | 28 | 0.89 | 0.75 | 0.17 | 0.08 | 1.06 | 0.83 |
| | | | | | 42 | 0.88 | 0.62 | 0.13 | 0.08 | 0.92 | 0.70 |
| | 2 | WP | 120 | 3 | 14 | 0.71 | 0.53 | 0.08 | 0.05 | 0.73 | 0.58 |
| | | | | | 28 | 0.71 | 0.48 | 0.11 | 0.07 | 0.73 | 0.55 |
| | | | | | 42 | 0.40 | 0.25 | 0.11 | 0.08 | 0.44 | 0.33 |

注) ai: 有効成分量、PHI: 最終使用から収穫までの日数、WP: 水和剤、SC: フロアブル剤
 ・一部に検出限界以下 (<0.01) を含むデータの平均値は検出限界値 (例えば 0.01) を検出したものとして計算し、*印を付した。
 ・全てのデータが検出限界以下 (<0.01) の場合は <0.01 と記載し、合計値は <0.02 と記載した。
 ・脱S-メチル体の残留値はフェンアミドンに換算して記載した。換算係数は
 フェンアミドン/脱S-メチル体=1.11

上記の作物残留試験成績に基づき、フェンアミドン及び脱S-メチル体 (代謝物G) を暴露評価対象化合物として国内で栽培される農産物から摂取されるフェンアミドンの推定摂取量を表4に示した。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からフェンアミドン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・調理による残留量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フェンアミドンの推定摂取量

| 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 (μ g/人/日) | ff (g/人/日) | 摂取量 (μ g/人/日) | ff (g/人/日) | 摂取量 (μ g/人/日) | ff (g/人/日) | 摂取量 (μ g/人/日) |
| はくさい | 0.07 | 29.4 | 2.1 | 10.3 | 0.7 | 21.9 | 1.5 | 29.9 | 2.1 |
| きゅうり | 0.06 | 16.3 | 1.0 | 8.2 | 0.5 | 10.1 | 0.6 | 16.6 | 1.0 |
| ぶどう | 1.19 | 5.8 | 6.9 | 4.4 | 5.2 | 1.6 | 1.9 | 3.8 | 4.5 |
| 合計 | | | 10.0 | | 6.4 | | 4.0 | | 7.6 |

注)・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうち最大のものを
用いた(参照表3)。

- ・「ff」:平成10年~12年の国民栄養調査(参照20~22)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」:残留値及び農産物残留量から求めたフェンアミドン(脱S-メチル体を含む)の推定
摂取量(μ g/人/日)
- ・たまねぎ、すいか、メロンは全データが検出限界以下であったため、摂取量の計算はしていない。

7. 土壌残留試験

火山灰軽埴土、洪積埴壤土を用いて、フェンアミドン及び分解物(分解物C、D)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5のと
おりであり、推定半減期は、フェンアミドンとして1~3日、フェンアミドンと分解物の合
量として1~4日であった。(参照23)

表5 土壌残留試験成績(推定半減期)

| 試験 | 土壌 | フェンアミドン | フェンアミドン+分解物 |
|-------|--------|---------|-------------|
| 容器内試験 | 火山灰軽埴土 | 1日 | 1日 |
| | 洪積埴壤土 | 1日 | 1日 |
| 圃場試験 | 火山灰軽埴土 | 3日 | 4日 |
| | 洪積埴壤土 | 1日 | 1日 |

注) フェンアミドン+分解物:フェンアミドン、分解物C及びDの合計

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験(経口/経皮/吸入:マウス、ラット)

フェンアミドンのOF1 ICOマウス及びSDラットを用いた急性経口毒性試験、SD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行われ、急性経口LD₅₀はマウスの雌
雄で>2000mg/kg体重、ラットの雄で>5000mg/kg体重、雌で2028mg/kg体重、経皮
LD₅₀はラットの雌雄で>2000mg/kg体重、吸入LC₅₀はラットの雌雄で>2.1mg/Lであっ
た。(参照24~27)

代謝物GのSDラットを用いた急性経口毒性試験が行われ、代謝物Gの急性経口LD₅₀
はラットの雌雄で>2000mg/kg体重であった。(参照28)

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回経口投与 (原体 : 0, 125, 500, 2000mg/kg 体重) による急性神経毒性試験が実施された。

2000 mg/kg 体重投与群の雌雄で投与 4 時間後の自発運動量の減少が、雌でアリーナでの排尿増加、直腸温度低下、円背位が、500 mg/kg 体重以上投与群の雌で肛門・生殖器部の被毛の汚れ/着色が認められた。

本試験における無毒性量は雄で 500 mg/kg 体重、雌で 125 mg/kg 体重であると考えられる。神経毒性は認められない。(参照 29)

9. 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、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 30~31)

ハートレー系モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、皮膚感作性は認められなかった。(参照 32)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

C57BL/10J マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 50, 200, 1000, 5000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

5000 ppm 投与群の雌雄で肝体重比重量 (以下「比重量」という) の増加が、1000 ppm 以上投与群の雌で総コレステロールの減少が認められた。5000 ppm 投与群の雌 1 匹と対照群の雄 2 匹が事故により死亡したほか、200 ppm 投与群の雌で 1 匹死亡したが投与に関連した死亡ではなかった。

本試験における無毒性量は雄で 1000 ppm (220 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (54.1 mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 33, 34)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 50, 150, 500, 5000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

5000 ppm 投与群の雌雄で低体重、摂餌量減少、赤血球数及び Hb²量の減少、脳、肝及び甲状腺比重量増加が、雄で腎比重量の増加、胸腺比重量の減少、門脈周囲性大/小空胞化、白脾髄-胚中心明瞭化が、雌で血漿中グルコース、脾及び副腎比重量の増加が認められた。

本試験における無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄 : 29.7 mg/kg 体重/日、雌 : 35.4 mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 35, 34)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 60, 150, 1000, 5000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

5000 ppm 投与群の雌雄で摂餌量減少、総コレステロールの減少、肝臓の暗調化が、雄で低体重、Hb 量減少、MCHC の減少、血漿中グルコースの減少、脾臓、甲状腺及び精巣

² 検査値等の略称は別紙 2 を参照。

比重量の増加が、雌で血漿中無機リンの増加、肝比重量の増加、肝細胞すり硝子状細胞質が、1000 ppm 以上投与群の雄で肝比重量の増加、肝細胞すり硝子状細胞質が認められた。

本試験における無毒性量は雄で 150 ppm (10.4 mg/kg 体重/日)、雌で 1000 ppm (83.3 mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 36、34)

(4) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0, 10, 100, 500 mg/kg 体重/日) 投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で流涎、舌の赤色化、雌でコレステロールの増加が認められた。

舌の赤色化については、52 週間慢性毒性試験 (11. (1) 参照) で同様の所見が認められていないことから偶発的であると考えられる。

本試験における無毒性量は雌雄で 100 mg/kg 体重/日であると考えられる。(参照 37)

(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 150, 1000, 5000 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

5000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少が、雄で脳実重量減少、活動回数及び立ち上がり回数の増加が認められた。

脳実重量減少については、病理組織学的変化は認められず、また、脳実重量と活動回数及び立ち上がり回数の増加に相関はなかったことから、いずれも偶発的変化と考えられる。

本試験における無毒性量は雌雄で 1000 ppm (雄 : 73.5 mg/kg 体重/日、雌 : 83.4 mg/kg 体重/日) であると考えられる。神経毒性は認められない。(参照 38、34)

11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0, 10, 100, 1000 mg/kg 体重/日) 投与による 52 週間慢性毒性試験が実施された。

1000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で流涎、嘔吐、Hb 量の減少、ALP の増加が、雄で胆管増殖が、雌で赤血球数及び充填赤血球数の減少が認められた。

本試験における無毒性量は雌雄で 100 mg/kg 体重/日であると考えられる。(参照 39)

(2) 慢性毒性 (12 ヶ月) / 発がん性 (24 ヶ月) 併合試験 (ラット)

Fischer ラット (慢性毒性試験群 : 一群雌雄各 10 匹、発がん性試験群 : 一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 60, 150, 1000, 5000 ppm) 投与による慢性毒性 (12 ヶ月) / 発がん性 (24 ヶ月) 併合試験が実施された³。

腫瘍性病変以外では、表 6 の所見が認められた。

³ 本試験は、2つの試験 (Part A (0, 60, 150, 1000, 8000 ppm)、Part B (0, 5000 ppm)) から構成されており、Part A では 8000 ppm 投与群で低体重に伴う一般状態の悪化が見られたことから、同投与群を試験から除外し、追加試験として Part B が実施された。

表6 ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験で認められた所見（腫瘍性病変以外）

| 投与群 | 所見 |
|---------------|---|
| 5000 ppm 雌雄 | 体重増加抑制、心比重量の増加、腎盂上皮鉍質沈着減少 |
| 5000 ppm 雄 | 肝小葉明瞭化、門脈周囲性泡沫性肝細胞質、門脈周囲性好酸性核内封入体、門脈周囲性肝細胞空胞化、甲状腺びまん性C細胞過形成、甲状腺濾胞細胞径の増大、甲状腺限局性濾胞細胞過形成 |
| 5000 ppm 雌 | Hb量及びHt値の減少、肝、卵巣及び子宮比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞空胞化、甲状腺コロイド塩基性化、腎盂鉍質沈着/結石減少 |
| 1000 ppm 以上雌雄 | 甲状腺比重量の増加（5000ppm 雄）及び増加傾向（1000ppm 雌雄）、甲状腺びまん性濾胞細胞肥大/過形成 |
| 1000 ppm 以上雄 | 赤血球数の減少、肝比重量増加、肝及び甲状腺肥大、甲状腺コロイド塩基性化 |
| 1000 ppm 以上雌 | 髓外造血（骨髓球性） |
| 150ppm 以上雌雄 | 腎比重量の増加 |

本試験における無毒性量は雌雄で 60 ppm（雄：2.83 mg/kg 体重/日、雌：3.63 mg/kg 体重/日）であると考えられる。発がん性は認められない。（参照 40、34）

（3）80 週間発がん性試験（マウス）

C57BL/10 マウス（一群雌雄各 65 匹）を用いた混餌（原体：0, 70, 350, 3500, 7000 ppm）投与による 80 週間発がん性試験が実施された。

7000 ppm 投与群の雌で MCHC の減少、卵巣の出血嚢胞/出血卵胞が、3500 ppm 以上投与群の雌雄で低体重、摂餌量増加、食餌効率の低下、MCH 及び MCV の減少、肝核大小不同/好酸性化/巨細胞/好酸性小球が、雌で血小板数の増加、腎比重量の増加が、350 ppm 以上投与群の雌雄で肝比重量の増加が認められた。

腫瘍性病変では、3500 ppm 投与群の雌で肝細胞癌が背景データを超えて発生したが、統計学的に有意ではなく、7000 ppm 投与群の雌雄では背景データを超えた肝腫瘍の発生が認められなかったことから、投与による影響ではないと考えられる。

本試験における無毒性量は雌雄で 70 ppm（雄：9.5 mg/kg 体重/日、雌：12.6 mg/kg 体重/日）であると考えられる。発がん性は認められない。（参照 41、34）

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 28 匹）を用いた混餌（原体：0, 60, 1000, 5000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では 5000 ppm 投与群で低体重（P 雌雄、F₁ 雄）、肝及び脾比重量の増加（P 雌雄、F₁ 雌雄）、腎比重量の増加（P 雌）が、1000 ppm 以上投与群で摂餌量の減少（P 雌雄）、食餌効率の低下（P 雌雄）、脳実重量の減少（F₁ 雌）が認められた。児動物では 5000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制（F₁）、眼瞼開裂、角膜反射、瞳孔反射及び膈開口の遅延（F₁）、1000 ppm 以上投与群で哺育期間中の低体重（F₂（1000 ppm 投与群の雄は除く）、脳実重量の減少（F₂ 雌）が認められた。

児動物（F₁）の 5000 ppm 投与群で認められた眼瞼開裂、角膜反射、瞳孔反射及び膈開口

の遅延は、成長の遅れが関与した二次的影響であると考えられる。また、脳実重量減少については、脳比重量に差が認められず、また、雌雄に共通した変化ではないこと、さらに神経毒性を示唆する一般状態の変化も観察されていないことから、偶発的な変化と考えられる。

本試験における無毒性量は、親動物及び児動物ともに 60 ppm (P 雄 : 3.9 mg/kg 体重/日、P 雌 : 5.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 4.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 5.4 mg/kg 体重/日) であると考えられる。繁殖能に対する影響は認められない。(参照 42、34)

(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, 25, 150, 1000 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 1000 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少、体重増加抑制が認められた。胎児では 1000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で低体重が認められた。25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄胎児の胎盤重量の減少が認められたが、胎盤重量は背景データの範囲内であったことから、生物学的変動の範囲内であると考えられる。

本試験の無毒性量は、母動物及び胎児で 150 mg/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 43、34)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ニュージーランド白色ウサギ (一群雌 30 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体 : 0, 10, 30, 100 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 100 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量の減少が、30 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓重量の増加が認められた。30 mg/kg 体重/日投与群では流産が 2 例認められたが、対照群でも流産が 1 例発生していることから投与による影響ではないと考えられる。胎児では投与による影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/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 44、34)

13. 遺伝毒性試験

フェンアミドンの遺伝毒性に関しては細菌を用いた DNA 修復試験、細菌を用いた復帰突然変異試験、分離ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo* / *in vitro* 不定期 DNA 合成試験、マウスを用いた小核試験が実施されている。

マウスリンフォーマ TK 試験では、S9mix 存在下において突然変異頻度の上昇が認められ、特に小コロニーの発現頻度の増加が顕著であったことから、染色体異常誘発性を有すると考えられた。さらに、ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験では、S9mix の存在下及び非存在下とも染色体異常を有する細胞の増加が認められた。その他の試験はすべて陰性であった。(表 7)

フェンアミドンは培養細胞に対して染色体異常の誘発が認められたが、高用量まで試験されたマウスを用いた小核試験の結果が陰性であったこと、また、ラット肝細胞を用いた *in vivo* / *in vitro* 不定期 DNA 合成試験においても陰性であったことから、生体においては特に問題となるような遺伝毒性を発現しないものと考えられる。(参照 45~51)

表7 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

| 試験 | | 対象 | 投与量 (mg/kg 体重) | 結果 |
|-------------------------------------|--------------------|--|------------------------------------|-------------|
| <i>in vitro</i> | DNA 修復試験 (±S9) | <i>B. subtilis</i> M45, H17 株 | | 陰性 |
| | 復帰突然変異試験 (±S9) | <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株 | | 陰性 |
| | 不定期 DNA 合成 試験 | ラット肝初代培養細胞 | | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 (±S9) | マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) | | 陽性 (+S9) |
| | 染色体異常試験 (±S9) | ヒトリンパ球培養細胞 | | 陽性 (±S9) |
| <i>in vivo</i> / <i>in vitro</i> | 不定期 DNA 合成 試験 | Wistar ラット雄各 5 匹 | 800, 2000 (単回経口投与) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | ICR マウス雌雄各 10 匹 | 500, 1000, 2000 (1日1 回2日間腹腔内投与) | 陰性 |

注) ±S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下、+S9: 代謝活性化系存在下

代謝物 G の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスを用いた小核試験が実施され、結果はいずれも陰性であった (表 8)。代謝物 G は遺伝毒性を発現しないものと考えられる。(参照 52~53)

表8 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物 G)

| 試験 | | 対象 | 投与量 (mg/kg 体重) | 結果 |
|-----------------|-------------------|---|----------------|------------------------------------|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 (±S9) | <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株 | | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | ICR マウス雄各 8 匹 | | 500, 1000, 2000 (1日1 回2日間腹腔内投与) |

注) ±S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. 一般薬理試験

マウス又はラットを用いた一般薬理試験が実施された。表 9 にその総括を示す。(参照 54)

表9 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 | 一般状態 | マウス | 雄 5 匹 | 0, 200, 600, 2000 | 600 | 2000 | 2000 mg/kg 体重で自発運動の減少、立毛、眼瞼下垂が認められた。いずれの所見も投与後 2 時間には消失した。 |
| | 自発運動量 | マウス | 雄 8 匹 | 0, 200, 600, 2000 | 600 | 2000 | 2000 mg/kg 体重で、投与後 30 分から自発運動量の低値傾向が認められた。なおこの低値傾向について、統計学的な有意差は認められなかった。 |
| | 痙攣誘発作用 (電撃痙攣) | マウス | 雄 6 匹 | 0, 200, 600, 2000 陽性対照 (カフェイン) : 300 | 2000 | >2000 | 溶媒対照群と各検体投与群との間に、電撃刺激後の痙攣誘発作用に統計学的有意差は認められなかった。陽性対照群では、強直性屈曲痙攣の発現が統計学的に有意な高値を示し、また死亡が認められた。 |
| | 体温 (直腸温) | ラット | 雌 6 匹 | 0, 200, 600, 2000 | 600 | 2000 | 2000 mg/kg 体重で統計学的に有意な直腸温の低値が、投与後 1 時間から 3 時間まで継続して認められた。 |
| 循環器 | 収縮期血圧・心拍数 | ラット | 雌 6 匹 | 0, 200, 600, 2000 | 600 | 2000 | 心拍数に関し、2000mg/kg 体重の投与後 3 時間の値が、統計学的に有意な低値を示した。収縮期血圧に関し、差は認められなかった。 |
| 自律神経 | ACh 惹起収縮 His 惹起収縮 BaCl ₂ 惹起収縮 | モルモット摘出回腸標本 | 1 濃度群 : 5 標本 | 0, 1×10 ⁶ , 1×10 ⁵ , 1×10 ⁴ g/ml | 1×10 ⁶ g/ml | 1×10 ⁵ g/ml | 1×10 ⁵ g/ml 以上で、ACh、His、BaCl ₂ による惹起収縮を統計学的に有意に抑制した。なお、検体による摘出回腸標本への直接作用は認められなかった。 |

| | | | | | | | |
|-----|--------------------|-----|-------|--|------|-------|---|
| 消化器 | 小腸輸送能・活性炭素末移行率 | マウス | 雄 8 匹 | 0, 200, 600, 2000 陽性対照 (アトピソ) : 300 | 600 | 2000 | 2000 mg/kg 体重において、統計学的有意差は認められなかったが、小腸輸送能の高値傾向が認められた。 |
| 骨格筋 | 懸垂動作 | マウス | 雄 8 匹 | 0, 200, 600, 2000 | 2000 | >2000 | 作用なし |
| 血液 | 血液凝固 PT、APTT、FIB 量 | ラット | 雌 6 匹 | 0, 200, 600, 2000 | 2000 | >2000 | 作用なし |

・投与方法は全てフェンアミドン原体の強制経口投与

15. その他の毒性試験

(1) 肝薬物代謝酵素誘導能及び細胞周期への影響評価

SD ラット（最終屠殺群：一群雌雄各 5 匹、中間屠殺群：一群雌雄各 3 匹）を用いた強制経口（原体：0, 100, 300, 1000 mg/kg 体重/日（雄）、0, 30, 100, 300 mg/kg 体重/日（雌））投与による 14 日間（中間屠殺群は 3 日間投与）毒性試験が実施され、肝薬物代謝酵素誘導能及び細胞周期への影響について評価された。

最終屠殺群では 1000 mg/kg 体重/日投与群の雄で総ビリルビン、総蛋白及び総コレステロールの増加、肝比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大が、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で ALP の減少が、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝肥大が、雌で甲状腺濾胞上皮細胞過形成が認められた。

肝酵素誘導の確認のため CYP 分子種の酵素活性が測定され、投与により CYP2B1/2 が用量に相関して誘導された。EROD、PROD、BROD の酵素活性が測定され、雌雄で PROD 及び BROD に用量に相関した誘導が認められた。

肝細胞増生活性を PCNA 陽性肝細胞数として測定され、中間屠殺時には陽性細胞の増加が認められたが、最終屠殺時には対照群と同等の水準まで減少した。（参照 55、33）