

6. 後作物残留試験

フルベンジアミドを 600 g ai/ha で 3 回散布して栽培したキャベツの後作物となるレタス及びだいこん（葉、根部）を用いて、フルベンジアミド、代謝物 B 及び C を分析対象とした後作物残留試験が実施された。分析はアセトニトリルで抽出した試料を精製後、高速液体クロマトグラフィー（フォトダイオードアレイ検出器）で定量する方法に従った。

その結果は別紙 3 に示されており、いずれの作物でもフルベンジアミドは検出限界以下であった。（参照 14）

7. 作物残留試験

野菜、果実、豆類及び茶を用いて、フルベンジアミド、代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析はアセトニトリルで抽出した試料を精製後、高速液体クロマトグラフィー（UV 検出器又はフォトダイオードアレイ検出器）で定量する方法に従った。

その結果は別紙 4 に示されており、フルベンジアミドの最高値は茶（あら茶）の最終散布後 7 日目における 29.0 mg/kg であった。また、代謝物 B では、リーフレタスで 0.04 ~ 0.16 mg/kg であった以外は、0.1 mg/kg 以下であった。代謝物 C は、全データが検出限界未満であった。（参照 15~16）

別紙 4 の作物残留試験の分析値を用いて、フルベンジアミドを暴露評価対象化合物として食品中から摂取される推定摂取量を表 8 に示した（別紙 5 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からフルベンジアミド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・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 8 食品中より摂取されるフルベンジアミドの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:54.2 kg)
摂取量 (μ g/人/日)	191	84.5	181	199

8. 一般薬理試験

マウス、ラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 9 に示されている。（参照 17）

表 9 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重	無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	結果の概要	
中 枢	一般状態	マウス	雄 3 雌 3	0, 200, 600, 2000	2000	—	投与による影響なし。

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重	無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	結果の概要	
神経系		ラット	雄 5	0, 200, 600, 2000	2000	—	投与による影響なし。
	睡眠時間	マウス	雄 8	0, 200, 600, 2000	2000	—	投与による影響なし。
呼吸循環器系	血圧・心拍数	ラット	雄 5	0, 200, 600, 2000	2000	—	投与による影響なし。
消化器系	小腸輸送能	マウス	雄 8	0, 200, 600, 2000	600	2000	2000mg/kg 体重の投与群で炭末輸送能の抑制が認められた。
腎臓	腎機能	ラット	雄 5	0, 200, 600, 2000	2000	—	投与による影響なし。
血液	溶血と凝固	ラット	雄 5	0, 200, 600, 2000	2000	—	投与による影響なし。

・いずれの試験においてもフルベンジアミド原体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁した検体を経口投与した。

9. 急性毒性試験

フルベンジアミドの SD 系ラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。

急性経口 LD₅₀ は雌雄で 2000 mg/kg 体重超、経皮 LD₅₀ は雌雄で 2000 mg/kg 体重超、吸入 LC₅₀ は雌雄で 0.07 mg/L 超であった。なお、急性吸入毒性試験では 0.07 mg/L が暴露可能な最高濃度であった。(参照 18~20)

SD 系ラットを用いた分解物 B 及び C の急性経口毒性試験が実施された。

LD₅₀ は、それぞれ 2000 mg/kg 体重超であった。分解物 C において、投与 30 分後から軟便及び肛門周囲の被毛汚染が見られたが、投与 1 日後には消失した。

(参照 21~22)

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

日本白色種ウサギ (雄) 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た。フルベンジアミド原体には皮膚刺激性は認められなかったが、軽度の眼刺激性が認められた。(参照 23~24)

Hartley 系モルモット (雌) を用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施さ

れた。フルベンジアミド原体に皮膚感作性は認められなかった。(参照 25)

1.1. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR 系マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、100、1000 及び 10000 ppm : 平均検体摂取量は表 10 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、本試験は発がん性試験 (マウス) の予備試験であり、試験ガイドラインには準拠していない。

表 10 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	1000 ppm	10000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.01	11.9	123	1210
	雌	7.13	14.7	145	1420

各投与群で認められた主な所見は表 11 に示されている。

検体投与による影響は雌雄で 1000 ppm 以上投与群に認められ、主な標的臓器は肝臓であった。

本試験において、1000 ppm 投与群以上の雌雄で肝小葉中心性肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄で 100 ppm (雄 : 11.9 mg/kg 体重/日、雌 : 14.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 46)

表 11 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10000 ppm	・肝比重量増加 ・肝暗調化	・T.Bil 増加 ・卵巣比重量増加
1000 ppm 以上	・肝小葉中心性肥大 ・肝小葉中心性脂肪化	・肝比重量増加 ・肝小葉中心性肥大 ・肝小葉中心性脂肪化
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、50、200、2000 及び 20000 ppm : 平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群	20 ppm	50 ppm	200 ppm	2000 ppm	20000 ppm

検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.15	2.85	11.4	116	1190
	雌	1.30	3.29	13.1	128	1320

各投与群で認められた主な所見は表 13 に示されている。

検体投与による影響は雄で 2000 ppm、雌で 200 ppm 以上の投与群に認められ、主な標的臓器は肝臓、甲状腺であった。

2000 ppm 投与群の雌で散見された立ち上がり姿勢スコアの増加は、慢性毒性試験においてもほぼ同時期に観察されており投与との関連は否定できないと判断したが、他の検査項目の変化を伴わないこの所見単独での軽微かつ一時的な変化について毒性学的意義を認めることは難しいと考えられた。

本試験において、2000 ppm 以上投与群の雄で PLT 増加が、200 ppm 以上投与群の雌で肝小葉周辺性脂肪化等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (11.4 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (3.29 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 26)

表 13 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 減少 ・ TP 及び Alb 増加 ・ 肝暗色調化及び腫大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCH 減少 ・ TP 及び Alb 増加 ・ Glob 増加、T.Chol 及び TBA 減少 ・ 副腎、卵巣比重量²増加 ・ 肝暗色調化
2000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加、Ht 及び Hb 減少 ・ GGTP 及び K 増加、ALP、TG、T.Bil 及び ChE 減少 ・ 腎比重量増加 ・ 肝腫大 ・ 肝びまん性肥大 ・ 甲状腺濾胞上皮肥大
200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝小葉周辺性脂肪化
50 ppm 以下		毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、2000、40000 ppm : 平均検体摂取量は表 14 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

² 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

表 14 イヌ 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	2000 ppm	40000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.58	52.7	1080
	雌	2.82	59.7	1140

各投与群で認められた主な所見は表 15 に示されている。

検体投与による影響は雌雄とも 2000 ppm 以上に認められ、主な標的臓器は副腎であった。

40000 ppm 投与群の雄で見られた軟便は検体投与の影響によるものと考えられた。40000 ppm 投与群の雌を含め、他投与群で見られた軟便は、発生個体数が少なく、また、観察された週も少なかったことから、検体投与には関連しない症状であると考えられた。

40000 ppm 投与群の雄の 2 例に肝臓の小肉芽腫が認められたが、この病変の程度は軽く、また、雌では用量に関連なく観察された所見であったため、検体投与とは関連しないものと考えられた。

本試験において、2000 ppm 以上投与群の雌雄で副腎比重量の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で 100 ppm(雄：2.58 mg/kg 体重/日、雌：2.82 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 27)

表 15 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
40000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 軟便 ・ 体重増加抑制 ・ Hb 及び RBC 増加 ・ ALP 増加、T.Chol 減少 ・ 副腎皮質細胞肥大 	
2000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ APTT 短縮 ・ 副腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ APTT 短縮 ・ ALP 及び TG 増加 ・ 副腎比重量増加 ・ 副腎皮質細胞肥大
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体：0、20、50、2000、20000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照) 投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。

表 16 ラット 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

投与群	20 ppm	50 ppm	2000 ppm	20000 ppm

検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.781	1.95	79.3	822
	雌	0.960	2.40	97.5	998

各投与群で認められた主な所見は表 17 に示されている。

検体投与による影響は雌雄とも 2000 ppm 以上に認められ、主な標的臓器は肝臓、甲状腺、骨髄、卵巣であった。

20000 ppm 投与群の雌で散見された立ち上がり姿勢スコアの増加は、亜急性毒性試験においてもほぼ同時期に観察されており投与との関連は否定できないと判断したが、他の検査項目の変化を伴わないこの所見単独での軽微かつ一時的な変化について毒性学的意義を認めることは難しいと考えられた。

本試験において、2000 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺濾胞上皮肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄：1.95 mg/kg 体重/日、雌：2.40 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 28)

表 17 ラット 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb、RBC、MCV 及び MCH 減少、PLT 増加 ・ TP 増加 ・ 甲状腺比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 卵巣比重量増加
2000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 網赤血球数増加、PT 及び APTT 延長 ・ GGTP 及び Alb 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 甲状腺濾胞上皮肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb、RBC、MCV 及び MCH 減少 ・ GGTP、TP、Alb 及び P 増加、TBA、T.Chol 及び TG 減少 ・ 肝、腎、副腎及び心比重量増加、脾比重量減少 ・ 肝暗色調化及び腫大 ・ 甲状腺濾胞上皮肥大 ・ 肝小葉周辺性脂肪化及びびまん性肥大
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体：0、100、1500、20000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照) 投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。

表 18 イヌ 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1500 ppm	20000 ppm
検体摂取量	雄	2.21	35.2	484

(mg/kg 体重/日)	雌	2.51	37.9	533
--------------	---	------	------	-----

各投与群で認められた主な所見は表 19 に示されている。

検体投与による影響は雌雄とも 1500 ppm 以上に認められ、主な標的臓器は肝臓、副腎であった。

本試験において、1500 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加等、雌で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄：2.21 mg/kg 体重/日、雌：2.51 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 29)

表 19 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた所見

投与群	雄	雌
20000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加、GPT 増加、Alb 及び A/G 比減少 肝クッパー細胞褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 GPT、GGTP 及び TG 増加、Gluc 減少 肝絶対重量増加 肝クッパー細胞褐色色素沈着
1500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 APTT 短縮 Na 減少 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> APTT 短縮、PLT 増加 ALP 増加
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 78 週間発がん性試験 (マウス)

ICR 系マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体：0、50、1000 及び 10000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 78 週間の発がん性試験が実施された。

表 20 マウス発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	1000 ppm	10000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.85	94	988
	雌	4.44	93	937

各投与群で認められた主な所見は表 21 に示されている。

検体投与による影響が雌雄とも 1000 ppm 以上投与群で認められ、主な標的臓器は肝臓及び甲状腺であると考えられた。

腫瘍性病変において、対照群と投与群の間に発生頻度の有意な差は認められなかった。

表 21 マウス 78 週間発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10000 ppm	肝、甲状腺及び副腎比重量増加	甲状腺比重量増加

	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺コロイド変性 ・肝細胞小増殖巣（空胞細胞及び好塩基性細胞）発生頻度増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝暗色調化 ・肝小葉周辺性脂肪化（大型脂肪滴） ・甲状腺コロイド変性及び濾胞上皮過形成
1000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対重量増加 ・肝暗色調化 ・甲状腺腫大 ・肝小葉中心性肥大、小葉中心性及びびまん性脂肪化（小型脂肪滴） ・肝小葉中心性脂肪化（大型脂肪滴）減少 ・甲状腺水腫様変性を伴う濾胞上皮肥大及び大型濾胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・甲状腺腫大 ・肝小葉中心性肥大、小葉中心性及びびまん性脂肪化（小型脂肪滴） ・肝びまん性脂肪化（大型脂肪滴） ・甲状腺水腫様変性を伴う濾胞上皮肥大及び大型濾胞増加
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

本試験において、1000 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺腫大等が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 50 ppm（雄：4.85 mg/kg 体重/日、雌：4.44 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 30）

（4）104 週間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、50、1000、20000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 104 週間の発がん性試験が実施された。

表 22 ラット 104 週間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	1000 ppm	20000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.70	33.9	705
	雌	2.15	43.7	912

各投与群で認められた主な所見は表 23 に示されている。

検体投与による影響は雌雄で 1000 ppm 以上に認められ、主な標的臓器は肝臓、甲状腺、腎臓、副腎、卵巣、皮膚であった。

腫瘍性病変において、対照群と投与群の間に発生頻度の有意な差は認められなかった。

表 23 ラット 104 週間発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・甲状腺絶対重量増加 ・肝小葉明瞭及び表面粗造 ・脾暗色調化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・甲状腺、副腎及び卵巣比重量増加

	・甲状腺濾胞上皮肥大	
1000 ppm 以上	・肝小葉周辺性脂肪化 ・慢性腎症	・肝及び腎比重量増加 ・肝暗色調化及び腫大 ・脱毛 ・肝小葉周辺性脂肪化、びまん性脂肪化及びびまん性肥大 ・慢性腎症 ・甲状腺濾胞上皮肥大 ・皮膚毛包または毛嚢炎
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

本試験において、1000 ppm 以上投与群の雌雄で肝小葉周辺性脂肪化等が認められたので、無毒性量は雌雄で 50 ppm (雄：1.70 mg/kg 体重/日、雌：2.15 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 31)

13. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体：0、20、50、2000 及び 20000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 24 ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量

投与群			20 ppm	50 ppm	2000 ppm	20000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.30	3.30	131	1310
		雌	1.59	3.95	159	1580
	F ₁ 世代	雄	1.64	4.05	162	1640
		雌	1.84	4.59	176	1810

親動物及び児動物における各投与群で認められた主な所見は、それぞれ表 25 に示されている。

出産時死亡した雌の 20000 ppm 投与群の 1 例では、重度の肝細胞脂肪化及び塊状肝細胞壊死が認められたので、肝臓障害が死亡に至らせる要因の一つであったと考えられた。

児動物 F₁ 及び F₂ の 2000 ppm 以上投与群で腫大が認められた眼球では、ほぼ全例に虹彩癒着が認められ、眼房水の流出障害が眼球腫大に至ったと考えられた。またこれら眼球では出血、角膜上皮基底細胞の水腫様変性、角膜上皮細胞の空胞化、角膜炎、虹彩炎及び白内障も観察された。

表 25 ラット 2 世代繁殖試験で認められた毒性所見

	投与群	P 世代		F ₁ 世代	
		雄	雌	雄	雌
親動物	20000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺腫大及び褐色化 ・肝及び甲状腺比重量増加 ・副腎絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺腫大 ・肝胆管増生及び多核肝細胞増加 ・副腎びまん性皮質細胞肥大 ・卵巣間質細胞の空洞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺腫大及び褐色化 ・肝及び甲状腺比重量増加 ・肝細胞脂肪化及び肥大 ・精細胞数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺腫大 ・子宮絶対重量増加 ・肝胆管増生増加
	2000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺濾胞上皮肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝腫大及び暗色調化 ・甲状腺褐色化 ・肝、甲状腺、腎及び子宮比重量増加 ・副腎及び卵巣絶対重量増加 ・脾比重量減少 ・肝細胞脂肪化、肥大及び肝褐色色素沈着 ・甲状腺濾胞上皮肥大 ・腎尿細管好塩基性化及び尿円柱増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・下垂体比重量減少 ・肝褐色色素沈着 ・甲状腺濾胞上皮肥大 ・包皮分離完了遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝腫大及び暗色調化 ・甲状腺褐色化 ・肝、甲状腺及び腎比重量増加 ・脾及び下垂体比重量減少 ・肝細胞脂肪化、肥大及び褐色色素沈着 ・甲状腺濾胞上皮肥大
	50 ppm 以下	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	20000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・甲状腺比重量増加 ・肝胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・胸腺絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・胸腺絶対重量減少 ・肝胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制
	2000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝暗色調化 ・眼球腫大 ・肝比重量増加 ・脾比重量減少 ・胸腺絶対重量減少 ・肝細胞脂肪化、肥大及び褐色色素沈着 ・甲状腺濾胞上皮肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝暗色調化 ・眼球腫大 ・肝及び子宮比重量増加 ・脾比重量減少 ・肝細胞脂肪化、肥大、褐色色素沈着及び胆管増生 ・甲状腺濾胞上皮肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝暗色調化 ・眼球腫大 ・肝及び脾比重量増加 ・肝細胞脂肪化、肥大及び褐色色素沈着 ・甲状腺濾胞上皮肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝暗色調化 ・眼球腫大 ・肝比重量増加 ・脾及び胸腺比重量減少 ・肝細胞脂肪化、肥大、褐色色素沈着及び胆管増生 ・甲状腺濾胞上皮肥大
	50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

本試験において、親動物では雌雄の 2000 ppm 以上投与群で甲状腺濾胞上皮肥大等が、児動物では雌雄の 2000 ppm 以上投与群で肝比重量増加等が認められたので、無毒性量

は親動物及び児動物の雌雄で 50 ppm (P 雄 : 3.30 mg/kg 体重/日、P 雌 : 3.95 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 4.05 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 4.59 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 32)

(2) 1 世代繁殖試験 (追加、ラット)

先に行われた 2 世代繁殖試験の 50 ppm 以上の用量群で認められた雄 F₁ 児動物の性成熟の遅延を再確認するため、Wistar ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、200、2000 及び 20000 ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 1 世代繁殖試験が実施された。F₁ 世代親動物に関しては、雄で離乳後約 10 週間、雌で離乳後約 5 週間で試験期間とした。

表 26 ラット 1 世代繁殖試験の平均検体摂取量

投与群			50 ppm	200 ppm	2000 ppm	20000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.25	12.9	127	1290
		雌	3.84	15.0	149	1490
	F ₁ 世代	雄	4.05	15.9	160	1610
		雌	5.28	21.0	206	2090

親動物及び児動物における各投与群で認められた主な所見は、それぞれ表 27 に示されている。

2000 ppm 以上の F₁ 雄動物において包皮分離完了の遅延が認められたが、同世代雄動物で測定した肛門生殖突起間距離 (AGD) の短縮がなく、むしろこれらの群では大きい値を示しており、少なくとも検体が抗アンドロゲン作用によって性成熟を遅延させているのではないと考えられた。

表 27 ラット 1 世代繁殖試験で認められた毒性所見

	投与群	P 世代		F ₁ 世代	
		雄	雌	雄	雌
親動物	20000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺腫大及び褐色化 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝暗色調化 ・甲状腺褐色化 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝腫大 ・甲状腺比重量増加
	2000 ppm 以上	2000 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・肝腫大 ・甲状腺褐色化 ・肝比重量増加 ・腎絶対重量増加 ・卵巣絶対重量増加 ・子宮絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・下垂体比重量減少 ・包皮分離完了遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝暗色調化 ・肝比重量増加 ・卵巣比重量増加

	200ppm 以上		・肝暗色調化	200 ppm 以下毒性所 見なし	・腎比重量増加 ・下垂体比重量減少
	50ppm 以下		毒性所見なし		毒性所見なし
児 動 物	20000 ppm	・眼球腫大 ・体重増加抑制 ・胸腺絶対重量減少	・眼球腫大 ・体重増加抑制 ・甲状腺絶対重量減少		
	2000 ppm 以上	・肛門生殖突起間距離増加 ・肝暗色調化 ・肝比重量増加 ・甲状腺絶対重量減少 ・脾比重量減少	・肝暗色調化 ・肝比重量増加 ・脾比重量減少 ・胸腺比重量減少		
	200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		

本試験において、親動物ではP世代雄の20000 ppm投与群で甲状腺腫大等、P世代雌の2000 ppm投与群で肝暗色調化、F₁世代雄の2000 ppm以上投与群で包皮分離完了遅延等、F₁雌の200 ppm以上投与群で腎比重量増加等が認められ、児動物では2000 ppm以上投与群の雌雄で肝比重量増加等が認められたので、無毒性量は親動物のP雄で2000 ppm (127 mg/kg 体重/日)、F₁雄で200 ppm (15.9 mg/kg 体重/日)、P及びF₁の雌で50 ppm (P雌: 3.84 mg/kg 体重/日、F₁雌: 5.28 mg/kg 体重/日)であり、児動物の雌雄では200 ppm (F₁雄: 12.9 mg/kg 体重/日、F₁雌: 15.0 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 33)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、10、100 及び 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、100 及び 1000 mg/kg 体重/日投与群で、肝比重量増加が認められた。

胎児には投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物の 100 mg/kg 以上投与群で肝比重量増加が認められたので、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 1000 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 34)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体: 0、20、100 及び 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/日において、妊娠末期に摂餌量減少及び軟便が認められた。

胎児には投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物の 1000 mg/kg 体重/日投与群において摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 1000 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 35)

1 4. 遺伝毒性試験

フルベンジアミドの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の肺 (CHL) 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスの骨髄を用いた小核試験が実施された。試験結果は全て陰性であった。

フルベンジアミドに遺伝毒性はないものと考えられた (表 28)。(参照 36~38)

表 28 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	投与量・処理濃度	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535,T A1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	1.22~5000 μ g/7 ν -t (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺 (CHL) 細胞	125~2200 μ g/mL (-S9) 550~2200 μ g/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR 系マウス (一群雌雄各 5 匹)	0、500、1000、2000 mg/kg 体重 (強制単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

分解物 B 及び C の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、試験結果は陰性であった (表 29)。(参照 39~40)

表 29 遺伝毒性試験結果概要 (分解物 B, C)

試験		被験物質	対象	投与量・処理濃度	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	B	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株	1.22~5000 μ g/7 ν -t (+/-S9)	陰性
		C	<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	1.22~5000 μ g/7 ν -t (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1 5. その他の試験

(1) ラットの甲状腺関連ホルモン濃度及び肝薬物代謝酵素に対する影響

Fischer ラット (一群雌 20 匹) を用いて混餌 [原体 : 0、1000、10000 ppm (0、83、812 mg/kg 体重/日に相当)] 投与を行い、甲状腺関連ホルモン濃度及び肝薬物代謝酵