

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"> <li>・ Ht、Hb、RBC、MCV 及び MCH 減少、PLT 増加</li> <li>・ TP 増加</li> <li>・ 甲状腺比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 卵巣比重量増加</li> </ul>
2000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 網赤血球数増加、PT 及び APTT 延長</li> <li>・ GGTP 及び Alb 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 甲状腺濾胞上皮肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、Hb、RBC、MCV 及び MCH 減少</li> <li>・ GGTP、TP、Alb 及び P 増加、TBA、T.Chol 及び TG 減少</li> <li>・ 肝、腎、副腎及び心比重量増加、脾比重量減少</li> <li>・ 肝暗色調化及び腫大</li> <li>・ 甲状腺濾胞上皮肥大</li> <li>・ 肝小葉周辺性脂肪化及びびまん性肥大</li> </ul>
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"> <li>・ALP 増加、GPT 増加、Alb 及び A/G 比減少</li> <li>・肝クッパー細胞褐色色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・GPT、GGTP 及び TG 増加、Gluc 減少</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・肝クッパー細胞褐色色素沈着</li> </ul>
1500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・APTT 短縮</li> <li>・Na 減少</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・APTT 短縮、PLT 増加</li> <li>・ALP 増加</li> </ul>
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"> <li>・甲状腺コロイド変性</li> <li>・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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝暗色調化</li> <li>・肝小葉周辺性脂肪化（大型脂肪滴）</li> <li>・甲状腺コロイド変性及び濾胞上皮過形成</li> </ul>
1000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・肝暗色調化</li> <li>・甲状腺腫大</li> <li>・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）</li> <li>・肝小葉中心性脂肪化（大型脂肪滴）減少</li> <li>・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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・甲状腺腫大</li> <li>・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）</li> <li>・肝びまん性脂肪化（大型脂肪滴）</li> <li>・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</li> </ul>
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"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・甲状腺絶対重量増加</li> <li>・肝小葉明瞭及び表面粗造</li> <li>・脾暗色調化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・甲状腺、副腎及び卵巣比重量増加</li> </ul>

	・ 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 <sub>1</sub> 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 F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 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、眼房水の流出阻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 <sub>1</sub> 世代	
		雄	雌	雄	雌
親動物	20000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺腫大及び褐色化</li> <li>・肝及び甲状腺比重量増加</li> <li>・副腎絶対重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺腫大</li> <li>・肝胆管増生及び多核肝細胞増加</li> <li>・副腎びまん性皮質細胞肥大</li> <li>・卵巢間質細胞の空洞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺腫大及び褐色化</li> <li>・肝及び甲状腺比重量増加</li> <li>・肝細胞脂肪化及び肥大</li> <li>・精細胞数減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺腫大</li> <li>・子宮絶対重量増加</li> <li>・肝胆管増生増加</li> </ul>
	2000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺濾胞上皮肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝腫大及び暗色調化</li> <li>・甲状腺褐色化</li> <li>・肝、甲状腺、腎及び子宮比重量増加</li> <li>・副腎及び卵巢絶対重量増加</li> <li>・脾比重量減少</li> <li>・肝細胞脂肪化、肥大及び肝褐色色素沈着</li> <li>・甲状腺濾胞上皮肥大</li> <li>・腎尿細管好塩基性化及び尿円柱増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・下垂体比重量減少</li> <li>・肝褐色色素沈着</li> <li>・甲状腺濾胞上皮肥大</li> <li>・包皮分離完了遅延</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝腫大及び暗色調化</li> <li>・甲状腺褐色化</li> <li>・肝、甲状腺及び腎比重量増加</li> <li>・脾及び下垂体比重量減少</li> <li>・肝細胞脂肪化、肥大及び褐色色素沈着</li> <li>・甲状腺濾胞上皮肥大</li> </ul>
	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"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・甲状腺比重量増加</li> <li>・肝胆管増生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・胸腺絶対重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・胸腺絶対重量減少</li> <li>・肝胆管増生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>
	2000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝暗色調化</li> <li>・眼球腫大</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・脾比重量減少</li> <li>・胸腺絶対重量減少</li> <li>・肝細胞脂肪化、肥大及び褐色色素沈着</li> <li>・甲状腺濾胞上皮肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝暗色調化</li> <li>・眼球腫大</li> <li>・肝及び子宮比重量増加</li> <li>・脾比重量減少</li> <li>・肝細胞脂肪化、肥大、褐色色素沈着及び胆管増生</li> <li>・甲状腺濾胞上皮肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝暗色調化</li> <li>・眼球腫大</li> <li>・肝及び脾比重量増加</li> <li>・肝細胞脂肪化、肥大及び褐色色素沈着</li> <li>・甲状腺濾胞上皮肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝暗色調化</li> <li>・眼球腫大</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・脾及び胸腺比重量減少</li> <li>・肝細胞脂肪化、肥大、褐色色素沈着及び胆管増生</li> <li>・甲状腺濾胞上皮肥大</li> </ul>
	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、F<sub>1</sub> 雄 : 4.05 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 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 F<sub>1</sub> 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。F<sub>1</sub> 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 週間を試験期間とした。

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 <sub>1</sub> 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 F<sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> 世代	
		雄	雌	雄	雌
親動物	20000 ppm	・甲状腺腫大及び褐色化 ・肝比重量増加	・甲状腺比重量増加	・肝暗色調化 ・甲状腺褐色化 ・肝比重量増加	・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	・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	・下垂体比重量減少 ・包皮分離完了遅延	・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、F<sub>1</sub>世代雄の2000 ppm以上投与群で包皮分離完了遅延等、F<sub>1</sub>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)、F<sub>1</sub>雄で200 ppm (15.9 mg/kg 体重/日)、P及びF<sub>1</sub>の雌で50 ppm (P雌: 3.84 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌: 5.28 mg/kg 体重/日)であり、児動物の雌雄では200 ppm (F<sub>1</sub>雄: 12.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>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)

#### 14. 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	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	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	1.22~5000 $\mu$ g/7 <sup>h</sup> $\nu$ -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 $\mu$ g/mL (-S9) 550~2200 $\mu$ g/mL (+S9)	
<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	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 $\mu$ g/7 <sup>h</sup> $\nu$ -t (+/-S9)	陰性
		C	<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	1.22~5000 $\mu$ g/7 <sup>h</sup> $\nu$ -t (+/-S9)	

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) 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



素に対するフルベンジアミドの影響を調べた。各群 20 匹のラットを 10 匹ずつのサブグループ A 及び B に分け、A には 28 日間、B には 7 日間投与した。

検体投与により UDPGT 活性の誘導が認められた。これは T4 代謝の亢進による血中甲状腺ホルモンの代謝亢進を示唆するが、同酵素の誘導剤で認められるべき血清 T4 及び T3 濃度の減少を伴わずに TSH 濃度が増加していたことから、甲状腺への影響は肝の酵素誘導によるフィードバックメカニズムだけでは十分に説明できないと考えられた。(参照 44)

#### (2) *in vitro*におけるヨードサイロニン脱ヨード酵素 type1 に対する影響

Wistar ラット 2 匹の肝臓を用いて、甲状腺ホルモン代謝、特に T4 から T3 への活性化酵素であるヨードサイロニン脱ヨード酵素 type1 に対するフルベンジアミドの影響を調べた。

検体が肝臓のヨードサイロニン脱ヨード酵素 type1 の阻害を通じ甲状腺ホルモンの恒常性維持に影響を及ぼすことはないことが示唆された。(参照 44)

#### (3) 1 世代繁殖試験における児動物の眼球の病理組織学的検査

2 世代繁殖試験及び 1 世代繁殖試験において F<sub>1</sub> 児動物で認められた眼球腫大の詳細を検討するため、1 世代繁殖試験の F<sub>1</sub> 児動物を対象として異常所見のある眼球について病理組織学的検査を行うとともに、その前駆病変の有無を検索するために肉眼的異常を認めなかった眼球についても検査した。

2000 及び 20000 ppm 投与群で眼球に肉眼的異常を示した離乳児では、虹彩癒着、出血、角膜炎、虹彩炎、白内障、角膜上皮基底細胞の水腫様変性及び角膜上皮空胞化という種々の組織学的変化があり、虹彩癒着による眼房水の排泄障害による眼圧増加が眼球腫大の原因である可能性が考えられた。肉眼的異常のない離乳児の眼球では検体の投与に関連した影響はみられず、1 世代繁殖試験における眼球への影響に関する無毒性量は 200 ppm であると考えられた。(参照 44)

#### (4) 肝ミクロソーム画分による *in vitro*代謝試験

雌雄の Fischer ラット、ICR マウス、ビーグル犬及びヒト (10 ドナー混合) の肝臓より調製したミクロソーム画分を用いた *in vitro* 代謝試験を実施した。

ラットの場合、雄由来ミクロソームはフルベンジアミドの代謝物 E への顕著な水酸化活性を示したが、雌由来ミクロソームには同活性は認められなかった。一方、ラットを除く他動物 (マウス、イヌ及びヒト) 由来のミクロソームの場合、雌雄で同程度のフルベンジアミド水酸化活性を示した。(参照 44)

### Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フルベンジアミド」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、単回投与後の血漿中濃度は低用量群で投与6～12時間後に、高用量群で投与12時間後に最高に達した。組織内では、投与後9時間で吸収部位である消化管（胃、小腸及び大腸）、肝臓、腎臓、副腎及び脂肪等に比較的高濃度に認められた。主な排泄経路は糞及び胆汁であったが、特に糞中への排泄が多かった。尿、糞及び胆汁における代謝物の大部分を占めるのはフルベンジアミドであった。主要代謝経路は、トルイジン環2位メチル基の酸化、チオアルキルアミン部分のメチル基の酸化であると推定された。さらにこれらの代謝物は、グルクロン酸及びグルタチオン抱合の経路により代謝が進行すると考えられた。

りんご、キャベツ及びトマトを用いた植物体内運命試験が実施された。残留放射能はほとんどが散布部位で認められ、その内容としてはフルベンジアミドが大部を占め、他に代謝物としてB、C、E及びHが確認された。各作物における主要代謝経路は、光分解によりヨウ素原子が離脱した代謝物B及びCの生成、トルイジン環メチル基の酸化による代謝物E及びHの生成と考えられた。

土壌中運命試験が実施されており、好氣的条件下でフルベンジアミドの土壌中半減期は180日以上であった。微量ではあるが、分解物としてB、E及びHが検出された。自然太陽光下ではフルベンジアミドの土壌中半減期は33.6～34.9日と推定され、分解物Bへ分解されることが示された。分解物Bは分解物Mを経由して二酸化炭素まで分解又は未抽出残渣に取り込まれたと考えられた。

水中加水分解及び光分解試験が実施されており、フルベンジアミドは加水分解に対して安定であった。水中光分解試験におけるフルベンジアミドの半減期は、自然水及び緩衝液中で自然太陽光の下で25.2～32.5日と推定された。主要分解物は分解物B及びCであり、分解物Cは後期に分解物Dへと分解するものと推定された。

火山灰軽埴土及び沖積埴土を用いて、フルベンジアミド及び分解物を分析対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。圃場における半減期は、フルベンジアミドとしては34～247日であり、フルベンジアミド及び分解物では、34～250日であった。

レタス及びだいこんを用いて、フルベンジアミド、分解物B及びCを分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。各化合物は、いずれの作物においても検出限界以下であった。

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。最高値はフルベンジアミドの茶（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。

ラットにおけるフルベンジアミドの急性経口LD<sub>50</sub>は雌雄で2000 mg/kg 体重超、経皮LD<sub>50</sub>は雌雄で2000 mg/kg 体重超、吸入LC<sub>50</sub>は雌雄で0.07 mg/L 超であった。分解物B及びCの急性経口LD<sub>50</sub>はそれぞれ2000 mg/kg 体重超であった。

ウサギを用いて、フルベンジアミドの眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。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。また、モルモットを用いたフルベンジアミドの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。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、マウスで 11.9 mg/kg 体重/日、ラットで 3.29 mg/kg 体重/日、イヌで 2.58 mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 1.95 mg/kg 体重/日、イヌで 2.21 mg/kg 体重/日であると考えられた。

発がん性試験で得られた無毒性量は、マウスで 4.44 mg/kg 体重/日、ラットで 1.70 mg/kg 体重/日であった。発がん性は認められなかった。マウス及びラットでは検体投与の影響による甲状腺の病理学的所見が認められたが、両種の変化は質的に異なり種差があった。また、甲状腺の変化の原因として、肝臓の薬物代謝酵素誘導による間接的影響の他、薬物の直接影響も考えられた。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物及び児動物で 3.30 mg/kg 体重/日であり、1 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物で 3.84 mg/kg 体重/日、児動物で 12.9 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖試験の児動物で観察された眼球腫大の発現には、薬物投与と遺伝的背景(感受性の差)の両者が関与していると考えられた。しかし、発現機序の詳細については不明であった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 1000 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 1000 mg/kg 体重/日であると考えられた。いずれも催奇形性は認められなかった。

フルベンジアミドの細菌を用いた復帰突然変異試験、ハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施されており、全ての試験において陰性の結果が得られた。フルベンジアミドは生体にとって問題となる遺伝毒性を持たないものと考えられた。また、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ており、試験結果は陰性であった。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をフルベンジアミドと設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 30 のとおりであった。

表 30 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 <sup>3</sup>
マウス	90 日間亜急性毒性試験	雄：11.9 雌：14.7	雄：123 雌：145	雌雄：肝小葉中心性肥大等 (本試験はガイドラインに準拠せず)
	78 週間発がん性試験	雄：4.85 雌：4.44	雄：94 雌：93	雌雄：甲状腺腫大等 (発がん性は認められない)
ラット	90 日間亜急性毒性試験	雄：11.4 雌：3.29	雄：116 雌：13.1	雄：PLT 増加 雌：肝小葉周辺性脂肪化等
	1 年間慢性毒性試験	雄：1.95 雌：2.40	雄：79.3 雌：97.5	雌雄：甲状腺濾胞上皮肥大等

<sup>3</sup> 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

	104 週間発がん性試験	雄：1.70 雌：2.15	雄：33.9 雌：43.7	雌雄：肝小葉周辺性脂肪化等 (発がん性は認められない)
	繁殖試験 (2 世代)	親動物及び児動物 P 雄：3.30 P 雌：3.95 F <sub>1</sub> 雄：4.05 F <sub>1</sub> 雌：4.59	親動物及び児動物 P 雄：131 P 雌：159 F <sub>1</sub> 雄：162 F <sub>1</sub> 雌：176	親動物 雌雄：甲状腺濾胞上皮肥大等 児動物 雌雄：肝比重量増加等
	繁殖試験 (1 世代)	親動物 P 雄：127 P 雌：3.84 F <sub>1</sub> 雄：15.9 F <sub>1</sub> 雌：5.28 児動物 F <sub>1</sub> 雄：12.9 F <sub>1</sub> 雌：15.0	親動物 P 雄：1290 P 雌：15.0 F <sub>1</sub> 雄：160 F <sub>1</sub> 雌：21.0 児動物 F <sub>1</sub> 雄：127 F <sub>1</sub> 雌：149	親動物 P 雄：甲状腺腫大等 P 雌：肝暗色調化 F <sub>1</sub> 雄：包皮分離完了遅延等 F <sub>1</sub> 雌：腎比重量増加等 児動物 雌雄：肝比重量増加等
	発生毒性試験	母動物：10 胎児：1000	母動物：100 胎児：-	母動物：肝比重量増加 児動物：影響なし (催奇形性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：100 胎児：1000	母動物：1000 胎児：-	母動物：摂餌量減少等 児動物：影響なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間急性毒性試験	雄：2.58 雌：2.82	雄：52.7 雌：59.7	雌雄：副腎比重量増加等
	1 年間慢性毒性試験	雄：2.21 雌：2.51	雄：35.2 雌：37.9	雄：肝比重量増加等 雌：ALP 増加等

-：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた 104 週間発がん性試験の 1.70 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.017 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.017 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	104 週間発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	104 週間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	1.70 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100