

# 農薬評価書

# フルベンジアミド

(第2版)

2008年1月

食品安全委員会

# 目次

	頁
○審議の経緯 .....	3
○食品安全委員会委員名簿 .....	4
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 .....	4
○要 約 .....	6
I. 評価対象農薬の概要 .....	7
1. 用途 .....	7
2. 有効成分の一般名 .....	7
3. 化学名 .....	7
4. 分子式 .....	7
5. 分子量 .....	7
6. 構造式 .....	7
7. 開発の経緯 .....	7
II. 試験結果概要 .....	8
1. 動物体内運命試験 .....	8
(1) 血中濃度推移(単回経口) .....	8
(2) 血中濃度推移(反復経口) .....	9
(3) 排泄・分布(単回経口) .....	9
(4) 排泄・分布(反復経口) .....	11
(5) 胆汁排泄 .....	11
(6) 代謝物同定・定量 .....	12
2. 植物体内運命試験 .....	12
(1) りんご .....	12
(2) キャベツ .....	13
(3) トマト .....	14
3. 土壌中運命試験 .....	14
(1) 好氣的土壌中運命試験 .....	14
(2) 土壌表面光分解試験 .....	15
(3) 土壌吸脱着試験 .....	15
4. 水中運命試験 .....	15
(1) 加水分解試験 .....	15
(2) 水中光分解試験 .....	16
5. 土壌残留試験 .....	16
6. 作物残留試験 .....	17
7. 後作物残留試験 .....	17
8. 一般薬理試験 .....	18

9. 急性毒性試験	18
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	19
11. 亜急性毒性試験	19
(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)	19
(2)90日間亜急性毒性試験(マウス)	20
(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ)	21
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	22
(1)1年間慢性毒性試験(ラット)	22
(2)1年間慢性毒性試験(イヌ)	23
(3)2年間発がん性試験(ラット)	24
(4)18ヵ月間発がん性試験(マウス)	25
13. 生殖発生毒性試験	26
(1)2世代繁殖試験(ラット)	26
(2)1世代繁殖試験(追加、ラット)	28
(3)発生毒性試験(ラット)	29
(4)発生毒性試験(ウサギ)	29
14. 遺伝毒性試験	30
15. その他の試験	31
(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	31
(2) <i>in vitro</i> 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	31
(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	31
(4)肝ミクロソーム画分による <i>in vitro</i> 代謝試験	31
Ⅲ. 食品健康影響評価	33
・別紙1:代謝物/分解物略称	37
・別紙2:検査値等略称	38
・別紙3:作物残留試験成績	39
・別紙4:後作物残留試験成績	42
・紙5:推定摂取量	43
・参照	44

## <審議の経緯>

### 第1版関係

- 2005年 3月17日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：だいず、キャベツ、もも等）
- 2005年 3月31日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0331001号）
- 2005年 4月 1日 関係書類の接受（参照1～41）
- 2005年 4月 7日 第89回食品安全委員会（要請事項説明）（参照42）
- 2005年 6月15日 第31回農薬専門調査会（参照43）
- 2005年 12月12日 追加資料受理（参照44）
- 2006年 1月11日 第40回農薬専門調査会（参照45）
- 2006年 4月 3日 追加資料受理（参照46）
- 2006年 8月 2日 第3回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照47）
- 2006年 8月28日 第2回農薬専門調査会幹事会（参照48）
- 2006年 9月 7日 第158回食品安全委員会（報告）
- 2006年9月7日より2006年10月6日 国民からの御意見・情報の募集
- 2006年 10月23日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2006年 10月26日 第165回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照49）
- 2007年 2月27日 残留農薬基準告示（参照50）
- 2007年 2月27日 初回農薬登録

### 第2版関係

- 2007年 10月19日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（なし、おうとう、きゅうり等）
- 2007年 11月 9日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1109009号）
- 2007年 11月12日 関係書類の接受（参照51～53）
- 2007年 11月15日 第215回食品安全委員会（要請事項説明）（参照54）
- 2008年 1月18日 第34回農薬専門調査会幹事会（参照55）
- 2008年 1月29日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 1月31日 第224回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭 (委員長)  
寺尾允男 (委員長代理)  
小泉直子  
坂本元子  
中村靖彦  
本間清一  
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理)  
小泉直子  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
本間清一

(2006年12月21日から)

見上 彪 (委員長)  
小泉直子 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄\*\*  
本間清一

\*: 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
廣瀬雅雄 (座長代理)  
石井康雄  
江馬 真  
太田敏博

小澤正吾  
高木篤也  
武田明治  
津田修治\*  
津田洋幸

出川雅邦  
長尾哲二  
林 真  
平塚 明  
吉田 緑

\* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
廣瀬雅雄 (座長代理)  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
江馬 真  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

三枝順三  
佐々木有  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎  
布柴達男

根岸友恵  
林 真  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)  
林 真 (座長代理\*)  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介

上路雅子  
臼井健二  
江馬 真  
大澤貫寿  
太田敏博

大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子  
三枝順三  
佐々木有

代田真理子\*\*\*\*

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎\*\*\*

西川秋佳\*\*

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

\*:2007年4月11日から

\*\* :2007年4月25日から

\*\*\*:2007年6月30日まで

\*\*\*\*:2007年7月1日から

## 要 約

ヨウ化フタルアミド基を有する殺虫剤である「フルベンジアミド」(CAS No.272451-65-7)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(りんご、キャベツ及びトマト)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、後作物残留、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、フルベンジアミド投与による影響は、主に肝臓及び甲状腺に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間発がん性試験の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。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：フルベンジアミド

英名：flubendiamide (ISO名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：3-ヨード-*N*<sup>2</sup>(2-メシル-1,1-ジメチルエチル)-*N*{4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-*o*-トリル}フタルアミド

英名：3-iodo-*N*<sup>2</sup>(2-mesyl-1,1-dimethylethyl)-*N*{4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]-*o*-tolyl}phthalamide

#### CAS(No. 272451-65-7)

和名：*N*<sup>2</sup>[1,1-ジメチル-2-(メチルスルホニル)エチル]-3-ヨード-*N*<sup>1</sup>{2-メチル-4-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]フェニル}-1,2-ベンゼンジカルボキサミド

英名：*N*<sup>2</sup>[1,1-dimethyl-2-(methylsulfonyl)ethyl]-3-iodo-*N*<sup>1</sup>{2-methyl-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]phenyl}-1,2-benzenedicarboxamide

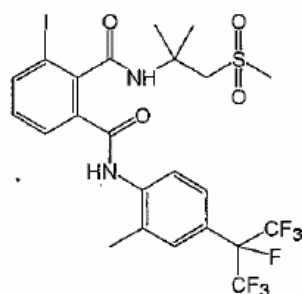
### 4. 分子式

C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>7</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

### 5. 分子量

682.39

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

フルベンジアミドは、1998年に日本農薬株式会社により開発されたヨウ化フタルアミド基を有する殺虫剤である。本剤は、鱗翅目害虫の筋肉細胞小胞体のカルシウムイオンチャンネルに作用し、体収縮症状をもたらして殺虫活性を示す。

我が国では2007年2月27日に初回農薬登録され、欧州及び米国では農薬登録申請中である。今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（なし、おうとう、きゅうり等）がされている。



## II. 試験結果概要

各種運命試験（II-1~4）は、フルベンジアミドのフタル酸環を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[pht- $^{14}\text{C}$ ]フルベンジアミド）及びアニリン環を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[ani- $^{14}\text{C}$ ]フルベンジアミド）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はフルベンジアミドに換算した。代謝物/分解物及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) 血中濃度推移（単回経口）

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pht- $^{14}\text{C}$ ]フルベンジアミドを低用量（2 mg/kg 体重）または高用量（200 mg/kg 体重）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血液及び血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

フルベンジアミドの吸収は比較的緩やかであり、雄では投与量にかかわらず投与 12 時間後に、雌では低用量及び高用量でそれぞれ投与 6 及び 12 時間後に血漿中最高濃度（ $C_{\max}$ ）に達した。雌雄間の血漿中濃度を比較すると、雌において若干緩やかな減衰が認められた。また、血液中濃度と血漿中濃度の差は時間が経つにつれて小さくなっていったことから、フルベンジアミドは血球中に若干分布することが考えられた。

雌雄とも高用量投与群では、低用量投与群の数倍の  $C_{\max}$  が観察されたのみであり、フルベンジアミドの吸収は殆ど飽和しているものと考えられた。

（参照 2）

表 1 血液及び血漿中放射能濃度推移（単回経口）

投与量		低用量（2 mg/kg 体重）				高用量（200 mg/kg 体重）			
		雄		雌		雄		雌	
性別		雄		雌		雄		雌	
試料		血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
濃度推移 ( $\mu\text{g/g}$ )	投与 1 時間後	0.056	0.083	0.063	0.092	0.3	<0.1	0.3	<0.1
	投与 6 時間後	0.167	0.218	0.142	0.196	0.4	0.4	0.5	0.3
	投与 12 時間後	0.182	0.233	0.126	0.171	0.4	0.5	0.4	0.4
	投与 48 時間後	0.027	0.016	0.055	0.066	0.5	<0.1	0.5	<0.1
$T_{\max}$ (時間)		12	12	6	6	48	12	6-48	12
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )		0.182	0.233	0.142	0.196	0.5	0.5	0.5	0.4
$T_{1/2}$ (時間)		28.7	12.6	41.1	37.6	NA	NA	NA	NA

NA：データポイント数不足のため算出せず

## (2) 血中濃度推移 (反復経口)

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを低用量で 14 日間反復経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血液及び血漿中放射能濃度推移は表 2 に示されている。

血中濃度の消失推移は単回経口投与における場合と同様であったが、雌では雄に比べ放射能濃度の消失が遅い傾向が認められた。(参照 3)

表 2 血液及び血漿中放射能濃度推移 (反復経口)

投与量		低用量			
性別		雄		雌	
試料		血液	血漿	血液	血漿
濃度 推移 ( $\mu\text{g/g}$ )	最終投与 9 時間後	0.157	0.173	0.135	0.168
	最終投与 24 時間後	0.094	0.089	0.108	0.137
	最終投与 168 時間後	0.009	—	0.028	0.034

— : 検出限界未満

## (3) 排泄・分布 (単回経口)

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを低用量または高用量で、Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に [ani-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを低用量でそれぞれ単回経口投与し、排泄・分布試験が実施された。

投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は、表 3 に示されており、雌雄ともにほとんどが糞中排泄であった。

表 3 尿及び糞中排泄率 (単回経口)

標識体	[pht- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド								[ani- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド			
	低用量				高用量				低用量			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	1.30	77.0	0.16	58.2	0.09	89.9	0.06	98.5	1.23	79.0	0.28	54.5
投与後 168 時間	1.78	96.2	0.56	91.4	0.50	93.6	0.58	99.6	1.73	93.6	1.07	91.5

注) 168 時間後の尿サンプルにはケージ洗浄液を含む。

単位 : %TAR

単回投与における組織分布は、表 4 に示されている。

投与 9 時間後では、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の分布が認められた。投与 168 時間後では、

すべての臓器・組織中放射能濃度は、検出限界付近にまで減衰しており、フルベンジアミド及びその代謝物に蓄積性がないことを示唆していた。（参照 2）

表 4 主要組織の残留放射能濃度(単回経口)

投与量	標識体	性別	9 時間後	168 時間後
低用量	[pht- <sup>14</sup> C]	雄	肝臓 (2.42)、副腎 (1.90)、白色脂肪 (1.42)、大腸 (1.26)、腎臓 (1.07)、小腸 (0.951)、骨髓 (0.679)、心臓 (0.676)、唾液腺 (0.606)、脾臓 (0.603)、肺 (0.584)、胃 (0.568)、甲状腺 (0.566)、脾臓 (0.409)、胸腺 (0.376)、筋肉 (0.319)、下垂体 (0.290)、その他 (0.28 未満)	肝臓 (0.031)、白色脂肪 (0.009)、副腎 (0.007)、腎臓 (0.005)、その他 (0.005 未満)
		雌	大腸 (0.857)、肝臓 (0.657)、白色脂肪 (0.536)、副腎 (0.463)、小腸 (0.227)、胃 (0.188)、唾液腺 (0.182)、腎臓 (0.178)、脾臓 (0.159)、骨髓 (0.157)、卵巣 (0.155)、甲状腺 (0.150)、心臓 (0.143)、肺 (0.136)、子宮 (0.123)、脾臓 (0.114)、胸腺 (0.097)、下垂体 (0.090)、膀胱 (0.072)、筋肉 (0.070)、その他 (0.03 未満)	肝臓 (0.407)、白色脂肪 (0.331)、副腎 (0.137)、骨髓 (0.105)、小腸 (0.067)、卵巣 (0.062)、脾臓 (0.060)、腎臓 (0.059)、唾液腺 (0.057)、大腸 (0.052)、胃 (0.045)、甲状腺 (0.038)、肺 (0.039)、心臓 (0.037)、胸腺 (0.033)、子宮 (0.033)、脾臓 (0.030)、膀胱 (0.026)、筋肉 (0.023)、下垂体 (0.020)、その他 (0.01 未満)
	[ani- <sup>14</sup> C]	雄	/	肝臓 (0.016)、腎臓 (0.006)、膀胱 (0.006)、白色脂肪 (0.006)、その他 (0.004 未満)
		雌		肝臓 (0.555)、白色脂肪 (0.440)、副腎 (0.208)、骨髓 (0.169)、小腸 (0.098)、卵巣 (0.089)、脾臓 (0.085)、唾液腺 (0.083)、甲状腺 (0.082)、腎臓 (0.074)、大腸 (0.066)、胃 (0.064)、心臓 (0.055)、子宮 (0.053)、肺 (0.052)、下垂体 (0.045)、脾臓 (0.045)、胸腺 (0.044)、膀胱 (0.033)、その他 (0.02 未満)
[pht- <sup>14</sup> C]	雄	大腸 (60.2)、胃 (28.1)、小腸 (7.9)、下垂体 (3.1)、白色脂肪 (2.6)、副腎 (2.4)、肝臓 (2.2)、甲状腺 (1.4)、腎臓 (1.1)、唾液腺 (1.1)、骨髓 (0.9)、胸腺 (0.8)、精巣 (0.8)、前立腺 (0.8)、心臓 (0.7)、肺 (0.6)、脾臓 (0.6)、脾臓 (0.6)、その他 (0.6 未満)		肝臓 (0.1)、白色脂肪 (0.1)、その他 (検出限界未満)
	雌	大腸 (103)、胃 (12.5)、白色脂肪 (4.8)、小		骨髓 (0.5)、白色脂肪 (0.4)、肝臓 (0.3)、

		腸 (4.2)、肝臓 (3.8)、副腎 (3.4)、子宮 (3.2)、 甲状腺 (2.5)、唾液腺 (2.4)、膵臓 (1.5)、骨 髄 (1.5)、腎臓 (1.3)、心臓 (1.0)、肺 (1.0)、 脾臓 (1.0)、胸腺 (0.9)、卵巣 (0.9)、筋肉 (0.6)、 膀胱 (0.5)、その他 (0.5 未満)	唾液腺 (0.2)、膵臓 (0.2)、腎臓 (0.1)、 胃 (0.1)、小腸 (0.1)、大腸 (0.1)、その 他 (検出限界未満)
--	--	--	--

注) 残留放射能濃度はフルベンジアミド換算濃度 (µg/g)

#### (4) 排泄・分布 (反復経口)

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを低用量で 14 日間反復経口投与し、排泄・分布試験が実施された。

最終投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は、表 5 に示されており、ほとんどが糞中に排泄された。

特異的にフルベンジアミドあるいはその代謝物が残留する臓器・組織は認められず、フルベンジアミド及びその代謝物には蓄積性がないことが示された。(参照 3)

表 5 尿及び糞中排泄率 (反復経口)

投与量	低用量			
	雄		雌	
性別				
試料	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	0.48	102	0.20	101
投与後 168 時間	0.57	103	0.31	104

注) 168 時間後の尿サンプルにはケージ洗浄液を含む。

単位: %TAR

#### (5) 胆汁排泄

Fischer ラット (雄 3 匹、雌 6 匹) に [pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを低用量で単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 48 時間までに胆汁及び尿中に排泄された放射能及び体内に残存した放射能の合計より、消化管からの吸収率は雄において 23.5%、雌において 34.1%と推定された。(参照 4)

表 6 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率

投与量	低用量	
	雄	雌
胆汁	11.1	3.3
尿	0.75	0.15
糞	12.8	11.0

単位：%TAR

## (6) 代謝物同定・定量

[ani-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド及び[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを用いた単回投与試験 [1.(3)]、[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを用いた反復投与試験 [1.(4)] 及び胆汁排泄試験 [1.(5)] における尿、糞、胆汁及び消化管内容物におけるフルベンジアミドの代謝物同定・定量試験が実施された。

試験結果は表 7 に示されている。

ラットにおけるフルベンジアミドの主要代謝経路は、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。(参照 2~4)

表 7 尿、糞及び胆汁における代謝物

投与条件	標識体	投与量	試料	フルベンジアミド (%TAR)	代謝物 (%TAR)
単回	[pht- <sup>14</sup> C]	低	尿	0.01~0.09	E(0.05~0.45)、H(0.01~0.03)、F(<0.01~0.01)、その他(0.9未満)
			糞	15.4~65.8	E(5.43~37.3)、H(<0.01~16.4)、F(<0.01~0.44)、その他(4未満)
		高	尿	<0.01~0.04	E(<0.01~0.01)、その他(0.04未満)
			糞	89.1~97.8	F(0.24~0.25)、E(<0.01~0.20)、その他(0.4未満)
	[ani- <sup>14</sup> C]	低	尿	0.04~0.21	E(0.05~0.42)、H(0.01~0.05)、F(<0.01~0.03)、その他(0.8未満)
			糞	30.4~65.7	E(5.73~30.8)、H(0.13~14.9)、F(<0.01~0.31)、その他(4未満)
単回*	[pht- <sup>14</sup> C]	低	胆汁	検出限界未満	E(0.10~1.27)、H(2.28)、G(0.19~1.81)、R(0.15~0.33)、その他(1.5未満)
			糞	10.7~12.0	E(0.09~0.60)、その他(検出限界未満)
			消化管内容物	49.7~56.3	E(0.59~3.38)、その他(0.2未満)
反復	[pht- <sup>14</sup> C]	低	尿	<0.01~0.03	E(0.01~0.04)、その他(1未満)
			糞	82.2~91.3	E(2.23~7.19)、H(<0.01~2.82)、その他(1未満)

※ 1.(4)の胆汁排泄試験

## 2. 植物体内運命試験

### (1) りんご

[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドまたは[ani-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドをりんご（品種：ふじ）に 200 g ai/ha で散布し、散布 0、7、14、28 及び 56 日後（成熟期）に果実及び葉を検体として採取し、りんごにおける植物体内運命試験が実施された。収穫した果実及び葉は、表面洗浄液、抽出液及び未抽出残渣に分画した。

総残留放射能濃度は、処理当日に果実で 0.016～0.043 mg/kg、葉で 4.5 mg/kg と最高値を示し、その後は経時的に漸減し、処理 56 日後には果実で 0.01 mg/kg、葉で 1.4～1.6 mg/kg になった。

果実では、処理直後にフルベンジアミドが総残留放射能（TRR）の 81.4～93.8%（0.015～0.035 mg/kg）、代謝物として B が 4.7%TRR 未満（0.002 mg/kg 未満）、その他未同定代謝物が 6.3%TRR 未満（0.002 mg/kg 未満）検出された。56 日後にはフルベンジアミドが 50.0～54.5%TRR（0.005～0.006 mg/kg）、代謝物として B が 18.2%TRR 未満（0.002 mg/kg 未満）、その他未同定代謝物が 18.2%TRR 未満（0.002 mg/kg 未満）検出された。

葉では、処理直後にフルベンジアミドが 104～106%TRR（4.6～4.8 mg/kg）、代謝物として B、P、E 及び H が 0.1～2.3%TRR（0.004～0.103 mg/kg）、その他未同定代謝物が 0.5～3.1%TRR（0.024～0.139 mg/kg）検出された。56 日後では、フルベンジアミドが 52.9～62.4%TRR（0.763～1.03 mg/kg）、主代謝物として B、C、E 及び H が 0.7～7.2%TRR（0.010～0.114 mg/kg）検出された。

りんごにおけるフルベンジアミドの主要代謝経路は、光分解によりヨウ素原子が脱離した代謝物 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。（参照 5）

## （2）キャベツ

[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドまたは[ani-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドをキャベツ（品種：YR-晴徳）に 1 個体あたり 0.3 mg で処理し、処理 21 及び 42 日後（成熟期）に植物体を結球部、外葉部及び根部の部位毎に分割して検体として採取し、キャベツにおける植物体内運命試験が実施された。外葉部は洗浄液、抽出液及び未抽出残渣に分画した。

放射能は外葉部において、処理 21 日後で 101～108%TRR（0.59～0.70 mg/kg）、処理 42 日後で 101～108%TRR（0.59～0.61 mg/kg）と殆ど全て検出された。

外葉部では、処理 21 日後にフルベンジアミドが 90.2～90.7%TRR（0.53～0.64 mg/kg）、代謝物として B、C、E 及び H が 0.1～1.3%TRR（0.001～0.009 mg/kg）、その他未同定代謝物が 0.2%TRR 以下（0.012 mg/kg 以下）検出された。42 日後にはフルベンジアミドが 89.3～90.2%TRR（0.54 mg/kg）、代謝物として B、C、E 及び H が 0.3～1.5%TRR（0.002～0.009 mg/kg）、その他未同定代謝物が 0.2%TRR 以下（0.012 mg/kg 以下）検出された。

このように、処理 21 日後及び 42 日後とも外葉部に放射能が残存し、表面洗浄画分に 77.5%TRR 以上が検出された。

結球中の放射能濃度は低く、フルベンジアミド換算濃度として 0.001 mg/kg 以下であった。

キャベツにおけるフルベンジアミドの主要代謝経路は、光分解によりヨウ素原子が脱離した代謝物 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。(参照 6)

### (3) トマト

[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドまたは[ani-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドをミニトマト(品種：千果)の果実に1枝あたり 0.125 mg、葉に1枝あたり 0.80 mg 処理し、処理 0、7、14 及び 28 日後に放射能を処理した部位の果実及び葉、また 28 日後ではその他の部位全体(根部含む)を検体として採取し、トマトにおける植物体内運命試験が実施された。収穫した果実及び葉は、表面洗浄液、抽出液及び未抽出残渣に分画した。

放射能は、果実においては処理直後の 99.1~99.3%TAR (3.24~3.38 mg/kg) から処理後 28 日で 65.9~68.7%TAR (1.32~1.49 mg/kg) と緩やかに減少した。葉では、いずれの検体からも 89.9~106%TAR (14.9~45.4 mg/kg) とほぼ定量的に回収された。その他の部位全体には、1.05~1.12%TAR とわずかであった。果実及び葉とも表面洗浄画分に 94.4%TRR 以上が検出された。

果実では、処理直後にフルベンジアミドが 99.5%TRR (3.22~3.36 mg/kg)、代謝物として C が 0.04%TRR (0.0012~0.0013 mg/kg) 検出された。[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドでは、代謝物 B が 0.05%TRR (0.0016 mg/kg)、その他未同定代謝物が総和で 0.43~0.46 %TRR(0.0146~0.0150 mg/kg)検出された。28 日後には、フルベンジアミドが 96.2~96.6%TRR(1.27~1.43 mg/kg)、主代謝物として B、C、E 及び H が 0.18~0.50%TRR(0.0027~0.0066 mg/kg)、その他未同定代謝物が総和で 2.3%TRR (0.0306~0.0336 mg/kg) 検出された。

葉では、処理直後にフルベンジアミドが 99.1 %TRR (43.7~45.0 mg/kg) 検出された。[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドでは代謝物 B 及び C が 0.005 ~ 0.04 %TRR (0.0022 ~ 0.0165 mg/kg)、その他未同定代謝物が 0.83~0.84%TRR (0.365~0.381 mg/kg) 検出された。28 日後では、フルベンジアミドが 90.9~95.2%TRR (14.2~15.0 mg/kg)、主代謝物として B、C、E 及び H が 0.20~0.53%TRR (0.0300~0.0874 mg/kg) 検出された。

トマトにおけるフルベンジアミドの主要代謝経路は、光分解によりヨウ素原子が脱離した代謝物 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。(参照 7)

## 3. 土壤中運命試験

### (1) 好氣的土壤中運命試験

[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドまたは[ani-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを埴壤土(高知)に乾土あたり約 0.4 mg/kg となるように添加後、25°Cの暗条件下で 180 日間インキュベートし、フルベンジアミドの好氣的土壤中運命試験が実施され

た。

フルベンジアミドは、処理 56 日後で 98.9～100%TAR、処理 180 日後で 98.0～99.0%TAR 検出された。微量ではあるが、分解物 B、E 及び H が試験終了時にそれぞれ 0.2、0.2～0.4 及び 0.4～0.7%TAR 検出された。

フルベンジアミドの分解は極めて緩やかであり、推定半減期は 180 日以上であった。（参照 8）

## （2） 土壌表面光分解試験

[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドまたは[ani-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを砂土（米国カリフォルニア州）で調製した厚さ 1～2 mm の土壌薄層に、乾土あたり 1.3 µg/g となるように添加後、20°C±1°C でキセノンアークランプ（583 W/m<sup>2</sup>、照射光の波長範囲：300～800 nm）を 11 日間連続照射してフルベンジアミドの土壌表面光分解試験が実施された。

フルベンジアミドは光照射区において経時的に減少し、照射 11 日後には 47.9～49.7%TAR、分解物 B 及び M がそれぞれ 15.5～17.6 及び 1.5～8.2%TAR 検出された。遮光区では、照射 11 日後においてもフルベンジアミドは殆ど分解されず、92.6～99.9%TAR が残存していた。

フルベンジアミドの自然状態での推定半減期は、33.6～34.9 日と換算<sup>1</sup>された。

土壌表面において、フルベンジアミドは速やかに分解物 B へ分解されることが示された。また、分解物 B も土壌中では安定ではなく、分解物 M を経由し速やかに二酸化炭素及び未抽出残渣にまで分解されることが示された。（参照 9）

## （3） 土壌吸脱着試験

4 種類の国内土壌〔軽埴土（高知）、壤土（北海道）、軽埴土（和歌山）及び砂土（宮崎）〕を用いてフルベンジアミドの土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 26.9～54.6 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 1,550～3,660 であった。また、脱着係数  $K_{des}$  は 36.2～52.1 であった。

フルベンジアミドは、土壌においてわずかな移行性があると考えられた。（参照 10）

## 4. 水中運命試験

### （1） 加水分解試験

[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドまたは[ani-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを pH4、5（25°C 試験区のみ）、7 及び 9 の各緩衝液に 12.1 µg/L となるように加えた後、25°C で 30 日間、50°C で 5 日間インキュベートし、フルベンジアミドの加水分解試

<sup>1</sup> 米国の隣接する 48 州の年間平均の太陽光強度 190 W/m<sup>2</sup> を基準として換算した。



験が実施された。なお、pH4 及び 5 では酢酸緩衝液を、pH7 ではリン酸緩衝液を、pH9 ではホウ酸緩衝液をそれぞれ用いた。

フルベンジアミドは各処理区において 90.5～101% TAR 回収された。フルベンジアミドは試験に用いた pH の範囲内で加水分解に対し安定であった。（参照 11）

## （2）水中光分解試験

[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドまたは[ani-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを蒸留水（pH6.0～6.2）、自然水（大阪で採取された地下水、pH7.4）及び光増感剤として 1%アセトンを含む蒸留水に 12.5 µg/L となるように加えた後、25°C でキセノンアークランプ（623～640 W/m<sup>2</sup>、照射光の波長範囲：280-800 nm）を 7 日間連続照射し、フルベンジアミドの水中光分解試験が実施された。

フルベンジアミドは光照射により速やかに分解され、照射 7 日後に検出されたのは 31.3～46.7% TAR であった。

光分解物としては分解物 B、C 及び D が同定され、照射 7 日後にはそれぞれ 10.1～31.9% TAR、0.6～2.2% TAR、0.2～11.6% TAR 検出された。

各水中の光照射区において、初期の主分解物は分解物 B 及び C であり、分解物 C は後期に分解物 D へと分解されるものと推定された。遮光区においては、定量的なフルベンジアミドの回収が認められ、顕著な分解物は検出されなかった。

自然水中では、蒸留水中に比べ、フルベンジアミドの若干速やかな減衰が認められた。

推定半減期は光照射区において 4.3～6.5 日であり、自然太陽光下では 25.2～32.5 日と推定された。（参照 12）

## 5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土及（熊本）び沖積・埴壤土（高知）を用いて、フルベンジアミドと分解物 [B、C 及び D（圃場のみ）] 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。

推定半減期は、フルベンジアミドとしては、容器内で 1 年以上、圃場では 34～247 日であった。一方、フルベンジアミドと分解物の合計としては、容器内で 1 年以上、圃場では 34～250 日であった（表 8）。（参照 13）

表 8 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壌	フルベンジアミド	フルベンジアミド+ 分解物
容器内試験	0.4 mg/kg	火山灰・軽埴土	1 年以上	1 年以上
		沖積・埴壤土	1 年以上	1 年以上

圃場試験	300 g ai/ha	火山灰・軽埴土	247 日	250 日
		沖積・埴壤土	34 日	34 日

※容器内試験で純品、圃場試験で顆粒水和剤を使用

## 6. 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 3 に示されており、最高値はフルベンジアミドの茶（荒茶）の最終散布 7 日後における 29.0 mg/kg であった。また、代謝物 B は、最高値がリーフレタスの最終散布 1 日後における 0.2 mg/kg であったが、ほとんど定量限界未満であった。代謝物 C は、全データが定量限界未満であった。（参照 14～15、53）

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た際に食品中より摂取される推定摂取量が表 9 に示されている（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、今回申請された作物（なし、ネクタリン、おうとう、ぶどう、きゅうり、なす及びピーマン）を含む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。

## 7. 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 を分析対象化合物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 4 に示されており、いずれの作物でもフルベンジアミドは定量限界未満であった。（参照 16）

表 9 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 (µg/人/日)	212.72	98.00	196.77	224.67

## 8. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 17)

表 10 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
中枢神経系	一般状態	ICR マウス 雌雄各 3	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響なし。
		SD ラット 雄 5	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響なし。
	睡眠時間	ICR マウス 雄 8	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響なし。
循環器系	血圧・心拍数	SD ラット 雄 5	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響なし。
消化器系	小腸輸送能	ICR マウス 雄 8	0、200、600、 2,000	600	2,000	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	SD ラット 雄 5	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響なし。
血液	溶血と凝固	SD ラット 雄 5	0、200、600、 2,000	2,000	—	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%CMC-Na 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 ラットを用いた急性経口、急性経皮及び急性吸入毒性試験が実施された。

結果は表 11 に示されている。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)

表 11 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>0.07	>0.07	

フルベンジアミドの代謝物 B 及び C の SD ラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 12 に示されている。代謝物 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）

表 12 急性経口毒性試験概要（代謝物）

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
B	SD ラット 雌 6 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
C	SD ラット 雌 6 匹	>2,000	>2,000	軟便及び肛門周囲の被毛汚染 死亡例なし

## 10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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 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）

## 11. 亜急性毒性試験

### (1) 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、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 13 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	50 ppm	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.15	2.85	11.4	116	1,190
	雌	1.30	3.29	13.1	128	1,320

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

検体投与による影響は雄で 2,000 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。

20,000 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、2,000 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 14 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCV 減少</li> <li>・ TP 及び Alb 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量<sup>2</sup>増加</li> <li>・ 肝暗色調化及び腫大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCH 減少</li> <li>・ TP 及び Alb 増加</li> <li>・ Glob 増加、T.Chol 及び TBA 減少</li> <li>・ 副腎、卵巣絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝暗色調化</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加、Ht 及び Hb 減少</li> <li>・ GGT 及びカリウム増加、TG 減少、ChE 活性低下</li> <li>・ 腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝腫大</li> <li>・ 肝び慢性肥大</li> <li>・ 甲状腺濾胞上皮肥大</li> </ul>
200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCV 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝小葉周辺性脂肪化</li> </ul>
50 ppm 以下		毒性所見なし

## (2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、100、1,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 15 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 15 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

投与群		50 ppm	100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.01	11.9	123	1,210
	雌	7.13	14.7	145	1,420

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

検体投与による影響は雌雄で 1,000 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、1,000 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、無毒性量は雌雄とも 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 16 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝比重量増加</li> <li>肝暗調化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>T.Bil 増加</li> <li>卵巣比重量増加</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝小葉中心性肥大</li> <li>肝小葉中心性脂肪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>肝小葉中心性肥大</li> <li>肝小葉中心性脂肪化</li> </ul>
100 ppm 以下	毒性所見なし	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、2,000、40,000 ppm: 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	2,000 ppm	40,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.58	52.7	1,080
	雌	2.82	59.7	1,140

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

検体投与による影響は雌雄とも 2,000 ppm 以上投与群に認められ、主な標的臓器は副腎であった。

40,000 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。40,000 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。

40,000 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、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で副腎絶対及び比重量の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 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 18 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
40,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 軟便</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ Hb 及び RBC 増加</li> <li>・ ALP 増加、T.Chol 減少</li> <li>・ 副腎皮質細胞肥大</li> </ul>	
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ APTT 短縮</li> <li>・ 副腎絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ APTT 短縮</li> <li>・ ALP 及び TG 増加</li> <li>・ 副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 副腎皮質細胞肥大</li> </ul>
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、2,000、20,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。

表 19 1 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	50 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (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毒性所見は表 20 に示されている。

検体投与による影響は雌雄とも 2,000 ppm 以上投与群に認められ、主な標的臓器は肝臓、甲状腺、骨髄、卵巣であった。

20,000 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、2,000 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 20 1 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 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>・ 甲状腺絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 卵巣絶対及び比重量増加</li> </ul>
2,000 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>・ GGT 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>・ GGT、TP、Alb 及びリン増加、TBA、T.Chol 及び TG 減少</li> <li>・ 肝、腎及び心絶対及び比重量増加</li> <li>・ 副腎比重量増加</li> <li>・ 脾絶対及び比重量減少</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慢性肥大</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、1,500、20,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 21 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,500 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.21	35.2	484
	雌	2.51	37.9	533

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

検体投与による影響は雌雄とも 1,500 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、1,500 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 22 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>ALP 及び ALT 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>ALT、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>
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>APTT 短縮</li> <li>ナトリウム減少</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) 2 年間発がん性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、1,000、20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 23 2 年間発がん性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	1,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (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毒性所見は表 24 に示されている。

検体投与による影響は雌雄で 1,000 ppm 以上投与群に認められ、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。

本試験において、1,000 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 30)

表 24 2 年間発がん性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対及び比重量増加</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> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>甲状腺、副腎及び卵巣絶対及び比重量増加</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾暗色調化</li> <li>・甲状腺濾胞上皮肥大</li> </ul>	
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝小葉周辺性脂肪化</li> <li>・慢性腎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腎比重量増加</li> <li>・肝暗色調化及び腫大</li> <li>・脱毛</li> <li>・肝小葉周辺性脂肪化、び慢性脂肪化及びび慢性肥大</li> <li>・慢性腎症</li> <li>・甲状腺濾胞上皮肥大</li> <li>・皮膚毛包または毛嚢炎</li> </ul>
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (4) 18ヵ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、1,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

表 25 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (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毒性所見は表 26 に示されている。

検体投与による影響が雌雄とも 1,000 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。

本試験において、1,000 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 31)

表 26 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝、甲状腺及び副腎絶対及び比重量増加</li> <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>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <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濾胞上皮過形成</li> </ul>

1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝暗色調化</li> <li>・甲状腺腫大</li> <li>・肝小葉中心性肥大、小葉中心性及びび慢性脂肪化（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>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺腫大</li> <li>・肝小葉中心性肥大、小葉中心性及びび慢性脂肪化（小型脂肪滴）</li> <li>・肝び慢性脂肪化（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

### 1 3. 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、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 27 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			20 ppm	50 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.30	3.30	131	1,310
		雌	1.59	3.95	159	1,580
	F <sub>1</sub> 世代	雄	1.64	4.05	162	1,640
		雌	1.84	4.59	176	1,810

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 28 に示されている。

出産時死亡した雌の 20,000 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 2,000 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。

本試験において、親動物では雌雄の 2,000 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 2,000 ppm 以上投与群で肝絶対及び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。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 32）

表 28 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺腫大及び褐色化</li> <li>・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</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>・副腎及び慢性皮質細胞肥大</li> <li>・卵巣間質細胞の空洞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺腫大及び褐色化</li> <li>・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</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>
	2,000 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、腎及び子宮絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎及び卵巣絶対重量増加</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、甲状腺及び腎絶対及び比重量増加</li> <li>・脾絶対及び比重量減少</li> <li>・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	20,000 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>
	2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝暗色調化</li> <li>・眼球腫大</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・脾及び胸腺絶対及び比重量減少</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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝暗色調化</li> <li>・眼球腫大</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・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>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・脾比重量減少</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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝暗色調化</li> <li>・眼球腫大</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・脾及び胸腺絶対及び比重量減少</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
--------------	--------	--------	--------	--------

(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、2,000及び20,000 ppm：平均検体摂取量は表29参照）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週間で試験期間とした。

表29 1世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P世代	雄	3.25	12.9	127	1,290
		雌	3.84	15.0	149	1,490
	F <sub>1</sub> 世代	雄	4.05	15.9	160	1,610
		雌	5.28	21.0	206	2,090

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表30に示されている。

2,000 ppm以上投与群の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。

本試験において、親動物ではP世代雄の20,000 ppm投与群で甲状腺腫大等、P世代雌の200 ppm以上投与群で肝暗色調化、F<sub>1</sub>世代雄の2,000 ppm以上投与群で包皮分離完了遅延等、F<sub>1</sub>雌の200 ppm以上投与群で腎絶対及び比重量増加等が認められ、児動物では2,000 ppm以上投与群の雌雄で肝絶対及び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2,000 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。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照33）

表30 1世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub>	
	雄	雌	雄	雌

親動物	20,000 ppm	・甲状腺腫大及び褐色化 ・肝絶対及び比重量増加	・甲状腺絶対及び比重量増加	・肝暗色調化 ・甲状腺褐色化 ・肝絶対及び比重量増加	・肝腫大 ・甲状腺比重量増加
	2,000 ppm 以上	2,000 ppm 以下毒性所見なし	・肝腫大 ・甲状腺褐色化 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎、卵巣及び子宮重量増加	・下垂体絶対及び比重量減少 ・包皮分離完了遅延	・肝暗色調化 ・肝及び卵巣絶対及び比重量増加
	200 ppm 以上		・肝暗色調化	200 ppm 以下毒性所見なし	・腎絶対及び比重量増加 ・下垂体絶対及び比重量減少
	50 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	20,000 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		
	2,000 ppm 以上	・肛門生殖突起間距離増加 ・肝暗色調化 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・甲状腺絶対重量減少	・肝暗色調化 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾及び胸腺絶対及び比重量減少		
	200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		

### (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 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%CMC) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群で、肝絶対及び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 以上投与群で肝絶対及び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 1,000 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 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%CMC) 投与して発生毒性試験が

実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群において、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 1,000 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 1,000 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、マウスの骨髄細胞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 31)。(参照 36~38)

表 31 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>Salmonella typhimurium</i> (TA98,TA100,TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	1.22~5,000 µg/プレート (+/-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	125~2,200 µg/mL (-S9) 550~2,200 µg/mL (+S9)	
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	0、500、1,000、2,000 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

代謝物 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 32)。(参照 39~40)

表 32 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物 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,	1.22~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

		C	TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	1.22~5,000 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

## 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、1,000、10,000 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。

2,000 及び 20,000 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. 食品健康影響評価

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、トリイジン環 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、トリ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また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推定半減期は、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・埴壤土を用いて、フルベンジアミド及び分解物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。圃場における推定半減期は、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。

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（荒茶）の最終散布 7 日後における 29.0 mg/kg であった。また、代謝物 B は、最高値がリーフレタスの最終散布 1 日後における 0.2 mg/kg であったが、ほとんど定量限界未満であった。代謝物 C は、全データが定量限界未満であった。

レタス及びだいこんを用いて、フルベンジアミド、代謝物 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定量限界未満であった。

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 2,000 mg/kg 体重

超、経皮 LD<sub>50</sub> は雌雄で 2,000 mg/kg 体重超、吸入 LC<sub>50</sub> は雌雄で 0.07 mg/L 超であった。代謝物 B 及び C の急性経口 LD<sub>50</sub> はそれぞれ 2,000 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/日であった。

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/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。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 1,000 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であった。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。また、代謝物 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、フルベンジアミド投与による影響は主に肝臓及び甲状腺に認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルベンジアミド(親化合物のみ)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 33 に示されている。

表 33 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>
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
	2年間発がん性試験	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)
	2世代繁殖試験	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：肝絶対及び比重量増加等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	1世代繁殖試験	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：1,290 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：腎絶対及び比重量増加等 児動物 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (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：10 胎児：1,000	母動物：100 胎児：-	母動物：肝絶対及び比重量増加 児動物：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	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)
	18ヵ月間発がん性試験	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)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：100 胎児：1,000	母動物：1,000 胎児：-	母動物：摂餌量減少等 児動物：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	雄：2.58 雌：2.82	雄：52.7 雌：59.7	雌雄：副腎絶対及び比重量増加等
	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

-：最小毒性量は設定できなかった。

<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。

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）	発がん性試験
（動物種）	ラット
（期間）	2年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.70 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100