

本試験において、1,000 ppm 以上投与群雄及び5,000 ppm 投与群雌で肝比重量増加及び肝細胞すり硝子状細胞質等が認められたことから、無毒性量は雄で150 ppm (10.4 mg/kg 体重/日)、雌で1,000 ppm (83.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 34、36)

(3) 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、1,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 11 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 11 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.3	44.5	220	1,060
	雌	13.7	54.1	274	1,380

本試験において、5,000 ppm 投与群雌 1 匹及び対照群雄 2 匹が事故により死亡した他、200 ppm 投与群雌で 1 匹死亡したが、投与に関連した死亡ではなかった。

本試験において、5,000 ppm 投与群雄で肝比重量増加、同群雌で肝絶対及び比重量増加、1,000 ppm 以上投与群雌で T. Chol の減少が認められたことから、無毒性量は雄で 1,000 ppm (220 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (54.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 33、34)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、10、100 及び 500 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

500 mg/kg 体重/日投与群雌雄で流涎、舌の赤色化、雌で T. Chol の増加が認められた。舌の赤色化については、1 年間慢性毒性試験 [12. (1)] 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た。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群雌雄で流涎等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(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、1,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.2	73.5	392
	雌	12.7	83.4	414

本試験において、5,000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：73.5 mg/kg 体重/日、雌：83.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 34、38）

（6）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群雄で低体重及び摂餌量減少、雌では投与に関連した毒性所見は見られなかったことから、無毒性量は雄で 1,000 mg/kg 体重/日未満、雌で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1）

（7）代謝物 D による 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（D：0、100、500 及び 2,500 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 代謝物 D による 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.4	32.9	162
	雌	7.7	39.1	196

本試験において、500 ppm 以上投与群雌雄で肝絶対及び比重量増加、肝腫大、小葉中心性肝細胞肥大が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：6.4 mg/kg 体重/日、雌：7.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

（8）代謝物 G による 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（G：0、150、1,500 及び 15,000 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。

表 14 代謝物 G による 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	1,500 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.4	93.3	978
	雌	11.4	115	1,090

本試験において、1,500 ppm 以上投与群雄及び 15,000 ppm 投与群雌で肝絶対及び比重量の増加及び肝腫大、1,500 ppm 以上投与群雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 150 ppm（雄：9.4 mg/kg 体重/日、雌：11.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

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（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群雌雄で流涎、嘔吐、Hb 量の減少、ALP 増加、同群雄で胆管増生、同群雌で RBC 及び PCV 減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 39）

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（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、回復性試験群：一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、60、150、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された（本試験は、[Part A：0、60、150、1,000 及び 8,000 ppm]ならびに[Part B：0 及び 5,000 ppm]の二つの試験から構成されており、Part A では 8,000 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 15 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			Part A			Part B
			60 ppm	150 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	全投与群*	雄	3.36	8.59	54.4	309
		雌	4.32	10.9	70.5	380
	発がん性 試験群	雄	2.83	7.07	47.7	260
		雌	3.63	9.24	60.9	335

*：全投与群の平均検体摂取量は Part A においては慢性毒性試験群及び発がん性試験群の全動物を対象とし、Part B においては慢性毒性試験群、回復性試験（回復期間：53~65 週）群及び発がん性試験群の全動物を対象とした。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、150 ppm 以上投与群雌雄で腎絶対及び比重量増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (雄：2.83 mg/kg 体重/日、雌：3.63 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 34、40)

表 16 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・心絶対及び比重量増加 ・肝小葉明瞭化 ・門脈周囲性肝細胞すり硝子状細胞質、門脈周囲性好酸性核内封入体、門脈周囲性肝細胞空胞化 ・甲状腺比重量増加、甲状腺びまん性 C 細胞過形成、甲状腺ろ胞細胞径の増大、甲状腺限局性ろ胞細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・心絶対及び比重量増加 ・Hb 及び Ht 減少 ・肝、子宮絶対及び比重量増加、卵巣比重量増加 ・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
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺比重量増加傾向、甲状腺びまん性ろ胞細胞肥大/過形成 ・RBC 減少 ・肝絶対及び比重量増加、肝及び甲状腺腫大、甲状腺コロイド塩基性化 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺比重量増加傾向、甲状腺びまん性ろ胞細胞肥大/過形成 ・髓外造血(骨髓球性)
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重量増加
60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(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、3,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照)投与による 80 週間発がん性試験が実施された。

表 17 80週間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	350 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.5	47.5	526	1,100
	雌	12.6	63.8	691	1,393

7,000 ppm 投与群の雌で MCHC の減少、卵巣の出血嚢胞/出血卵胞が、3,500

ppm 以上投与群雌雄で低体重、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 PLT の増加、腎比重量の増加、350 ppm 以上投与群雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められた。

検体投与に関連して、有意に増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、350 ppm 以上投与群雌雄で肝絶対及び比重量の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 70 ppm (雄: 9.5 mg/kg 体重/日、雌: 12.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 34、41)

13. 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、1,000 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 18 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 18 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.90	63.8	328
		雌	5.15	84.4	460
	F ₁ 世代	雄	4.0	68.6	353
		雌	5.4	89.2	438

親動物では 5,000 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)、腎比重量増加 (P 雌) が認められた。また、1,000 ppm 以上投与群で摂餌量減少 (P 雌雄)、食餌効率低下 (P 雌雄)、脳絶対重量減少 (F₁ 雌) が認められた。

児動物では 5,000 ppm 投与群雌で体重増加抑制 (F₁)、1,000 ppm 以上投与群で哺育期間中の低体重 (F₂: 1,000 ppm 投与群の雄は除く) が認められた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の親動物で摂餌量減少及び食餌効率低下等、1,000 ppm 以上投与群の児動物で哺育期間中の低体重が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物とも 60 ppm (P 雄: 3.90 mg/kg 体重/日、P 雌: 5.15 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 4.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 5.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 34、42)

(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 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%メチルセルロース 400 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

25 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄胎児で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た。

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少、体重増加抑制、胎児では 1,000 mg/kg 体重/日投与群雌雄で低体重が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 150 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 43、34)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 30 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体 : 0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%メチルセルロース 400 水溶液) 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た。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群母動物で肝絶対重量増加、胎児では投与に関連した毒性所見が見られなかったことから、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た。催奇形性は認められなかった。(参照 44、34)

1 4. 遺伝毒性試験

フェンアミドンの細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、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* UDS 試験、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 19 に示されている。

マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、代謝活性化系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、代謝活性化系存在下及び非存在下とも染色体 (構造) 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。

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* UDS 試験においても陰性であったことから、生体において問題となるような遺伝毒性はないと考えられた。(参照 45~51)

表 19 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>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (M45、H17 株)	67.3~4,305 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	10~2,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.064~40 µg/mL	陰性
	遺伝子突然変異試験 (TK 遺伝子)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	3.13~200 µg/mL (-S9) (3 時間、20 時間) 3.13~50 µg/mL (+S9) (3 時間、20 時間)	陽性 (+S9)
	染色体異常試験	ヒトリンパ球培養細胞	2.91~300 µg/mL (-S9) (3 時間、20 時間) 147~300 µg/mL (+S9) (3 時間)	陽性 (+/-S9)
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験	Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 5 匹)	800~2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 10 匹)	500~2,000 mg/kg 体重 (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 C、D 及び G の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 20 に示されているとおり、全て陰性であったことから、代謝物に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 1、52、53)

表 20 遺伝毒性試験結果概要（代謝物）

代謝物	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
C	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	8~5,000 µg/プレ ート (+/-S9)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 8 匹)	37.5~150 mg/kg 体 重 (1 日 1 回 2 日間 腹腔内投与)	陰性

D	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、 TA98、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	8~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	100~1,600 µg/mL (+/-S9)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 8 匹)	40~300 mg/kg 体重 (1 日 1 回 2 日間 腹腔内投与)	陰性
G	<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> (WP2uvrA 株)	8~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験 (TK 遺伝子)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	50~800 µg/mL (+/-S9)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 8 匹)	500~2,000 mg/kg 体重 (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

15. その他の試験

(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 (最終と殺群 : 一群雌雄各 5 匹、中間と殺群 : 一群雌雄各 3 匹) を用いた強制経口 (原体 雄 : 0、100、300 及び 1000 mg/kg 体重/日、雌 : 0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日) 投与による 14 日間 (中間と殺群は 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。

最終と殺群では 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で T. Bil、TP 及び T. Chol 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。

肝細胞増殖活性は PCNA 陽性肝細胞数として測定され、中間と殺時には陽性細胞の増加が認められたが、最終と殺時には対照群と同等の水準まで減少した。

(参照 33、55)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フェンアミドン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた体内運命試験が 3 mg/kg 体重（低用量：[aph-¹⁴C]フェンアミドンまたは[bph-¹⁴C]フェンアミドン単回、反復）、300 mg/kg 体重（高用量：[aph-¹⁴C]フェンアミドン単回）を投与して実施され、血中濃度は 2.63~4.29 時間（低用量）、14.6~25.7 時間（高用量）で最高に達した。主要排泄経路は糞中であり、胆汁中排泄を経由して糞中に排泄されると考えられた。投与 168 時間後における組織内分布は、[aph-¹⁴C]フェンアミドンでは特に甲状腺で高く、[bph-¹⁴C]フェンアミドンでは特に高い組織は認められなかったが、これは標識位置により生成する代謝物が異なることによると考えられた。主要代謝物は、B、C、D 及び F の他、各種抱合体であり、主要代謝経路はフェンアミドンの酸化/還元/加水分解に続く抱合反応と考えられた。なお、B への代謝の中間体としてニトロ化体が推定された。

ぶどう、トマト、レタス及びびばれいしょを用いた植物体内運命試験が実施され、最終収穫時のぶどう、トマト、レタスの可食部において認められた主要成分はフェンアミドンであり、次いで S メチル基が酸化的に脱離した G であった。一方、びばれいしょで最も多く認められたのは、茎部ではフェンアミドンであり、塊茎部では各種極性物質であった。

土壌中運命試験が実施され、フェンアミドンは土壌中で速やかに分解され、推定半減期は 7.1~9.6 日であった。主要分解物は C、D、K 及び L であった。また、フェンアミドンは土壌に吸着されて移動性は比較的少ないと考えられた。

水中運命試験を実施したところ、加水分解試験では、フェンアミドンのほか pH 4.0 溶液では G、pH 9.0 溶液では C 及び H が認められ、推定半減期は pH 4.0 溶液で 41.7 日、pH 5.0 溶液で 222 日、pH 7.0 溶液で 411 日、pH 9.0 溶液で 27.6 日であった。光分解試験では、フェンアミドンは速やかに光分解を受け、太陽光に換算した推定半減期は 5.0~18.8 日であった。

以上の各種運命試験において認められたフェンアミドン及び主要代謝物について、S 体から R 体への光学的変化について確認したところ R 体への変化は認められなかった。

火山灰・軽埴土、沖積・埴壤土を用いて、フェンアミドン及び分解物（C 及び 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、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含量として 1~4 日であった。

はくさい、たまねぎ及びきゅうり等を用いて、フェンアミドン及び G を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。フェンアミドンの最高値は、最終散布 14 日後に収穫したぶどうの 1.41 mg/kg であったが、28 日後、42 日後にはそれぞれ 0.89 mg/kg、0.88 mg/kg と減衰した。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。

フェンアミドンの急性経口 LD₅₀ はマウスの雌雄で 2,000 mg/kg 体重超、ラットの雄で 5,000 mg/kg 体重超、雌で 2,030 mg/kg 体重、経皮 LD₅₀ はラットの雌雄で 2,000 mg/kg 体重超、吸入 LC₅₀ はラットの雌雄で 2.1 mg/L 超であった。

代謝物 C の急性経口 LD₅₀ はラットの雌雄で 176 mg/kg 体重、代謝物 D の急性経口 LD₅₀ はラットの雌雄で 1,520 mg/kg 体重、代謝物 G の急性経口 LD₅₀ はラットの雌雄で 2,000 mg/kg 体重超であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、マウスで 54.1 mg/kg 体重/日、ラットで 10.4 mg/kg 体重/日、イヌで 100 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、イヌで 100 mg/kg 体重/日であった。ラットの慢性毒性/発がん性併合試験、マウスの発がん性試験で得られた無毒性量は、それぞれ 2.83 mg/kg 体重/日、9.5 mg/kg 体重/日であった。発がん性は認められなかった。

ラットの慢性毒性/発がん性併合試験では動物体内運命試験で高蓄積性であった甲状腺において、濾胞細胞肥大/過形成や限局性濾胞細胞過形成が認められた。発がん性は認められなかった。

各試験で観察された軽度な貧血を示唆する所見については、フェンアミドンの動物体内運命試験で想定されるアニリン様代謝物（代謝物 B など）が関与している可能性は否定できないが、アニリンを含む一般的な芳香族血液毒性物質と比較するとその程度は弱いと考えられた。

フェンアミドンはラット及びマウスを用いた各試験において肝重量の増加及び肝細胞肥大などの肝臓への影響が認められており、CYP2B の肝薬物代謝誘導が確認された。したがって甲状腺濾胞細胞における変化の原因として動物体内運命試験で高蓄積性が示されたことから甲状腺への残留性による直接的な影響も否定出来ないが、フェンアミドンによる肝薬物代謝酵素誘導、甲状腺ホルモンの代謝促進、視床下部-下垂体-甲状腺におけるフィードバック機構による TSH の増加が関与している可能性が考えられた。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで 3.90 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。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物及び胎児で 150 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験として、*in vitro* 及び *in vivo* で各種試験が実施されており、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（S9mix 存在下）及びヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験（S9mix 存在下及び非存在下）以外はすべて陰性であった。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* UDS 試験においても陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

代謝物 C、D 及び G の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を

用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験では、結果は全て陰性であった。

各種毒性試験結果から、フェンアミドン投与による影響は、主に甲状腺及び肝臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフェンアミドン及び G 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 21 に示されている。

表 21 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 ¹⁾
ラット	90 日間亜急性毒性試験①	雄：29.7 雌：35.4	雄：305 雌：337	雌雄：低体重、摂餌量減少等
	90 日間亜急性毒性試験②	雄：10.4 雌：83.3	雄：68.3 雌：381	雌雄：肝比重量増加及び肝細胞すり硝子状細胞質等
	90 日間亜急性神経毒性試験	雄：73.5 雌：83.4	雄：392 雌：414	雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少 (神経毒性は認められない)
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	雄：2.83 雌：3.63	雄：7.07 雌：9.24	雌雄：腎絶対及び比重量増加 (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：3.90 P 雌：5.15 F ₁ 雄：4.0 F ₁ 雌：5.4	親動物及び児動物： P 雄：63.8 P 雌：84.4 F ₁ 雄：68.6 F ₁ 雌：89.2	親動物：摂餌量減少、食餌効率低下等 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)
マウス	発生毒性試験	母動物：150 胎児：150	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：摂餌量減少、体重増加抑制 児動物：低体重 (催奇形性は認められない)
	90 日間亜急性毒性試験	雄：220 雌：54.1	雄：1,060 雌：274	雄：肝比重量増加 雌：T.Chol 減少
	80 週間発がん性試験	雄：9.5 雌：12.6	雄：47.5 雌：63.8	雌雄：肝絶対及び比重量増加 (発がん性は認められない)

ウサギ	発生毒性試験	母動物：10 胎児：100	母動物：30 胎児：－	母動物：肝絶対重量増加 胎児：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：100 雌：100	雄：500 雌：500	雌雄：流涎等
	1年間慢性毒性試験	雄：100 雌：100	雄：1,000 雌：1,000	雌雄：流涎、嘔吐等

*)備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示した。

－：最小毒性量は設定できなかった。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の2.83 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.028 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.028 mg/kg 体重/日
(ADI設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.83 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	3-(4-アミノフェニルアミノ)-5-メチル-2-メチルチオ-5-フェニル-3,5-ジヒドロイミダゾール-4-オン
C	5-メチル-2-メチルチオ-5-フェニル-3,5-ジヒドロイミダゾール-4-オン
D	5-メチル-5-フェニルイミダゾリジン-2,4-ジオン
F	3-(4-ヒドロキシフェニルアミノ)-5-メチル-2-メチルチオ-5-フェニル-3,5-ジヒドロイミダゾール-4-オン
G	5-メチル-5-フェニル-3-フェニルアミノイミダゾリジン-2,4-ジオン
I	[1-フェニル-1-(N-フェニルヒドラジノカルボニル)エチル]-チオカルバミン酸
K	5-メチル-2-メチルチオ-3-(4-ニトロフェニルアミノ)-5-フェニル-3,5-ジヒドロイミダゾール-4-オン
L	5-メチル-2-メチルチオ-3-(2-ニトロフェニルアミノ)-5-フェニル-3,5-ジヒドロイミダゾール-4-オン
N	(S)-5-メチル-2-メチルチオ-3-[(4-オキソ-2,5-シクロヘキサジエン-1-イリデン)アミノ]-5-フェニル-3,5-ジヒドロイミダゾール-4-オン

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン- <i>O</i> -デベンジラーゼ
C _{max}	最高濃度
CYP	シトクロム P450 酵素
EROD	エトキシレゾルフィン- <i>O</i> -デエチラーゼ
FIB	フィブリノーゲン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PCNA	増殖細胞核抗原
PCV	充填赤血球量
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゾルフィン- <i>O</i> -デペンチラーゼ
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T. Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン