

表 6 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	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 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 5 雌 5	0, 15, 25, 40, 60, 90 (静脈内)	15	25	認知力低下、運動性抑制、運動失調、反射抑制、眼裂狭少、立毛、振戦、痙攣(90 mg/kg 体重投与群で 2 例死亡)
	体温	日本白色種 ワキ*	雄 3	0, 5, 10, 20 (静脈内)	20	—	影響なし
呼吸・循環器系	呼吸・血流量・血圧・心拍数・心電図	日本白色種 ワキ*	雄 3	5, 10 (静脈内、累進的)	—	5	血圧の僅かな上昇及び呼吸数の増加(10 mg/kg 体重投与群で死亡例)
自律神経系	瞳孔	日本白色種 ワキ*	雄 3	0, 5, 10, 20 (静脈内)	20	—	影響なし
	回腸	Hartley モルモット	雄 3	10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	収縮作用
					10 <sup>-8</sup> g/mL	10 <sup>-7</sup> g/mL	ACh の収縮作用抑制
10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	His の収縮作用抑制					
消化器	小腸輸送能	SD ラット	雄 6	0, 4, 8, 16, 32 (静脈内)	8	16	輸送能の低下
骨格筋	前脛骨筋	日本白色種 ワキ*	雄 3	5, 10, 20 (静脈内、累進的)	20	—	影響なし(20 mg/kg 体重投与群で死亡例)
血液	溶血性	日本白色種 ワキ*	雄 1	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-3</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-3</sup> g/mL	—	影響なし
	血液凝固	日本白色種 ワキ*	雄 3	0, 5, 10, 20 (静脈内)	20	—	影響なし

9. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

テブフェノジド(原体)、代謝物及び原体混在物のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 7 及び 8 に示されている。(参照 2~7)

表 7 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 6 匹	>5000	>5000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 6 匹	>5000	>5000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 6 匹	>5000	>5000	軽度の局所的紅斑(一過性) 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		呼吸数増加、努力呼吸、嗜眠、肛門及び外部生殖器に膿性分泌物、体重低下(いずれも暴露 14 日以内に消失)
		>4.3	>4.5	

				死亡例なし
--	--	--	--	-------

表 8 急性毒性試験概要(代謝物及び原体混在物)

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B (RH-089886) (RH-9886)	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	症状及び死亡例なし
代謝物 C (RH-111788) (RH-1788)	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	症状及び死亡例なし
代謝物 E (RH-120970) (RH-0970)	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	症状及び死亡例なし
代謝物 G (RH-96595) (RH-6595)	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	雌 1 例に僅かな体重減少(投与 14 日後に消失) 死亡例なし
代謝物 O (RH-112651) (RH-2651)	経口	ICR マウス 雌雄各 6 匹	>5000	>5000	症状及び死亡例なし
原体混在物 RH-87051	経口	ICR マウス 雌雄各 6 匹	890	1000	自発運動低下、沈静、異常呼吸、異常歩行、昏睡、体重減少 死亡例に腺胃の点状出血、肝臓表面粗造

## (2) 急性神経毒性試験

SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた強制経口(原体:0、500、1000 及び 2000 mg/kg 体重)投与による急性神経毒性試験が実施された。

機能観察総合評価(FOB)、自発運動量検査、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査等において、何れの動物にも投与に関連した異常は認められなかった。

従って、本剤の神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 2000 mg/kg 体重と考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 2~3、7)

## 10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ(雄)を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験、並びに Hartley モルモット(雌)を用いた皮膚感作性試験(Maximization 法及び Buehler 法)が実施されており、結果はすべて陰性であった。(参照 2、4、6~7)

## 11. 亜急性毒性試験

### (1) 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、20、200、2000 及び 20000 ppm)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

本試験において、2000 ppm 以上投与群の雌雄で造血系への影響を示す脾色素沈着増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm(雄:13.1 mg/kg 体重/日、雌:15.6 mg/kg 体重/日)と考えられた。(参照 2~3、6~7)

表 9 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
20000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 肝及び脾比重量<sup>1</sup>増加</li> <li>・ 軽微~中等度の尿細管腎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ Ht、PLT 減少</li> <li>・ 網状赤血球数、MCH 増加</li> <li>・ Glob、Glu 増加</li> <li>・ 肝絶対重量、脾比重量増加</li> </ul>
2000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ RBC、Hb、MCHC 減少</li> <li>・ MCV 増加</li> <li>・ 脾色素沈着増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ RBC、Hb、MCHC 減少</li> <li>・ MCV 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 脾色素沈着増加</li> </ul>
200 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(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体: 0、20、200、2000 及び 20000 ppm)投与による 90日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 10 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で脾の髄外造血亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm(雄: 3.37 mg/kg 体重/日、雌: 4.27 mg/kg 体重/日)と考えられた。(参照 2、7)

表 10 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
20000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ WBC、Lym 増加</li> <li>・ TP、カルシウム増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 分葉球数、MCHC 増加</li> </ul>
2000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 網状赤血球数及び比率、MCH、ハイツ小体、トヘモグロビン濃度、分葉球数、MCHC 増加</li> <li>・ RBC 減少、MCV 増加</li> <li>・ ALP、カルシウム増加</li> <li>・ 肝及び脾絶対・比重量増加</li> <li>・ 脾腫大</li> <li>・ 肝及び腎色素(ヘミン・テリン)沈着増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 網状赤血球数及び比率、MCH、ハイツ小体、トヘモグロビン濃度、WBC、Lym 増加</li> <li>・ 骨髓系/赤芽球系比減少</li> <li>・ 肝及び脾絶対・比重量増加</li> <li>・ 脾腫大</li> <li>・ 肝及び腎色素(ヘミン・テリン)沈着増加</li> </ul>
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ Alb 減少、Glob 増加(200 ppm 投与群のみ)</li> <li>・ 脾髄外造血亢進、色素(ヘミン・テリン)沈着増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脾髄外造血亢進、色素(ヘミン・テリン)沈着増加</li> </ul>
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

### (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、50、500及び5000ppm)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表11に示されている。

本試験において、500ppm以上投与群の雌雄で肝クッパー細胞色素沈着増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも50ppm(雄:2.09mg/kg体重/日、雌:2.05mg/kg体重/日)と考えられた。(参照2~3、6~7)

表11 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
5000ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制及び摂餌量低下</li> <li>PLT増加、MCHC及びHb減少</li> <li>T.Bil増加</li> <li>脾絶対・比重量増加</li> <li>骨髓過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量減少</li> <li>網状赤血球数及び比率、ヘモグロビン濃度及びMCH増加</li> <li>T.Bil増加</li> <li>骨髓過形成</li> </ul>
500ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>網状赤血球数及び比率、ハイツ小体増加</li> <li>肝クッパー細胞色素沈着及び脾洞血液量増加、脾造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ハイツ小体増加、RBC減少</li> <li>脾腫大</li> <li>肝クッパー細胞色素沈着及び脾洞血液量増加、脾造血亢進</li> </ul>
50ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌雄各6匹)を用いた経皮投与(原体:1000mg/kg体重/日、有効成分含量23.1%製剤:0、62.5、250及び1000mg/kg体重/日)による21日間亜急性経皮毒性試験が実施された。暴露は1日6時間、週5日間で21日間実施した。

本試験において、何れの投与群においても投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも1000mg/kg体重/日と考えられた。(参照3~4、6)

## 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)を用いた混餌(原体:0、15、50、250及び1500ppm)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表12に示されている。

本試験において、250ppm以上投与群の雌雄で肝クッパー細胞色素沈着増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも50ppm(雄:1.8mg/kg体重/日、雌:1.9mg/kg体重/日)と考えられた。(参照2~7)

表 12 1年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ MCH、メトヘモグロビン濃度及び PLT 増加</li> <li>・ T.Bil 増加</li> <li>・ 脾造血亢進及び大腿骨骨髓過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCH、メトヘモグロビン濃度及び MCV 増加</li> <li>・ T.Bil 増加</li> </ul>
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ハイツ小体出現率、MCV 及び網状赤血球数増加、RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 肝クッパー細胞色素沈着及び脾洞血液量増加、胸骨骨髓過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ハイツ小体出現率増加</li> <li>・ 脾絶対・比重量増加</li> <li>・ 肝クッパー細胞色素沈着及び脾洞血液量増加、胸骨骨髓過形成、大腿骨骨髓過形成、脾造血亢進</li> </ul>
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 70 匹)を用いた混餌(原体:0、10、100、1000 及び 2000 ppm)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。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、1000 ppm 以上投与群の雌雄で溶血性貧血の発生を示す血液学的変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm(雄:5 mg/kg 体重/日、雌:6 mg/kg 体重/日)と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、4~5、7)

表 13 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脾比重量増加</li> <li>・ 脾色素沈着増加</li> </ul>
1000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ RBC、Hb 及び Ht 減少、網状赤血球数及び比率増加</li> <li>・ 脾色素沈着増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ RBC、Hb 及び Ht 減少</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 60 匹)を用いた混餌(原体:0、5、50、500 及び 1000 ppm)投与による 18カ月間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で網状赤血球数及び比率増加、雌で脾色素沈着増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm(雄:8 mg/kg 体重/日、雌:9 mg/kg 体重/日)と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2~7)

表 14 18 カ月発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ メトヘモグロビン濃度増加、棘状赤血球あるいは多染性赤血球出現率増加</li> <li>・ 脾比重量増加</li> <li>・ 脾色素沈着増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ メトヘモグロビン濃度増加、MCHC 減少、棘状赤血球あるいは多染性赤血球出現率増加</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 網状赤血球数及び比率増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脾色素沈着増加</li> </ul>
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

13. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験(ラット) ①

SD ラット(一群雌雄 25 匹)を用いた混餌(原体: 0、10、150 及び 2000 ppm)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、親動物で 2000 ppm 投与群の両世代の雄、150 ppm 以上投与群の両世代の雌で脾色素沈着量増加が認められ、児動物では 2000 ppm 投与群の F<sub>2</sub> 世代で平均出産児数減少等が認められたことから、無毒性量は、親動物の雄で 150 ppm(P 雄: 11.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 13.6 mg/kg 体重/日)、雌で 10 ppm(P 雌: 0.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 1.0 mg/kg 体重/日)、児動物では 150 ppm(F<sub>1</sub> 雄: 11.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 12.8 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄: 13.6 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌: 14.5 mg/kg 体重/日)と考えられた。(参照 2~4、6~7)

表 15 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	2000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ 脾色素沈着量増加及び髓外造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 非出産率増加</li> <li>・ 髓外造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ 脾色素沈着量増加及び髓外造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 非出産率増加</li> <li>・ 出産時死亡率増加</li> <li>・ 妊娠期間延長</li> <li>・ 平均着床数減少</li> <li>・ 髓外造血亢進</li> </ul>
	150 ppm 以上	150 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脾色素沈着量増加</li> </ul>	150 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脾色素沈着量増加</li> </ul>
	10 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	2000 ppm	毒性所見なし		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 平均出産児数及び平均生存児数(哺育 0 及び 4 日)減少</li> </ul>	
	150 ppm 以下			毒性所見なし	

(2) 2世代繁殖試験(ラット) ②

SD ラット(一群雌雄 24 匹)を用いた混餌(原体 : 0、25、200 及び 2000 ppm)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

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、親動物で 200 ppm 以上投与群の雄で脾うっ血増加、200 ppm 以上投与群の雌で軽度の髄外造血亢進が認められ、児動物では検体投与に起因する変化は認められなかったことから、無毒性量は、親動物の雌雄で 25 ppm(P 雄 : 1.6 mg/kg 体重/日、P 雌 : 1.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 1.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 2.0 mg/kg 体重/日)、児動物で 2000 ppm(F<sub>1</sub> 雄 : 126 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 143 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄 : 154 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌 : 165 mg/kg 体重/日)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 2)

表 16 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	2000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 脾黒色化増加</li> <li>・ (軽度)髄外造血亢進</li> <li>・ (軽度)ヘモシテリン食食細胞増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 脾黒色化増加</li> <li>・ (軽度)脾うっ血増加</li> <li>・ ヘモシテリン食食細胞増加</li> <li>・ 膈扁平上皮円柱化増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 脾黒色化増加</li> <li>・ (軽度)脾うっ血増加</li> <li>・ 膈扁平上皮円柱化増加</li> </ul>
	200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脾うっ血増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ (軽度の)髄外造血亢進</li> </ul>	200 ppm 以下 毒性所見なし	200 ppm 以下 毒性所見なし
	25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし		
児動物	2000 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) ①

SD ラット(一群雌 9 匹)の妊娠 6~15 日に強制経口(原体 : 0、25、75、200 及び 400 mg/kg 体重/日)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児に投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物及び胎児ともに 400 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3、6~7)

(4) 発生毒性試験(ラット) ②

SD ラット(一群雌 25 匹)の妊娠 6~15 日に強制経口(原体 : 0、50、250 及び 1000 mg/kg 体重/日、溶媒 : CMC-Na)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児に投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物及び胎児ともに 1000 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇

形性は認められなかった。(参照 2、7)

(5) 発生毒性試験(ウサギ) ①

NZW ウサギ(一群雌 6 匹)の妊娠 7~19 日に強制経口(原体: 0、100、300 及び 1000 mg/kg 体重/日)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児に投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物及び胎児ともに 1000 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3、6~7)

(6) 発生毒性試験(ウサギ) ②

NZW ウサギ(一群雌 20 匹)の妊娠 7~19 日に強制経口(原体: 0、50、250 及び 1000 mg/kg 体重/日、溶媒: MC)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児に投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物及び胎児ともに 1000 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2~7)

1.4. 遺伝毒性試験

テブフェノジド(原体)の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来(CHO)細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝を用いた不定期 DNA 合成試験、チャイニーズハムスター卵巣由来(CHO K-1)細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。結果は表 17 に示されている。いずれの試験結果も陰性であった。(参照 2~7)

表 17 遺伝毒性試験概要(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>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	100~4000 µg/7 <sup>°</sup> イスク(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験①	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	50~5000* µg/7 <sup>°</sup> V-ト(+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	200~5000** µg/7 <sup>°</sup> V-ト(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	50~5000 µg/7 <sup>°</sup> V-ト(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	50~5000*** µg/7 <sup>°</sup> V-ト(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験④	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	50~5000*** µg/7 <sup>°</sup> V-ト(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞	10~60 µg/mL(+/-S9)	陰性



		(CHO 株)		
	不定期 DNA 合成試験	ラット肝細胞	10~60 µg/mL	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO K-1 株)	5~30 µg/mL(14 時間処理、+/-S9) 5~30 µg/mL(24 時間処理、+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	SD ラット骨髄細胞	雌雄 : 500~5000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注)+/-S9:代謝活性化系存在下及び非存在下 \* : 5000 µg/l<sup>7</sup> レートで結晶析出のため、コロニー計数せず。 \*\* : 2000 及び 5000 µg/l<sup>7</sup> レートで結晶析出のため、コロニー計数は肉眼で実施。 \*\*\* : 2000 及び 5000 µg/l<sup>7</sup> レートで結晶析出のため、コロニー計数せず。

テブフェノジドの代謝物(B、C、E、G 及び O)及び原体混在物 RH-87051 の細菌を用いた復帰突然変異試験も実施されており、全ての試験において陰性の結果が得られた(表 18)。(参照 2~3、6)

表 18 遺伝毒性試験概要(代謝物及び原体混在物)

代謝物及び原体混在物	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B (RH-89886)	<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)	313~5000* µg/l <sup>7</sup> レート(+/-S9)	陰性
代謝物 C (RH-111788)	<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)	313~5000** µg/l <sup>7</sup> レート(+/-S9)	陰性
代謝物 E (RH-120970)	<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)	313~5000* µg/l <sup>7</sup> レート(+/-S9)	陰性
代謝物 G (RH-96595)	<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)	313~5000* µg/l <sup>7</sup> レート(+/-S9)	陰性
代謝物 O	<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)	313~5000 µg/l <sup>7</sup> レート(+/-S9)	陰性
原体混在物 RH-87051	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	313~5000* µg/l <sup>7</sup> レート(+/-S9)	陰性

			<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		
--	--	--	---------------------------------------	--	--

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下 \* : 2500 及び 5000 µg/l ートで結晶析出のため、コロニ-計数は肉眼で実施。 \*\* : 5000 µg/l ートで結晶析出のため、コロニ-計数は肉眼で実施。

### III. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「テブフェノジド」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験において、テブフェノジドは速やかに吸収及び排泄された。ラットでは主な排泄経路は糞中(80.7~104%TAR)であり、主要成分として親化合物、F、H、J 及び N が認められた。尿中の主要成分は F 及び H であり、親化合物は検出されなかった。推定代謝経路は A 及び B 環に置換しているアルキル基の酸化によるアルコール体、ケトン体及びカルボン酸体の生成であると考えられた。

植物体内運命試験において、主要成分は親化合物であった。推定代謝経路は酸化と考えられた。

テブフェノジド、代謝物 C 及び G を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、テブフェノジドの最高値は、最終散布 14 日後に収穫した茶(荒茶)の 17.40 mg/kg であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.42 ppm であった。

各種毒性試験結果から、テブフェノジド投与による影響は、主に肝臓及び脾臓に認められた。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。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をテブフェノジド(親化合物のみ)と設定した。

各試験の無毒性量等は表 19 に示されている。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験①の 10 ppm(0.9 mg/kg 体重/日)であった。この試験の最小毒性量は 150 ppm であった。追加試験(ラット 2 世代繁殖試験②)の無毒性量は 25 ppm(1.6 mg/kg 体重/日)であり、最小毒性量は 200 ppm であった。両試験の最高用量群(2000 ppm)では、毒性影響は再現されているので、真の無毒性量は 25 ppm と 150 ppm の間にあると考えられる。実験的には 25 ppm が 2 世代繁殖試験の無毒性量に相当する。この 25 ppm(1.6 mg/kg 体重/日)の用量が各試験の無毒性量の最小値であるので、これを一日摂取許容量(ADI)の根拠とした。

食品安全委員会は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験②の無毒性量(1.6 mg/kg 体重/日)を根拠として、安全係数 100 で除した 0.016 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.016 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験②
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 19 各試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>2)</sup>				
			農薬抄録	JMPR	米国	カナダ	豪州
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	0、20、200、2000、 20000 ppm	雄：13.1 雌：15.6	雄：13 雌：16	/	13	雄：13 雌：16
		雄：0、1.30、13.1、 133、1330 雌：0、1.55、15.6、 155、1650	雌雄：脾色素沈着 増加等	脾色素沈着増加等		脾色素沈着増加等	脾色素沈着増加等
	2年間慢性毒性 /発がん性併合 試験	0、10、100、1000、 2000 ppm	雄：5 雌：6	雄：4.8 雌：6.1	NOAEL 及び毒性 所見に関する記載 なし (発がん性は認めら れない)	4.8	雄：5 雌：6
		雄：0、0.5、5、48、 97 雌：0、0.6、6、61、 125	雌雄：溶血性貧血 等 (発がん性は認めら れない)	溶血性貧血等		溶血性貧血等 (発がん性は認めら れない)	溶血性貧血等 (発がん性は認めら れない)
2世代繁殖試験 ①	0、10、150、2000 ppm	親動物 P 雄：11.5 P 雌：0.9 F <sub>1</sub> 雄：13.6 F <sub>1</sub> 雌：1.0 児動物 F <sub>1</sub> 雄：11.5 F <sub>1</sub> 雌：12.8 F <sub>2</sub> 雄：13.6 F <sub>2</sub> 雌：14.5	一般毒性 雄：0.8 雌：0.9 繁殖毒性 雄：12 雌：13	一般毒性 雄：0.8 雌：0.9 繁殖毒性 雄：11.5 雌：12.8	一般毒性：0.7 発生毒性：9.7	親動物及び発生毒 性：0.8	
	P 雄：0、0.8、11.5、 154.8 P 雌：0、0.9、12.8、 171.1 F <sub>1</sub> 雄：0、0.9、13.6、 184.8 F <sub>1</sub> 雌：0、1.0、14.5、 200.1	親動物：脾色素沈 着量増加 児動物：平均出産 児数減少等	脾色素沈着増加等	脾色素沈着増加等	脾色素沈着増加等	脾色素沈着増加等	
2世代繁殖試験 ②	0、25、200、2000 ppm	親動物 P 雄：1.6 P 雌：1.8 F <sub>1</sub> 雄：1.8 F <sub>1</sub> 雌：2.0	親動物 雄：1.6 雌：1.8 児動物	親動物 雄：1.6 雌：1.8 児動物	/	親動物及び発生毒 性：1.8	
	P 雄：0、1.6、12.6、 126.0						

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			農薬抄録	JMPR	米国	カナダ	豪州
		P 雌: 0、1.8、14.6、143.2 F <sub>1</sub> 雄: 0、1.8、14.5、154.1 F <sub>1</sub> 雌: 0、2.0、15.7、164.5	児動物 F <sub>1</sub> 雄: 126 F <sub>1</sub> 雌: 143 F <sub>2</sub> 雄: 154 F <sub>2</sub> 雌: 165  親動物 雄: 脾うっ血増加 雌: (軽度の) 髓外造血亢進 児動物: 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	雄: 13 雌: 15  親動物: 脾うっ血増加や髓外造血亢進等 児動物: 平均体重増加の顕著な減少 (繁殖能に対する影響は認められない)	雄: 12.6 雌: 14.6  親動物: 脾うっ血増加や髓外造血亢進等 児動物: 平均体重増加の顕著な減少 (繁殖能に対する影響は認められない)		親動物: 脾うっ血増加や髓外造血亢進等 児動物: 平均体重増加の顕著な減少 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験 ①	0、25、75、200、400		母動物及び胎児: 400  毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物及び胎児: 400  毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児: 400  毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験 ②	0、50、250、1000	母動物及び胎児: 1000  毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児: 1000  毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児: 1000  毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児: 1000  毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物: 250 胎児: 1000  母動物: 体重増加抑制等 胎児: 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	0、20、200、2000、20000 ppm  雄: 0、3.37、35.3、339、3330 雌: 0、4.27、44.7、	雄: 3.37 雌: 4.27  雌雄: 脾髓外造血亢進等	雄: 35 雌: 45  脾色素沈着増加等		35.3  脾色素沈着増加等	雄: 3.4 雌: 4.3  脾色素沈着増加等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			農薬抄録	JMPR	米国	カナダ	豪州
		431, 4230					
	18 カ月間発がん性試験	0、5、50、500、1000 ppm	雄：8 雌：9	雄：7.8 雌：9.4	NOAEL 及び毒性所見に関する記載なし (発がん性は認められない)	7.8  脾色素沈着増加等 (発がん性は認められない)	雄：8 雌：9  脾色素沈着増加等 (発がん性は認められない)
		雄：0、1、8、78、155 雌：0、1、9、94、186	雄：網状赤血球数及び比率増加 雌：脾色素沈着増加等 (発がん性は認められない)	脾色素沈着増加等 (発がん性は認められない)			
ウサギ	発生毒性試験①	0、100、300、1000		母動物及び胎児：1000  毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物及び胎児：1000  毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：1000  毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0、50、250、1000	母動物及び胎児：1000  毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：1000  毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：1000  毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：1000  毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：1000  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	0、50、500、5000 ppm 雄：0、2.09、20.1、202 雌：0、2.05、21.4、202	雄：2.09 雌：2.05  雌雄：肝クッパー細胞色素沈着増加等	雄：2.1 雌：2  肝クッパー細胞色素沈着増加等		2.05  肝クッパー細胞色素沈着増加等	2  肝色素沈着増加等
	1 年間慢性毒性試験	0、15、50、250、1500 ppm 雄：0、0.6、1.8、8.7、52.7 雌：0、0.6、1.9、	雄：1.8 雌：1.9  雌雄：肝クッパー細胞色素沈着増加等	雄：1.8 雌：1.9  肝クッパー細胞色素沈着増加等	1.8  肝クッパー細胞色素沈着増加等	1.8  肝クッパー細胞色素沈着増加等	1.9  肝クッパー細胞色素沈着増加等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			農薬抄録	JMPR	米国	カナダ	豪州
		8.9、55.8					
	ADI		NOAEL : 1.6 SF : 100 ADI : 0.016	NOAEL : 1.6 及び 1.8 SF : 100 ADI : 0.02	NOAEL : 1.8 UF : 100 cRfD : 0.018	NOAEL : 1.9 UF : 100 cRfD : 0.019	NOAEL : 1.8 SF : 100 ADI : 0.02
	ADI 設定根拠資料		ラット 2 世代繁殖 試験②	ラット 2 世代繁殖 試験②及びイヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒 性試験	イヌ 90 日間亜急性 毒性試験及び 1 年 間慢性毒性試験	ラット 2 世代繁殖 試験②

SF : 安全係数 UF : 不確実係数 cRfD : 慢性参照用量 <sup>1)</sup> : 無毒性量には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。