

農薬評価書

フルベンジアミド

(第 3 版)

2010年7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.....	5
○ 要約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1)ラット(単回経口投与).....	10
(2)ラット(反復経口投与).....	14
2. 植物体内運命試験.....	16
(1)りんご.....	16
(2)キャベツ.....	17
(3)トマト.....	18
3. 土壌中運命試験.....	19
(1)好氣的土壌中運命試験.....	19
(2)土壌表面光分解試験.....	19
(3)土壌吸脱着試験.....	20
4. 水中運命試験.....	20
(1)加水分解試験.....	20
(2)水中光分解試験.....	20
5. 土壌残留試験.....	21
6. 作物等残留試験.....	21
(1)作物残留試験.....	21
(2)後作物残留試験.....	22
(3)推定摂取量.....	22
8. 一般薬理試験.....	22
9. 急性毒性試験.....	23

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
11. 亜急性毒性試験	24
(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)	24
(2)90日間亜急性毒性試験(マウス)	25
(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ)	26
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	27
(1)1年間慢性毒性試験(ラット)	27
(2)1年間慢性毒性試験(イヌ)	28
(3)2年間発がん性試験(ラット)	29
(4)18カ月間発がん性試験(マウス)	30
13. 生殖発生毒性試験	31
(1)2世代繁殖試験(ラット)	31
(2)1世代繁殖試験(ラット)〈追加試験〉	33
(3)発生毒性試験(ラット)	35
(4)発生毒性試験(ウサギ)	36
(5)発達神経毒性試験(ラット)	36
14. 遺伝毒性試験	37
15. その他の試験	37
(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	37
(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	38
(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	38
(4)肝ミクロソーム画分による <i>in vitro</i> 代謝試験	38
III. 食品健康影響評価	40
・別紙1:代謝物/分解物略称	43
・別紙2:検査値等略称	44
・別紙3:作物残留試験成績(国内)	45
・別紙4:作物残留試験成績(海外)	49
・別紙5:後作物残留試験成績	53
・別紙6:推定摂取量	54
・参照	55

## <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1～40）
- 2005年 4月 7日 第89回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2005年 6月 15日 第31回農薬専門調査会
- 2005年 12月 12日 追加資料受理（参照41）
- 2006年 1月 11日 第40回農薬専門調査会
- 2006年 4月 3日 追加資料受理（参照42）
- 2006年 8月 2日 第3回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2006年 8月 28日 第2回農薬専門調査会幹事会
- 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日まで 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へ通知）
- 2007年 2月 27日 残留農薬基準告示（参照43）
- 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44～45）
- 2007年 11月 15日 第215回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 1月 18日 第34回農薬専門調査会幹事会
- 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へ通知）

－第3版関係－

- 2009年 6月 8日 インポートトレランス設定の要請（とうもろこし、かぼちゃ等）
- 2009年 8月 21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（適用拡大：ブロッコリー、ばれいしょ等）
- 2009年 10月 27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1027第4号）、関係書類の接受（参照46～50）
- 2009年 10月 29日 第307回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 6月 28日 第63回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 7月 20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
- 2010年 7月 22日 第341回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

\*：2007年2月1日から

\*\*：2007年4月1日から

(2009年7月1日から)

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

\*：2009年7月9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)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	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)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	根岸友恵
林 真 (座長代理*)	代田眞理子****	平塚 明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明
石井康雄	玉井郁巳	細川正清
泉 啓介	田村廣人	松本清司
上路雅子	津田修治	柳井徳磨
臼井健二	津田洋幸	山崎浩史
江馬 眞	出川雅邦	山手丈至
大澤貫寿	長尾哲二	與語靖洋
太田敏博	中澤憲一	吉田 緑
大谷 浩	納屋聖人	若栗 忍
小澤正吾	成瀬一郎***	
小林裕子	西川秋佳**	

\*: 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

三枝順三

布柴達男

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

佐々木有

平塚 明

林 真 (座長代理)

代田真理子

藤本成明

相磯成敏

高木篤也

細川正清

赤池昭紀

玉井郁巳

堀本政夫

石井康雄

田村廣人

本間正充

泉 啓介

津田修治

松本清司

今井田克己

津田洋幸

柳井徳磨

上路雅子

長尾哲二

山崎浩史

臼井健二

中澤憲一\*

山手丈至

太田敏博

永田 清

與語靖洋

大谷 浩

納屋聖人

義澤克彦\*\*

小澤正吾

西川秋佳

吉田 緑

川合是彰

布柴達男

若栗 忍

小林裕子

根岸友恵

\* : 2009年1月19日まで

三枝順三\*\*\*

根本信雄

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)

代田真理子

福井義浩

林 真 (座長代理)

高木篤也

藤本成明

相磯成敏

玉井郁巳

細川正清

赤池昭紀

田村廣人

堀本政夫

石井康雄

津田修治

本間正充

泉 啓介

津田洋幸

松本清司

上路雅子

長尾哲二

柳井徳磨

臼井健二

永田 清

山崎浩史

太田敏博

長野嘉介

山手丈至

小澤正吾

西川秋佳

與語靖洋

川合是彰

布柴達男

義澤克彦

川口博明

根岸友恵

吉田 緑

小林裕子

根本信雄

若栗 忍

三枝順三

八田稔久

佐々木有

平塚 明

## 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。

評価に用いた試験成績は、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)、作物残留、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)、遺伝毒性試験等の成績である。

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(肝細胞肥大、肝細胞脂肪化等)及び甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等)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うち最小値は、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*<sup>1</sup>{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*<sup>1</sup>{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

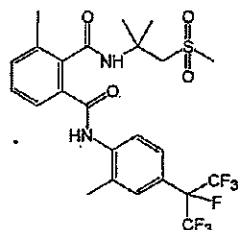
### 4. 分子式

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、欧州及び米国を始めとする諸外国においても登録されている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ブロッコリー、ばれいしょ等）及びインポートトレランス設定の要請（とうもろこし、かぼちゃ等）がされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

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（以下「[pht- $^{14}\text{C}$ ]フルベンジアミド」という）及びアニリン環を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[ani- $^{14}\text{C}$ ]フルベンジアミド」という）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) ラット（単回経口投与）

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

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 2 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という）又は 200 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血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った。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、全血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。

雌雄とも高用量群では、低用量群の数倍の  $C_{\max}$  が観察されたのみであり、フルベンジアミドの吸収はほとんど飽和しているものと考えられた。（参照 2）

表 1 全血及び血漿中放射能濃度推移

投与量		2 mg/kg 体重				200 mg/kg 体重			
		雄		雌		雄		雌	
性別		血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
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

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④ b.] における、投与後 48 時間の胆汁及び尿中に排泄された放射能並びに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で 23.5%、雌で 34.1%と推定された。(参照 4)

② 分布

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若しくは高用量又は [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、体内分布試験が実施された。

主要組織の残留放射能濃度は表 2 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、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、すべての臓器及び組織中放射能濃度は、定量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が示唆された。(参照 2)

表 2 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	標識体	性別	投与 9 時間後	投与 168 時間後
2 mg/kg 体重	[pht- <sup>14</sup> C] フルベン ジアミド	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)、骨髄(0.679)、心臓(0.676)、唾液腺(0.606)、膵臓(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)、膵臓(0.159)、骨髄(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)、骨髄(0.105)、小腸(0.067)、卵巣(0.062)、膵臓(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] フルベン ジアミド	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)、骨髄(0.169)、小腸(0.098)、卵巣(0.089)、膵臓(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)
200 mg/kg 体重	[pht- <sup>14</sup> C] フルベン ジアミド	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)、骨髄(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)、膵臓(0.6)、その他(0.6未満)	肝臓(0.1)、白色脂肪(0.1)、その他(定量限界未満)
		雌	大腸(103)、胃(12.5)、白色脂肪(4.8)、小腸(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)	骨髄(0.5)、白色脂肪(0.4)、肝臓(0.3)、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(定量限界未満)

／：試料採取せず

### ③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④ a.] で得られた投与後 72 時間 (低用量) 又は投与後 24 時間 (高用量) の尿及び糞、並びに胆汁排泄試験 [1. (1)④ b.] で得られた投与後 48 時間の胆汁、糞及び消化管内容物を試料とした代謝試験が実施された。

尿、糞、胆汁及び消化管内容物における代謝物は表 3 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3 尿、糞、胆汁及び消化管内容物における代謝物 (%TAR)

投与量	標識体	性別	試料	フルベンジアミド	代謝物
2 mg/kg 体重	[pht- <sup>14</sup> C] フルベン ジアミド	雄	尿	0.01	E(0.5)、H(0.03)、F(0.01)、その他(0.9未満)
			糞	15.4	E(37.3)、H(16.4)、F(0.4)、その他(4未満)
		雌	尿	0.09	E(0.05)、H(0.01)、F(<0.01)、その他(0.08未満)
			糞	65.8	E(5.4)、H(<0.01)、F(<0.01)、その他(5未満)
	[ani- <sup>14</sup> C] フルベン ジアミド	雄	尿	0.04	E(0.4)、H(0.05)、F(0.03)、その他(0.8未満)
			糞	30.4	E(30.8)、H(14.9)、F(0.3)、その他(4未満)
		雌	尿	0.21	E(0.05)、H(0.01)、F(<0.01)、その他(0.11未満)
			糞	65.7	E(5.7)、H(0.1)、F(<0.01)、その他(5未満)
	[pht- <sup>14</sup> C] フルベン ジアミド	雄	胆汁	—	E(1.3)、H(2.3)、G(1.8)、R(0.3)、その他(1.5未満)
			糞	12.0	E(0.6)
			消化管内容物	56.3	E(3.4)、その他(0.2未満)
		雌	胆汁	—	E(0.1)、G(0.2)、R(0.2)
糞			10.7	E(0.1)	
消化管内容物			49.7	E(0.6)	
200 mg/kg 体重	[pht- <sup>14</sup> C] フルベン ジアミド	雄	尿	0.04	E(0.01)、その他(0.02未満)
			糞	89.1	F(0.3)、E(0.2)、その他(0.3未満)
		雌	尿	<0.01	E(<0.01)、その他(0.04未満)
			糞	97.8	F(0.3)、E(<0.01)、その他(0.4未満)

— : 検出されず

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

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若しくは高用量又は [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、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。雌雄ともにほとんどが糞中排泄であった。(参照 2)

表 4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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			
	2 mg/kg 体重				200 mg/kg 体重				2 mg/kg 体重			
性別	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	1.3	77.0	0.2	58.2	0.1	89.9	0.1	98.5	1.2	79.0	0.3	54.5
投与後 168 時間	1.8	96.2	0.6	91.4	0.5	93.6	0.6	99.6	1.7	93.6	1.1	91.5

注) 投与後 168 時間の尿はケージ洗浄液を含む。

### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した 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 5 に示されている。(参照 4)

表 5 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	2 mg/kg 体重	
性別	雄	雌
胆汁	11.1	3.3
尿	0.8	0.2
糞	12.8	11.0

## (2) ラット (反復経口投与)

### ① 吸収

#### a. 血中濃度推移

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。

全血及び血漿中放射能濃度推移は表 6 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 6 全血及び血漿中放射能濃度推移 (µg/g)

投与量	2 mg/kg 体重			
	雄		雌	
性別	血液	血漿	血液	血漿
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

— : 検出されず

### ② 分布

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、体内分布試験が実施された。

最終投与 168 時間後における主要組織の残留放射能濃度は表 7 に示されている。

特異的にフルベンジアミド又はその代謝物が残留する臓器及び組織は認められず、反復投与においても、フルベンジアミド及び代謝物には蓄積性がないことが示された。(参照 3)

表 7 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	標識体	性別	最終投与 168 時間後
			2 mg/kg 体重
		雌	白色脂肪(1.71)、肝臓(1.64)、副腎(0.603)、骨髄(0.457)、小腸(0.317)、膵臓(0.273)、腎臓(0.248)、唾液腺(0.241)、卵巣(0.230)、胃(0.215)、大腸(0.211)、甲状腺(0.198)、肺(0.194)、心臓(0.188)、胸腺(0.152)、脾臓(0.151)、骨(0.107)、子宮(0.105)、膀胱(0.100)、下垂体(0.098)、筋肉(0.082)、血漿(0.034)、その他(0.028 以下)

### ③ 代謝

[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを用いた尿及び糞中排泄試験 [1. (2)④ a.] で得られた最終投与後 72 時間の尿及び糞を試料とした代謝試験が実施された。

糞中においては親化合物が 82.2~91.3% TAR を占め、他に主要代謝物として E が 2.2~7.2% TAR、H が <0.01~2.8% TAR 認められた。その他に未同定代謝物が検出されたが、1% TAR 未満と微量であった。尿中には 0.2~0.5% TAR しか排泄されず、親化合物及び E が検出された。(参照 2~4)



#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

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、尿及び糞中排泄試験が実施された。

最終投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。雌雄ともにほとんどが糞中に排泄された。（参照 3）

表 8 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	2 mg/kg 体重			
	雄		雌	
性別	雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞
最終投与後 24 時間	0.48	102	0.20	101
最終投与後 168 時間	0.57	103	0.31	104

注) 最終投与後 168 時間の尿はケージ洗浄液を含む。

## 2. 植物体内運命試験

### (1) りんご

りんご（品種：ふじ）に[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド又は[ani-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを 200 g ai/ha で散布し、散布 0、7、14、28 及び 56 日後（成熟期）に採取された果実及び葉を試料とした植物体内運命試験が実施された。収穫された果実及び葉は、表面洗浄液、抽出液及び未抽出残渣に分画された。

りんご試料中放射能濃度は表 9 に示されている。

総残留放射能濃度は、果実及び葉のいずれも処理当日に最高値を示し、その後は経時的に漸減した。

果実では、親化合物及び B の他、未同定代謝物が処理直後に 6.3%TRR 未満（0.002 mg/kg 未満）、処理 56 日後に 18.2%TRR 未満（0.002 mg/kg 未満）検出された。

葉では、親化合物、B、C、E、H、P 及び Q の他、未同定代謝物が処理直後で 0.5～3.1%TRR（0.024～0.139 mg/kg）、処理 56 日後で 1.6～13.0%TRR（0.021～0.188 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）

表9 りんご試料中放射能濃度

標識体	[pht- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド							
試料	果実				葉			
処理後日数	0日		56日		0日		56日	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	0.016	100	0.011	100	4.51	100	1.44
親化合物	93.8	0.015	54.5	0.006	106	4.76	52.9	0.763
B	-	-	<18.2	<0.002	0.8	0.035	7.2	0.104
C	-	-	-	-	-	-	0.7	0.010
E	-	-	-	-	0.1	0.004	2.1	0.031
H	-	-	-	-	0.4	0.017	3.5	0.050
P	-	-	-	-	0.2	0.011	-	-
Q	-	-	-	-	-	-	2.1	0.030
標識体	[ani- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド							
試料	果実				葉			
処理後日数	0日		56日		0日		56日	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	0.043	100	0.010	100	4.45	100	1.64
親化合物	81.4	0.035	50.0	0.005	104	4.61	62.4	1.03
B	<4.7	<0.002	<10.0	<0.001	1.5	0.069	6.9	0.114
C	-	-	-	-	-	-	4.4	0.072
E	-	-	-	-	0.3	0.013	2.6	0.043
H	-	-	-	-	0.3	0.013	3.3	0.054
P	-	-	-	-	2.3	0.103	-	-

(2) キャベツ

キャベツ (品種: YR-晴徳) に [pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド又は [ani-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを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採取された試料を用いた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された。

処理21及び42日後ともに、処理放射能のほとんど(101~108%TRR)は外葉部で検出され、表面洗浄画分に77.5%TRR以上が検出された。

キャベツ外葉部における放射能濃度は表10に示されている。

外葉部では、親化合物、代謝物B、C、E及びH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。

結球中の放射能濃度は低く、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)

表 10 キャベツ外葉部における放射能濃度

試料	[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			
	21 日		42 日		21 日		42 日	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	0.59	100	0.59	100	0.70	100	0.61
親化合物	90.2	0.53	90.2	0.54	90.7	0.64	89.3	0.54
B	1.3	0.008	1.5	0.009	1.3	0.009	1.5	0.009
C	0.7	0.004	1.3	0.008	1.0	0.007	1.5	0.009
E	0.3	0.002	0.5	0.003	0.4	0.003	0.7	0.005
H	0.1	0.001	0.3	0.002	0.2	0.002	0.5	0.003

### (3) トマト

ミニトマト（品種：千果）に、[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド又は[ani-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを果実に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日後に採取された処理部位の果実及び葉、処理28日後ではその他の部位全体（根部含む）を試料として採取し、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された。

放射能は、果実では処理直後の99.1～99.3%TAR（3.24～3.38 mg/kg）から処理28日後の65.9～68.7%TAR（1.32～1.49 mg/kg）と緩やかに減少した。葉では、いずれの時期においても89.9～106%TAR（14.9～45.4 mg/kg）とほぼ定量的に回収された。処理28日後におけるその他の部位全体への分布は、1.1%TAR<sup>1</sup>とわずかであった。果実及び葉とも、表面洗浄液に94.4%TRR以上が検出された。

トマト果実及び葉における放射能濃度は表11に示されている。

果実では、処理直後に親化合物及びCが検出された他、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。[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド処理区ではさらにBが検出された。処理28日後には、親化合物、B、C、E及びHが検出された他、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、処理直後に親化合物が検出された他、未同定代謝物が0.83～0.84%TRR（0.365～0.381 mg/kg）検出された。[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド処理区ではさらにB及びCが検出された。処理28日後では、親化合物、B、C、E、H及びNが検出された。

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）

<sup>1</sup> その他の部位における放射能量は、果実及び葉への処理放射能の合計に対する割合。

表 11 トマト試料中放射能濃度

標識体	[pht- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド							
試料	果実				葉			
処理後日数	0日		28日		0日		28日	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	3.24	100	1.32	100	44.1	100	16.5
親化合物	99.5	3.22	96.2	1.27	99.1	43.7	90.9	15.0
B	0.05	0.0016	0.50	0.0066	0.04	0.0165	0.53	0.087
C	0.04	0.0013	0.23	0.003	0.05	0.0022	0.24	0.039
E	-	-	0.38	0.005	-	-	0.40	0.066
H	-	-	0.26	0.0034	-	-	0.33	0.055
N	-	-	0.07	0.0009	-	-	0.10	0.017
標識体	[ani- <sup>14</sup> C]フルベンジアミド							
試料	果実				葉			
処理後日数	0日		28日		0日		28日	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留放射能	100	3.38	100	1.49	100	45.4	100	14.9
親化合物	99.5	3.36	96.6	1.43	99.1	45.0	95.2	14.2
B	-	-	0.32	0.0048	-	-	0.36	0.054
C	0.04	0.0012	0.18	0.0027	-	-	0.20	0.030
E	-	-	0.32	0.0048	-	-	0.32	0.0478
H	-	-	0.29	0.0043	-	-	0.36	0.053

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験

[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド又は[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℃の暗条件下で 180 日間インキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

親化合物は、処理 56 日後で 98.9～100%TAR、試験終了時（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) 土壤表面光分解試験

[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミド又は[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 の土壤薄層に、乾土あたり 1.3 µg/g となるように添加後、20℃±1℃でキセノンアークランプ（光強度：583 W/m<sup>2</sup>、波長：300～800 nm）を 11 日間連続照射して土壤表面光分解試験が実施された。

光照射区において、親化合物は経時的に減少し、処理 11 日後には 47.9～49.7%TAR になった。また、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。暗所対照区では、処理 11 日後においても親化合物はほとんど分解されず、92.6～99.9% TAR が残存していた。

フルベンジアミドの推定半減期は、本試験条件下では 11.0～11.4 日、米国における太陽光下では 33.6～34.9 日と換算<sup>2</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 CO<sub>2</sub> 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)] を用いた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]フルベンジアミド又は[ani-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 5 (酢酸緩衝液、25°C 試験区のみ)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 12.1 µg/L となるように加えた後、25°C で 30 日間又は 50°C で 5 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

各処理区において、親化合物は 90.5～101% TAR 回収された。フルベンジアミドは、本試験条件下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]フルベンジアミド又は[ani-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを蒸留水 (pH 6.0～6.2)、自然水 [地下水 (大阪)、pH 7.4] 及び光増感剤として 1% アセトンを含む蒸留水 (いずれの試験水も滅菌後に使用) 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 (光強度: 623～640 W/m<sup>2</sup>、波長: 280～800 nm) を 7 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

親化合物は光照射により速やかに分解され、処理 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 B、C 及び D が同定され、処理 7 日後にはそれぞれ 10.1～31.9、0.6～2.2 及び 0.2～11.6% TAR 検出された。

<sup>2</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。

各水中の光照射区において、初期の主要分解物は B 及び C であり、C は後期に D へと分解されるものと推定された。暗所対照区においては、定量的な親化合物の回収が認められ、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、親化合物の若干速やかな減衰が認められた。

フルベンジアミドの推定半減期は光照射区において 4.3~6.5 日であり、北緯 35 度（東京）春の自然太陽光下では 25.2~32.5 日と推定された。（参照 12）

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（熊本）及び沖積土・埴壤土（高知）を用いて、フルベンジアミド、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。結果は表 12 に示されている。（参照 13）

表 12 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期	
			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	火山灰土・軽埴土	1年以上	1年以上
		沖積土・埴壤土	1年以上	1年以上
圃場試験	300 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	247 日	250 日
		沖積土・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. 作物等残留試験

### (1) 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（C の分析は国内のみ）を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

今回、適用拡大申請されている作物（ばれいしょ、さといも、かんしょ、はつかだいこん、ブロッコリー、アスパラガス、ミニトマト、すいか、えだまめ、すもも及びかき）を含む国内での適用作物については別紙 3、インポートトレランス申請されている作物（とうもろこし、カリフラワー、ブロッコリー、セロリ、かぼちゃ、メロン類、もも、あんず、すもも、綿実、くり、ペカン、アーモンド、くるみ及びその他のハーブ）を含む海外での試験結果については別紙 4 に示されている。

国内で栽培されている農産物におけるフルベンジアミドの最高値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 29.0 mg/kg であった。代謝物 B の最高値は、最終散布 1 日後に収穫したリーフレタスの 0.20 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。

海外で栽培されている農産物におけるフルベンジアミドの最高値は、最終散布 1 日後に収穫したほうれんそうの 6.72 mg/kg であった。代謝物 B は、最終

散布 3 及び 7 日後に収穫したマスタードグリーン の 0.04 mg/kg であったが、ほとんど定量限界未満であった。(参照 14~15、45、47、48)

## (2) 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。

結果は別紙 5 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)

## (3) 推定摂取量

別紙 3 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から摂取される推定摂取量が表 13 に示されている。詳細は別紙 6 に示されている。

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(ばれいしょ、さといも、かんしょ、はつかだいこん、ブロッコリー、アスパラガス、ミニトマト、すいか、えだまめ、すもも及びかき)を含むすべ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 13 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)	222.73	102.50	205.32	236.67

## 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 14 に示されている。(参照 17)

表 14 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量* (mg/kg 体重)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄各 3	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響なし。
	一般状態 (FOB)	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	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。

—: 最小作用量は求められなかった。

## 9. 急性毒性試験

フルベンジアミドの急性毒性試験が実施された。

結果は表 15 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 15 急性毒性試験結果概要 (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 の急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 16 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みられたが、投与 1 日後には消失した。(参照 21～22)

表 16 急性経口毒性試験結果概要 (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。(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。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 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 (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 18 に示されている。

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 以上投与群の雌で小葉周辺性肝細胞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 18 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>3</sup>増加</li> <li>・ 肝暗調化及び腫大</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>・ び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</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>・ 小葉周辺性肝細胞脂肪化</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 19 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 19 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	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 20 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 投与群以上の雌雄で小葉中心性肝細胞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 42）

<sup>3</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 20 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>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・小葉中心性肝細胞脂肪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・小葉中心性肝細胞脂肪化</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 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 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 22 に示されている。

40,000 ppm 投与群の雄でみられた軟便は検体投与の影響によるものと考えられたが、40,000 ppm 投与群の雌を含めた他の投与群でみられた軟便は、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 22 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 23 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 23 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 24 に示されている。

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ろ胞上皮細胞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 24 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>・ 網状赤血球数増加、PT 及び APTT 延長</li> <li>・ GGT 及び Alb 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</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>・ 肝暗調化及び腫大</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・ 小葉周辺性肝細胞脂肪化及びび慢性肝細胞肥大</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 25 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 25 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 26 に示されている。

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）