

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-¹⁴C]フルベンジアミドまたは[ani-¹⁴C]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/m²、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¹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-¹⁴C]フルベンジアミドまたは[ani-¹⁴C]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

¹ 米国の隣接する 48 州の年間平均の太陽光強度 190 W/m²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-¹⁴C]フルベンジアミドまたは[ani-¹⁴C]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℃でキセノンアークランプ (623～640 W/m²、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 ₅₀ (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 ₅₀ (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 ₅₀ (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"> ・ MCV 減少 ・ TP 及び Alb 増加 ・ 肝絶対及び比重量²増加 ・ 肝暗色調化及び腫大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCH 減少 ・ TP 及び Alb 増加 ・ Glob 増加、T.Chol 及び TBA 減少 ・ 副腎、卵巣絶対及び比重量増加 ・ 肝暗色調化
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加、Ht 及び Hb 減少 ・ GGT 及びカリウム増加、TG 減少、ChE 活性低下 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 肝腫大 ・ 肝び慢性肥大 ・ 甲状腺濾胞上皮肥大
200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝小葉周辺性脂肪化
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

² 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"> 肝比重量増加 肝暗調化 	<ul style="list-style-type: none"> T.Bil 増加 卵巣比重量増加
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝小葉中心性肥大 肝小葉中心性脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加 肝小葉中心性肥大 肝小葉中心性脂肪化
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"> ・ 軟便 ・ 体重増加抑制 ・ Hb 及び RBC 増加 ・ ALP 増加、T.Chol 減少 ・ 副腎皮質細胞肥大 	
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ APTT 短縮 ・ 副腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ APTT 短縮 ・ ALP 及び TG 増加 ・ 副腎絶対及び比重量増加 ・ 副腎皮質細胞肥大
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"> ・ Ht、Hb、RBC、MCV 及び MCH 減少、PLT 増加 ・ TP 増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 卵巣絶対及び比重量増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 網赤血球数増加、PT 及び APTT 延長 ・ GGT 及び Alb 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 甲状腺濾胞上皮肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb、RBC、MCV 及び MCH 減少 ・ GGT、TP、Alb 及びリン増加、TBA、T.Chol 及び TG 減少 ・ 肝、腎及び心絶対及び比重量増加 ・ 副腎比重量増加 ・ 脾絶対及び比重量減少 ・ 肝暗色調化及び腫大 ・ 甲状腺濾胞上皮肥大 ・ 肝小葉周辺性脂肪化及びび慢性肥大
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"> ・ALP 及び ALT 増加、Alb 及び A/G 比減少 ・肝クッパー細胞褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・ALT、GGTP 及び TG 増加、Gluc 減少 ・肝絶対重量増加 ・肝クッパー細胞褐色色素沈着
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・APTT 短縮 ・ナトリウム減少 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・APTT 短縮、PLT 増加 ・ALP 増加
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"> ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺絶対重量増加 ・肝小葉明瞭及び表面粗造 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・甲状腺、副腎及び卵巣絶対及び比重量増加

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

(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"> ・肝、甲状腺及び副腎絶対及び比重量増加 ・甲状腺コロイド変性 ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・肝暗色調化 ・肝小葉周辺性脂肪化 (大型脂肪滴) ・甲状腺コロイド変性及び濾濾胞上皮過形成

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

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 ₁ 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 F₁ 及び F₂ 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、F₁ 雄：4.05 mg/kg 体重/日、F₁ 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 ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺腫大及び褐色化 ・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・副腎絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺腫大 ・肝胆管増生及び多核肝細胞増加 ・副腎及び慢性皮質細胞肥大 ・卵巣間質細胞の空洞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺腫大及び褐色化 ・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・肝細胞脂肪化及び肥大 ・精細胞数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺腫大 ・子宮絶対重量増加 ・肝胆管増生増加
	2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺濾胞上皮肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝腫大及び暗色調化 ・甲状腺褐色化 ・肝、甲状腺、腎及び子宮絶対及び比重量増加 ・副腎及び卵巣絶対重量増加 ・脾比重量減少 ・肝細胞脂肪化、肥大及び肝褐色色素沈着 ・甲状腺濾胞上皮肥大 ・腎尿細管好塩基性化及び尿円柱増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・下垂体比重量減少 ・肝褐色色素沈着 ・甲状腺濾胞上皮肥大 ・包皮分離完了遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝腫大及び暗色調化 ・甲状腺褐色化 ・肝、甲状腺及び腎絶対及び比重量増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・下垂体比重量減少 ・肝細胞脂肪化、肥大及び褐色色素沈着 ・甲状腺濾胞上皮肥大
	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"> ・体重増加抑制 ・甲状腺比重量増加 ・肝胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・胸腺絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・胸腺絶対重量減少 ・肝胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制
	2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝暗色調化 ・眼球腫大 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾及び胸腺絶対及び比重量減少 ・肝細胞脂肪化、肥大及び褐色色素沈着 ・甲状腺濾胞上皮肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝暗色調化 ・眼球腫大 ・肝絶対及び比重量増加 ・子宮比重量増加 ・脾比重量減少 ・肝細胞脂肪化、肥大、褐色色素沈着及び胆管増生 ・甲状腺濾胞上皮肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝暗色調化 ・眼球腫大 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾比重量減少 ・肝細胞脂肪化、肥大及び褐色色素沈着 ・甲状腺濾胞上皮肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝暗色調化 ・眼球腫大 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾及び胸腺絶対及び比重量減少 ・肝細胞脂肪化、肥大、褐色色素沈着及び胆管増生 ・甲状腺濾胞上皮肥大

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F₁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。F₁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 ₁ 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F₁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、F₁世代雄の2,000 ppm以上投与群で包皮分離完了遅延等、F₁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)、F₁雄で200 ppm(15.9 mg/kg 体重/日)、P及びF₁の雌で50 ppm(P雌:3.84 mg/kg 体重/日、F₁雌:5.28 mg/kg 体重/日)であり、児動物の雌雄では200 ppm(F₁雄:12.9 mg/kg 体重/日、F₁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 ₁		親:F ₁	
	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/7 ^レ 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)	陰性
<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	<i>S. typhimurium</i> (TA98,TA100,TA1535,	1.22~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9)	陰性