

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Wistar ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、50、500 及び 3,000 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（非腫瘍性病変）は表 15 に、鼻腔原発上皮性腫瘍の発生頻度は表 16 に示されている。

3,000 ppm 投与群の雌雄において、鼻腔の扁平上皮癌の発生頻度が有意に増加した。本系統のラットにおける同腫瘍の自然発生は稀ではない（背景データ：1.4~5.7%）が、本試験では高用量投与群でのみ多発していることから、検体投与の影響が示唆された。3,000 ppm 投与群の雄における高死亡率（40%）は、鼻腔部の腫瘍による死亡または切迫殺動物数の増加に起因するものであった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm（1.94 mg/kg 体重/日）、雌で 500 ppm（23.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 15 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(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・頭部腫張、赤色眼脂、削瘦、呼吸異常、呼吸緩徐、行動不活発、過長歯 ・死亡率上昇 ・食餌効率低下 ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・ALP 増加 ・脳比重量増加 ・肝比重量増加 ・脾絶対重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・び慢性肝細胞脂肪化 ・総胆管腔拡張 ・脾萎縮 ・鼻炎 ・前胃びらん・潰瘍 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・ALP 増加 ・脳比重量増加 ・副腎絶対重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・び慢性肝細胞脂肪化 ・総胆管腔拡張 ・鼻涙管粘膜上皮過形成 ・大腿筋萎縮
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 	500 ppm 以下 毒性所見なし
50 ppm 以下	毒性所見なし	

表 16 鼻腔原発上皮性腫瘍の発生頻度(括弧内：%)

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	50	500	3,000	0	50	500	3,000
最終 と殺 動物	検査動物数	41	41	43	30	34	35	35	36
	腺腫	0	0	2 (4.7)	2 (6.7)	0	1 (2.9)	0	0
	扁平上皮癌	0	0	0	11** (36.7)	0	0	1 (2.9)	8** (22.2)
全 動物	検査動物数	69	70	70	70	69	68	69	70
	腺腫	0	0	2 (2.8)	2 (2.8)	0	1 (1.5)	0	0
	扁平上皮癌	0	1 (1.4)	1 (1.4)	23** (32.9)	0	0	1 (1.4)	13** (18.6)

Fisher の直接確率検定法、** : p<0.01

(3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、500 及び 3,000 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 17 に示されている。なお、全投与群の雌雄で鼻涙管レベル 2 管腔内の細胞破砕物増加が、全投与群の雌でレベル 3 における固有層慢性炎症等がみられたが、いずれも検体の吸入刺激性によるものと考えられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄 : 4.75 mg/kg 体重/日、雌 : 5.16 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 2)

表 17 18 カ月間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率低下	
500 ppm 以上	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率低下 ・ 好酸球百分比増加
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)

SD ラット (一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、600 及び 1,800 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 18 に示されている。

本試験において、親動物では 1,800 ppm 投与群の P 雌及び F₁ 雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 600 ppm 以上投与群の F₁ 及び F₂ 児動物で低体重が

認められたので、無毒性量は、親動物では雌雄とも 600ppm (P 雄: 45.0 mg/kg 体重/日、P 雌: 55.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 62.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 66.9 mg/kg 体重/日)、児動物では雌雄とも 200 ppm (P 雄: 15.1 mg/kg 体重/日、P 雌: 19.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 19.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 21.1 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 2)

表 18 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	1,800 ppm	毒性所見なし	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少
	600 ppm 以下		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,800 ppm	・産児数減少		・産児数減少
	600 ppm 以上	・低体重		・低体重
	200 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし

(2) 発生毒性試験(ラット)

SD ラット (一群雌各 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、2、6、18 及び 54 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、54 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制が認められたが、胎児にはいずれの投与群でも投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 18 mg/kg 体重/日、胎児で 54 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 2)

(3) 発生毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16~22 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、8、25 及び 75 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、75 mg/kg 体重/日投与群で糞排泄量の減少及び体重増加抑制が認められた。胎児では、25 mg/kg 体重/日以上投与群で着床後胚・胎児死亡率の増加が、75 mg/kg 体重/日投与群で生存胎児数の減少が認められた。

本試験において、75 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制等が、25 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児に着床後胚・胎児死亡率の増加が認められたので、無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で 8 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 2)

(4) 発生毒性試験(代謝物 B、ラット)

SD ラット (一群雌各 25 匹) の妊娠 6~15 日に、代謝物 B を強制経口 (原

体：0、3、10及び30 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では10 mg/kg 体重/日以上投与群で自発運動の低下及び運動失調、30 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児では、10 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重、骨化遅延（第5/6胸骨分節の未化骨）の増加、30 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異（肋骨弯曲）の増加が認められたので、無毒性量は、母動物及び胎児で3 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2）

1.4. 遺伝毒性試験

フェリムゾンの細菌を用いたDNA修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来（CHL）細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は、表19に示されているとおりすべて陰性であった。（参照2）

表19 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>Bacillus subtilis</i> (H17、M45株)	20~1,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) <i>Escherichia coli</i> (WP 2uvrA株)	50~5,000 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由来（CHL）細胞	50~200 µg/mL (-S9、24h処理) 12.5~50 µg/mL (-S9、48h処理) 50~200 µg/mL (+/-S9、6h処理、18h回復)	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）	100、200、400 mg/kg 体重 （単回腹腔内投与）	陰性

注) +/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物（B~W）及び原体混在物（AA~EE）について、細菌を用いたDNA修復試験及び復帰突然変異試験が実施された。この他に、代謝物BについてはCHL細胞を用いた染色体異常試験が、代謝物IについてはCHL細胞を用いた染色体異常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。

代謝物Iでは、細菌を用いたDNA修復試験で陽性となり、復帰突然変異試験において、代謝活性化系の有無にかかわらず一部陽性の結果が得られた。しかし、染色体異常試験及び*in vivo*小核試験の結果は陰性であった。代謝物Iはラットにおける代謝試験で尿中から検出されているが、原体のラットを用い

た 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験では腎、膀胱における腫瘍性病変は認められなかった。また、ラットを用いた 2 世代繁殖試験や発生毒性試験では異常が認められなかったこと、及び、原体を用いた遺伝毒性試験の結果はすべて陰性であったことから、代謝物 I が生体において問題となる遺伝毒性を示すことは考えにくい。その他の代謝物及び原体混在物における試験結果はすべて陰性であった。(参照 2)

表 20 遺伝毒性試験概要(代謝物及び原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
B	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	10~1,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	10~5,000 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由来 (CHL) 細胞	0.84~84 µg/mL(-S9) 2.5~250 µg/mL(+S9)	陰性
C	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	625~10,000 µg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
D	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	31.3~500 µg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
E の ナトリウム塩	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	125~2,000 µg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
F の 脱糖体	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	50~800 µg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
G	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	125~4,000 µg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
H	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	157~5,000 µg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
I	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	62.5~10,000 µg/ディスク (+S9)	陽性

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陽性
		<i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	+S9 で陽性 -S9 で陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来 (CHL) 細胞	100~400 µg/mL (-S9, 24h) 50~200 µg/mL (-S9, 48h) 18~40 µg/mL (+/-S9, 6h 処理、18h 回復)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	350, 700, 1,400 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)		250, 500, 1,000 mg/kg 体重 (5 回連続経口投与)	陰性	
J	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	250~4,000 µg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
K	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	125~4,000 µg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
L	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	625~10,000 µg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
M	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	313~5,000 µg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
N	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	313~5,000 µg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
O	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	18.8~300 µg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
P	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	62.5~1,000 µg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
Q	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	125~2,000 µg/ディスク (+S9)	陰性

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
R	DNA修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	625~10,000 µg/ディスク (+/S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
S	DNA修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	500~8,000 µg/ディスク (+/S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
T	DNA修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	125~2,000 µg/ディスク (+/S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
U	DNA修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	625~10,000 µg/ディスク (+/S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
V	DNA修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	625~10,000 µg/ディスク (+/S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
W	DNA修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	62.5~1,000 µg/ディスク (+/S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
AA	DNA修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	313~5,000 µg/ディスク (+/S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
BB	DNA修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	62.5~2,000 µg/ディスク (+/S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	157~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
CC	DNA修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	62.5~1,000 µg/ディスク (+/S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
DD	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	11.1~900 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	31.3~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
EE	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M45 株)	313~5,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP 2uvrA 株)	156~5,000 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

ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験[12. (2)]において、3,000 ppm 投与群の雌雄に鼻腔扁平上皮癌の発生頻度の増加が認められ、鼻部及び皮膚に対する発がん性が懸念されたため、以下の検討試験が実施された。

(1) ラット鼻粘膜に対する90日間連続暴露試験①

Wistar ラット (一群雄 24 匹) に、フェリムゾン原体の1%または5%懸濁液 (20 µL/匹) を1日1または2回、90日間鼻腔内に点鼻投与して、鼻粘膜の組織学的変化が観察された。その結果、起炎症性は認められなかった。(参照2)

(2) ラット鼻粘膜に対する90日間連続暴露試験②

前述の試験[15. (1)]において、鼻粘膜に起炎症性の変化は認められなかったため、本試験では、点鼻投与液量を投与9週より30 µL/匹に増加させて、[15. (1)]と同様の投与が行われた。

暴露量を増やした結果、顕著な起炎症性は認められなかったが、初期的な炎症性の変化が観察された。(参照2)

(3) ラット鼻腔発がん性及び修飾作用試験

Fischer ラット (一群雄 20~40 匹) に、イニシエーション処置としてDNP (0.02%) を4週間飲水投与した後、フェリムゾン (原体: 0, 500, 1,500 及び3,000 ppm) を20週間混餌投与して、鼻腔2段階発がん性試験が実施された。

DNPによるイニシエーション処置群では、フェリムゾンの1,500 ppm以上投与群で鼻前庭の扁平上皮過形成の発生頻度が用量依存的に増加した。検査した鼻腔のすべての部位において、ラット1匹あたりの平均過形成病変数が増加したことから、フェリムゾンはDNPによる鼻腔発がんを促進することが明らかになった。また、鼻腔上皮過形成は、特に鼻前庭部に発現したことから、そ

の促進作用機序はフェリムゾンの鼻粘膜に対する直接接触による可能性が示唆された。(参照 2)

(4) ラット皮膚に対する発がん性試験

Wistar ラット (一群雄 20 匹) の背部皮膚に、フェリムゾン (原体: 0、2,000 及び 6,000 µg/背部皮膚) を週 2 回、30 週間連続経皮投与して発がん性試験が実施された。

本試験条件下では、フェリムゾン投与群に異常所見は認められず、ラット皮膚に対する発がん性は陰性であると考えられた。(参照 2)

(5) マウス皮膚に対する発がん性試験

ICR マウス (一群雌 20 匹) の背部皮膚に、フェリムゾン (原体: 0、2,000 及び 6,000 µg/背部皮膚) を週 2 回、30 週間連続経皮投与して発がん性試験が実施された。

本試験条件下では、フェリムゾン投与群に異常所見は認められず、マウス皮膚に対する発がん性は陰性であると考えられた。(参照 2)

(6) マウス皮膚に対する 2 段階発がん性試験

ICR マウス (一群雌 20 匹) の背部皮膚に、イニシエーション処置として DMBA (50 µg/背部皮膚) を 1 回塗布し、1 週間放置した後にプロモーション処置としてフェリムゾン (原体: 6,000 µg/背部皮膚) を週 2 回、連続 29 週間塗布、または、イニシエーション処置としてフェリムゾン (原体: 6,000 µg/背部皮膚) を 1 回塗布し、1 週間放置した後、プロモーション処置として TPA (5 µg/背部皮膚) を週 2 回、連続 29 週間塗布して、皮膚 2 段階発がん性試験が実施された。

本試験条件下では、フェリムゾンは皮膚発がんに関して、DMBA によるイニシエーション処置でプロモーター作用を示さず、TPA によるプロモーション処置でイニシエーター作用を示さなかった。(参照 2)

以上より、ラットの鼻腔扁平上皮癌の発生頻度の増加は、摂餌において鼻部に付着したフェリムゾンを含む餌が鼻腔より吸収され、鼻粘膜が長期間にわたって直接刺激を受けることにより炎症が誘起され、細胞が損傷、修復を繰り返し、持続的な細胞増殖亢進及び化生へと進んだ結果と考えられた。ラットの鼻腔扁平上皮癌は自然発生的にも認められる腫瘍であり、フェリムゾンはそのプロモーター作用により腫瘍の発生を促進したものと考えられた。

皮膚の発がん性に関しては、フェリムゾンはイニシエーション作用もプロモーション作用も示さず、陰性であると考えられた。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フェリムゾン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットに経口投与されたフェリムゾンの吸収及び排泄は速やかであり、低用量投与群では投与後 24 時間で、高用量では投与後 72 時間で大部分が糞尿中に排泄された。主要臓器・組織中の残留放射能は、血中濃度の極大時に最高値を示した後速やかに減衰し、残留性は認められなかった。糞尿中に親化合物は認められず、主要代謝物として、低用量投与群では D、J 及び K、高用量投与群では E、F 及び J が検出された。主要代謝経路は、C=N 結合の開裂による C の生成及び中間体 (W) のアセチル化による D の生成、ならびに C のベンゼン環のメチル基の酸化を経て K 及びグルクロン酸抱合による J の生成であると考えられた。

水稻を用いた植物体内運命試験において、葉身部塗布処理または土壌混和处理したフェリムゾンは、その大部分が葉身部または葉鞘部に分布し、可食部である玄米への移行はわずかであった。葉身部における主要残留物は、葉身部塗布処理では親化合物、代謝物 B (フェリムゾンの E 異性体) 及び Q、土壌混和处理では親化合物及び代謝物 S であった。玄米中には高極性の代謝物が含まれていることが示唆された。稲体における主要代謝経路は、異性化による B の生成、ヒドラゾン結合の開裂、ベンゼン環 α -メチル基の酸化及びグルコース抱合による S の生成であると考えられた。

水稻を用いて、フェリムゾン及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、玄米におけるフェリムゾン及び代謝物 B の最大残留値は、いずれも散布 21 日後に認められ、それぞれ 0.358 及び 0.881 mg/kg であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.41 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フェリムゾン投与による影響は主に肝臓及び血液に認められた。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。発がん性試験では、雌雄ラットで鼻腔扁平上皮癌の発生頻度増加が認められた。刺激性のある本剤の鼻粘膜に対する長期暴露により炎症性変化が誘発され、細胞が損傷、修復を繰り返し、持続的な細胞増殖の亢進及び化生へと進んだ結果と考えられた。各種メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、ラットにおいて認められた腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をフェリムゾン (親化合物) 及び代謝物 B と設定した。

各試験における無毒性量等は表 21 に示されている。

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 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.94 mg/kg 体重/日であったので、食品安全委員会は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.019 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)	1.94 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 21 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾
			農薬抄録
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0, 250, 1,000, 4,000, 8,000 ppm	雄 : 16.4 雌 : 18.3
		雄 : 0, 16.4, 65.9, 268, 501 雌 : 0, 18.3, 73.2, 278, 501	雄 : ALP 増加 雌 : Ht、Hb 減少
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 50, 500, 3,000 ppm	雄 : 1.94 雌 : 23.0
		雄 : 0, 1.94, 19.2, 123 雌 : 0, 2.26, 23.0, 145	雌雄 : 体重増加抑制等 (鼻腔扁平上皮癌発生頻度増加)
2 世代 繁殖試験	0, 200, 600, 1,800 ppm	親動物 P 雄 : 45.0 F ₁ 雄 : 62.9 P 雌 : 55.5 F ₁ 雌 : 66.9 児動物 P 雄 : 15.1 F ₁ 雄 : 19.7 P 雌 : 19.3 F ₁ 雌 : 21.1	
	P 雄 : 0, 15.1, 45.0, 136 P 雌 : 0, 19.3, 55.5, 159 F ₁ 雄 : 0, 19.7, 62.9, 197 F ₁ 雌 : 0, 21.1, 66.9, 202	親動物 雌雄 : 体重増加抑制等 児動物 : 低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)	
	発生毒性 試験	0, 2, 6, 18, 54	母動物 : 18 胎児 : 54 母動物 : 体重増加抑制 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, 250, 1,000, 4,000, 8,000 ppm	雄 : 124 雌 : 143
		雄 : 0, 30.6, 124, 445, 792 雌 : 0, 33.3, 143, 521, 910	雌雄 : 体重増加抑制等
	18 カ月間 発がん性 試験	0, 50, 500, 3,000 ppm	雄 : 4.75 雌 : 5.16
		雄 : 0, 4.75, 48.4, 302 雌 : 0, 5.16, 52.7, 354	雌雄 : 体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0, 8, 25, 75	母動物 : 25 胎児 : 8 母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 着床後胚・胎児死亡率増加 (催奇形性は認められない)

イヌ	28日間 亜急性 毒性試験	0、25、50、100、200	雄：25 雌：50 雌雄：体重増加抑制等
	1年間 慢性毒性 試験	0、10、30、100	雄：10 雌：10 雌：体重増加抑制等 雄：摂餌量減少等
ADI			NOAEL：1.94 SF：100 ADI：0.019
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

①：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

記号	略称	化学名
B	E 異性体	(<i>E</i>)-2'-methylacetophenone 4,6-dimethylpyrimidin-2-ylhydrazone
C	OMA	<i>o</i> -methylacetophenone
D	DPZ	<i>N</i> -(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)acetohydrazide
E	TF-164S	4,6-dimethyl-2-[1-(<i>o</i> tolyl)ethylidenehydrazino]pyrimidin-5-yl hydrogen sulfate
F	TF-164G	4,6-dimethyl-2-[1-(<i>o</i> tolyl)ethylidenehydrazino]pyrimidin-5-ylβ-D-glucopyranosiduroic acid
G	4-HOMA	4'-hydroxy-2'-methylacetophenone
H	5-HOMA	5'-hydroxy-2'-methylacetophenone
I	α-HOMA	α-hydroxy- <i>o</i> -methylacetophenone
J	HMAG	<i>o</i> -acetylbenzyl β-D-glucopyranosiduroic acid
K	OCA	<i>o</i> -acetylbenzoic acid
L	MPTL	3-methylphthalide
M	OMM	α-hydroxy- <i>o</i> -tolylacetic acid
N	PTL	phthalide
O	DPZH	<i>N</i> -(5-hydroxy-4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)acetohydrazide
P	HMPZ	<i>N</i> -(4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidin-2-yl)acetohydrazide
Q	HDMP	2-hydroxy-4,6-dimethylpyrimidine
R	OTE	1-(<i>o</i> tolyl)ethanol
S	OTEG	1-(<i>o</i> tolyl)ethyl β-D-glucopyranoside
T	ADMP	2-amino-4,6-dimethylpyrimidine
U	DMP	4,6-dimethylpyrimidine
V	1,5-DTP	5,7-dimethyl-1,2,4-triazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidine
W	DMPZ	4,6-dimethylpyrimidin-2-ylhydrazine
AA	Z-TEAG	(原体混在物)
BB	E-TEAG	(原体混在物)
CC	Z-TEAG-Ac	(原体混在物)
DD	ZZ-BTAG	(原体混在物)
EE	DMHA	(原体混在物)

<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
BCF	生物濃縮係数
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
DMBA	7,12-ジメチルベンズアントラセン
DNP	1,4-ジニトロピレン
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
NA	ノルアドレナリン
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TPA	12- σ テトラデカノイルホルボール-13-アセテート
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					フェリムゾン		代謝物 B		合計	フェリムゾン		代謝物 B		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
水稻 (露地) (玄米) 1989年度	2	450 WP	2	30	<0.005	<0.005	0.014	0.014	0.02	0.005	0.005	0.020	0.020	0.03
				45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
			2	800 DL	2	30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005
	45	<0.005				<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
	2	800 DL			2	21	0.056	0.055	0.195	0.194	0.25	0.042	0.040	0.195
			30	<0.005		<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	0.010	0.010	0.02
45			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01		
水稻 (露地) (玄米) 1989年度	2	800 DL	1	21	0.032	0.032	0.044	0.044	0.08	0.026	0.026	0.082	0.081	0.11
				30	0.009	0.008	0.022	0.020	0.03	0.007	0.007	0.040	0.039	0.05
			2	21	0.086	0.084	0.089	0.088	0.17	0.078	0.078	0.200	0.197	0.28
				27	0.013	0.012	0.008	0.008	0.02	0.009	0.009	0.050	0.050	0.06
水稻 (露地) (玄米) 1989年度	5	800 DL	1	21						0.052	0.052	0.154	0.148	0.20
				30						0.044	0.044	0.146	0.142	0.19
			2	21						0.094	0.094	0.322	0.322	0.42
				30						0.108	0.106	0.378	0.368	0.47
			1	21						0.033	0.032	0.177	0.177	0.21
				30						0.057	0.054	0.161	0.152	0.21
			2	21						0.064	0.062	0.217	0.204	0.27
				30						0.075	0.070	0.228	0.228	0.30
			1	21						0.068	0.066	0.255	0.252	0.32
30							0.016	0.014	0.061	0.055	0.07			
1	21						0.080	0.079	0.154	0.153	0.23			
	30						0.050	0.048	0.184	0.176	0.22			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					フェリムゾン		代謝物 B		合計	フェリムゾン		代謝物 B		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
水稲 (露地) (玄米) 1989年度	5	800 DL	2	21	/	/	/	/	/	0.201	0.193	0.453	0.443	0.64
				30	/	/	/	/	/	0.041	0.040	0.175	0.174	0.21
				44	/	/	/	/	/	0.012	0.012	0.084	0.083	0.10
			1	21	/	/	/	/	/	0.020	0.019	0.019	0.019	0.04
30	/	/		/	/	/	0.071	0.070	0.144	0.144	0.21			
2	21	/	/	/	/	/	0.028	0.028	0.034	0.033	0.06			
	30	/	/	/	/	/	0.115	0.115	0.328	0.327	0.44			
45	/	/	/	/	/	/	0.027	0.027	0.177	0.176	0.20			
2	21	/	/	/	/	/	0.053	0.053	0.184	0.181	0.23			
	30	/	/	/	/	/	0.076	0.074	0.310	0.302	0.38			
45	/	/	/	/	/	/	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01			
水稲 (露地) (玄米) 1989年度	2	240 SL	1	35	/	/	/	/	/	0.024	0.024	0.104	0.103	0.13
75	/	/	/	/	/	/	/	/	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	
水稲 (露地) (稲わら) 1989年度	2	240 SL	1	35	/	/	/	/	/	0.07	0.07	0.08	0.08	0.15
75	/	/	/	/	/	/	/	/	0.12	0.12	0.08	0.08	0.20	
水稲 (露地) (玄米) 1989年度	2	240 WP	1	35	/	/	/	/	/	0.013	0.013	0.050	0.050	0.06
75	/	/	/	/	/	/	/	/	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					公的分析機関					社内分析機関				
					フェリムゾン		代謝物 B		合計	フェリムゾン		代謝物 B		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
水稻 (露地) (稲わら) 1989年度	2	240 WP	1	35 75	/	/	/	/	/	0.05 <0.01	0.05 <0.01	0.06 0.06	0.06 0.06	0.11 0.07
水稻 (露地) (玄米) 1991年度	3	1回目: 450 WP 2回目: 800 DL	2	21 21 21	0.080 0.122 0.112	0.080 0.118 0.110	0.252 0.336 0.195	0.249 0.328 0.186	0.33 0.45 0.30	0.110 0.076 0.064	0.106 0.073 0.064	0.386 0.362 0.323	0.376 0.350 0.315	0.48 0.42 0.38
水稻 (露地) (玄米) 1991年度	2	242 SL	2	21 31	0.117 0.046	0.117 0.046	0.198 0.040	0.196 0.038	0.31 0.08	0.046 0.007	0.045 0.007	0.053 0.020	0.051 0.020	0.10 0.03
水稻 (露地) (玄米) 1991年度	3	450 WP	2	21 ^{a)}	0.132	0.130	0.274	0.269	0.40	0.166	0.151	0.648	0.580	0.73
				21 ^{b)}	0.240	0.228	0.498	0.475	0.70	0.246	0.237	0.876	0.840	1.08
				28	0.026	0.026	0.058	0.058	0.08	0.017	0.016	0.091	0.090	0.11
			2	21 ^{a)}	0.159	0.152	0.340	0.333	0.49	0.144	0.142	0.436	0.430	0.57
				21 ^{b)}	0.253	0.246	0.538	0.538	0.78	0.204	0.204	0.723	0.720	0.92
				28	0.097	0.095	0.323	0.313	0.41	0.099	0.098	0.373	0.366	0.46
2	21 ^{a)}	0.136	0.134	0.218	0.214	0.35	0.080	0.078	0.344	0.340	0.42			
	21 ^{b)}	0.230	0.226	0.364	0.362	0.59	0.160	0.160	0.650	0.642	0.80			
	28	0.103	0.096	0.173	0.172	0.27	0.043	0.042	0.252	0.239	0.28			
水稻 (露地) (玄米)	2	450 WP	2	21	0.358	0.356	0.720	0.714	1.07	0.313	0.304	0.526	0.522	0.83
			2	30	0.164	0.162	0.554	0.528	0.69	0.156	0.154	0.367	0.364	0.52
			2	45	0.052	0.050	0.211	0.206	0.26	0.054	0.054	0.169	0.166	0.22

作物名 (栽培形態) (分析部位) 試験年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)										
					公的分析機関					社内分析機関					
					フェリムゾン		代謝物 B		合計	フェリムゾン		代謝物 B		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	
1992 年度			2	21	0.344	0.340	0.881	0.872	1.21	0.256	0.250	0.839	0.832	1.08	
				30	0.147	0.142	0.562	0.550	0.69	0.125	0.122	0.566	0.550	0.67	
				45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	
水稲 (露地) (玄米) 1994 年度	2	225 SC	2	21	0.071	0.069	0.093	0.092	0.16	0.034	0.031	0.120	0.120	0.15	
				30	0.043	0.042	0.055	0.054	0.10	0.050	0.045	0.180	0.170	0.22	
				45	0.024	0.024	0.041	0.040	0.06	0.015	0.015	0.071	0.066	0.08	
			2	21	0.068	0.067	0.115	0.114	0.18	0.047	0.044	0.190	0.180	0.22	
				30	0.071	0.068	0.075	0.074	0.14	0.049	0.041	0.250	0.220	0.26	
				45	0.028	0.028	0.040	0.040	0.07	0.014	0.012	0.097	0.090	0.10	
水稲 (露地) (稲わら) 1994 年度	2	225 SC	2	21	0.35	0.34	0.19	0.18	0.52	0.26	0.24	0.20	0.20	0.44	
				30	0.17	0.17	0.10	0.10	0.27	0.15	0.14	0.19	0.16	0.30	
				45	0.09	0.08	<0.05	<0.05	0.13	0.075	0.070	0.14	0.12	0.19	
			2	21	0.36	0.36	0.21	0.20	0.56	0.25	0.25	0.18	0.18	0.43	
				30	0.23	0.22	0.12	0.12	0.34	0.28	0.28	0.19	0.17	0.45	
				45	0.11	0.10	0.06	0.06	0.16	0.13	0.12	0.13	0.13	0.25	
水稲 (露地) (玄米) 1997 年度	2	225 SC	2	21	/	/	/	/	/	0.034	0.034	0.100	0.100	0.13	
				21	/	/	/	/	/	0.029	0.028	0.162	0.152	0.18	
		125 SC	2	21	/	/	/	/	/	/	0.026	0.026	0.066	0.066	0.09
				21	/	/	/	/	/	0.012	0.012	0.068	0.064	0.08	

注) WP: 水和剤、DL: 粉剤 (DL 剤)、SL: ゾル剤、SC: フロアブル剤

a): 散布間隔 24~25 日 b): 散布間隔 10 日

すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録 フェリムゾン（殺菌剤）（平成 19 年 11 月 1 日改訂）：住友化学株式会社、未公表
- 3 フェリムゾンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 4 食品健康影響評価について
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-ferimzone-200205.pdf>)
- 5 第 225 回食品安全委員会
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai225/index.html>)
- 6 第 13 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会
(URL ; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3_dai13/index.html)
- 7 第 43 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL ; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai43/index.html)