

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

農 薬 抄 録

一般名：ベンフレセート

(除 草 剤)

作 成 年 月 日 平成 5年 4月 8日
平成 19年 9月 21日 改訂

作 成 会 社 名 バイエルクロップサイエンス株式会社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	2
III. 生物活性	12
IV. 適用及び使用上の注意	13
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係	17
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	24
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	32
VIII. 毒 性	
〈毒性試験一覧表〉	毒-1
1 原体	毒-5
1. 急性毒性	毒-5
2. 皮膚及び眼に対する刺激性	毒-10
3. 皮膚感作性	毒-12
4. 急性神経毒性	毒-14
5. 急性遅発性神経毒性	毒-16
6. 90日間反復経口投与毒性	毒-17
7. 21日間反復経皮投与毒性	毒-31
8. 90日間反復吸入毒性	毒-32
9. 反復経口投与神経毒性	毒-33
10. 28日間反復投与遅発性神経毒性	毒-35
11. 1年間反復経口投与毒性及び発癌性試験	毒-36
12. 繁殖毒性及び催奇形性	毒-69
13. 変異原性	毒-82
14. 生体の機能に及ぼす影響	毒-92
2 原体混在物及び代謝物の毒性	毒-96
3 製剤毒性	毒-108
IX. 動植物及び土壌における代謝分解	運命-1
[付] ベンフレセートの開発年表	付録-1

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

1. 開発の経緯

ベンフレセート(benfluresate)は、1970年代後半から1980年初頭にかけて英国 Schering Agrochemicals社（ドイツSchering AGの英国法人、合併等を経て現在はバイエルクロップサイエンスAG (Bayer CropScience AG) の英国法人) が見出したベンゾフラニルアルキルスルホン酸系除草剤である。

その後、Schering Agrochemicals社により英国を始めドイツ、米国、スペイン及びオーストラリア等の国々で棉、たばこ、とうもろこし、まめ類、ばれいしょ、さとうきび及び果樹（りんご及びなし等）を対象として、乳剤を用いた播種前土壌混和処理及び雑草発生前処理の圃場レベルでの適用性（活性の範囲及び選択性の検討）及び実用性の検討が行われた。その結果、殺草スペクトルは主としてカヤツリグサ科に限定されることが判明した。

我が国においては、1987年（昭和62年）から移植水稻に関する社内における基礎研究及び1988年（昭和63年）に財団法人に日本植物調節剤研究協会での適用性検討を開始し、ノビエ及びミズガヤツリ、クログワイ等の多年生カヤツリグサ科雑草に対して、高い効果を示すことが認められた。今日まで、難防除雑草であるクログワイ防除の目的で単剤を、また他の草種との同時防除を目的として、各種の混合製剤（剤型：粒剤及びフロアブル）が開発されている。また適用作物としても、西洋芝（ペントグラス）の一年生イネ科雑草の防除を目的として30%顆粒水和剤が農薬登録されている。

我が国での農薬登録申請は1993年（平成5年）に行われ、1994年（平成6年）に単剤及び他の有効成分との混合製剤が移植水稻の雑草防除を目的として新規農薬登録された。また、1996年（平成8年）にベンフレセートに係る食品の規格基準（残留農薬基準値）が定められ、2007年（平成19年）現在に至っている。

ベンフレセートの残留農薬基準値

食品区分	基準値 (ppm)
米	0.1
綿実	0.1

諸外国における登録状況

過去、オーストラリアで棉に対して農薬登録がなされていたが、既に失効している。

今日、本品は水稻用除草剤または棉用除草剤として使用され、OECD加盟国では韓国で農薬登録されている。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

II. 物理的・化学的性状

1. 名称及び化学構造

(1) 有効成分の一般名

ベンフレセート benfuresate (ISO)

(2) 別名

商品名 : ザーベックス Zerbex, サイペラール Cyperal

試験コード名 : NC20484、ZK83547、SN83547、NS112、AE B083547

(3) 化学名

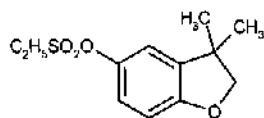
2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチルベンゾフラン-5-イル=エタンスルホナート (IUPAC)

2,3-dihydro-3,3-dimethylbenzofuran-5-yl ethanesulfonate (IUPAC)

2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-5-ベンゾフランニル=エタンスルホナート (CA)

2,3-dihydro-3,3-dimethyl-5-benzofuranyl ethanesulfonate (CA)

(4) 構造式



(5) 分子式

$C_{12}H_{16}O_4S$

(6) 分子量

256.3

(7) CAS No.

68505-69-1

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2. 有効成分の物理的・化学的性状

- (1) 外観・臭気 類白色結晶、無臭
- (2) 密度 1.213 g/cm³ (20°C、比重瓶法)
(Schering AG研究所、ドイツ、1990年、非GLP適用)
- (3) 融点 30.1°C (キャピラリー法)
(Schering AG研究所、ドイツ、1991年、非GLP適用)
- (4) 沸点 239~242±0.5°C (大気圧及び24°C、OECD No.103 蒸留法)
(Schering AG研究所、ドイツ、1991年、非GLP適用)
- (5) 蒸気圧 2.7×10⁻⁵ Pa (25°C、OECD No.104、蒸気圧天秤法)
(Schering AG研究所、ドイツ、1991年、非GLP適用)
- (6) 溶解度 (水及び有機溶媒)
- 水： 0.261 g/L (25°C、pH6.6、OECD No.105フラスコ法)
(Schering AG研究所、ドイツ、1990年、非GLP適用)
- ヘキサン： 15.25 g/L (20°C、フラスコ法)
- トルエン： > 1039 g/L (20°C、フラスコ法)
- ジクロロメタン： > 1219 g/L (20°C、フラスコ法)
- アセトン： > 1052 g/L (20°C、フラスコ法)
- メタノール： > 978 g/L (20°C、フラスコ法)
- 酢酸エチル > 921 g/L (20°C、フラスコ法)
(以上、Schering AG研究所、ドイツ、1990年、非GLP適用)
- (7) 解離定数 非解離 (OECD No.112 分光光度法)
(Schering AG研究所、ドイツ、1990年、非GLP適用)
- (8) 分配係数 Log Pow = 2.41 (20°C、OECD No.107、フラスコ振とう法)
(n-オクタノール/水) (Schering AG研究所、ドイツ、1991年、非GLP適用)
- (9) 生物濃縮性 log Powが3.5未満であるため、試験実施を省略。
- (10) 土壌吸着性
- | | K | K _{oc} |
|--------|------|-----------------|
| 土壌 I | 1.28 | 190 |
| 土壌 II | 5.97 | 490 |
| 土壌 III | 2.56 | 160 |
| 土壌 IV | 5.00 | 120 |
- (財団法人 化学品検査協会、1991年、非GLP適用)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

- (11) 加水分解性 pH 4, 7, 9において安定 (50°C, OECD No.111 予備試験)
(RCC Ltd.、スイス、2000年、GLP適用)
- (12) 水中光分解性 滅菌蒸留水半減期：7.4 日
合成自然水半減期：6.7 日
(25°C、光強度 4.3 W/ m²、測定波長範囲：290～320 nm)
(Schering AG研究所、ドイツ、1992年、非GLP適用)
- (13) 安定性 (熱) 190°Cまで安定 (示差熱分析)
(Schering AG研究所、ドイツ、1990年、非GLP適用)

(14) スペクトル

UV :

6頁を参照。

測定条件

機 器：Beckman Model 35分光光度計

測定波長：200～340nm

濃 度：0.005 g/100 mLメタノール

キュベット及び光路長：水晶及び1cm

極大吸収波長 (nm)	206	229	283
吸光度 (A)	1.32	1.49	0.62
モル吸光係数 (L/mol/cm)	6769.23	7641.03	3179.49

(Schering AG研究所、ドイツ、1990年、非GLP適用)

赤外 (IR) :

6頁を参照。

測定条件

機器及び方法：Nicolet20SXB及びKBr法

ピーク及び帰属

C-H伸縮： 2990～3000cm⁻¹

S(=O₂)伸縮： 1380～1360, 1195～1160 cm⁻¹

指紋領域： 1650～600 cm⁻¹

(Schering AG研究所、ドイツ、1990年、非GLP適用)

MS :

7頁を参照。

測定条件

機 器：GC/MS-HP5995 (直接注入、EI)

ピーク及び帰属

m/z 256： 分子ピーク

m/z 163： C₂H₄O₂Sの損失

m/z 39： [C₃H₃]⁺

(Schering AG研究所、ドイツ、1990年、非GLP適用)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

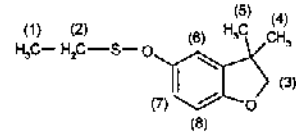
¹H-NMR :

8頁を参照。

測定条件

基準物質 : TMS

溶 媒 : DMSO



ピーク及び帰属

化学シフト (ppm)	相対強度 (多重度)	帰属
7.18	1 [s]	6
7.03	1 [q]	8
6.78	1 [d]	7
4.38	2 [s]	3
3.48	2 [d]	2
1.38	3 [t]	1
1.34	6 [s]	4及び5
0	—	TMS

(Schering AG研究所、ドイツ、1990年、非GLP適用)

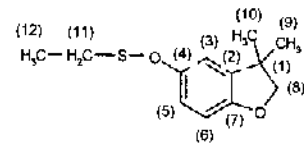
¹³C-NMR :

9頁を参照。

測定条件

基準物質 : TMS

溶 媒 : DMSO



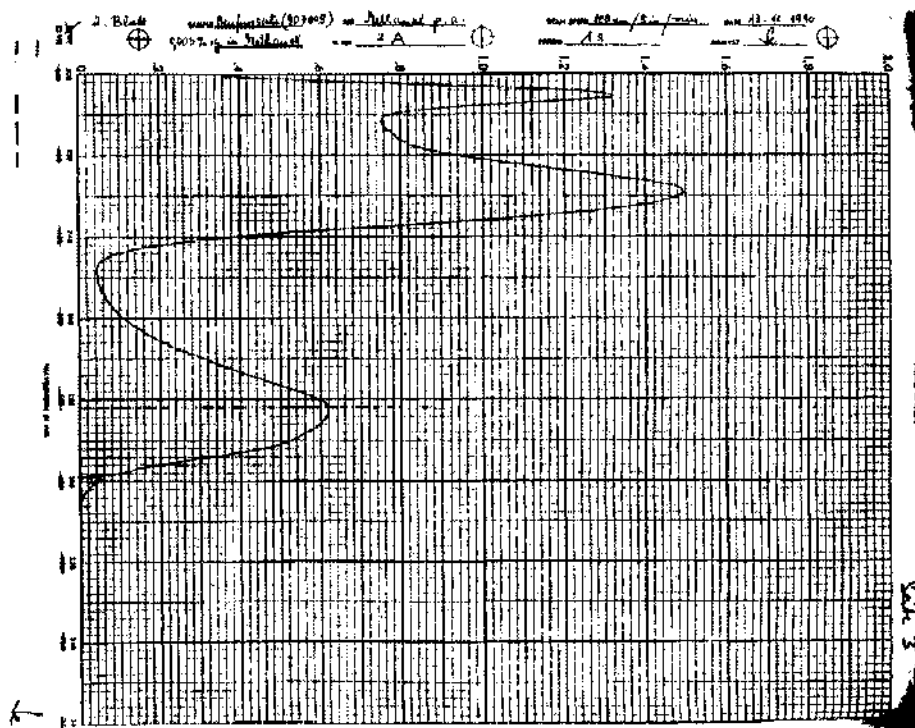
ピーク及び帰属

化学シフト(ppm)	帰属
157.6	7
145.0	8
138.8	5
121.9	2
117.3	4
110.0	3
84.6	1
44.2	11
26.9	9及び10
8.0	12
0	TMS

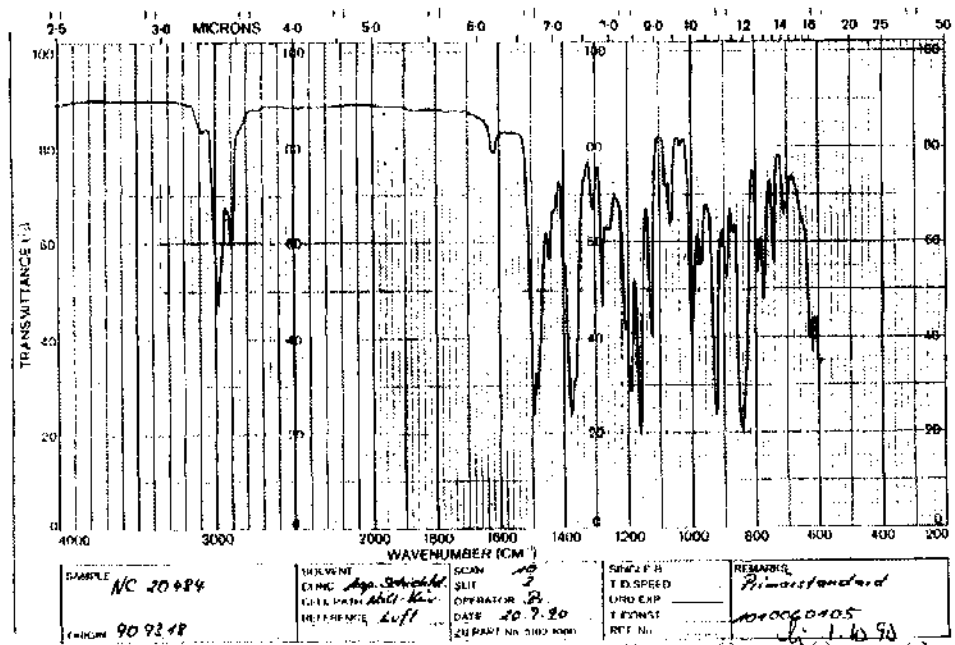
(Schering AG研究所、ドイツ、1990年、非GLP適用)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

UVスペクトル

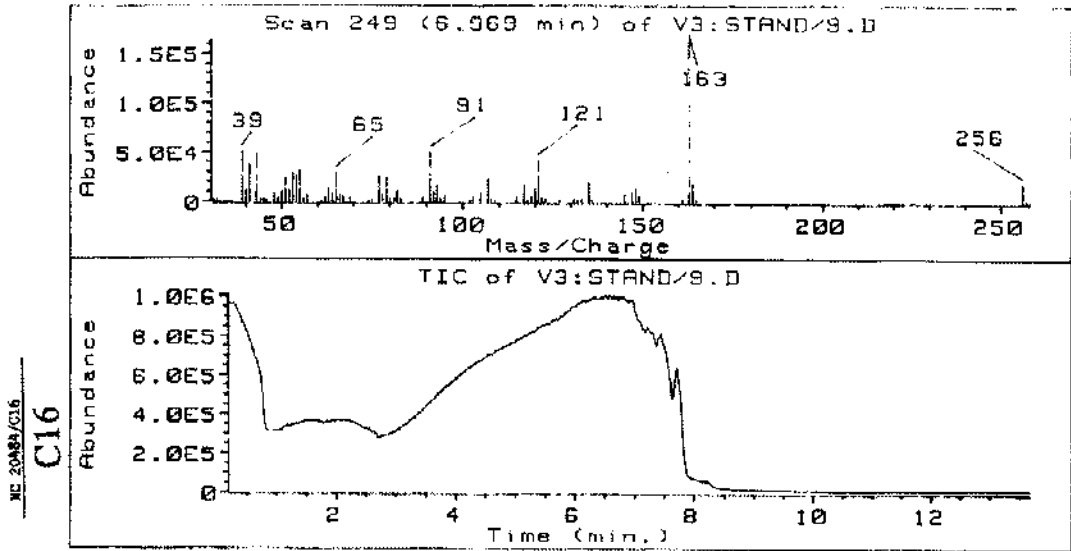


IRスペクトル



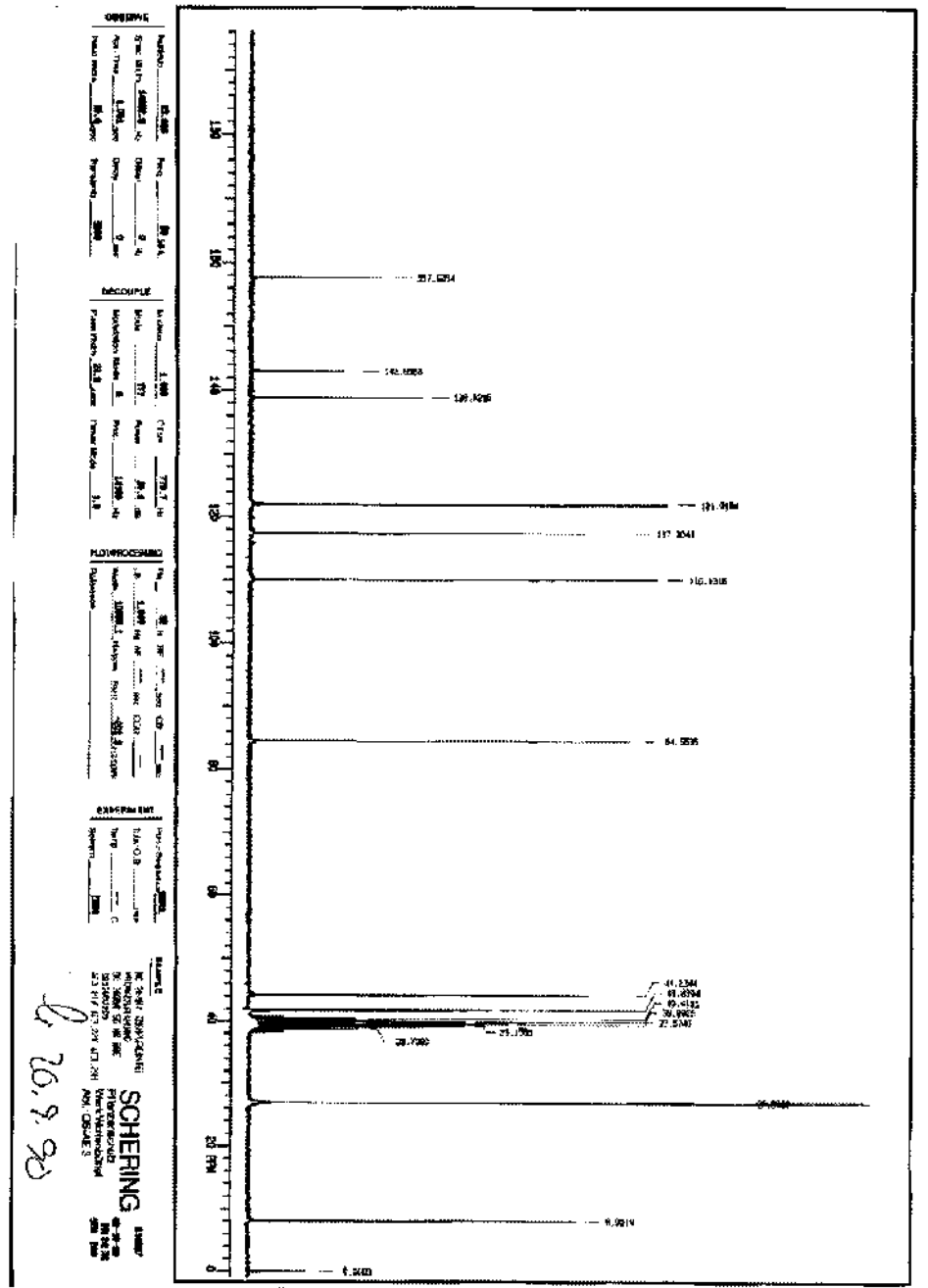
本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

MSスペクトル



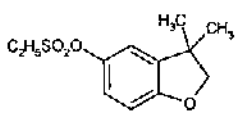
本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

¹³C-NMRスペクトル



本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分	ベンフレセート	2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチルベンゾフラン-5-イル=エタンスルホナート		C ₁₂ H ₁₆ O ₄ S	256.3	95%以上	97.0 ~ 99.7
原体混在物							

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

4. 製剤の組成

ベンフレセート粒剤

(剤型：粒剤、名称：ザーベックス粒剤)

ベンフレセート：	1.8 %
鉍物質微粉等：	98.2 %

シメトリン・ベンフレセート・MCPB 粒剤

(剤型：粒剤、名称：ザーベックス SM 1 キロ粒剤)

シメトリン：	4.5 %
ベンフレセート：	6.0 %
MCPB：	2.4 %
鉍物質微粉等：	87.1 %

シハロホップブチル・シメトリン・ベンフレセート・MCPB 粒剤

(剤型：粒剤、名称：ザーベックス DX 1 キロ粒剤)

シハロホップブチル：	1.5 %
シメトリン：	4.5 %
ベンフレセート：	6.0 %
MCPB：	2.4 %
鉍物質微粉等：	85.6 %

ジメタメトリン・ピラゾレート・プレチラクロール・ベンフレセート水和剤

(剤型：フロアブル、名称：ウリホスフロアブル)

ジメタメトリン：	0.6 %
ピラゾレート：	18.0 %
プレチラクロール：	3.0 %
ベンフレセート：	3.0 %
水、界面活性剤等：	75.4 %

ベンフレセート水和剤

(剤型：顆粒水和剤、名称：フルスロット顆粒水和剤)

ベンフレセート：	30.0 %
鉍物質微粉、界面活性剤等：	70.0 %

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

III. 生物活性

1. 活性の範囲

ベンフレセートは洪水処理によって水田雑草のイネ科のノビエ、エゾノサヤヌカグサ及びカヤツリグサ科のコゴメガヤツリ、マツバイ、ホタルイ、ミズガヤツリ、クログワイ、シズイに優れた殺草活性を示す。

また、畑条件ではイネ科、カヤツリグサ科及び広葉雑草に対し土壌処理で殺草活性を示す。なかでもクログワイに対しては、約50g有効成分/10aの使用量で殺草効果を示す。

2. 作用機構

本剤の作用機構の詳細は、現在までのところ完全には解明されていないが、最近の関連する研究によれば、本剤は炭素数が18以上の長鎖の脂肪酸の合成を阻害するものと考えられている。

除草活性は洪水条件下では主として雑草の茎葉基部からの吸収によって、また雑草が発生初期の場合には茎葉部からの吸収によって発現する。

またベンフレセートによる水稻薬害は生育抑制として発現するが、これは移植水稻の茎葉基部が土壌から露出している場合に見られる。根が十分に活着している場合には、薬害の恐れは少ない。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

IV. 適用及び使用上の注意事項

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

・ザーベックス粒剤

(ベンフレセート粒剤、ベンフレセート含有量 1.8%)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ベンフレセートを含む農薬の総使用回数
移植水稻	クログワイ	発生始期 (移植後 50 日まで)	砂壌土～埴土 (減水深 1cm/日以下)	3kg/10a	2回以内	湛水散布	東北、関東以西の 普通期栽培地帯 九州の 早期栽培地帯	2回以内

・ザーベックスSM1キロ粒剤

(シメトリン・ベンフレセート・MCPB粒剤、ベンフレセート含有量 6.0%)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ(北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北、関東・東山・東海の普通期栽培地帯) ヒルムシロ (北海道、東北、関東・東山・東海、近畿・中国・四国の普通期栽培地帯)	移植後 20～25 日 (ビエ 2.5 葉期まで) (移植前後の初期除草剤による土壌処理との体系で使用)	砂壌土～埴土 (減水深 2cm/日以下、 但し砂壌土は減水深 1.5cm/日以下)	1kg/10a	1回	湛水散布	北海道
	オモダカ (北海道、東北、関東・東山・東海及び近畿・中国・四国の普通期栽培地帯)	移植後 20～25 日 (ビエ 3 葉期まで) (移植前後の初期除草剤による土壌処理との体系で使用)	砂壌土～埴土 (減水深 1.5cm/日以下)				東北
	クログワイ (北海道、東北、関東・東山・東海、近畿・中国・四国の普通期栽培地帯)	移植後 20～25 日 (ビエ 2.5 葉期まで) (移植前後の初期除草剤による土壌処理との体系で使用)	埴土～埴土 (減水深 2cm/日以下)				北陸
	シズイ(東北)	移植後 20～25 日 (ビエ 2 葉期まで) (移植前後の初期除草剤による土壌処理との体系で使用)	砂壌土～埴土 (減水深 2cm/日以下)				関東・東山・東海の普通期栽培地帯
	エゾノサヤヌカグサ (北海道)	移植後 20～25 日 (ビエ 2 葉期まで) (移植前後の初期除草剤による土壌処理との体系で使用)	埴土～埴土 (減水深 1cm/日以下)				関東・東山・東海の早期栽培地帯
	アオミドロ・藻類による表層はく離 (北海道、関東・東山・東海、近畿・中国・四国)	移植後 20～25 日 (ビエ 3 葉期まで) (移植前後の初期除草剤による土壌処理との体系で使用)	砂壌土～埴土 (減水深 1cm/日以下)				近畿・中国・四国の普通期栽培地帯
			埴土～埴土 (減水深 1cm/日以下)				近畿・中国・四国の早期栽培地帯

シメトリンを含む農薬の総使用回数	ベンフレセートを含む農薬の総使用回数	MCPB を含む農薬の総使用回数
2回以内	2回以内	2回以内

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

・ザーベックスDX1キロ粒剤

(シハロホップブチル・シメトリン・ベンフレセート・MCPB粒剤、ベンフレセート含有量 6.0%)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ (北海道、東北、九州の早期) ミズガヤツリ (北海道を除く) ウリカワ (東北を除く) クログワイ (東北、関東・東山・東海、近畿・中国・四国) オモダカ (九州の早期を除く) ヒルムシロ (東北、北陸を除く) エゾノヤブタバコ (北海道) シズイ(東北) アオミドロ・藻類による表層はく離 (東北、北陸を除く)	移植後 20~30 日 (ノビエ 3.5 葉期まで) [移植前後の初期除草剤による土壌処理との体系で使用]	砂壤土 ~ 埴土	1 kg /10a	1 回	湛水散布	全域(九州を除く)の普通期及び関東以西の早期栽培地帯
直播水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ ウリカワ ヒルムシロ アオミドロ・藻類による表層はく離	稲 5 葉期~ノビエ 3.5 葉期まで(但し、収穫 60 日前まで) [播種後の初期除草剤による土壌処理との体系で使用]					全域(九州を除く)

シハロホップブチルを含む 農薬の総使用回数	シメトリンを含む 農薬の総使用回数	ベンフレセートを含む 農薬の総使用回数	MCPB を含む 農薬の総使用回数
3 回以内	2 回以内	2 回以内	2 回以内

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

・ウリホスフロアブル

(ジメタメトリン・ピラゾレート・プレチラクロール・ベンフレセート水和剤、
ベンフレセート含有量 3.0%)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカソ エゾノサヤヌカグサ アオミドロ・藻類による表層はく離	移植直後～ 移植後15日 (1/2葉期まで)	壤土～植土	1L/10a	1回	原液湛水 散布又は 水口施用	北海道
		移植後15～25日 (1/2葉期まで) 〔移植前後の初期除草剤による土壌処理との体系で使用〕					

ジメタメトリンを含む 農薬の総使用回数	ピラゾレートを含む 農薬の総使用回数	プレチラクロールを含む 農薬の総使用回数	ベンフレセートを含む 農薬の総使用回数
2回以内	2回以内	2回以内	2回以内

・フルスロット顆粒水和剤

(ベンフレセート水和剤、ベンフレセート含有量 30.0%)

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	ベンフレセートを含む農薬の総使用回数
			薬量	希釈水量			
芝(ベントグラス)	一年生 イネ科雑草	秋期芝生育期 (雑草発生初期～3葉期)	100～200 g/10a	100～200 l/10a	2回以内	散布	2回以内
	スズメノカタビラ	春期芝生育期 (雑草発生初期～3葉期)	200～300 g/10a				

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2. 使用上の注意事項

- ・ 使用量に合わせ秤量し、使い切ること。
- ・ 散布に当たっては、水の出入りを止めて湛水のまま田面に均一に散布し、少なくとも3～5日間は通常の湛水状態(水深3～5cm)を保ち、散布後7日間は落水、かけ流しはしないこと。また、止水期間中の入水は静かに行うこと。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

ザーベックス粒剤

通常的使用方法ではその該当がない。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

1. 作物残留性試験

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトンでソックスレー抽出し、その後n-ヘキサン転溶を行う。

次いで、n-ヘキサン/アセトニトリルで分配後、フロリジルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフィー (FPD) により定量する。

(2) 分析対象の化合物

ベンフレセート (代謝・分解物記号A)

化学名：2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチルベンゾフラン-5-イル=エタンスルホナート

分子式：C₁₂H₁₆O₄S

分子量：256.3

(3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数又は使用量 使用方法	試料調製場所	使 用 回 数	経 過 日 数	分析結果 (ppm)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					ベンフレセート		ベンフレセート		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
						(財)日本食品 分析センター	(株)化学分析 コンサルタント		
水 稻 (玄米) 平成3年度	2%粒剤 3kg/10a 湛水散布 散布回数：1回又は2回	日植調研究所	0	—	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	
			1	86	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	
			2	65	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	
		大阪農技 センター	0	—	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	
			1	109	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	
			2	89	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	
水 稻 (稲わら) 平成3年度	2%粒剤 3kg/10a 湛水散布 散布回数：1回又は2回	日植調研究所	0	—	< 0.04	< 0.04	< 0.05	< 0.05	
			1	86	< 0.04	< 0.04	< 0.05	< 0.05	
			2	65	< 0.04	< 0.04	< 0.05	< 0.05	
		大阪農技 センター	0	—	< 0.04	< 0.04	< 0.05	< 0.05	
			1	109	< 0.04	< 0.04	< 0.05	< 0.05	
			2	89	0.06	0.06	0.07	0.07	

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

<参考>

(1) 分析法の原理と操作概要

粉碎試料（玄米）をアセトン及び水・アセトニトリル混液で2回ソックスレー抽出後、塩酸酸性下で加熱還流を行いジクロロメタン抽出する。次いで、フロリジルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフィー（FPD）により定量する。

(2) 分析対象の化合物

代謝物 (代謝・分解物記号、) に変換されるものを含む)

化学名：

分子式：

分子量：

(3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数又は使用量 使用方法	試料調製場所	使 用 回 数	経 過 日 数	分析結果 (ppm)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					NC 20696 [C]		NC 20696 [C]		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
						(財)日本食品 分析センター	(株)化学分析 コンサルタント		
水 稻 (玄米) 平成3年度	2%粒剤 3kg/10a 湛水散布 散布回数：1回又は2回	日植調研究所	0	—					
			1	86					
			2	65					
		大阪農技 センター	0	—					
			1	109					
			2	89					
水 稻 (稲わら) 平成3年度	2%粒剤 3kg/10a 湛水散布 散布回数：1回又は2回	日植調研究所	0	—					
			1	86					
			2	65					
		大阪農技 センター	0	—					
			1	109					
			2	89					

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2. 土壌残留性

(1) 分析法の原理と操作概要

土壌試料にアセトンを用いて、1時間加熱還流する。抽出・濃縮後、5%食塩を加えてn-ヘキサンに転溶する。フロリジルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフィー (FID) により定量する。

(2) 分析対象の化合物

ベンフレセート (代謝・分解物記号A)

化学名：2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチルベンゾフラン-5-イル=エタンスルホナート

分子式：C₁₂H₁₆O₄S

分子量：256.3

(3) 残留試験結果

圃場試験 (水田土壌)

推定半減期

火山灰・軽埴土：14日

洪積・埴壤土：5日

分析機関：財団法人 日本食品分析センター

試料調製及び 採取場所	被験物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)	
				ベンフレセート [A]	
	濃度・量	回数		最高値	平均値
日植研究所 火山灰・軽埴土 水田 (平成4年)	2%粒剤、3kg/10a 2回洪水散布	0	—	<0.04	<0.04
		2	0	1.80	1.76
		2	7	1.13	1.12
		2	14	0.91	0.88
		2	28	0.79	0.78
		2	57	0.49	0.49
2	119	0.17	0.16		
人阪農試 洪積・埴壤土 水田 (平成4年)	2%粒剤、3kg/10a 2回洪水散布	0	—	<0.04	<0.04
		2	0	0.73	0.72
		2	7	0.26	0.26
		2	14	0.14	0.14
		2	29	0.19	0.18
		2	56	0.19	0.19
2	113	0.06	0.06		

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

圃場試験（畑地土壌）

推定半減期

火山灰・軽埴土：約21日

洪積・壤質砂土：約11日

分析機関：財団法人 日本食品分析センター

試料調製及び 採取場所	被験物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)	
				ベンフレセート [A]	
	濃度・量	回数		最高値	平均値
日植研究所 火山灰・軽埴土 畑地 (平成16年)	30%顆粒水和剤	0	—	<0.01	<0.01
		2	0	1.74	1.69
	製品300g/水200L/10a	2	1	1.68	1.60
		2	7	0.71	0.69
	2回散布	2	14	1.31	1.24
		2	28	0.56	0.56
	2	60	0.29	0.28	
	2	90	0.13	0.12	
2	120	0.04	0.04		
西日本グリーン研 洪積・壤質砂土 畑地 (平成16年)	30%顆粒水和剤	0	—	<0.01	<0.01
		2	0	0.41	0.40
	製品300g/水200L/10a	2	1	0.40	0.38
		2	7	0.33	0.32
	2回散布	2	14	0.14	0.13
		2	28	0.02	0.02
	2	60	0.03	0.02	
	2	90	<0.01	<0.01	
2	120	<0.01	<0.01		

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

<参考>

容器内試験（水田土壌）

推定半減期

火山灰・軽埴土：326日

洪積・埴壤土：85日

分析機関：財団法人 日本食品分析センター

試料調製及び 採取場所	被験物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)		
	濃度・量	回数		ベンプレセート [A]		
				最高値	平均値	
日植調研究所 火山灰・軽埴土 水田 (平成4年)	純品 0.6 mg/kg 30℃	1	0	<0.04	<0.04	
			1	0	0.55	0.54
			1	3	0.57	0.56
			1	7	0.56	0.55
			1	14	0.58	0.56
			1	31	0.53	0.52
			1	63	0.54	0.53
			1	101	0.53	0.51
			1	151	0.52	0.50
			1	242	0.39	0.37
			1	363	0.25	0.24
			1	473	0.25	0.24
1	508	0.24	0.23			
大阪農試 洪積・埴壤土 水田 (平成4年)	純品 0.6 mg/kg 30℃	1	0	<0.04	<0.04	
			1	0	0.57	0.55
			1	3	0.53	0.53
			1	7	0.56	0.54
			1	14	0.54	0.54
			1	31	0.38	0.38
			1	63	0.37	0.36
1	101	0.21	0.21			
1	151	0.11	0.10			

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

<参考>

容器内試験（畑地土壌）

推定半減期

火山灰・軽埴土：約24日

洪積花崗岩系・壤質砂土：約90日

分析機関：財団法人 日本食品分析センター

試料調製及び 採取場所	被験物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)		
	濃度・量	回数		ベンプレセート [A]		
			最高値	平均値		
日植調研究所 火山灰・軽埴土 畑地 (平成16年)	純品 1 mg/kg 25℃	1	0	—	<0.01	<0.01
			1	0	0.93	0.92
			1	7	0.85	0.84
			1	14	0.67	0.66
			1	28	0.42	0.40
			1	62	0.17	0.16
			1	90	0.13	0.12
1	181	0.08	0.08			
西日本グリーン研 洪積花崗岩系・ 壤質砂土 水田 (平成4年)	純品 1 mg/kg 25℃	1	0	—	<0.01	<0.01
			1	0	0.89	0.88
			1	7	0.90	0.87
			1	14	0.80	0.78
			1	28	0.84	0.80
			1	62	0.65	0.62
			1	90	0.44	0.44
1	181	0.19	0.18			
1	272	0.01	0.01			

3. 後作物残留性試験

土壌残留性試験（圃場試験）における半減期が100日未満であるため、本試験の実施を省略する。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

4. 環境中予測濃度算定関係

水質汚濁性

(1) 分析法の原理と操作概要

試料を多孔性ケイソウ土カラムで抽出後、ヘキサンで溶出し、減圧濃縮後アセトンに溶解し、ガスクロマトグラフ（FPD）を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物

ベンフレセート（代謝・分解物記号A）

化学名：2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチルベンゾフラン-5-イル=エタンスルホナート

分子式：C₁₂H₁₆O₄S

分子量：256.3

(3) 試験結果

田面水

分析機関：財団法人 残留農薬研究所

試料調製 及び 採取場所	被験物質の処理方法 濃度・量	使用 回数	経過 日数	測定値 (ng/L)	
				ベンフレセート [A]	
				最高値	平均値
(財)残留農薬研究所 灰色低地土・軽塩土 平成4年	2%粒剤、3kg/10a散布	0	—	<0.001	<0.001
		1	0	0.788	0.778
		1	1	0.606	0.603
		1	3	0.251	0.248
		1	7	0.074	0.074
1	14	0.032	0.032		
(財)残留農薬研究所 多湿黒ボク土・埴壤土 平成4年	2%粒剤、3kg/10a散布	0	—	<0.001	<0.001
		1	0	0.840	0.830
		1	1	0.588	0.568
		1	3	0.219	0.212
		1	7	0.046	0.044
1	14	0.022	0.021		

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

試験の種類・ 被験物質	供試 生物	1群当たり の供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC ₅₀ 値又は EC ₅₀ 値 (mg/L)					試験機関 (報告年)
					3 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	
魚類急性毒性 試験 (原体：)	コイ	(7尾/群)	半止水 式	21	42	42	24	24	22	SafePharm Laboratories (2003)
ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 (原体：)	オオミ ジンコ	(10頭/群)	止水式	21±1	—	35.3 6	35.3 6	—	—	Battelle Europe (1991)

試験の 種類・ 被験物質	供試生物	試験方法	結果 (mg/L)	試験機関 (報告年)
藻類生長 阻害試験 (¹⁴ C 標識純品：)	緑藻 (<i>Selenastrum Capricornum</i>)	(OECD 201, US EPA 600/9-78-018) 検体を 0~50mg/L 含む培養液に 緑藻を接種し、120 時間培養後ま での細胞密度を測定した。	Eb C50 : 2.3 mg/L (72 時間) Er C50 : 7.3 mg/L (72 時間) NOEC : >0.6 mg/L 16.7 mg/L で生長阻害作用が 見られた。	Schering Agrochemicals (1993)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

原体の魚類急性毒性試験

(資料 No. 水産原体-1)

試験機関：SafePharm Laboratories

報告書作成年：2003年[GLP 対応]

検 体： 原体()

供試生物： コイ (*Cyprinus carpio*) 1群7匹

体長； 4.0cm(標準偏差;0.4)、体重；1.85g(標準偏差;0.5)

方 法： 半止水式(24時間毎換水)、試験水量 20L、16時間明。弱い通気をおこなった。pH 7.8～8.0、溶存酸素 8.3～8.4mg/L、硬度 100mg/L(CaCO₃として)。
被験物質の所定量を試験水に添加した。

試験水温： 20.4～21.1℃

結 果：

試験濃度(mg/L) ¹	10, 18, 32, 56および100	
LC50 (mg/L) (95%信頼限界)	24h	42(32～56)
	48h	24(18～32)
	72h	24(18～32)
	96h	22(19～26)
NOEC(mg/L) 96h	10	
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg/L)	10	

¹設定濃度に基づく。

症状としては、18mg/L 以上において水槽の底部での遊泳、平衡失調、非常に速い、あるいは突飛な遊泳が認められた。0.25 および 1.25 時間後に 100 および 56mg/L における全ての魚が瀕死となった。31 時間後に 32mg/L における 7 匹中 6 匹が瀕死となり、残りの魚では非常に速い、あるいは突飛な遊泳が見られた。これらの魚は死亡させ以降の調査時点においては死亡と分類した。

試験液中の被験物質濃度の測定は暴露開始時(0 時)、暴露開始後 24 および 96 時間の換水前後及び終了時(96 時間)におこなった。試験液実濃度は設定濃度の 80-98%の範囲にあることが示されたため、結果は設定濃度で示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

原体のミジンコ類遊泳阻害試験

(資料No. 水産原体-2)
試験機関：Battelle Europe(ドイツ)
報告書作成年：1991年[GLP対応]

検体：原体()

供試生物：オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各 20 頭 (生後 6-20 時間齢の個体)、2 反復。

方法：止水式。試験水液量は 250mL。16 時間明条件。

検体を調製水に溶解した原液を混合槽に添加し試験液を調製した。検体は放射性標識化合物を用いた。

試験水温：21±1℃

結果：

試験濃度 (mg/L) ¹	0.8, 1.6, 3.2, 6.2, 12.6, 25.0, 50.0, 100	
EC50 (mg/L)	24h	35.36
	48h	35.36
NOEC (mg/L) 48h	12.6	

¹設定濃度に基づく。

試験液実濃度は設定濃度の±20%の範囲にあることが示されたため、結果は設定濃度で示した。
試験液中の被験物質は試験期間中安定であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイオクロップサイエンス株式会社にある。

原体の藻類生長阻害試験

(資料No. 水産原体-3)

試験機関：Chesterford Park 研究所(英国)

報告書作成年：1993年[GLP対応]

検体：原体()

供試生物：藻類 (*Selenastrum capricornutum*) CCAP 278/4

初期濃度 10000 cells/mL

方法：振とう培養、120時間、試験水量 100mL、照明、8000lx (連続照明)

一濃度区につき3連。

試験水温：24±1℃

結果：

試験濃度(mg/L) ¹	0.6, 1.9, 5.6, 16.7, 50.0
EbC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界) ²	(0~72hr) 2.3(2.0-2.7)
ErC ₅₀ (mg/L) (95%信頼限界) ²	(0~72hr) 7.3(6.3-8.5)
NOEC(mg/L)	—

¹設定濃度に基づく。

²原報告書には72時間の値が記載されていなかったため、申請者が計算。

試験液中の被験物質濃度の測定は試験開始時及び終了時におこなった。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2- (1) ミツバチ影響試験

試験の種類 ・被験物質	供試生物	1群当り の供試数	処理方法	投与量	結果	試験機関 (報告年)
ミツバチ 影響試験 (原体： %)	ミツバチ (<i>Apis mellifera</i> L.) (7日齢)	60 (20× 3反復)	局所施用 薬液2.0μLを供試 虫の腹部背面に 処理し、96時間 にわたって観察 した。	100μg/bcc 20μg/bcc 溶媒対照 (アセトン 2.0μL)	LD ₅₀ (96 hr)： >100μg/bcc 被験物質投与区及 び溶媒対照区とも 死亡例は認められ ず、また影響も認 められなかった。	玉川大学 ミツバチ 科学研究所 (1993年)
			経口投与 被験物質のア セトン希釈液を 巣濁させた50% しよ糖液を供試 虫に完全摂取さ せた。摂取後、96 時間にわたって 観察した。	25 ppm 5 ppm 溶媒対照(ア セトン5%を 添加)		

2- (2) 蚕影響試験

試験の種類 ・被験物質	供試生物	1群当り の供試数	処理方法	投与量	結果	試験機関 (報告年)
蚕影響試験 原体： %	蚕 (<i>Bombyx mori</i> L.) (春嶺×鐘月) (3齢2日目)	30 (10 ×3反復)	局所背用 被験物質をアセ トンで希釈し、腹 部背面に局所施 用した。施用後、 5日間にわたって 観察した。	500 μg/蚕 50 μg/蚕 5 μg/蚕 0.5 μg/蚕 0 μg/蚕	LD ₅₀ (5日間)： >500μg/蚕 500μg/蚕群で10%の 個体が死亡し、生存 個体には成育遅延が 認められたが、その 影響は軽微であっ た。 50 g/蚕 以下の群で は死亡例及び影響と も認められなかつ た。	日産化学 工業(株) 生物科学 研究所 (1993年)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験の種類 ・被験物質	供試生物	1群当り の供試数	処理方法	投与量	結果	試験機関 (報告年)
蚕影響試験 原体： %	蚕 (<i>Bombyx mori</i> L.) (春嶺×鐘月) (3齢2日目)	30 (10× 3反復)	飼料混和 被験物質を乳剤 とし、蚕飼料に所 定濃度となるよ う混和した。5日 間にわたって蚕 に摂取させた。	5000 ppm 500 ppm 50 ppm 0 ppm	LC50(5日間)： 500～5000 ppm 5000ppm群の死虫率は 100%であり、乳化剤 が影響している可能 性も考えられた。 500ppm群では、成育 遅延が認められたが、 その影響は軽微であ った。同群で死亡例は 認められなかった。 50ppm群では、死亡例 及び影響とも認めら れなかった。	日産化学 工業(株) 生物科学 研究所 (1993年)

2- (3) 天敵昆虫等蚕影響試験

試験の種類 ・被験物質	供試生物	1群当り の供試数	処理方法	投与量	結果	試験機関 (報告年)
天敵昆虫等 影響試験 (原体： %)	ハリゲ コモリグモ (<i>Pardosa</i> <i>laura</i>)	検体 処理区 ：20 (反復無し) 無処理区 ：10 (反復無し)	CO ₂ 麻酔後、 薬液に5秒間 浸漬した。 麻酔からの快復 後、10日間にわ たって死亡例及 び餌(ツマゲロコハ 4)の捕食を観察 した。	検体処理区 ：30,000 mg/L 無処理区 (溶媒：水)： アセトン 50 mg/L、 Tween20 100mg/Lを含 む	死亡率 検体処理区では、5 日後までに65%の累 積死亡率が認められ たが、その後は観察 期間終了時まで死亡 例は認められなかつ た。 捕食率 処理直後の捕食率は 顕著に低かったが、3 日後及び6日後の捕 食率は75%及び86% であり、溶媒対照区 の100%と比してや や低かった。	㈱エスコ (2004年)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験の種類 ・被験物質	供試生物	1群当り の供試数	処理方法	投与量	結果	試験機関 (報告年)
天敵昆虫等 影響試験 (原体： %)	タイリク ヒメハナ カメムシ (<i>Ornis strigicollis</i>)	検体 処理区 : 30 (5×6反復) 無処理区 : 30 (5×6反復)	被験物質を内面 に付着させたス クリューパイア ルに放ち、処理開 始 3 時間、24 時 間及び 48 時間後 の死亡個体を観 察。	検体処理区 : 54g/10a 相当 量 無処理区： 検体溶解に助 剤として使用 したアセトン を処理した。	検体処理区では、処 理開始 24 時間後及び 48 時間後に各 1 例 (計 2 例) の死亡が 認められた。 検体処理区の補正死 亡率は 3.5% と低か った。	バイエル クロップ サイエンス 株式会社 (2006 年)
	ヤマト クサカゲロウ (<i>Chrysoperla carnea</i>)	検体 処理区 : 30 (15×2反復) 無処理区 : 30 (15×2反復)	被験物質をガラ ス板に散布し、そ の後アクリル版 で覆いをし、供試 生物を放した。 処理開始 4 時間 後、1、2、5、7、 14 及び 27 日後に 死亡例を調査し、 処理開始 23、25 及び 27 日後に羽 化個体数を観察 した。	検体処理区 : 54g/10a 相当 量 無処理区： 検体溶解に助 剤として使用 したアセトン を処理した。	<u>死亡率</u> 検体処理区におい て、処理開始 7 日後 の死亡率は 0%、27 日後の補正死亡率は 7.9%であった。 <u>羽化率</u> 処理開始 27 日後の羽 化率は 76.7% であ り、無処理区の羽化 率は 83.3% であっ た。	

2- (4) 鳥類影響試験

試験の種類 ・被験物質	供試生物	1群当り の供試数	処理 方法	投与量	LD ₅₀ 値又はLC ₅₀ 及び無影響量	観察され た影響等	試験機関 (報告年)
急性経口毒性 試験 原体	コウゾウ	雌雄 各 5 羽	強制経口 投与	10000, 15000, 20000, 25000, 30000 (mg/kg)	LD ₅₀ 32272mg/kg NOEL -	体重減少、 摂餌量減少	Huntingdon Research Centre (英国) (1981年)
急性経口毒性 試験 原体	マガモ	雌雄 各 5 羽	強制経口 投与	10000 mg/kg	LD ₅₀ >10000 NOEL >10000 (mg/kg)	なし	Huntingdon Research Centre (英国) (1980年)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2- (5) その他有用動植物影響試験

試験の種類 ・被験物質	供試生物	1群当り の供試数	処理方法	投与量	結果	試験機関 (報告年)
ミミズ影響 試験 (原体： %)	ミミズ (Eisenia foetida)	40 (10 ×4反復)	被験物質を所定濃度 となるよう混和した 人工土壌表面にミミ ズを放し、20°Cで 14 日間飼育した。 処理後 7 日及び 14 日 に死亡例を測定。	62.5 ppm 125 ppm 250 ppm 500 ppm 1000 ppm	LC ₅₀ 値 : 734.1 mg/kg	Schering Agrochemicals Ltd. Chesterford Park 研究所 (英国) (1992 年)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

VII. 使用時安全上の注意事項、解毒法

1. 使用時安全上の注意事項

誤食などのないように注意すること。

2. 解毒法及び治療法

特になし。

3. 製造時、使用時等における事故例

特になし。

VIII 毒性

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
<u>1</u> GLP	<u>急性毒性</u> (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	♂♀: 1000, 2000, 4000	LD ₅₀ ♂: >4000 ♀: 4287	Chesterford Park 研究所 ¹ (1991年)	毒 - 5	
<u>2</u> GLP	<u>急性毒性</u> (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀: 0, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000	LD ₅₀ ♂: 6477 ♀: 5223	Chesterford Park 研究所 (1992年)	毒 - 6	
<u>3</u> GLP	<u>急性毒性</u> (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀: 5000	LD ₅₀ ♂♀: >5000	Chesterford Park 研究所 (1991年)	毒 - 7	
<u>4</u> GLP	<u>急性毒性</u> (14日間観察)	ラット	♂♀各5	吸入	エアロゾル ♂♀: 5.343 (mg/L)	LC ₅₀ ♂♀: 5.343 (mg/L)	Hazleton UK ² (1990年)	毒 - 8	
<u>5</u> GLP	<u>皮膚刺激性</u> (3日間観察)	ウサギ	♂3	背部に貼付	0.5mL	刺激性なし	Chesterford Park 研究所 (1990年)	毒 - 10	
<u>6</u> GLP	<u>眼刺激性</u> (3日間観察)	ウサギ	♂3	片側眼に強制投与	0.1mL	刺激性なし		毒 - 11	
<u>7</u> GLP	<u>皮膚感作性</u> (72時間観察)	モルモット	感作群 ♀10	0.5mL (Bueher 法)		皮膚感作性なし		毒 - 12	
8 除外	急性神経毒性	本剤の急性毒性試験等の結果から、急性神経毒性を有するおそれがないと考えられることから提出除外。							毒 - 14
9 除外	急性遅発性神経毒性	本剤の急性毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと考えられること、及び遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等から見て、遅発性神経毒性を有するおそれがないと考えられることから提出除外。							毒 - 16
<u>10</u> GLP	<u>90日間反復経口毒性</u>	ラット	♂♀各10	飼料混入	0, 200, 500, 1250, 3125ppm ♂♀: 0, 12.9, 31.7, 80.3, 202 ♀: 0, 15.4, 38.7, 96.1, 233	♂♀: 1250ppm ♂: 80.3 ♀: 96.1 mg/kg/日	Chesterford Park 研究所 (1990年)	毒 - 17	
<u>11</u> GLP	<u>90日間反復経口毒性</u>	イヌ	♂♀各4	経口	♂♀: 0, 10, 100, 1000	♂♀: 100	Chesterford Park 研究所 (1988年)	毒 - 21	
<u>12</u> GLP	<u>90日間反復経口毒性</u>	マウス	♂♀各20	飼料混入	0, 1000, 3000, 9000, 18000ppm ♂: 0, 182, 645, 2217, 4103 ♀: 0, 290, 1046, 3227, 6804	♂♀: 1000ppm ♂: 182 ♀: 290 mg/kg/日	Chesterford Park 研究所 (1991年)	毒 - 25	
13 除外	21日間反復経皮毒性	本剤の急性経皮毒性試験の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと考えられることから提出除外。							毒 - 31
14 除外	90日間反復吸入毒性	本剤の急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと考えられることから提出除外。							毒 - 32
15 除外	反復経口神経毒性	本剤の90日間反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有するおそれがないと考えられることから提出除外。							毒 - 33
16 除外	28日間反復遅発神経	本剤の急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと考えられることから提出除外。							毒 - 35

下線 _____ を付した試験は残留農薬安全性評価委員会及び食品衛生調査会で評価済である。

下線 _____ を付した試験は残留農薬安全性評価委員会で評価済である。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
<u>17</u> <u>GLP</u>	<u>1年間反復経口毒性及び発がん性併合試験 (114週間)</u>	ラット	♂♀各70	飼料混入	0, 60, 600, 6000 ppm ♂ : 0, 2.63, 26.7, 270 ♀ : 0, 3.50, 34.4, 365	♂♀ : 60ppm ♂ : 2.63 ♀ : 3.50 mg/kg/日 発癌性認められず	Chesterford Park 研究所 (1990年)	毒 36
<u>18</u> <u>GLP</u>	<u>慢性毒性 (12カ月)</u>	イヌ	♂♀各4	経口	0, 4, 40, 400	♂♀ : 40	Chesterford Park 研究所 (1992年)	毒 - 54
<u>19</u> <u>GLP</u>	<u>発がん性 (80週間)</u>	マウス	♂♀各50	飼料混入	0, 300, 3000, 10000 ppm ♂ : 0, 45, 466, 1784 ♀ : 0, 64, 644, 2194	♂ : 3000ppm 466 mg/kg/日 ♀ : 300ppm 61 mg/kg/日 発癌性認められず	Chesterford Park 研究所 (1992年)	毒 - 58
<u>20</u> <u>GLP</u>	<u>繁殖試験 (2世代、1産児で継代)</u>	ラット	♂♀各30	飼料混入	0, 60, 600, 6000ppm F0世代 ♂ : 0, 4.2, 43, 422 ♀ : 0, 5.1, 51, 501 F1世代 ♂ : 0, 4.8, 49, 492 ♀ : 0, 5.5, 55, 558	一般毒性(親動物、児動物); 60ppm ♂ : 4.2 mg/kg/日 ♀ : 5.1 mg/kg/日 繁殖性; 600ppm ♂ : 46mg/kg/日 ♀ : 53mg/kg/日	Chesterford Park 研究所 (1992年)	毒 - 69
<u>21</u> <u>GLP</u>	<u>催奇形性</u>	ラット	♀各25	強制経口 (妊娠6~15)	0, 3, 55, 1000 mg/kg	親; 3 胎児; 1000 催奇形性なし	HRC ³ (1992年)	毒 - 76
<u>22</u> <u>GLP</u>	<u>催奇形性</u>	ウサギ	♀各16	強制経口 (妊娠6~18)	0, 50, 200, 800	親; 200 胎児; 800 催奇形性なし	RCC ⁴ (1988年)	毒 - 79
<u>23</u> <u>GLP</u>	<u>Ames 試験 復帰変異</u>	サルモネラ菌; 大腸菌;	3プレート/群 2回繰り返す	in vitro	S-9 Mix 無添加、添加 50, 150, 500, 5000 µg/プレート	変異原性なし	HRC (1991年)	毒 - 82
<u>24</u> <u>GLP</u>	<u>染色体異常</u>	ヒトリンパ球	2プレート/群	in vitro 代謝活性化法	S-9 Mix 無添加; 15, 75, 150µg/mL 添加; 75, 375, 750µg/mL	染色体異常 誘発性なし	HRC (1984年)	毒 - 85
25 GLP	小核試験	マウス	♂♀各5	腹腔内	0, 150, 300, 600mg/kg 投与後 24 時間に標本作製	変異原性なし	バイエル社 毒性研究所 ⁵ (2005年)	毒 - 87
<u>26</u> <u>GLP</u>	<u>Rec-assay</u>	枯草菌		in vitro	50, 150, 500, 1500, 5000 µg/mL	変異原性なし	HRC (1991年)	毒 - 89

下線_____を付した試験は残留農薬安全性評価委員会及び食品衛生調査会で評価済である。

下線.....を付した試験は残留農薬安全性評価委員会だけで評価済である。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
27	生体機能に及ぼす影響	一般症状 (Irwin)	マウス	♂5	経口	62.5, 125, 250, 500, 1000, 2000	-	日本シエーリング (株) 研究部 ⁶ (1992年)	毒 - 92
		呼吸・循環器への影響	ウサギ	♂5	静注	1, 10	1		
		摘出回腸への影響	モルモット	♂8	In vitro	3×10^{-8} , 3×10^{-7} , 3×10^{-6} , 3×10^{-5} g/mL	3×10^{-6} g/mL		
		腸管輸送能への影響	マウス	♂8	経口	250, 500, 1000	1000		
		神経筋接合部に及ぼす影響	ラット	♂8	In vitro	3×10^{-7} , 3×10^{-6} , 3×10^{-5} g/mL	3×10^{-6} g/mL		
		血液凝固系への影響	ラット	♂5	経口	1000, 2000	2000		
		溶血作用	ウサギ	♂5	In vitro	0, 0.02, 0.2 g/mL	0.2 g/mL		

2. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1 GLP	混在物及び代謝物 NC27897 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ : 1600, 3200, 5000, 6400	LD ₅₀ ♂♀ : >5000	HRC(1992年)	毒 - 96
2 GLP	代謝物 NC20696 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ : 5000	LD ₅₀ ♂♀ : >5000		毒 - 97
3 GLP	混在物 NC24001 急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	♂♀ : 5000	LD ₅₀ ♂♀ : >5000		毒 - 98
4 GLP	混在物及び代謝物 NC27897 復帰変異	カビ細菌; 大腸菌	3プレート/群 2回繰返し	in vitro	S-9 Mix 無添加, 添加 0, 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg/プレート	変異原性なし		毒 - 99
5 GLP	代謝物 NC20696 復帰変異	カビ細菌; 大腸菌	3プレート/群 2回繰返し	in vitro	S-9 Mix 無添加, 添加 0, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg/プレート	変異原性なし		毒 - 102
6 GLP	混在物 NC24001 復帰変異	カビ細菌; 大腸菌	3プレート/群 2回繰返し	in vitro	S-9 Mix 無添加, 添加 0, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg/プレート	変異原性なし		毒 - 105

下線_____を付した試験は残留農薬安全性評価委員会及び食品衛生調査会で評価済である。

下線_____を付した試験は残留農薬安全性評価委員会で評価済である。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
1 GLP	急性毒性 (2%粒剤) (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	♂♀: 5000	LD ₅₀ ♂♀: >5000	HRC(1992年)	毒-108	
2 GLP	急性毒性 (2%粒剤) (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀: 5000	LD ₅₀ ♂♀: >5000		毒-109	
3 GLP	急性毒性 (2%粒剤) (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀: 2000	LD ₅₀ ♂♀: >2000		毒-110	
4 除外	急性吸入 (2%粒剤)	本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であることから試験除外							毒-111
5 GLP	皮膚刺激性 (2%粒剤) (4日間観察)	ウサギ	♀6	貼布	0.1g	刺激性なし	HRC(1992年)	毒-112	
6 GLP	眼刺激性 (2%粒剤) (3日間観察)	ウサギ	♀3	点眼	0.1mL/眼	軽度刺激性		毒-113	
7 GLP	皮膚感作性 (2%粒剤) Buehler法	モルモット	♀10	塗布	0.5mL	感作性なし		毒-114	

実施機関名

1. Chesterford Park 研究所
Chesterford Park Research Station,
Schering Agrochemicals Ltd.
Saffron Walden, Essex, England(英国)
2. Hazleton UK
Otley Road, Harrogate,
North Yorkshire, England(英国)
3. HRC
Huntingdon Research Centre Ltd.
P. O. Box 2
Huntingdon, Cambridgrshire, PE18 6ES England(英国)
4. RCC
Research & Consulting Company,
Itingen, Switzerland(スイス)
5. バイエル社 毒性研究所
Bayer HealthCare AG
PH-R&D Toxicology International 42096 Wuppertal Germany
(ドイツ)
6. 日本シェーリング(株) 研究部
大阪市淀川区西宮原2丁目6番64号

下線_____を付した試験は残留農薬安全性評価委員会及び食品衛生調査会で評価済である。

下線_____を付した試験は残留農薬安全性評価委員会で評価済である。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

1 原体

1. 急性毒性

(1) ラットを用いた急性経口毒性試験

(毒性資料No.原体-1)

試験機関：Chesterford Park 研究所
[G.I.P.]

報告書作成年：1991年

検体の純度：

試験動物：SD系ラット、1群雌雄各5匹、7週齢
体重 雄 211～242g、雌 144～181g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を1%メチルセルロース水溶液に懸濁・調製し、1000、2000及び4000mg/kgを強制経口投与した。

観察項目：中毒症状及び死亡を14日間観察し、投与直前、投与後7及び14日に体重を測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	1000、2000、4000
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼区間)	♂： > 4000 ♀： 4287(3053～6021)
死亡開始時間 及び終了時間	2日 3日
症状発現及び 消失時間	20分 3日
毒性徴候の認められ なかった最高投与量	♂ ♀ -
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂ 4000 ♀ 2000

4000mg/kg群の雌2匹は投与21日に死亡した。同群の雌雄に泌尿生殖器と口部の汚れ及び流涎がみられ、雌のみに後弯姿勢、活動性の低下、低体温、呼吸障害、尿失禁、振せんなどがみられた。

2000mg/kg群では雄1匹を除き全例に流涎及び口部の汚れが、1000mg/kg群では雌雄各2匹に口部の汚れがみられた。症状の変化は投与後20分からみられ、4日以降には回復した。死亡動物の剖検では腎臓の蒼白、肝臓の小葉構造顕著及び胃・小腸に小斑紋が認められた。最終屠殺ではいずれの異常も認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイオクロップサイエンス株式会社にある。

(2) マウスを用いた急性経口毒性試験

(毒性資料No.原体-2)

試験機関：Chesterford Park 研究所
[GLP]

報告書作成年：1992年

検体の純度：

試験動物：ICRマウス、1群雌雄各5匹、6週齢

体重 雄 24.8~30.1g、雌 22.0~25.8g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を1%メチルセルロース水溶液に懸濁・調製し、0、1000、2000、3000、4000及び5000mg/kgを強制経口投与した。

観察項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、投与直前、投与後 7及び14日に測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、1000、2000、3000、4000、5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼区間)	♂ : 6477 (4625~9089) ♀ : 5223 (669~42362)
死亡開始時間 及び終了時間	1日 2日
症状発現及び 消失時間	1時間 1日
毒性徴候の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	♂ 3000 ♀ 1000
死亡例の認められ なかつた最高投与量 (mg/kg)	♂♀ 3000

5000mg/kg群の雄1匹、雌2匹及び4000mg/kg群の雌1匹は投与1日目に、4000mg/kg群の雄1匹は投与2日目に切迫屠殺した。これらの動物では活動性の低下、痙攣及び挙尾などの毒性症状がみられた。

生存動物では4000mg/kg群の雄3匹、雌1匹に、2000mg/kg群の雌1匹に活動性の低下が認められた。雄では3000mg/kg群以下、雌では1000mg/kg群に症状の変化はみられなかった。

剖検では切迫屠殺動物及び最終屠殺動物とも異常はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(3) ラットを用いた急性経皮毒性試験

(毒性資料No.原体-3)

試験機関：Chesterford Park 研究所
[GLP]

報告書作成年：1991年

検体の純度：

試験動物：SD系ラット 1群雌雄各5匹、7週齢

体重 雄 255～272g、雌 185～215g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を1%メチルセルロース水溶液に懸濁・調製し、刈毛した背部皮膚(6cm×10cm)に処理した。

塗布24時間後、包帯を除去し皮膚を洗浄した。

観察項目：処理部位の皮膚の観察とともに中毒症状及び生死を14日間観察した。処理前、投与後 7日及び14日に体重を測定した。

試験終了時に全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	♂♀ > 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	認められず
毒性徴候の認められなかった最大投与量 (mg/kg)	♂♀ 5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀ 5000

毒性症状はいずれの動物にも認められず、剖検においても異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(4) ラットを用いた急性吸入毒性試験

(毒性資料No.原体-4)

試験機関：Hazleton UK
[G.I.P.]
報告書作成年：1990年

検体の純度：

試験動物：SD系ラット、1群雌雄各 5匹、体重 約220～240g
14日間観察

試験期間：試験動物を頭部暴露型チャンバーに固定し、4時間暴露した。

試験方法：被験物質をネブライザーを用いてミスト状のエアロゾルを発生させ、吸入用の混入空気を調製した。
対照群には検体を含まないフィルターを通した空気を同様条件で暴露した。
チャンバー内暴露条件は下表の通りである。

容 積	約40 ℓ
通気量 (ℓ/分)	14.2 (試験群) 20.0 (対照群)
温 度 (℃)	19
湿 度 (%)	26～58
設定濃度	6.445 mg/ℓ
分析濃度 (重量法)	5.343 mg/ℓ
空気力学的平均粒径	1.73 μm

粒子径分布 (%)

経時的に測定した粒径別の累積百分率のグラフから申請者が作表した。

粒子径 (μm)	%
> 4.0	9.7
4.0 ~ 3.6	2.2
3.6 ~ 1.7	8.0
1.7 ~ 0.9	69.6
0.9 ~ 0.5	5.7
0.5 >	4.8

試験項目：暴露後は1時間ごと、その後1日1回、中毒症状及び死亡について14日間観察した。

体重は暴露の直前直後 8、15日日及び剖検時に記録した。

試験終了時に全動物を屠殺し、肉眼的病理検査を実施し、肺の重量を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験結果：

投与方法	吸入
LD ₅₀ 値 (mg/ℓ)	♂♀ > 5.343
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	暴露時 1日
毒性徴候が認められ なかった最高投与量 (mg/ℓ)	♂♀
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/ℓ)	♂♀ 5.343

中毒症状として立毛、流涎及び鼻水分泌などが観察され、動物は低体温であった。

これらの処理に関連した症状は全て暴露2H以降には回復した。

体重には影響が認められず、体重増加量は対照群と試験群で同様な傾向を示した。

肺重量は対照群と同様であり、剖検では暴露に起因すると考えられる変化は認められなかった。ベンフレセート原体の5.343mg/ℓを暴露した場合、死亡例は認められず、毒性学的に有意な影響はみられなかったことからLC₅₀値は5.343mg/ℓを超えるものと推定された。

以上の結果から、ベンフレセートの吸入毒性は低いものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2. 皮膚及び眼に対する刺激性

(1) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(毒性資料No.原体-5)

試験機関：Chesterford Park研究所

[GLP]

報告書作成年：1990年

検体の純度：

試験動物：New Zealand White系ウサギ、雌3匹

10～12週齢、入荷時体重2.2～2.6kg

試験期間：3日間観察

試験方法：刈毛した背部の皮膚に0.5mLの検体を含むガーゼパッド(2.5cm×2.5cm)を貼付し、包帯で固定した。4時間後包帯を除去し、残った検体を洗浄した。

試験項目：検体除去後30～60分、1、2及び3日目に処理部位の刺激性変化を観察した。

試験結果：刺激性変化の評価は下表の通りである。

(判定基準はOECDガイドラインによった。)

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間			
			30～60分	1日	2日	3日
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

いずれの観察時期においても刺激性は認められなかった。

以上の結果から、ペンフレセート原体はウサギの皮膚に対し刺激性を示さないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(2) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(毒性資料No.原体 6)

試験機関：Chesterford Park研究所

[GLP]

報告書作成年：1990年

検体の純度：

試験動物：New Zealand White系ウサギ、雌3匹
10～12週齢、入荷時体重2.3～2.8kg

試験期間：4日間観察

試験方法：検体の0.1mLを一方の眼瞼内に滴下し、1秒間軽く閉じた。他方の眼を対照とした。処理後1時間及び1、2、3及び4日に角膜、虹彩及び結膜に生じた刺激反応を観察した。

試験結果：刺激性変化の評価は下表の通りである。

(判定基準はOECDガイドラインによった。)

項目		最高 評点	処理後時間				
			1時間	1日	2日	3日	4日
動物 番号 1	角膜	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
動物 番号 2	角膜	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
動物 番号 3	角膜	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
合計	角膜	12	0	0	0	0	0
	虹彩	8	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	9	0	0	0	0
		浮腫	12	0	0	0	0

角膜、虹彩、結膜のいずれにも異常を認めなかった。

以上の結果から、バンフレセート原体はウサギの眼粘膜に対し刺激性を示さないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

3. 皮膚感作性

(1) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(毒性資料No.原体-7)

試験機関：Chesterford Park研究所
[GLP]

報告書作成年：1990年

検体の純度：

試験動物：Dunkin Hartley 系モルモット、1群 雌10匹、陽性対照は1群 雌5匹
5～6週齢、開始時体重 399～491g

試験期間：72時間観察

試験方法：(Buehler法)

4匹を用いて予備試験を行った。

検体をココナツ油に10%、40%、70%及び100% w/vの濃度に懸濁し、各濃度の懸濁液0.5mlをガーゼパッチに塗布し、脇腹に貼付した。

6時間後に包帯を除去し洗浄した後、1、24及び48時間後に紅斑及び浮腫について評価した。いずれの動物にも各濃度に対する皮膚反応は全く認められなかった。この結果から、本試験では希釈しないで用いた。

陽性対照の試験は本試験と同時には行っていないが、本研究所で定期的に既知感作剤の1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン(DCNB)を用いて実施している。

感 作：刈毛した左肩甲部に希釈しない検体0.5mlをガーゼパッチ(2cm×2cm)に塗布し、貼付した。6時間後に包帯を除去し、24、48時間後に皮膚反応を評価した。同様処理を1週間に1回、2週行い、合計3回の感作塗布を実施した。対照群には同様処理をココナツ油のみで行った。

惹 起：最終感作後 2週間に各試験動物の右腹側部を刈毛し、希釈しない検体0.5mlをガーゼパッチに塗布した。6時間後に包帯を除去し、24、48及び72時間後に皮膚反応を評価した。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験結果：感作、惹起のいずれにおいても、対照群、試験群とも皮膚反応は全く認められなかった。一方、別途実施した陽性対照の試験では、軽度ないし中等度の皮膚反応がみられた。
(最高評点は紅斑・痂皮4、浮腫4)

群	感作	惹起	供試数		処理後時間			陽性率
					24時間	48時間	72時間	
検体	100%	100%	10	紅斑	0	0	0	0
				浮腫	0	0	0	
対照群	ココナツ油	100%	10	紅斑	0	0	0	0
				浮腫	0	0	0	

陽性対照試験 (1989年)

群	感作	惹起	供試数		処理後時間			陽性率		
					24時間	48時間	72時間	24時間	48時間	72時間
対照群	1% DCNB	溶媒*	5	紅斑	0	0	0	0	0	0
				浮腫	0	0	0			
陽性対照	1% DCNB	0.025% DCNB	5	紅斑				20	0	0
				平均評点	0.2	0	0			
				評点1	1	0	0			
				浮腫	0	0	0			
陽性対照	1% DCNB	0.05% DCNB	5	紅斑				100	100	100
				平均評点	2.2	2.0	1.8			
				評点1	0	0	1			
				2	4	5	4			
				3	1	0	0			
				浮腫	0	0	0			

*溶媒は70%エタノール。

以上の結果、ベンフレート原体はモルモットに対して皮膚感作性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

4. 急性神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験

(毒性資料 No. 原体-8)

試験成績の提出除外

本薬についての急性神経毒性試験は実施していない。以下の根拠により提出除外（13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について(2)－⑦－3）にあてはまる。

〔除外根拠〕

1. 急性経口毒性試験からの考察

急性経口毒性試験(毒性資料 No. 原体-1, 2)における一般状態の観察において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

2. ラットの90日反復経口毒性試験からの考察

ラットの90日反復経口毒性試験(毒性資料 No. 原体-10)において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(1) 詳細な状態の観察項目

- ①外観
- ②体位
- ③姿勢
- ④自律神経系機能
- ⑤歩行の異常
- ⑥動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応
- ⑦神経系及び異常行動

レポートへの記載はない。

しかし、試験実施機関の標準操作手順所(SOP)では、「外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系及び異常行動」の観察をおこなうこととしており、これらについて試験動物に何らかの異常があれば、レポートにその旨が記載されることとなるが、本レポートにはこれらについて何らの記載もないことから、致死量以下の用量でこれらに関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

(2) 機能検査項目

- ①刺激に対する感覚運動反応
- ②握力
- ③自発運動量

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本レポートには機能検査は行われていない。しかし機能検査に関連した何らかの異常があれば、レポートにその旨が記載されることとなるが本レポートにはこれらについて何らの記載もないことから、致死量以下の用量でこれらに関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

(3) 病理組織学的検査項目

- ① 脳
- ② 坐骨神経
- ③ 骨格筋
- ④ 脊髄
- ⑤ 眼球及びその付属器

レポートへの記載はない。

しかし、ラットを用いた慢性毒性・発がん性併合試験(毒性資料 No. 原体-17)では、これらの組織・臓器に関して病理組織学的検査を行っており、これらについて何ら毒性を示唆する所見はなく、致死量以下の用量でこれらの臓器の病理組織学的検査項目に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(試験名：慢性毒性・発がん性併合試験 1990年、毒性資料 No. 原体-17)

(4) その他の検査項目

① 脳重量

致死量以下の用量で「脳重量」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見は記されていない。

② 眼科学的検査

レポートへの記載はない。

しかし、ラットを用いた慢性毒性・発がん性併合試験では、これらの測定及び検査を行っており、これらについて何ら毒性を示唆する所見はなく、致死量以下の用量でこれらの臓器の病理組織学的検査項目に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(試験名：慢性毒性・発がん性併合試験 1990年、毒性資料 No. 原体-17)

3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬ベンフレセートは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

5. 急性遅発性神経毒性

ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験

(毒性資料 No. 原体-9)

試験成績の提出除外

本薬についての急性遅発性神経毒性試験成績は、〔13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について (2) -⑧-ア、イ〕の規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本剤の急性毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと考えられること、及び遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等から見て、遅発性神経毒性を有するおそれがないと考えられることから、上記条文が適用されるため。

6. 90日間反復経口投与毒性

(1) ラットを用いた混餌投与による亜急性毒性試験 (毒性資料No.原体-10)

試験機関：Chesterford Park研究所
[GLP]
報告書作成年：1990年

検体の純度：

試験動物：SD系ラット、1群雌雄各10匹、開始時4週齢
開始時体重 雄176～254g、雌 130～168g

試験期間：13週間 (1986年 7月10日投与開始)

試験方法：検体を飼料に200、500、1250及び3125ppmの濃度で混入し、13週間にわたって自由摂取させた。対照群には無処理の飼料を与えた。

用量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；中毒症状及び生死を毎日観察した。

死亡動物はなく、中毒症状は認められなかった。

体重変化；体重を毎週測定した。

投与の影響はみられなかった。

摂餌量及び飲水量；毎週測定した。

摂餌量及び飲水量とも投与の影響はみられなかった。

検体摂取量；体重及び摂餌量及び投与濃度から算出した1日当り平均検体摂取量 (mg/kg/日) は以下の通りであった。

投与群 (ppm)	200	500	1250	3125
雄	12.9	31.7	80.3	202
雌	15.4	38.7	96.1	233

血液学的検査；投与後12週に全動物から採血し、以下の項目を検査した。ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球、血小板、白血球、平均赤血球血色素濃度、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量及び白血球百分率。

いずれの検査項目にも投与の影響は認められなかった。

血液生化学検査；投与後12週に全動物から採血し、以下の項目を検査した。

総蛋白、アルブミン、総グロブリン、A/G比、カルシウム、磷酸塩、ナトリウム、カリウム、クレアチニン、尿素、グルコース、総コレステロール、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ、クレアチンキナーゼ、塩化物、二酸化炭素、アニオンギャップ*及びγ-グルタミルトランスペプチダーゼ。

*アニオンギャップ = (ナトリウムイオン + カリウムイオン) - (クロールイオン + 重炭酸イオン)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

対照群と比較して有意差がみられた項目を下表に示す。

性	雄				雌				
	投与群 (ppm)	200	500	1250	3125	200	500	1250	3125
総蛋白	↑	104							
総グロブリン	↑↑	107							
ナトリウム				↑↑	101	↑↑	101	↑↑↑	102
カリウム		↓		↓	88				
塩化物		↓				↑↑	102	↑↑	102
二酸化炭素		↑↑↑	↑	↑↑↑	113			↓	91
総ビリルビン		↓	↑↑	↑↑↑	84				
総ビリルビン		84	78	64					
磷酸塩						↑↑	123	↑	118
尿素							↓	↓	85
尿素								↓	81
A L T							↓	↓	78
A L T								↓	78

↑ ↓ : P < 0.05、↑ ↑ ↑ : P < 0.01、↑ ↑ ↑ ↑ : P < 0.001

(Studentのt検定)

数値は対照群に対するパーセント

雄の500ppm以上の群に総ビリルビンの低下がみられたが、この低下に毒性学的に意義があるものとは考えられなかった。その他の変化は用量相関性もなく、正常範囲内であることから投与に関連したものとは考えられなかった。

尿 検 査 ; 投与後12週に全動物を1晩代謝ケージに入れて採尿し、以下の項目を検査した。

尿量、pH、蛋白、グルコース、ケトン、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、比重及び沈渣。

いずれの検査項目にも影響は認められなかった。

臓 器 重 量 ; 投与終了時に全動物の腎臓及び脳の重量を測定した。

3125ppm群の雄の腎臓の相対重量が対照群に比べ110%増加し、統計学的有意差が認められた。

肉眼的病理検査 ; 投与終了時に全動物を剖検し、肉眼観察を行った。

肉眼的病理所見には投与に関連する影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

病理組織学的検査；剖検後、腎臓、前立腺、膀胱、尿管及び異常組織を全動物から採取し、腎臓は全群、その他は対照群と最高投与群のみ病理標本を作製して組織学的検索を行った。
みられた病変を下表に示す。

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	200	500	1250	3125	0	200	500	1250	3125
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
前立腺	炎症細胞浸潤	1				0	0				0
尿管	上皮損傷	4				2	2				2
膀胱	蛋白栓	4				2	0				0
	単核細胞浸潤	0				0	1				0
腎臓	ヒアリン滴	8	9	9	7	10	0	0	0	0	0
	集合管上皮										
	細胞過形成	1	1	3	2	1	0	0	0	0	0
	色素沈着	0	1	0	0	0	2	2	5	4	0
	好酸性封入体	2	2	1	2	5	0	0	0	0	0
	のう胞性拡張	0	1	1	1	1	0	1	0	0	1
	乳頭充血	1	0	2	2	0	1	0	2	2	0
	腎盂炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	好塩基性尿細管	0	0	1	2	2	1	1	0	2	0
	近位尿細管										
	脂肪沈着	8	8	10	10	8	3	3	5	5	6
	皮髄境界部										
	鈣質沈着	0	0	0	0	0	4	3	4	6	7
腎盂拡張	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	

Fisher検定で有意差なし。 空欄は検査せず。

雄の腎臓にヒアリン滴及び好酸性封入体が多く認められた。 両病変は雌では全く認められなかった。

統計学的有意差は伴わなかったものの、所見の頻度と用量との関連性が示唆されたため、更にこれら2つの病変の程度について次表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	200	500	1250	3125	0	200	500	1250	3125
ヒアリン滴	軽微	1	3	3	1	0	0	0	0	0	0
	軽度	4	4	5	4	4	0	0	0	0	0
	中等度	3	2	1	2	6	0	0	0	0	0
	計	8	9	9	7	10	0	0	0	0	0
好酸性封入体	軽微	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	軽度	0	1	0	2	2	0	0	0	0	0
	中等度	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	計	2	2	1	2	5	0	0	0	0	0

Fisher検定で有意差なし。

ヒアリン滴は、3125ppm群では中等度の病変が6例にみられ、他の群と程度の分布に違いがみられた。本所見が化学物質によって誘発された場合しばしば限局性の尿細管変性を伴うことが知られているが、これらのラットでは限局性の尿細管変性は認められなかった。

好酸性封入体は対照群に中等度の病変が2例みられていることから、自然発生的な変化であることが示唆されるが、3125ppm群では10例中5例にみられ、その内2匹は重度の病変であった。従って、両病変共に用量に依存した頻度の増加は認められないものの、3125ppm群において程度の増加が認められていることから、検体投与の影響と考えられた。

腎臓にみられたその他の所見及びその他の臓器における所見は、いずれも自然発生的なものと考えられた。

以上の結果、3125ppm群に投与に関連のあるヒアリン滴及び好酸性封入体が認められたことから、本試験におけるペンフレート原体の無毒性量は1250ppm(雄 80.3mg/kg/日、雌 96.1mg/kg/日)と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(2) イヌを用いた経口投与による亜急性毒性試験

(毒性資料№原体-11)

試験機関：Chesterford Park研究所
[GLP]

報告書作成年：1988年

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬、1群雌雄各4匹、開始時20～22週齢、
開始時体重 雄9.74～11.81kg, 雌7.57～11.32kg

試験期間：90日間(1986年 9月15日～1986年12月18日)

試験方法：検体を0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し10、100、
1000mg/kgの濃度で90日間胃内挿管法により経口投与した。投与容量は
5ml/kgとした。懸濁液は毎日調製した。対照群には溶媒 5ml/kgを与えた。

用量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；中毒症状及び生死を毎日観察した。

1000mg/kg群で雌雄各1匹に投与直後及び投与期間中に軽度の流涎を認め
た。これ以外にはいずれの動物にも投与に起因する一般状態の変化は認
められなかった。

死亡例が雌の100mg/kg群(71日目)及び1000mg/kg群(33日目)に各1例、雄
の1000mg/kgに2例(58および71日目)みられた。これらのうち、100mg/kg
群の雌と、1000mg/kg群の雄1匹は投与直後の死亡であり、剖検で肺に損
傷がみられたことから誤投与によるものであり、1000mg/kgの雄1匹と雌
1匹は投与に関連のある死亡と判断された。

体重変化；投与前及び投与期間中、毎週体重を測定した。

投与の影響はみられなかった。

摂餌量及び飲水量；投与前及び投与期間中、毎週測定した。

投与の影響はみられなかった。

眼 検 査；投与前及び投与終了時に全動物について検査した。

投与の影響はみられなかった。

心電図検査；投与前及び投与終了時に全動物について検査し、心拍数、PR間隔、
QRS間隔、QT間隔、P波、R波、T波を測定した。

投与の影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

血液学的検査；投与前、投与後29、57及び85日目に採血し、次の項目を検査した。
 ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球、血小板、白血球、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、白血球百分率、凝固試験、活性化部分トロンボプラスチン時間、網状赤血球及び赤血球沈降速度。
 対照群と比較し、有意差の認められた項目を下表に示す。

性		雄			雌		
投与群 (mg/kg)		10	100	1000	10	100	1000
29 日 目	白血球		↓ 88				
	好中球	↑ 117					
	活性化部分トロンボプラスチン時間				↑ 119		
85 日 目	リンパ球				↑ 147		
	単球		↓ 60	↓↓ 60			

↑ ↓ : P < 0.05、↑↑ ↓↓ : P < 0.01 (t検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

統計的に有意差を示す項目が数個みられたが、投与の影響はみられなかった。

血液生化学検査；投与前、投与後29、57及び85日目に採血し、次の項目を検査した。
 ナトリウム、カリウム、アルブミン、総グロブリン、A/G比、カルシウム、リン、総蛋白、塩化物、尿素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルカリホスファターゼ、クレアチンキナーゼ、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ、二酸化炭素、アニオンギャップ*
 対照群と比較し、有意差の認められた項目を下表に示す。

性		雄			雌		
投与群 (mg/kg)		10	100	1000	10	100	1000
29 日 目	塩化物			↑ 101			
	二酸化炭素		↑ 119				
	アルブミン				↑ 113		
	ナトリウム						↑↑ 103
	カリウム				↑ 107		
	AST				↑ 119		
57 日 目	クレアチニン			↑↓ 118			
	グルコース			↓ 90			

↑ ↓ : P < 0.05、↑↑ ↓↓ : P < 0.01 (t検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

統計的に有意差を示す項目が散見されたが、いずれも投与に起因する影響ではなかった。

*アニオンギャップ = (ナトリウムイオン + カリウムイオン) - (クロールイオン + 重炭酸イオン)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

尿 検 査；投与前、投与後29、57及び85日目にカテーテルを用いて採尿した。

次の項目について検査した。

pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、比重及び沈査。

投与の影響はみられなかった。

臓 器 重 量；全動物の以下の臓器重量を測定した。

副腎、腎臓、脾臓、脳、肝臓、甲状腺、生殖腺、肺、心臓、下垂体。

対照群と比較し、有意差の認められた項目を下表に示す。

性：投与群	雌：1000mg/kg
肝臓 絶対	
相 対	↑ 139
腎臓 絶対	↑ 134
相 対	↑↑ 142

↑↓：P<0.05、↑↑↓：P<0.01 (Mann Whitney U検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

1000mg/kg群で雌の肝臓の相対重量及び雌の腎臓の絶対及び相対重量の増加に有意差がみられた。その他の変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；全動物を剖検し、肉眼検査を行った。

1000mg/kg群の雄 1例、雌 2例に腎臓乳頭の充血が認められた。雌 1例に腎腫大を認めた。その他の変化は自然発生的なもので毒性学的意義はないものと考えられた。

性		雄				雌			
投与群 (mg/kg)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
腎 臓	乳頭 発赤	1		1					2
	乳頭 充血腫大				1				1
扁桃	赤斑	2	3	1	1	1	3	3	
肺	赤斑	1	1	2	1	1		1	1

病理組織学的検査；剖検時に以下の組織を摘出し、病理標本を作製し組織学的検索を行った。

副腎、腎臓、皮膚、大動脈、涙腺、脊髄、大腿骨の関節面及び骨幹、肝臓、肺、脾臓、リンパ節(頸部及び腸間膜)、胃、骨及び骨髄、精巣/卵巣、胸腺、脳、乳腺、甲状腺(副甲状腺と共に)、盲腸、食道、結腸、視神経、舌、十二指腸、膵臓、気管、精巣上体、下垂体、膀胱、眼、直腸、子宮/前立腺、胆嚢、唾液腺、膈、心臓、坐骨神経、回腸、骨格筋、空腸、全腫瘍及び他の異常組織。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

みられた病変を下表に示す。

性		雄				雌			
投与群 (mg/kg)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
検査動物数*		4	4	4	4	4	4	4	4
副 腎	小嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮質炎症 細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0
心 臓	冠状動脈 内膜肥厚	1	0	0	1	1	0	2	0
	腎 臓								
	乳頭充血	1	0	1	1	0	0	0	3
	乳頭鉾質沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳頭壊死・ 癒痕	0	0	0	1	0	0	0	1
	慢性間質性 腎炎	0	0	0	2	0	0	0	4
	遠位尿細管 拡張	0	0	0	2	0	0	0	3
	集合管拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
肝 臓	単核細胞浸潤	4	4	4	4	4	4	4	4
肺	限局性肺炎	4	3	4	4	4	4	4	4
腸間膜 リンパ球	出 血	3	3	3	1	1	1	1	1
骨格筋	肉芽巣	0	1	0	0	0	0	0	0
	単核細胞巣	0	0	1	0	0	0	0	0
皮 膚	炎症細胞浸潤	1	0	0	1	0	0	0	1

* 死亡例を含む

1000mg/kg群の雌雄に腎乳頭の壊死及び癒痕化、遠位尿細管の拡張及び慢性間質性腎炎などが認められた。

その他みられた所見は自然発生的なもので毒性学的意義はないものと考えられた。

以上の結果、1000mg/kg群では雌雄各1例の死亡、腎臓重量の増加、剖検では腎乳頭の充血がみられ、病理組織学的には1000mg/kg群の雌雄に腎乳頭壊死又は癒痕化、遠位尿細管の拡張及び慢性間質性腎炎などが認められたことから、本試験における無毒性量は100mg/kg/日と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(3) マウスを用いた混餌投与による亜急性毒性試験 (毒性資料№.原体-12)

試験機関：Chesterford Park研究所
[GLP]

報告書作成年：1991年

検体の純度：

試験動物：ICRマウス、1群雌雄各20匹(内各10匹は血液試料採取用追加群として採血後屠殺)

開始時4週齢、開始時体重 雄14~25g、雌16~26g

試験期間：90日間(1989年2月14日投与開始)

試験方法：検体を飼料に1000、3000、9000及び18000ppmの濃度で混入し、90日間自由摂取させた。

対照群には無処理の飼料を与えた。

用量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；中毒症状及び生死を毎日観察した。

投与期間中の死亡数を下記に示す。

投与群 (ppm)	0	1000	3000	9000	18000
雄	1*	0	0	3*	3
雌	0	0	0	0	0

* 対照群の1匹及び9000ppm群の3匹の内1匹は闘争により死亡

投与に関連した中毒症状は認められなかった。

体重変化；体重を毎週測定した。

3000ppm群以上で投与後最初の4週間に雌雄とも体重増加抑制がみられた。

13週間では18000ppm群では雌雄、9000ppm群では雌に軽度の抑制がみられたが、3000ppm群は対照群と同様であった。

1000ppm群では雌雄とも明らかな影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

摂餌量及び飲水量；摂餌量は毎週測定し、飲水量は投与 5、9及び12週の4日間について測定した。投与開始時から終了時まで雌雄とも3000ppm以上の投与群に摂餌量の増加がみられた。

1000ppm群では雌のみ増加がみられた。

飲水量は全測定時に9000及び18000ppm群の雌に増加がみられたが、その他は変化はみられなかった。

検体摂取量；体重及び摂餌量及び投与濃度から算出した1口当たり平均検体摂取量(mg/kg/日)は下表の通りであった。

投与群 (ppm)	1000	3000	9000	18000
雄	182	645	2217	4103
雌	290	1046	3227	6804

血液学的検査；エーテル麻酔下で眼窩静脈叢より84日目に採血し、次の項目を検査した。ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、血小板、白血球、好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球、網状赤血球数。

対照群と比較し有意差が認められた項目を下表に示す。

	投与群 (ppm)	1000	3000	9000	18000
雄	ヘモグロビン	↑ 107	↑ 107	↑ 106	
	ヘマトクリット	↑ 106	↑ 105	↑ 106	
	血小板数			↑ 123	
	白血球数	↓ 72	↓ 70	↓↓ 58	↓ 73
雌	ヘモグロビン				↑ 104
	MCHC				↑ 103

↑↓：P<0.05、↑↑↓↓：P<0.01 (Studentのt検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

これらの有意差には用量相関性もなく、また正常範囲内であり、投与による変化とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

血液生化学検査；エーテル麻酔下で眼窩静脈叢より92日目に採血し、次の項目を検査した。

総蛋白、アルブミン、総グロブリン、A/G比、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、尿素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、総ビリルビン、塩化物、二酸化炭素、アニオンギャップ*、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリ性ホスファターゼ、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ、クレアチンキナーゼ。

対照群と比較して有意差がみられた項目を下表に示す。

	投与群 (ppm)	1000	3000	9000	18000
雄	総グロブリン	↑↑ 109			↑ 108
	カルシウム	↑ 104			
	総コレステロール	↑ 124			
雌	ナトリウム	↓↓ 97.8	↓ 98.2	↓ 98.1	↓ 98.2
	カリウム	↑ 113			
	尿 素	↓ 87			↓ 85
	クレアチン				↓↓ 88
	グルコース		↑↑ 120		
	総ビリルビン		↓ 77	↓↓ 69	

↑ ↓ : P<0.05、↑↑ ↓↓ : P<0.01 (Studentのt検定)

数値は対照群に対するパーセント

これらの有意差には用量相関性もなく、また正常範囲内であり、投与による変化とは考えられなかった。

*アニオンギャップ = (ナトリウムイオン + カリウムイオン) - (クロールイオン + 重炭酸イオン)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

臓器重量；試験終了時に本試験群の全動物を剖検し、次の臓器重量を測定した。
 脳、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、副腎、卵巣、精巣及び精巣上体。
 対照群と比較し、有意差が認められた項目を下表に示す。

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	1000	3000	9000	18000	0	1000	3000	9000	18000
腎臓	絶対					↓↓ 82					
	脳比					↓ 84					
肝臓	相対					↑↑ 116					
	脳比			↓ 88							
心臓	脳比				↓ 89						
脳	相対				↑ 110	↑ 110					

↑ ↓ : P < 0.05、↑↑ ↓↓ : P < 0.01 (Dunnellの検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

18000ppm群の雄の腎臓の絶対及び脳比重量が減少し、肝臓の相対重量が増加した。その他にみられた統計学的有意差は毒性学的意義はないものと考えられた。

肉眼的病理検査；試験終了時に本試験群の全動物を剖検した。

18000ppm群の雄に 4例、9000ppm群の雌に 1例腎臓の腫脹、蒼白などがみられた。その他の投与に起因した変化は認められなかった。

3000ppm又は1000ppm群の雌雄とも投与による変化は認められなかった。

病理組織学的検査；本試験群の対照群と最高投与群及び死亡例については、副腎、肺、脾臓、脳、膵臓、下垂体、膀胱、心臓、腎臓、肝臓及び異常組織の組織標本を作製し鏡検した。死亡例を除き骨髄塗抹標本を作製し検査した。また、低用量及び中間用量群の肝臓、腎臓、肺及び異常組織について検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

みられた病変を下表に示す。

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	1000	3000	9000	18000	0	1000	3000	9000	18000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
副腎皮質	被膜下紡錘形 細胞増殖	2				0	0				0
	X帯の遺存	0				0	4				4
	単核細胞浸潤	0				0	7				3
副腎髄質	シヌイド ⁶ 拡張	0				0	0				1
脾 臓	囲管リンパ ⁶ 球浸潤	1				0	0				0
下垂体	充血	0				1	0				0
	のう胞	0				1	0				0
膀胱	蛋白栓	4				0	0				0
	単核細胞浸潤	0				0	2				3
骨髓マ ⁶	顆粒球増加	0				0	1				0
腎 臓	腎盂単核 細胞浸潤	1	4	2	2	1	0	1	1	0	1
	乳頭鈣質沈着	0	0	2	0	1	0	0	1	0	2
	乳頭壊死	0	0	0	0	4	0	0	0	1	1
	尿細管変性	0	0	0	1	4	0	0	0	1	1
	尿細管拡張	0	0	0	0	4	1	0	0	1	0
	好塩基性尿細管 のう胞性尿細管	1	1	2	1	4	0	2	1	2	3
	間質性細胞浸潤	2	1	0	0	1	0	0	1	0	2
肝 臓	小葉中心性 単核細胞浸潤	1	0	0	1	0	1	0	0	2	0
	単核細胞浸潤	2	2	2	2	2	2	4	7	5	3
	胆管過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	限局性壊死	1	0	0	1	2	0	2	1	2	2
	脂肪沈着	1	3	1	1	4	8	7	2	4	2
	間質性肺炎	3	4	2	2	1	1	1	0	2	1
肺	充血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	気管支周囲 リンパ ⁶ 球浸潤	0	0	1	0	1	0	1	1	1	1
	肺泡マ ⁶ クロファージ ⁶ の増加	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

空欄は検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

以下に示す腎臓の病変は投与に関連あると考えられた。

18000ppm群に雄 4例、雌 1例、9000ppm群では雌 1例に腎臓の乳頭壊死が認められた。また18000ppm群の雄 4例、雌 1例、9000ppm群の雌雄各1例に尿細管の変性がみられ、また18000ppm群の雄4例及び9000ppm群の雌1例に尿細管の拡張が認められた。

3000及び1000ppm群では雌雄いずれにも腎臓の変化はみられなかった。

また、その他の臓器にみられた所見はいずれも自然発生的なものと考えられた。

骨髄塗抹標本の検査でも変化はみられなかった。

以上の結果から、3000ppm群以上の雌雄に体重増加抑制が投与開始後4週間にみられ、9000ppm群の雌及び18000ppm群雌雄では投与期間を通じて体重増加抑制がみられた。また、9000ppm群以上に腎臓の病理学的変化がみられたことにより、マウスを用いたベンフレセート原体の無毒性量は1000ppm(雄 182mg/kg/日、雌 290mg/kg/日)と判断された。

7. 21 日間反復経皮投与毒性試験

(毒性資料 No. 原体-13)

試験成績の提出除外

本薬についての 21 日間反復経皮投与毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第 4 試験成績の提出の除外について」(2) ㉔イの規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本農薬原体の急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性を有する恐れがないと考えられることから、21 日間反復経皮投与毒性試験の提出は不要であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

8. 90日間反復吸入毒性試験

(毒性資料 No. 原体-14)

試験成績の提出除外

本薬についての90日間反復吸入毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第4 試験成績の提出の除外について」(2) ①イの規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本農薬原体の急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性は認められていない。

このようなことから、90日間反復吸入毒性試験の提出は不要であると判断した。

9. 反復経口投与神経毒性

90 日間反復経口投与神経毒性試験

(毒性資料 No. 原体-15)

本薬についての 90 日間反復経口投与神経毒性試験成績は実施していない。以下の根拠により提出除外 (13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について(2) - ⑫ - ア) にあてはまる。

[除外根拠]

1. ラットの 90 日反復経口毒性試験からの考察

ラットの 90 日反復経口毒性試験(1990 年、毒性資料 No. 原体-10)において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(1) 詳細な状態の観察項目

- ①外観、②体位、③姿勢、④自律神経系機能、⑤歩行の異常
⑥動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、⑦神経系及び異常行動

レポートへの記載はないが、試験実施機関の標準操作手順書 (SOP) では、「外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系及び異常行動」の観察をおこなうこととしており、これらについて試験動物に何らかの異常があれば、レポートにその旨が記載されることとなるが、本レポートにはこれらについて何らの記載もないことから、致死量以下の用量でこれらに関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

(2) 機能検査項目

- ①刺激に対する感覚運動反応、②握力、③自発運動量

本レポートには機能検査は行われていないが機能検査に関連した何らかの異常があれば、レポートにその旨が記載されることとなるが本レポートにはこれらについて何らの記載もないことから、致死量以下の用量でこれらに関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

(3) 病理組織学的検査項目

- ① 脳、② 坐骨神経、③骨格筋、④脊髄、⑤眼球及びその付属器

レポートへの記載はないが、ラットを用いた慢性毒性・発がん性併合試験では、これらの組織・臓器に関して病理組織学的検査を行っており、これらについて何ら毒性を示唆する所見はなく、致死量以下の用量でこれらの臓器の病理組織学的検査項目に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。(試験名：慢性毒性・発がん性併合試験 (1990 年、毒性資料 No. 原体-17))

(4) その他の検査項目

①脳重量

致死量以下の用量で「脳重量」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見は記されていない。

②眼科学的検査

レポートへの記載はないが、ラットを用いた慢性毒性・発がん性併合試験では、これらの測定及び検査を行っており、これらについて何ら毒性を示唆する所見はなく、致死量以下の用量でこれらの臓器の病理組織学的検査項目に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(試験名：慢性毒性・発がん性併合試験 (1990年、毒性資料 No. 原体-17))

2. その他の試験(90日より長期の試験)からの考察

1年間反復経口投与毒性試験等において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(1) 1年間反復経口投与毒性／発ガン性併合試験

(1990年、毒性資料 No. 原体-17)

レポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記されていない。

(2) 1年間反復経口投与毒性試験 (イヌ；1992年、毒性資料 No. 原体-18)

レポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記されていない。

(3) 発ガン性併合試験 (マウス；1992年、毒性資料 No. 原体-19)

レポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記されていない。

(4) 繁殖試験 (ラット；1992年、毒性資料 No. 原体 20)

レポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記されていない。

3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬ベンフレセートは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

10. 28日間反復投与遅発性神経毒性試験

(毒性資料 No. 原体-16)

試験成績の提出除外

本薬についての28日間反復投与遅発性神経毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第4 試験成績の提出の除外について」(2)③の規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本農薬原体は、リン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬である。したがって、本農薬原体は遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められるため、28日間反復投与遅発性神経毒性試験の提出は不要であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

11. 慢性毒性及び発癌性

(1) ラットを用いた混餌投与による慢性毒性／発癌性試験

(毒性資料No.原体-17)

試験機関：Chesterford Park研究所
[GLP]

報告書作成年：1990年

検体の純度：

試験動物：SD系ラット、1群雌雄各70匹(20匹は中間屠殺群)、投与開始時 6週齢

試験期間：114週間(1987年3月～1989年6月)

試験方法：検体を飼料に60、600、6000ppmの濃度になるよう混合し自由摂取させた。

検体混合飼料は週 2回調製した。

対照群には検体を含まない飼料を与えた。

用量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を1日2回観察した。触診を含む詳細な検査を週

1回実施した。投与に関連した中毒症状及び死亡はみられなかった。

以下に投与終了時における死亡率(%)を示す。

投与群 (ppm)	0	60	600	6000
雄 (115週)	76	66	69	71
雌 (116週)	74	76	66	61

体重変化；試験開始後 1～13週までは毎週、その後は隔週に測定した。

6000ppm群では体重増加抑制が雄で10～15%、雌で18%みられた。

600ppm群では雄で11%、雌で6%の抑制がみられた。

60ppm群では影響は認められなかった。

摂餌量；毎週測定し、飼料効率を算出した。

6000ppm群で摂餌量は雄で6%、雌で8%減少した。

飼料効率は6000ppm群の雌で17%減少した。

検体摂取量；摂餌量、飼料中濃度及び体重から算出した 1日当りの平均検体摂取量

(mg/kg/日)は下表の通りであった。

投与群 (ppm)	60	600	6000
雄	2.63	26.7	270
雌	3.50	34.4	360

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

眼 検 査；12ヶ月後及び試験終了時に検査を行った。

投与に起因する影響は認められなかった。

血液学的検査；投与後 3、6、12、18、24及び27ヶ月後に後眼窩洞から採血した。

以下の項目について検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球、白血球、平均赤血球血色素濃度、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、白血球百分率、網状赤血球。
対照群と比較し、有意差のみられた項目を下表に示す。

性	雄					雌																
	6000					60					600					6000						
検査時期	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5		
好中球			↑ 139			↓↓ 50					↓ 72										↓ 73	↓↓ 64
リンパ球						↑↑↑ 116					↑ 109										↑ 124	↑ 135
細網細胞					↓ 70																	
ヘモグロビン										↓ 97											↓ 97	
白血球										↓ 96												
赤血球																					↓ 83	

検査時期 1：3ヶ月 ↑ ↓：P<0.05、↑↑↑：P<0.01、↑↑↑↓↓：P<0.001
2：12ヶ月 (Student-t検定)
3：18ヶ月 数値は対照群の値に対するパーセント
4：24ヶ月
5：27ヶ月

いずれの項目にも投与に起因する変化は認められなかった。

血液生化学検査；投与後 3、6、12、18、24及び27ヶ月後に眼窩静脈叢から採血した。

以下の項目について検査した。

総蛋白、アルブミン、総グロブリン、A/G比、カルシウム、リン、塩化物、尿素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルカリホスファターゼ(AP)、クレアチンキナーゼ(CPK)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ、二酸化炭素、アニオンギャップ*、ナトリウム、カリウム。

*アニオンギャップ = (ナトリウムイオン+カリウムイオン) - (クロールイオン+重炭酸イオン)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。
 対照群と比較し、有意差のみられた項目を下表(雄)及び次表(雌)に示す。

性	雄																		
	60						600						6000						
投与群 (ppm)																			
検査時期	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	
総蛋白	↓↓ 96	↓ 96	↓ 96				↓↓ 95						↓ 97						
アルブミン		↓↓ 96					↓↓ 96												↑ 111
総グロブリン	↓ 94						↓↓ 93												
総ビリルビン													↓↓ 58				↓ 71		
カリウム		↑ 105																	
ナトリウム									↑↑ 102				↓ 98		↑↑↑ 102				
カルシウム										↑ 102							↑↑ 103		
クレアチニン				↑ 108															
グルコース						↑ 126				↑ 111		↑ 124						↑↑↑ 152	
リソ					↑ 117														
イオンギャプ													↓ 81						
A S T																	↓↓ 71		
A L T										↓↓ 67							↓↓ 63		
A P						↑ 136													
C P K			↓ 46																

検査時期 1 : 3ヶ月 ↑ ↓ : P<0.05、↑↓, ↓↑ : P<0.01、↑↑↑↓↓↓ : P<0.001
 2 : 6ヶ月 (Student-t検定)
 3 : 12ヶ月 数値は対照群の値に対するパーセント
 4 : 18ヶ月
 5 : 24ヶ月
 6 : 27ヶ月

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

性	雌																	
	60						600						6000					
投与群 (ppm)	60						600						6000					
検査時期	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
総蛋白											↑						↑	
リン								↑										
塩化物		↓									↓							↓↓
尿素								↑										
グルコース		↑												↑↑				
総ビリルビン		109										↑		↓	↓↓	↓↓↓		
カルシウム					↓													
ナトリウム					↓													↓↓
カリウム				↑														
クレアチニン											↓↓							
コレステロール											↑	↑						↑
A S T											156	138						↓
A L T																	↓	
C P K																	↓↓	

検査時期 1 : 3ヶ月 ↑ ↓ : P<0.05、↑↑↓↓ : P<0.01、↑↑↑↓↓↓ : P<0.001
 2 : 6ヶ月 (Student-t検定)
 3 : 12ヶ月 数値は対照群の値に対するパーセント
 4 : 18ヶ月
 5 : 24ヶ月
 6 : 27ヶ月

6000ppm群の雌では 6、12及び18ヶ月日、雄では 3及び18ヶ月日に、総ビリルビンの有意な減少が認められた。しかし、これらの減少のみられた時期は変動しており、毒性的な重要性はないものと考えられた。

その他にみられた有意差は用量相関性がなかったり、経時的な関連性がないことから、偶発的なものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

尿 検 査；投与後 3、6、12、18、24及び27ヶ月に一晩代謝ケージに入れ採尿し、以下の項目について検査した。

pH、蛋白、グルコース、ケトン、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、比重、尿沈着。

投与に起因する影響は認められなかった。

臓 器 重 量；12及び27ヶ月に全動物の以下の臓器重量を測定した。

肝臓、腎臓、脾臓、精巣及び精巣上体、卵巣、心臓、副腎、脳、下垂体、甲状腺。

対照群と比較し、有意差のみられた変化を下表に示す。

性	雄						雌					
	60		600		6000		60		600		6000	
投与群 (ppm)	60	600	6000	60	600	6000	60	600	6000	60	600	6000
検査時期(月)	12	27	12	27	12	27	12	27	12	27	12	27
最終体重	↓ 93	103	96	93	97	91	104	98	↓ 87	97	↓ 82	88
肝臓 絶対	↓↓ 88								↓ 89		↓↓ 88	↓ 91
相 対	↓ 94											
心臓 絶対											↓↓ 88	↓↓ 88
相 対									↑↑ 110			
腎臓 相 対									↑ 111		↑↑ 114	
副腎 絶対											↓ 81	
相 対	↑ 111											
脳 相 対									↑↑ 115		↑↑ 122	↑ 114

↑↓：P<0.05、↑↑↓：P<0.01 (Dunnettの検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

6000ppm群の雌の12及び27ヶ月の肝臓及び心臓の絶対重量の減少が認められた。これは体重増加抑制に伴うものであった。

12ヶ月の600及び6000ppm群の雌の腎臓の相対重量が増加した。

その他にみられた有意差は用量相関がみられず、投与に関連したものは考えられなかった。

肉眼的病理検査；全動物について剖検を行った。

投与に関連した影響はみられなかった。

病理組織学的検査；全動物から以下の臓器及び組織を採取し病理組織学的に検査した。

副腎、大動脈(腹部)、骨及び骨髓(胸骨)、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、目、大腿骨、ハーダー腺、頭、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺、リンパ節(頸部及び腸間膜)、乳腺、筋肉(大腿)、食道、視神経、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精囊、皮膚、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、陰、全ての肉眼的病変部及び異常組織、骨髓スメア。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

病理組織学的データの統計にはFisherの検定法を用いた。

(Petoらによる傾向検定を行った。)

非腫瘍性病変；

主要な非腫瘍性病変発生分布表を頁42～45に示す。

中間屠殺 : 42頁
 死亡・切迫屠殺 : 43頁
 最終屠殺 : 44頁
 全動物 : 45頁

投与に関連した非主要性病変は雌雄とも認められなかった。

腫瘍性病変 ;

腫瘍発生分布表を頁46～53に示す。

中間屠殺 : 46頁
 死亡・切迫屠殺 : 47～48頁
 最終屠殺 : 49～50頁
 全動物 : 51～53頁

腫瘍発生の総括を下表に示した。

性		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	60	600	6000	0	60	600	6000
検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
腫瘍数	良性	82	113	93	82	82	75	75	61
	悪性	30	37	33	31	24	23	15	20
腫瘍総数		112	150	126	113	106	98	90	81
腫瘍発生動物数 (%)		45 (64)	56 (80)	54 (77)	53 (76)	51 (73)	46 (66)	49 (70)	43 (61)

投与に関連した腫瘍の発生増加は認められなかった。

以上の結果から、ベンフレート原体は6000ppmの投与でもラットに発癌性を示さなかった。600ppm群以上では雌雄の体重増加抑制、また雌の腎臓の相対重量の増加がみられたことから、無毒性量は60ppm(雄 2.63mg/kg/日、雌 3.5mg/kg/日)であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

主な非腫瘍性病変発生分布表

—ラット—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	60	600	6000	0	60	600	6000
検査動物数			19	19	20	19	20	20	20	19
中 間 屠 殺	肝 臓	炎症細胞集簇	18	10**	16	13	18	12	8**	4***
		門脈周囲円形 細胞浸潤	19	19	18	19	20	20	20	19
		胆管過形成		1	1	2	2		1	2
	腎 臓	慢性進行性腎症	6	3	6	2	2	4	2	1
		限局性尿細管 過形成	9	7	9	6	1	2	1	
	心 臓	心筋炎(乳頭筋)	4		2	2				
		心筋炎(左心室)	2	4	5	2	2	1		1
	肺	間質性肺炎		1	6*	1	1	1		1
		気管支周囲 リンパ球浸潤	19	19	19	18	20	19	20	19
	副腎皮質	限局性過形成	1							
前 胃	上皮過形成		1	1						

数値は動物数 空欄は病変のみられた動物なし

* : P<0.05、** : P<0.01、*** : P<0.001 (Fisherの検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

主な非腫瘍性病変発生分布表

—ラット—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	60	600	6000	0	60	600	6000
	検査動物数		34	27	28	31	32	33	26	24
死亡・ 切迫 屠殺	肝 臓	炎症細胞集簇	5	3	2	2	4	4	2	1
		門脈周囲円形 細胞浸潤	26	23	22	27	21	25	20	21
		胆管過形成	13	11	6	8	5	7	3	4
	腎 臓	慢性進行性腎症	17	17	17	14	10	19	12	9
		限局性尿細管 過形成	22	19	17	18	9	4	8	7
	心 臓	心筋炎(乳頭筋)	12	10	15	11	7	1*	6	3
		心筋炎(左心室)	21	18	17	20	14	11	10	7
		線維症	19	14	16	15	9	7	7	4
	肺	間質性肺炎	3	7	7	3	3	8	5	3
		気管支周囲 リンパ球浸潤	30	26	26	30	31	32	25	24
	副腎皮質	限局性過形成	11	10	9	13	4	2	3	6
	前 胃	上皮過形成	6	4	1	1	5	7	2	1

数値は動物数 空欄は病変のみられた動物なし

* : P<0.05、** : P<0.01、*** : P<0.001 (Fisherの検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

主な非腫瘍性病変発生分布表

ラット

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	60	600	6000	0	60	600	6000
	検査動物数		17	24	22	20	18	17	24	27
最 終 屠 殺	肝 臓	炎症細胞集簇	7	11	9	5	6	9	8	6
		門脈周囲円形 細胞浸潤	17	21	20	19	14	14	16	22
		胆管過形成	9	13	8	8	4	7	4	8
	腎 臓	慢性進行性腎症	12	21	16	11	13	9	14	7**
		限局性尿細管 過形成	16	21	19	16	13	12	8*	14
	心 臓	心筋炎(乳頭筋)	11	16	13	14	9	6	6	5
		心筋炎(左心室)	15	15	14	12	10	10	10	15
		線維症	14	19	17	16	11	10	11	14
	肺	間質性肺炎	4		2	4	3	3	5	1
		気管支周囲 リンパ球浸潤	16	23	22	19	18	16	24	27
副腎皮質	限局性過形成	6	13	10	7	8	5	7	2**	
前 胃	上皮過形成	4	1		1	5	4	2	1	

数値は動物数 空欄は病変のみられた動物なし

* : P<0.05、** : P<0.01、*** : P<0.001 (Fisherの検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

主な非腫瘍性病変発生分布表

ラット

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	60	600	6000	0	60	600	6000
検査動物数			70	70	70	70	70	70	70	70
全 動 物	肝 臓	炎症細胞集簇	30	24	27	20	28	25	18	11**
		門脈周囲円形 細胞浸潤	62	63	60	65	55	59	56	62
		胆管過形成	22	25	15	18	11	14	8	14
	腎 臓	慢性進行性腎症	35	41	39	27	25	32	28	7
		限局性尿細管 過形成	47	47	45	40	23	28	17	21
	心 臓	心筋炎(乳頭筋)	27	26	30	27	16	7	12	8
		心筋炎(左心室)	38	37	36	34	26	22	20	23
		線維症	33	33	33	31	20	17	18	18
	肺	間質性肺炎	7	8	14	8	7	12	10	5
		気管支周囲 リンパ球浸潤	65	68	67	67	69	67	69	70
副腎皮質	限局性過形成	18	23	19	20	12	7	10	8	
前 胃	上皮過形成	10	6	2*	2*	10	11	4	2*	

数値は動物数 空欄は病変のみられた動物なし

* : P<0.05、** : P<0.01、*** : P<0.001 (Fisherの検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

腫瘍性病変（時期別／臓器別／腫瘍別）

ラット

検査	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	60	600	6000	0	60	600	6000
時期	検査動物数		19	19	20	19	20	20	20	19
中間層殺	副腎皮質	腺腫 B			1					
		副腎髄質	褐色細胞腫 B			1				
	脳	上衣細胞腫 M		1						
	肝臓	腺腫 B		1						
	乳腺	線維腺腫 B					2		1	
		腺脂肪腫 B						1		
	鼻腔	骨腫 B					1		1	
	上皮小体	腺腫 B					1			
	下垂体前葉	腺腫 B	1	2	5	2	1		2	2
	皮膚/皮下	毛包上皮腫 M		1						
	甲状腺	濾胞腺腫 B		1						
	精巣	ライディッチ細胞腫 B				1				
肋骨	骨腫 B					1				

M：悪性腫瘍 B：良性腫瘍

数値は担癌動物数 空欄は担癌動物なし

*：P < 0.05、**：P < 0.01、***：P < 0.001 (Fisherの直接法)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

腫瘍性病変（時期別／臓器別／腫瘍別）

— ラット —

検査時期	性		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	60	600	6000	0	60	600	6000	
検査動物数				34	27	28	31	32	33	26	24
死亡 ・ 切迫 屠殺	副腎皮質	腺腫		1		1		1	1	2	
		副腎髄質	褐色細胞腫 B	3	5	3	5		1	2	1
	褐色細胞種 M		2	1	1	1					
	脳	髄膜腫 B	1								
		神経膠腫 M	2	4	1	1					
	空腸	腺癌 M		1							
	腎臓	腺腫 B		1							
	肝臓	腺腫 B		1	1	1		1			
		胆管腫 B			1					1	
	乳腺	線維腺腫 B								1	
		腺腫 B						1	1		
	脾臓	島細胞腺腫 B	1	1	2		2				1
	上皮小体	腺腫 B	1		1			1			
		下垂体前葉	腺腫 B	13	15	10	12	17	16	16	10
	腺癌 M		4	7	10*	5	5	7	6	10	
	下垂体中葉	腺腫 B	1		1						
	前胃	扁平乳頭腫 B	1		1	1					
		前立腺	肉腫 M	1							
	転移腺癌 M			1							
	甲状腺	濾胞腺腫 B	3	3	2	2		2		1	
		濾胞腺癌 M		1	2			1			
		C細胞腺腫 B	8	1	2	7	7	5	4	2	
		C細胞腺癌 M				2	1				
	脊髄	神経膠腫 B		1							
	脾臓	リンパ腫 B			1						
		血管腫 B			1						
	精巣	ライディッチ細胞腫 B	4	3	1	5					
	子宮体	扁平細胞癌 M								1	
肉腫 M						1	1				
子宮角	線維筋腫 B									1	
多病巣 腫瘍	悪性リンパ腫 M	2	2	2	3	2		1	1		
	細網肉腫 M	1	1								
	緑色腫 M		1								
	中皮腫 M	1	1	1							
肋骨	骨腫 B	1									
	骨肉腫 M	1			1						
尾	骨腫 B	1									

M: 悪性腫瘍 B: 良性腫瘍

数値は担癌動物数 空欄は担癌動物なし

*: P < 0.05、**: P < 0.01、***: P < 0.001 (Fisherの直接法)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

腫瘍性病変（時期別／臓器別／腫瘍別）

－ ラット －

検査	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	60	600	6000	0	60	600	6000
時期	検査動物数		34	27	28	31	32	33	26	24
死亡・切迫屠殺	腫瘍 (乳 腺)	線維腺腫 B	1				13	12	4	10
		線維腫 B							2	
		腺腫 B					2	1		
		腺癌 M	1				5	4	1	2
	腫瘍 (上 皮)	扁平乳頭腫 B	2	5		3				
		角化棘細胞腫 B	1			2				1
		皮脂腺腫 B			1	1				
		皮脂腺癌 M				1				
		基底細胞腫 B		1						
		基底細胞癌 M				2				
		ジンバル腺腫 M				1				
	腫瘍 (皮 下)	線維腫 B	1	4	6	5			1	
		脂肪腫 B	2	2	3	1	2	2	1	
		平滑筋腫 B			2				1	
		線維肉腫 M	2	1	2	3		2		
		血管肉腫 M	1			1				
		軟骨肉腫 M		1						
		骨肉腫 M			1					
未分化間葉細胞肉腫 M			1							
肉腫 M					1					
原発不明	骨肉腫 M				1					

M：悪性腫瘍 B：良性腫瘍

数値は担癌動物数 空欄は担癌動物なし

*：P < 0.05、**：P < 0.01、***：P < 0.001 (Fisherの直接法)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

腫瘍性病変 (時期別/臓器別/腫瘍別)

— ラット —

検査	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	60	600	6000	0	60	600	6000
時期	検査動物数		17	24	22	20	18	17	24	27
最	副腎皮質	腺癌 M					1	2		
		副腎髄質	褐色細胞腫 B	6	10	4	5	3	3	3
		褐色細胞種 M	3	2		1			1	
	脳	髄膜腫 B			1					
		神経膠腫 B			2					
	心 臓	横紋筋肉腫 B								1
	肝 臓	腺腫 B				1				
		肝細胞癌 M	1	1						
	乳 腺	線維腺腫 B						1	1	1
		腺癌 M							1	
鼻 腔	骨腫 B					1		1		
終	卵 巢	腺腫 B				1				
		管状腺腫 B						1	2	
		顆粒膜細胞腫 M					1	1		
	腺癌 M					1				
屠	脾 臓	島細胞腺腫 B	3	5	3	1	1	2	4	
	上皮小体	腺腫 B			2				2	
殺	下垂体前葉	腺腫 B	9	12	15	13	5	5	12	10
		腺癌 M	1	1	4	1	1	1	1	1
	下垂体中葉	腺腫 B		1						
	前 胃	扁平乳頭腫 B						1		
	皮膚/皮下	線維腫 B			1					
		甲 状 腺	濾胞腺腫 B		4	3	1	1	1	2
			濾胞腺癌 M	1	4					
			C細胞腺腫 B	1	5	4	5	3	5	4
	C細胞腺癌 M		2	1	5	2	3	3	3	4
	精 巢	ライディッヒ細胞腫 B	5	7	2	3				
子 宮 角	腺腫 B								1	
	平滑筋腫 B								1	
	腺癌 M					1				
多病巣 腫瘍	悪性リンパ腫 M	1	1		1					
	細網肉腫 M					1				
助 骨	骨腫 B		1					1	2	
腫 瘍 塊 (乳 腺)	線維腺腫 B				1	10	8	5*	6*	
	線維腫 B					3				
	腺腫 B					2			1	
	腺癌 M	1					1			

M: 悪性腫瘍 B: 良性腫瘍

数値は担癌動物数 空欄は担癌動物なし

*: P < 0.05, **: P < 0.01, ***: P < 0.001 (Fisherの直接法)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

腫瘍性病変（時期別／臓器別／腫瘍別）

— ラット —

検査	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		70	70	70	70	70	70	70	70
時期	検査動物数		17	24	22	20	18	17	24	27
最終 屠殺	腫瘍 (上皮)	扁平乳頭腫 B		3	3		1			
		角化棘細胞腫 B	1			3				1
		皮脂腺腫 B		2						
		基底細胞腫 B			1					
		ケラチン化した 付属器の腫瘍B		2						
	腫瘍 (皮下)	線維腫 B	5	8	7	3				
		脂肪腫 B	4	3			2	4	1	1
		血管腫 B	1							
		平滑筋腫 B		1						
		線維脂肪腫 M		2	1					
		線維肉腫 M			1	1	1			
		線維粘液肉腫 M	1	1						
		血管肉腫 M	1	1						

M：悪性腫瘍 B：良性腫瘍

数値は担癌動物数 空欄は担癌動物なし

*：P < 0.05、**：P < 0.01、***：P < 0.001 (Fisherの直接法)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

腫瘍性病変（時期別／臓器別／腫瘍別）

— ラット —

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	60	600	6000	0	60	600	6000
検査動物数			70	70	70	70	70	70	70	70
全	副腎皮質	腺腫 B	1		2		1	1	2	
		腺癌 M					1	2		
	副腎髄質	褐色細胞腫 B	9	15	8	10	3	4	5	1
		褐色細胞種 M	5	3	1	2			1	
	脳	上衣細胞腫 M		1						
		髄膜腫 B	1							
		髄膜腫 M			1					
		神経膠腫 B	2	4	3	1				
	空腸	腺癌 M		1						
	腎臓	腺腫 B		1						
心臓	横紋筋肉腫 B								1	
肝臓	腺腫 B		2	1	2		1			
	胆管腫 B			1				1		
	肝細胞癌 M	1	1							
動乳腺	線維腺腫 B					2	1	3	1	
	腺腫 B						1	1		
	腺脂肪腫 B						1			
	腺癌 M							1		
鼻腔	骨腫 B					2		2		
肺	腺腫 B				1					
卵巣	管状腺腫 B						1		2	
	顆粒膜細胞腫 M					1	1			
	腺癌 M					1				
脾臓	島細胞腺腫 B	4	6	5	1	3	2	4	1	
上皮小体	腺腫 B	1		3		1	1		2	
下垂体前葉	腺腫 B	23	29	30	27	23	21	30	22	
	腺癌 M	5	8	14*	6	6	8	7	11	
下垂体中葉	腺腫 B	1	1	1						
前胃	扁平乳頭腫 B	1		1	1		1			
	肉腫 M	1								
前立腺	肉腫 M		1							
	転移腺癌 M									
皮膚/皮下	毛包上皮腫 M		1							
	線維腫 B			1						
甲状腺	濾胞腺腫 B	3	8	5	3	1	3	2	1	
	濾胞腺癌 M	1	5	2			1			
	C細胞腺腫 B	9	6	6	12	10	10	8	7	
	C細胞腺癌 M	2	1	5	4	4	3	3	4	

M：悪性腫瘍

B：良性腫瘍

数値は担癌動物数

空欄は担癌動物なし

*：P < 0.05、**：P < 0.01、***：P < 0.001 (Fisherの直接法)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

腫瘍性病変 (時期別/臓器別/腫瘍別)

ー ラット

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	60	600	6000	0	60	600	6000
検査動物数				70	70	70	70	70	70	70
全	脊 髓	神経膠腫 B		1						
		脾 臓	リンパ腫 B			1				
		血管腫 B			1					
	精 巢	ライディツヒ細胞腫B	9	10	3	9				
	子 宮 体	扁平細胞癌 M							1	
		肉腫 M					1	1		
	子 宮 角	線維筋腫 B								1
		腺腫 B								1
		平滑筋腫 B								1
		腺癌 M					1			
多病巣腫瘍	悪性リンパ腫 M	3	3	2	4	2		1	1	
	細網肉腫 M	1	1			1				
	緑色腫 M		1							
	中皮腫 M	1	1	1						
助 骨	骨腫 B	1	1			1		1	2	
	骨肉腫 M	1			1					
尾	骨腫 B	1								
	腫 瘤 (乳 腺)	線維腺腫 B	1			1	23	20	9**	16
線維腫 B						3				
腺腫 B						4	1		1	
腺癌 M		2				5	5	1	2	
腫 瘤 (上 皮)	扁平乳頭腫 B	2	8	3	3	1				
	角化棘細胞腫 B	1			3				1	
	扁平細胞癌 M	1			2				1	
	皮脂腺腫 B		2	1	1					
	皮脂腺癌 M				1					
	基底細胞腫 B		1	1						
	基底細胞癌 M				2					
	ケラチン化した付属器の腫瘍B		2							
腫 瘤 (皮 下)	ジンバル腺腫 M				1					
	線 維 腫	線維腫 B	6	12	13	8			1	
		脂肪腫 B	6	5	3	1	4	6	3	1
	血管腫 B	1								
	平滑筋腫 B		1	2				1		
	線維脂肪腫 M		2	1						
	線維肉腫 M	2	1	3	4	1	2			

M: 悪性腫瘍 B: 良性腫瘍

数値は担癌動物数 空欄は担癌動物なし

*: P < 0.05、**: P < 0.01、***: P < 0.001 (Fisherの直接法)

本資料に記載された情報に係る権利及び責任の内容はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

腫瘍性病変（時期別／臓器別／腫瘍別）

— ラット —

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	60	600	6000	0	60	600	6000
	検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
全 動 物	腫 瘍 (皮 下)	線維粘液肉腫 M	1	1						
		血管肉腫 M	1			1				
		骨腫 B	1	1						
		軟骨肉腫 M		1						
		骨肉腫 M			1					
		未分化間葉 細胞肉腫 M		1						
	肉腫 M				1					
原発不明	骨肉腫 M				1					

M：悪性腫瘍 B：良性腫瘍

数値は担癌動物数 空欄は担癌動物なし

*：P < 0.05、**：P < 0.01、***：P < 0.001 (Fisherの直接法)