

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

Ⅷ. 毒 性

ベンタゾン（及びナトリウム塩）の毒性試験の種類

<供試化合物について>

ベンタゾン酸とベンタゾンナトリウム塩が試験に用いられている。これを区別するために抄録では以下のように記載した（本抄録 1 頁、開発の経緯参照）。

ベンタゾン : ベンタゾン酸の原体を意味する。

ベンタゾン Na 塩 : ベンタゾンナトリウム塩の原体を意味する。

<毒性試験機関略号>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

〈毒性試験一覧表〉

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)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
1	急性毒性 7日間観察	ラット	♂♀各5	経口	200, 400, 800, 1000, 1250, 1600	♂♀約850		毒12
2					500, 640, 800, 1000, 1250	♂♀約1100		毒13
3					500, 640, 800, 1000, 1250, 1600, 2000	♂♀1220		毒14
4	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経口	1500, 1800, 2160, 2592, 3110, 3732	♂ 2340 ♀ 2470		毒15
5	急性毒性 15日間観察	ラット	♂♀各5	経口	825, 1210, 1780, 2610	♂ 1780 ♀ 1470		毒16
6	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	562, 825, 1210, 1780, 2610	♂ 1780 ♀ 1790		毒17
7	急性毒性 7日間観察	マウス	♂♀各10	経口	510, 714, 1000, 1200, 1400, 1680, 1960	♂ 1320 ♀ 1130		毒18
8	急性毒性 7日間観察	ウサギ	♂♀各1	経口	100, 250, 500, 1000, 2000	♂♀共に約750		毒19
9	急性毒性 14日間観察	ネコ	♂♀全群計10	経口	250, 500, 1000, 2000	約500		毒20
10	急性毒性 14日間観察	モルモット	♂♀各5	経口	400, 800, 1200, 1600, 3200	♂♀共に約1100		毒21
11	Na塩の急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	800, 1000, 1250, 1600, 2000	♂♀共に1480 (ペンタゾン換算 1356 mg/kg 相当)		毒22
12	Na塩の急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経口	900, 1080, 1296, 1555, 1866	♂ 1360 ♀ 1330		毒23
13	Na塩の急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各10	経口	909, 1000, 1100, 1210, 1331	♂ 1130 ♀ 1090		毒24
14	Na塩の急性毒性 14日間観察	モルモット	♂♀各5	経口	640, 800, 1000, 1250, 1600	♂♀共に約1100 (ペンタゾン換算 で約1000 mg/kg に相当)		毒25
15	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経皮	2500	♂♀共に >2500		毒26
4	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経皮	5000	♂♀共に >5000		毒27
12	Na塩の急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経皮	3000, 5000	♂♀共に >5000		毒28
16	評価対象から除外データ 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各12	吸入	1.2 (mg/L)、 8時間全身暴露	>1.2 (mg/L)		毒29
17 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	吸入	5.1 (mg/L)、 4時間鼻部暴露	>5.1 (mg/L)		毒30

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

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)	頁
4	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各 10	皮下	694、833、1000、 1200、1440、1728	♂ 970 ♀ 975		毒 32
18	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各 10	皮下	522、600、690、 794、913	♂ 655 ♀ 580		毒 33
12	Na 塩の 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各 10	皮下	400、480、576、 691、829	♂ 595 ♀ 578		毒 34
13	Na 塩の 急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各 10	皮下	550、660、792、 950、1140	♂ 715 ♀ 720		毒 35
4	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各 10	腹腔	329、378、435、 500、572	♂ 403 ♀ 407		毒 36
19	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各 5	腹腔	261、316、383、562	♂ 383 ♀ 316-383		毒 37
20	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各 5	腹腔	200、250、320、 400、500、640、 800	♂♀共に 約 400		毒 38
18	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各 10	腹腔	400、460、529、 608、699	♂ 494 ♀ 505		毒 39
12	Na 塩の 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各 10	腹腔	333、400、480、 576、691	♂ 512 ♀ 482		毒 40
13	Na 塩の 急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各 10	腹腔	453、522、600、 690、794	♂ 560 ♀ 540		毒 41
21	皮膚刺激性	ウサギ	♂♀各 1	塗布	2 (g)	陰性		毒 42
22	皮膚刺激性	ウサギ	♂♀各 3	塗布	0.5g	軽度刺激あり 7日後回復		毒 44
21	眼刺激性	ウサギ	♂ 2	点眼	50 (mg)	刺激性あるも 7日後回復		毒 46
23	眼刺激性	ウサギ	♂♀各 3	点眼	0.1mL (33mg)	軽度刺激性あり 15日後回復		毒 47
24 GLP	皮膚感作性 Maximization	モルモ ット	♀ 20	皮内 塗布	50%液 0.1mL 注射 50%液塗布	感作性あり		毒 50
25 GLP	Na 塩 (600g/L) の 皮膚感作性 開放法	モルモ ット	♀ 8	塗布	2、10、50、原液	50%以上で 感作性あり		毒 52
94 GLP	急性神経毒性	ラット	♂♀各 10	経口	0、50、150、400	♂♀ 150		毒 54
	急性遅発性神経毒性	成績提出の除外						毒 58

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

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)	頁
26	亜急性毒性 (3ヶ月)	ラット	♂♀各 20	混餌	0, 70, 200, 800, 1600 ppm	♂800 ppm ♀200 ppm		毒 59
					♂ : 0, 5, 2, 14, 5, 57.6, 117.0 ♀ : 0, 5, 6, 15, 8, 65.1, 127.2	♂57.6 ♀15.8		
27	亜急性毒性 (3ヶ月)	ラット	♂♀各 15	混餌	0, 70, 200, 800, 1600 ppm	♂♀1600ppm		毒 62
					♂ : 0, 5, 14, 54, 128 ♀ : 0, 6, 16, 62, 120	♂ 128 ♀ 120		
28 GLP	亜急性毒性 (3ヶ月)	ラット	♂♀各 15	混餌	0, 400, 1200, 3600ppm	400ppm		毒 66
					♂ : 0, 25, 3, 77, 8, 243, 3 ♀ : 0, 28, 9, 86, 1, 258, 3	♂ : 25, 3 ♀ : 28, 9		
95 GLP	亜急性毒性 (3ヶ月)	ラット	♂♀各 10	混餌	ベンタゾン Na 塩 : 0, 475, 1425, 4275 ベンタゾン : 3600 ppm	ベンタゾン Na 塩 : 1425 ppm		毒 71
					ベンタゾン Na 塩 : ♂ : 0, 31, 91, 290 ♀ : 0, 42, 98, 304 ベンタゾン : ♂ : 238 ♀ : 253	ベンタゾン Na 塩 : ♂ 91 ♀ 98		
29	亜急性毒性 (3ヶ月)	マウス	♂♀各 3	混餌	0, 100, 300, 1000, 3000 ppm	♂300ppm ♀1000ppm		毒 80
					♂ : 0, 4, 12, 40, 115 ♀ : 0, 4, 12, 40, 112	♂12 ♀40		
30	亜急性毒性 (3ヶ月)	マウス	♂♀各 3	経口	0, 15, 50, 150	♂♀50		毒 85
31 GLP	評価対象から除外するデータ							
	亜急性経皮毒性 (21日)	ウサギ	♂♀各 5	経皮	250, 500, 1000	♂♀>1000		毒 89
32 GLP	亜急性経皮毒性 (21日)	ウサギ	♂♀各 5	経皮	250, 500, 1000	♂♀>1000		毒 92
反復吸入毒性 90 日間				成績提出の除外				毒 95
33 GLP	亜急性神経毒性 (3ヶ月)	ラット	♂♀各 10	混餌	0, 300, 1000, 3500 ppm	3500ppm		毒 96
					♂0, 21, 9, 73, 6, 258, 1 ♀0, 27, 0, 86, 4, 306, 3	♂258.1 ♀306.3		
反復投与遅発性神経毒性 28 日間				成績提出の除外				毒 101
34 GLP	慢性毒性 (12ヶ月)	マウス	♂♀各 6	混餌	0, 100, 400, 1600 ppm	400ppm		毒 102
					♂0, 3, 0, 13, 1, 49, 7 ♀0, 3, 3, 13, 2, 54, 8	♂ 13.1 ♀ 13.2		
35	慢性毒性 (24ヶ月)	ラット	♂♀各 50	混餌	0, 100, 350, 1600 ppm	350ppm		毒 109
					♂ : 0, 6, 4, 9, 69, 0 ♀ : 0, 3, 8, 4, 82, 6	♂ 14.9 ♀ 18.4		
36	慢性毒性 (24ヶ月)	ラット	♂♀各 70	混餌	0, 200, 800, 4000 ppm	200ppm		毒 114
					♂ : 0, 9, 35, 180 ♀ : 0, 11, 45, 244	♂ 9 ♀ 11		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

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)	頁
37	慢性毒性 (18ヶ月)	マウス	♂♀各 50	混餌	0, 100, 350, 1600 ppm	350ppm		毒 133
					♂0, 13. 3, 46. 4, 211. 3 ♀0, 16. 0, 56. 6, 260. 4	♂ 46. 4 ♀ 56. 6		
38	発がん性 (82-95 週間)	マウス	♂♀各 40	混餌	0, 100, 350, 1600 ppm	1600ppm		毒 137
					♂0, 8. 4, 29. 7, 138. 4 ♀0, 9. 5, 34. 3, 152. 9	♂138. 4 ♀152. 9 発癌性なし		
39	慢性毒性 (24ヶ月)	マウス	♂♀各 70	混餌	0, 100, 400, 2000 ppm	♂ 100 ♀ 400		毒 143
					♂0, 12, 47, 242 ♀0, 12, 48, 275	♂ 12 ♀ 48		
40	3世代繁殖	ラット	♂♀各 20	混餌	0, 20, 60, 180 ppm	180 ppm		毒 155
					F0♂0, 1. 6, 4. 7, 15. 0 ♀0, 2. 5, 7. 3, 21. 9 F1♂0, 1. 6, 4. 5, 14. 1 ♀0, 2. 4, 7. 2, 21. 5 F2♂0, 1. 6, 4. 8, 14. 2 ♀0, 2. 1, 6. 2, 20. 5 F3♂0, 2. 2, 6. 4, 19. 4 ♀0, 2. 0, 6. 4, 19. 8	F0: ♂15. 0 ♀21. 9 F1: ♂14. 1 ♀21. 5 F2: ♂14. 2 ♀20. 5 F3: ♂19. 4 ♀19. 8 繁殖能に影響なし		
41 GLP	2世代繁殖	ラット	♂♀各 25	混餌	0, 200, 800, 3200 ppm	800 ppm		毒 161
					F0♂0, 17. 0, 66. 9, 268. 9 F1♀ 0, 15. 39, 64. 3, 261. 2	F0: ♀66. 9 F1: ♀64. 3 3200ppm で繁殖能に影響なし		
42	催奇形性	ラット	♀ 26-29	混餌	0, 22. 2, 66. 7, 200	200 催奇形性なし		毒 167
43 GLP	催奇形性	ラット	♀ 23	混餌	0, 2000, 4000, 8000ppm	親: 2000ppm 胎児: 4000ppm		毒 169
					0, 162, 324, 631	親: 162 胎児: 324 催奇形性なし		
44 GLP	催奇形性	ラット	♀ 25	経口	0, 40, 100, 250	親/胎児: 100 催奇形性なし		毒 172
45	催奇形性	ウサギ	♀ 15	経口	0. 50, 100, 150	親/胎児: 150 催奇形性なし		毒 175
46 GLP	催奇形性	ウサギ	♀ 16	経口	0, 75, 150, 375	親: 150 胎児: 375 催奇形性なし		毒 177

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

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)	頁		
変異原性										
47	遺伝子突然変異	ネス' ミチフス菌 TA98, TA100, TA1537, TA1535, TA1538 ; 大腸菌 WP uvrA			S9-mix-/+: 0, 10, 50, 100, 500, 1000 µg	陰性		毒 180		
48					S9-mix-/+:0, 3, 1, 10, 31, 100, 310, 1000, 2000 µg	陰性		毒 182		
49					S9-mix-/+:0, 20, 100, 500, 2500, 5000µg	陰性		毒 184		
50					S9-mix-/+: 0, 1000, 2500, 10000 µg	陰性		毒 187		
51					マウス S9-mix-/+: 0, 20, 100, 500, 2500, 5000 µg	陰性		毒 189		
52					(Na 塩)	ネス' ミチフス菌 TA98, TA100, TA1537, TA1535, TA1538 ; 大腸菌 WP uvrA	S9-mix-:0, 10, 50, 100, 500, 1000, 3000 µg S9-mix+:0, 10, 50, 100, 500, 1000 µg	陰性		毒 191
53					(Na 塩純品 /ベンゾゾン)	ネス' ミチフス菌 TA98, TA100, TA1537, TA1535, TA1538	S9-mix-/+: 0, 500, 1000, 2500, 5000, 7500, 10000 µg	陰性		毒 193
96 GLP					ネス' ミチフス菌 TA98, TA100, TA1537, TA1535, TA1538 ; 大腸菌 WP uvrA	S9-mix-/+:0, 33, 100, 333, 1000, 2750µg	陰性		毒 195	
54 GLP					CHO 前進突然変異 (HPRT 試験)	マウス/ラット S9-mix-/+: 0, 1, 2.5, 2.5, 5.0, 7.5, 10.0, 12.5, 15.0 mg/mL	陰性		毒 198	
55					CHO 前進突然変異 (HPRT 試験)	マウスの S9-mix-/+: 0, 0.1, 0.464, 1.0, 2.15, 4.64, 10.0 mg/mL ラットの S9-mix-/+: 0, 0.1, 0.464, 1.0, 2.15, 4.64 mg/mL	-S9-mix: 陰性 マウスの S9-mix: 軽度陽性(細胞毒性のある濃度で) ラットの S9-mix: 陰性		毒 203	
56 GLP	CHO 前進突然変異 (HPRT 試験)	S9-mix-/+:0, 0.1, 0.3, 0.6, 1.2, 2.5, 5.0 mg/mL	陰性		毒 206					
97 GLP	CHO 前進突然変異 (HPRT 試験)	S9-mix-/+:0, 188, 375, 750, 1500, 3000 mg/mL	陰性		毒 209					
47	(Na)	ネス' ミチフス菌 G46 復帰変異試験	0, 10, 50, 100, 500, 1000	陰性		毒 213				
		ネス' ミチフス菌 G46 宿主經由試験	0, 50x2, 200x2mg/kg	陰性						
57		ネス' ミチフス菌 G46 復帰変異試験	0, 10, 50, 100, 500, 1000, 3000	陰性		毒 215				
		ネス' ミチフス菌 G46 宿主經由試験	0, 100x2, 300x2mg/kg	陰性						
58 GLP	染色体異常試験	CHO 細胞	S9-mix-:0, 500, 1000, 2000, 3000 S9-mix+:0, 2000, 3000, 4000, 5000 mg/mL	陰性		毒 217				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bertazono

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)	頁
98 GLP	染色体異常試験	CHO 細胞			S9-mix-/+: 0, 750, 1500, 3000	S9-mix-/+ : < 750		毒 219
59	小核試験	マウス(骨髓細胞)	♂♀各 5	経口	0, 200, 400, 800	陰性		毒 222
99 GLP		マウス(骨髓細胞)	♂♀各 5	経口	♂ : 0, 312, 625, 1250 ♀ : 0, 200, 400, 800	陰性		毒 224
60	不定期 DNA 合成試験	マウス初代培養肝細胞			0, 2.51, 5.02, 10.0, 25.1, 50.2, 100, 251, 502, 1004	陰性		毒 228
61		<i>in vivo</i> マウス肝細胞		腹腔	0, 40-350 mg/kg	陰性		毒 230
100 GLP		<i>in vivo</i> ラット肝細胞		経口	0, 275, 550, 1100 mg/kg	陰性		毒 232
62	DNA 損傷誘発性 (Rec-assay) (Na)	枯草菌 DNA 修復			0, 20, 100, 200, 500, 1000, 2000 µg/disk	陰性		毒 235
63		枯草菌 DNA 修復			0, 2000, 5000, 10000 µg/disk	陰性		毒 236
51		枯草菌 DNA 修復			0, 20, 100, 200, 500, 1000, 2000 µg/disk	陰性		毒 237
64	優性致死	ラット	♂ 20	混餌	0, 20, 60, 180 ppm	陰性		毒 238
65		マウス	♂ 20	腹腔	0, 195	陰性		毒 240
中枢神経系								
66	一般症状 [Irwin 変法]	マウス	♂3	経口	0, 500, 1000	1000 一般症状の異常なし		毒 242
	ヘキサフルオール睡眠時間	マウス	♂6	経口	0, 500, 1000	1000 睡眠延長作用なし		毒 242
	ペンテトザール痙攣	マウス	♂6	経口	0, 500, 1000	1000 抗痙攣作用なし		毒 243
	ストリキニーネ痙攣		♂6	経口	0, 500, 1000	1000 抗痙攣作用なし		毒 243
	体温	ラット	♂6	経口	0, 250, 500	500 体温に対する作用なし		毒 244
	体温	ウサギ	♂5	経口	0, 250	250 体温に対する作用なし		毒 244
	自発運動量	マウス	♂4	経口	0, 500, 1000	1000 自発運動量の変化なし		毒 244
67	脳波	ラット	♂4	経口	0, 400, 500, 700, 1000	500 脳波の変化なし。		毒 244
呼吸、循環器系								
66	血圧、呼吸数、心拍数	麻酔ウサギ	♂3	腹腔	0, 250	250 血圧、呼吸数、心拍数変化なし		毒 245

提出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

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)	頁	
自律神経系									
66	摘出輸精管	モルモット	♂4	<i>in vitro</i>	0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/mL	10 ⁻³ g/mL 収縮作用あり		毒 245	
	摘出気管	モルモット	♂4	<i>in vitro</i>	0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL 気管弛緩作用あり。		毒 246	
消化器									
66	炭末輸送能	マウス	♂10	経口	0, 500	500 炭末輸送能に影響なし		毒 246	
	摘出回腸	モルモット	♂2	<i>in vitro</i>	0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL アゴニスト収縮を抑制		毒 247	
	胃液分泌	ラット	♂5	経口	0, 250, 500	500 胃液分泌に影響なし		毒 247	
	骨格筋収縮 坐骨神経刺激	ラット	♂4	腹腔	0, 250	250 間接刺激による筋収縮作用なし。		毒 248	
	血液								
		血液凝固	ラット	♂7	経口	0, 250, 500	500 溶血作用なし。		毒 248
	溶血	ウサギ	♂2	<i>in vitro</i>	0, 0.1, 1, 10%	溶液が褐色となり、試験できず		毒 248	
101 GLP									

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

2. 原体中混在物およ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)	頁
68	原体混在物①の急性毒性 28日間観察	ラット	♂♀各10	経口	1260、1590、2000、 2520、3180	♂ 2350 ♀ 2470		毒 254
69	原体混在物②の急性毒性 28日間観察	ラット	♂♀各10	経口	7900、10000、 12600	♂♀共に >12600		毒 255
70	代謝物 E/原体混在物③の急性毒性 28日間観察	ラット	♂♀各10	経口	1780、2150、2610、 3160、3830、4640、 5620	♂ 3250 ♀ 2940		毒 256
71	原体混在物④の急性毒性 28日間観察	ラット	♂♀各10	経口	825、1000、1210、 1470、1780、2150、 2610、3160	♂ 1850 ♀ 1890		毒 257
72	代謝物 F/原体混在物⑤の急性毒性 28日間観察	マウス	♀5、但し 1250mg/kg 群は♀10	経口	200、400、800、 1250、1600	♀ 約 1400		毒 258
73	代謝物 B+Cの急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各1~6	経口	1000、2150、3160、 4640、5620、5810、 6000、6810、8250、 10000	♂♀共に 5780		毒 259
74 (GLP)	代謝物 Bの急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	5000	♂♀ >5000		毒 260
75 (GLP)	代謝物 Bの遺伝子突然変異	ネズミマウス菌 TA98, TA100, TA1537, TA1535			S9-mix-/+ : 0, 20100, 500, 2500, 5000	陰性		毒 261
76 (GLP)	代謝物 Cの急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	2150、3830、5000	♂ 約 5000 ♀ >5000		毒 263
77 (GLP)	代謝物 Bの急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	1780、3160、5000	♂♀ >5000		毒 264
78 (GLP)	代謝物 Cの急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	500、1000、1780、3160、 5000	♂♀ >5000		毒 265
79 GLP	代謝物 Cの亜急性毒性 (3ヶ月間)	ラット	♂♀各10	経口	0, 400, 1200, 3600ppm ♂0, 28, 85, 259 ♀34, 101, 304	3600ppm ♂259 ♀304		毒 266
80 GLP	代謝物 Cの催奇形性	ラット	♀25	経口	0, 40, 100, 250	250 催奇形性なし		毒 269

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

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)	頁
81 GLP	代謝物 C の遺伝子突然変異	ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1537, TA1535			S9-mix-/+:0, 20100, 500, 2500, 5000	陰性		毒 273
102 GLP		ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1537, TA1535, TA1538 ; 大腸菌 WP uvrA			標準プレート法 S9-mix-/+:0, 33, 100, 333, 1000, 2500, 5000 プレートインキュベーション法 S9-mix-/+:0, 10, 33, 100, 333, 1000, 2500, 5000	陰性		毒 275
82 GLP		CHO 前進突然変異 (HPRT 試験)			S9-mix-:0, 55-3000 S9-mix+:0, 495-5005	陰性		毒 278
83 GLP	代謝物 C の小核試験	マウス	♂♀各 5	経口	0, 625, 1250, 2500	陰性		毒 281

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

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)	頁
液剤 (Na 塩 480 g/L 製剤)								
84	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	経口	640、800、1000、 1250、1600、2000、 2500 (mm ³ /kg)	♂♀共に 1750 (mm ³ /kg) (約 2063 mg/kg)		毒 283
85	急性毒性 14 日間観察	モルモット	♂5、♀1	経口	500、1000、2000 (mm ³ /kg)	約 1000 (mm ³ /kg) (約 1200 mg/kg)		毒 284
86	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀各 10	経皮	5000 (mm ³ /kg)	♂♀共に >5000 (mm ³ /kg) (>6050 mg/kg)		毒 285
87	急性毒性 14 日間観察	ウサギ	♂♀各 3	経皮	2000 (mm ³ /kg)	>2000 (mm ³ /kg) (>2420 mg/kg)		毒 286
88	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀計 12	吸入	20°Cにおける揮発 分を含んだ空気を 8 時 間暴露	影響なし		毒 287
89	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀各 10	吸入	約 16 (mg/L)、 4 時間暴露	LC ₅₀ ♂♀共に >16 (mg/L)		毒 288
90	急性毒性 14 日間観察	マウス	♂♀各 20	吸入	約 16 (mg/L)、 4 時間暴露	LC ₅₀ ♂♀共に >16 (mg/L)		毒 289
91	皮膚刺激性 72 時間観察	ウサギ	♂ 6	塗布	約 0.5 (mL)/ 2.5×2.5 (cm ²)	軽度の刺激性 あり		毒 290
92	眼刺激性 8 日間観察	ウサギ	♂♀各 1	点眼	約 50 (mm ³ /眼)	軽度の刺激性あ るも 8 日後回復		毒 292
93	皮膚感作性 開放法	モルモット	♀ 10	感作：原液 x10 回 誘発：原液 x1 回		陰 性		毒 293
	皮膚感作性 Maximization Test			皮内感作：5%液 経皮感作：原液 誘発：原液		陰 性		
粒剤 (11%Na 塩)								
住 1*	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	経口	2500、3200、 4000、5000、 6300	♂4284 ♀4670		毒 295
住 2*	急性毒性 14 日間観察	ラット	♂♀各 5	経皮	2000	>2000		毒 296
住 3*	急性毒性 14 日間観察	マウス	♂♀各 5	経口	2500、5000	>5000		毒 297
住 4*	眼刺激性 72 時間観察	ウサギ	♂ 9	点眼	100 (mg/眼)	刺激性あるも 3 日後回復		毒 298
住 5*	皮膚刺激性 72 時間観察	ウサギ	♂ 6	塗布	0.5 (g)/ 2.5×2.5 (cm ²)	刺激性なし		毒 299
住 6*	皮膚感作性 Buehler Test	モルモット	♂10~20	感作：50%液 x3 回 誘発：50%液 x1 回		陰 性		毒 300

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1. 原体に関する試験成績

1-1 急性毒性試験

1-1-1 急性経口毒性試験

1-1-1-1 ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1)

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度: ペンタゾン

試験動物: SD系ラット、1群雌雄各5匹、平均体重: 雄 229 g、雌 183 g

試験期間: 7日間観察

試験方法: 検体をトラガカントゴム溶液に懸濁して強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状および死亡を7日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の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)	200、400、800、1000、1250、1600
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄雌: 約 850
死亡開始時間 および終了時間	投与後 24 時間以内に開始 投与後 48 時間以内に終了
症状発現時期 および消失時期	投与後から発現 投与 5 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	<200
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	200

中毒症状として呼吸困難、立毛および無関心が認められた。

剖検所見では、死亡例に内臓の偽黒色性変色が見られたが、生存例では特記すべき変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-1-2 ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 2)

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度: ベンタゾン

試験動物: SD系ラット、1群雌雄各5匹、平均体重: 雄約172g、雌約145g

試験期間: 7日間観察

試験方法: 検体をトラガカントゴム溶液に懸濁して強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状および死亡を7日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の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)	500、640、800、1000、1250
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄雌: 約1100
死亡開始時間 および終了時間	投与後24時間以内に開始 投与後48時間以内に終了
症状発現時期 および消失時期	投与後から発現 投与3日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	<500
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	<500

中毒症状として呼吸困難、回内運動 (pronation)、振戦および無関心が認められた。

剖検所見では、死亡例に数例の漿液性腹膜炎があり、他に肺のうっ血および浮腫が認められた。生存例では組織器官に特記すべき変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-1-3 ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 3)

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度： ベンタゾン

試験動物： SD系ラット、1群雌雄各5匹、平均体重：雄約217g、雌約172g

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体をカルボキシメチルセルロース溶液に懸濁して強制経口投与した。

試験項目： 中毒症状および死亡を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の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)	500、640、800、1000、1250、1600、2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄雌：1220 (1056~1409)
死亡開始時間 および終了時間	投与後1日以内に開始 投与後2日以内に終了
症状発現時期 および消失時期	投与後15分から発現 投与7日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	800
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：1000 雌：800

中毒症状として呼吸困難、眼に赤色痂皮 (red incrustation) が認められた。

剖検所見では、死亡例に急性うっ血性充血、急性心室拡張および肝臓の黄灰色が認められた。生存例では組織器官に特記すべき変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-1-4 ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 4)

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度： ベンタゾン

試験動物： Crj:SD系ラット、5週齢、1群雌雄各10匹、体重 雄 100~120 g、雌 90~110 g

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を0.5%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁して強制経口投与した。

試験項目： 中毒症状および死亡を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の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)	1500、1800、2160、2592、3110、3732
LD ₅₀ 値(mg/kg) (95%信頼限界)	雄：2,340 (2,208~2,480) 雌：2,470 (2,058~2,964)
死亡開始時間 および終了時間	投与後30分から開始 投与約1時間後に終了
症状発現時期 および消失時期	投与後10分から発現 投与後5時間で消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	<1500
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄：1500 雌：1800

中毒症状として、自発運動の低下、横臥位、腹臥位、間代性痙攣、呼吸不整が認められた。

剖検所見では、死亡例および生存例ともに主要な組織器官に特記すべき変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-1-5 ラットにおける急性経口毒性試験

(資料5)

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度: ベンタゾン

試験動物: Wistar 系ラット、約 12 週齢、1 群雌雄各 5 匹、平均体重: 雄 191~210g、雌 180~194g

試験期間: 15 日間観察

試験方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁して、16 時間絶食させたラットに強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状および死亡を 15 日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の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)	825、1210、1780、2610
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雄: 1780 雌: 1470 雌雄: 1640 (1400~1920)
死亡開始時間 および終了時間	投与後 1 時間に開始 投与後 2 日に終了
症状発現時期 および消失時期	投与後 1 時間から発現 投与 14 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	562
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄: 825 雌: 562

中毒症状として呼吸困難、無関心、よろめき歩行、反弓緊張、一般状態不良が認められ、1 日までに消失したが、悪液質は 1 例の雌で 13 日にのみ見られた。

剖検所見では、死亡例にうっ血、肺の斑点状充血、胃の出血性胃潰瘍、腸に血液の混じった内容物、肝臓の粘土様変色、腎臓の灰色等が認められた。生存例では組織器官に特記すべき変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-1-6 ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 6)

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度： ベンタゾン

試験動物： Wistar 系ラット、約 12 週齢、1 群雌雄各 5 匹、平均体重：雄 約 217g、雌 約 172g

試験期間： 14 日間観察

試験方法： 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁して、16 時間絶食させたラットに強制経口投与した。

試験項目： 中毒症状および死亡を 14 日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の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)	562、825、1210、1780、2610
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雄：1780 雌：1790
死亡開始時間 および終了時間	投与後 1 日以内に開始 投与後 7 日に終了
症状発現時期 および消失時期	投与後 2 時間から発現 投与 3 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	562
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：825 雌：562

中毒症状として呼吸困難、無関心、立毛、よろめき歩行、悪液質、一般状態不良が認められた。

剖検所見では、死亡例にうっ血、肺の斑点状充血、胃の赤変、出血性胃潰瘍、腸に血の混じった内容物、肺気腫、肝臓の貧血症様変色等が認められた。生存例では組織器官に特記すべき変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-1-7 マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 7)

試験機関：

報告書作成年：

監修：

検体の純度： ベンタゾン

試験動物： ddY系マウス、5週齢、1群雌雄各10匹、平均体重の範囲：雄21.8～24.2g、雌19.8～21.2g

試験期間： 7日間観察

試験方法： 検体を2%アラビアゴム溶液に懸濁して強制経口投与した。

試験項目： 中毒症状および死亡を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の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)	510、714、1000、1200、1400、1680、1960
LD ₅₀ 値(mg/kg)	雄：1320 (1155～2460) 雌：1130 (965～1320)
死亡開始時間 および終了時間	投与後1時間に開始 投与後24時間以内に終了
症状発現時期 および消失時期	投与後10分から発現 投与後12時間以内に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄：<510
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄：510

中毒症状として自発運動の抑制、後肢の軽度麻痺、チアノーゼ、全身の振戦、強直性痙攣などが認められた。

剖検所見では、死亡例で肺の出血、腎の退色が認められた。生存例では組織器官に特記すべき変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-1-8 ウサギにおける急性経口毒性試験

(資料8)

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度: ベンタゾン

試験動物: 黒白斑ウサギ、1群雌雄各1羽(平均体重 雄 約2.5 kg、雌 約2.0 kg)

試験期間: 7日間観察

試験方法: 検体をトラガカントゴム溶液に懸濁して強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状および死亡を7日間観察した。

試験結果:

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	100、250、500、1000、2000
LD ₅₀ 値(mg/kg)	雌雄: 750
死亡開始時間 および終了時間	投与1日後に開始 投与4日後に終了
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄: <100
死亡例の認められなかった最 高投与量(mg/kg)	雌雄: 500

中毒症状として、起立不能、食欲不振、下痢が認められた。

1-1-1-9 ネコにおける急性経口毒性試験

(資料9)

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度: ペンタゾン

試験動物: ネコ、全群で雄4匹、雌6匹、平均体重 約1.7 kg

試験期間: 14日間観察

試験方法: 検体をトラガカントゴム溶液に懸濁して強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状および死亡を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。なお、テタニー性痙攣を示した動物の脳および脊髄の組織学的検査を行った。

試験結果:

投与方法	経口
投与量(mg/kg) (供試例数)	250(2)、500(6)、1000(2)、2000(2)
LD ₅₀ 値(mg/kg)	約500
死亡開始時間 および終了時間	投与後1.5時間で開始 投与後2日以内に終了
症状発現時期 および消失時期	投与後1時間から発現 投与後14日でも消失せず
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	250
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	250

中毒症状として、よろめき歩行、軽度の歩行困難、嘔吐、一過性の散瞳、振戦、虚脱、起立不能、筋緊張低下、痙攣、立毛が観察され、特に500 mg/kg 群の1匹に痙攣性不全麻痺を伴ったテタニー性痙攣および後弓緊張を認めた。

剖検所見として、途中死亡動物では500 mg/kg 群の2/6例に肝臓切断面に脂肪変性および類壊死の病巣が認められた。その他の死亡例および生存例の主要な組織器官に特記すべき肉眼的変化は認められなかった。テタニー性痙攣を示した動物の脳および脊髄に組織学的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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-1-10 モルモットにおける急性経口毒性試験

(資料 10)

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度: ベンタゾン

試験動物: モルモット、1群雌雄各5匹、平均体重 約325 g

試験期間: 14日間観察

試験方法: 検体をカルボキシメチルセルロース溶液に懸濁して強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状および生死を日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の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)	400、800、1200、1600、3200
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雌雄: 約1100
死亡開始時間 および終了時間	投与後 24 時間以内に開始 投与後 5 日以内に終了
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄: 400
死亡例の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雌雄: 400

中毒症状として、虚脱、無関心、頻呼吸、筋弛緩、呼吸困難が認められた。

剖検所見では、死亡動物に急性うっ血性充血、急性心室拡張、急性肺気腫が認められた。生存例では主要な組織器官に特記すべき変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-1-11 ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 11)

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度: ベンタゾン Na 塩

試験動物: SD系ラット、1群雌雄各5匹(平均体重 雄約217g、雌約176g)

試験期間: 14日間観察

試験方法: 検体を精製水に溶解して強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状および生死を毎日観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の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)	800、1000、1250、1600、2000
LD ₅₀ 値(mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄: 1,480 (1,253~1,748) [ベンタゾン換算: 1,356 (1,148~1,601)]
死亡開始時間 および終了時間	投与後24時間以内に開始 投与後24時間に終了
症状発現時期 および消失時期	投与後3日までに消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	<800
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄: 1000

中毒症状として虚脱(腹臥位、横臥位)、呼吸困難が認められた。

剖検所見として死亡例では急性うっ血性充血、急性心室拡張、肝臓の淡褐色化、腺胃部の軽度の赤変ならびに胃および腸の内容物の血液混在が認められた。生存例では主要な組織器官に特記すべき変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-1-12 ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 12)

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度： ベンタゾン Na 塩

試験動物： Crj:SD 系ラット、5 週齢、1 群雌雄各 10 匹、体重 雄 100~130 g、雌 90~120 g

試験期間： 14 日間観察

試験方法： 精製水に溶解して強制経口投与した。

試験項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の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)	900、1080、1296、1555、1866
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：1,360 (1,214~1,523) 雌：1,330 (1,177~1,503)
死亡開始時間 および終了時間	投与後 30 分から開始 投与後 2 日に終了
症状発現時期 および消失時期	投与後 10 分から発現 投与後 24 時間で消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	<900
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：900

中毒症状として、自発運動の低下、よろめき歩行、横臥位、腹臥位、流涎、間代性痙攣、呼吸不整が認められた。

剖検所見では、死亡例および生存例ともに主要な組織器官に特記すべき変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-1-13 マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 13)

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度： ベンタゾン Na 塩

試験動物： Crj:ICR系マウス、5週齢、1群雌雄各10匹、体重：雄20~23g、雌18~21g

試験期間： 14日間観察

試験方法： 精製水に溶解して強制経口投与した。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の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)	909、1,000、1100、1210、1331
LD ₅₀ 値(mg/kg) (95%信頼限界)	雄：1,130(1,056~1,209) 雌：1,090(1,008~1,178)
死亡開始時間 および終了時間	投与後5分から開始 投与約1時間後に終了
症状発現時期 および消失時期	投与後5分から発現 投与後24時間で消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	<909
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄：909 雌：<909

中毒症状として、自発運動の低下、横臥位、腹臥位、間代性痙攣、呼吸不整が認められた。

剖検所見では、死亡例および生存例ともに主要な組織器官に特記すべき変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-1-14 モルモットにおける急性経口毒性試験

(資料 14)

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度: ベンタゾン Na 塩

試験動物: モルモット、1群雌雄各5匹、平均体重 約 302 g

試験期間: 14日間観察

試験方法: 検体をカルボキシメチルセルロース溶液に懸濁して強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の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)	640、800、1,000、1250、1600
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雌雄: 約 1100 [ベンタゾン換算約 1000]
死亡開始時間 および終了時間	投与後 3 時間に開始 投与後 6 時間以内に終了
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄: 1000
死亡例の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雌雄: 800

中毒症状として、虚脱、無関心、頻呼吸が認められた。

剖検所見では、死亡動物に急性うっ血性充血、急性心室拡張、肺の一部に梗塞に似た充血領域のある気腫が認められた。生存例では主要な組織器官に特記すべき変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-2-1 ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 15)

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度: ベンタゾン

試験動物: SD系ラット、1群雌雄各10匹、平均体重: 雄 約 145 g、雌 約 138 g

試験期間: 14日間観察

試験方法: ペースト状にしたベンタゾン (50%) を剃毛した背部皮膚に24時間塗布した。

試験項目: 中毒症状および生死を14日間観察した。全生存動物について、適用部位を含む組織の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)	2500
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雌雄: >2500
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時期 および消失時期	中毒症状なし

中毒症状および死亡例は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。また、投与部位の皮膚に刺激性の変化およびその他の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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-2-2 ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 4)

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度: ベンタゾン

試験動物: Crj:SD系ラット、5週齢、1群雌雄各10匹、体重 雄 120~130g、雌 110~120g

試験期間: 14日間観察

試験方法: 剪毛した背部中央(4x5cm²)を精製水で濡らして検体を塗布し、24時間被覆した。

試験項目: 中毒症状および生死を14日間観察した。試験終了時の全生存動物について、適用部位を含む組織の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 および終了時間	死亡例なし
症状発現時期 および消失時期	症状の発現なし

中毒症状は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官ならびに塗布部位の皮膚および皮下組織に特記すべき変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-2-3 ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 12)

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度： ベンタゾン Na 塩

試験動物： Crj:SD系ラット、5週齢、1群雌雄各10匹、体重 雄 120~130 g、雌 110~120 g

試験期間： 14日間観察

試験方法： 剪毛した背部中央(4 x 5 cm²)を精製水で濡らして検体を塗布し、24時間閉塞被覆した。被覆除去後、適用部位を洗浄し、拭き取った。

試験項目： 中毒症状および生死ならびに適用部位の刺激性の変化を14日間観察した。試験終了時の全生存動物について、適用部位を含む組織の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 および終了時間	死亡例なし
症状発現時期 および消失時期	症状の発現なし

中毒症状および適用部位の刺激性の変化も認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官ならびに塗布部位の皮膚および皮下組織に特記すべき変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-3-1 ラットにおける急性吸入毒性試験（評価対象から除外するデータ）

（資料 16）

試験機関：

報告書作成年：

評価対象からの除外理由：

検体の純度： ベンタゾン

試験動物： SD系ラット、雌雄計 12 匹、平均体重： 148 g

試験期間： 14 日間観察

試験方法： 気中濃度： 約 1.2 mg/L 検体の入った容器を 20°C に保温し、空気を 200 L/時の流量で、検体の蒸気を 1 匹のラットを収容した暴露室に通気し 8 時間暴露した。暴露濃度は使用検体量と通気量から算出した。

試験項目： 暴露中および暴露後 14 日間、中毒症状、生死を観察した。死亡動物および観察期間終了時の全生存動物につき、肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

検体の気中濃度は 1.2mg/L であった。

中毒症状および死亡例とも認められなかった。

剖検所見では主要組織臓器に特記すべき変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-3-2 ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 17)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

検体の純度: ベンタゾン

試験動物: Wistar 系 Chbb:YHOM ラット、8~9 週齢、平均体重: 雄 246 g、雌 193 g、
1 群雌雄各 10 匹

試験期間: 14 日間観察

暴露方法: 検体に Aerosil を 1% (w/w) 混合し、粉塵発生装置を用いてダストを高速気流 (空気
流量 1500 L/時間) により発生させ、排出空気量が供給空気量より 10% 少なくなるよ
うに陽圧とし、4 時間鼻部暴露させた。

粒度分布はカスケードインパクターの各フィルターで捕捉し、その平均重量パーセ
ントで示した。

粉塵濃度 (mg/L) は、暴露空気採取前後のフィルター重量の差と採取空気量から算出
した。なお、添加物 (1%) の量による補整を行った。

暴露条件:

		試験群
設定濃度 (mg/L)		15.7
実際濃度 (mg/L) ¹		5.1
粒子径分布 (%) ²	<1.2 μm	3.2
	1.2~ 2.8	10.8
	2.8~ 5.5	32.0
	5.5~ 8.5	23.4
	8.5~ 18.2	19.2
	18.2~ 29.5	5.0
	>29.5	6.3
空気力学的質量中位径 (μm)		6.4
吸入可能な粒子 (<8.5 μm) の割合 (%)		69.5
チャンバー容量 (L)		約 55
チャンバー内通気量 (L/分)		25
暴露条件		ダスト、4 時間、鼻部

¹ 4 回測定 of 平均値

² 試験開始 30 分後に採取

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

観察・検査項目：暴露中および暴露後 14 日間、中毒症状および生死を毎日観察した。体重は試験開始前、試験開始 7 および 14 日後に測定した。観察期間終了時の全生存動物につき、肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	吸入(ダスト)
暴露濃度 (mg/L)	5.1
LC ₅₀ (mg/L)	>5.1
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時期	暴露期間中発現。暴露 1 日後消失。
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	5.1

中毒症状として、暴露時に逃避行動および血涙が認められ、暴露後眼周囲に赤色痂皮が暴露 1 日に認められ、暴露 2 日には消失した。

体重増加への影響は雌雄とも背景データに比較して少なかった(雄背景データの 77%、雌 74%)。

肉眼的病理検査では、何ら特記すべき変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-4-1 ラットにおける急性皮下毒性試験

(資料 4)

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度： ベンタゾン

試験動物： Crj:SD系ラット、5週齢、1群雌雄各10匹、体重 雄 100~120 g、雌 90~110 g

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を0.5%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁して背部皮下に投与した。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	694、833、1000、1200、1440、1728
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：970 (708~1329) 雌：975 (813~1170)
死亡開始時間 および終了時間	投与後5分から開始 投与後約1時間後に終了
症状発現時期 および消失時期	投与後10分から発現 投与後24時間で消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	<694
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：<694 雌：694

中毒症状として、自発運動の低下、鎮静、横臥位、腹臥位、間代性痙攣、呼吸不整が認められた。

剖検所見では、死亡例および生存例ともに主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。注射部位にも炎症性の変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-4-2 マウスにおける急性皮下毒性試験

(資料 18)

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度： ベンタゾン

試験動物： Crj:ICR系マウス、5週齢、1群雌雄各10匹、体重：雄 20～22 g、雌 18～20 g

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を0.5%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁して皮下投与した。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	皮下
投与量(mg/kg)	522、600、690、794、913
LD ₅₀ 値(mg/kg) (95%信頼限界)	雄：655 (585～734) 雌：580 (500～673)
死亡開始時間 および終了時間	投与後1時間で終了
症状発現時期 および消失時期	投与後10分から発現 投与後5時間で消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	<500
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄：522

中毒症状として、自発運動の低下、横臥位、腹臥位、間代性痙攣、呼吸不整が認められた。

剖検所見では、死亡例および生存例ともに主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。適用部位の皮下に炎症性的変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-4-3 ラットにおける急性皮下毒性試験

(資料 12)

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度: ペンタゾン Na 塩

試験動物: Crj:SD系ラット、5週齢、1群雌雄各10匹、体重 雄 100~130 g、雌 90~120 g

試験期間: 14日間観察

試験方法: 検体を生理食塩液に溶解して皮下に注射投与した。

試験項目: 中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果:

投与方法	皮下
投与量(mg/kg)	400、480、576、691、829
LD ₅₀ 値(mg/kg) (95%信頼限界)	雄: 595(492~720) 雌: 578(507~659)
死亡開始時間 および終了時間	投与後1時間から開始 投与後24時間以内に終了
症状発現時期 および消失時期	投与直後から発現 投与後24時間で消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	<400
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄: 400 雌: <400

中毒症状として、自発運動の低下、よろめき歩行、横臥位、腹臥位、間代性痙攣、呼吸不整が認められた。

剖検所見では、死亡例および生存例ともに主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。注射部位に脱毛および痂皮形成が認められたが、皮下組織には異常所見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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-4-4 マウスにおける急性皮下毒性試験

(資料 13)

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度： ベンタゾン Na 塩

試験動物： Crj:ICR系マウス、5週齢、1群雌雄各10匹、体重：雄20～23g、雌18～21g

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を生理食塩液に溶解して皮下に注射投与した。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	皮下
投与量(mg/kg)	550、660、792、950、1140
LD ₅₀ 値(mg/kg) (95%信頼限界)	雄：715(644～794) 雌：720(637～814)
死亡開始時間 および終了時間	投与後30分から開始 投与約1時間後に終了
症状発現時期 および消失時期	投与後10分から発現 投与後5時間で消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	<550
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄：550 雌：<550

中毒症状として、自発運動の低下、よろめき歩行、横臥位、腹臥位、跳躍痙攣、呼吸不整が認められた。

剖検所見では、死亡例および生存例ともに主要な組織器官に特記すべき変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-5-1 ラットにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 4)

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度： ベンタゾン

試験動物： Crj:SD系ラット、5週齢、1群雌雄各10匹、体重 雄 100~120 g、雌 90~110 g

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を0.5%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁して強制経口投与した。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	腹腔内
投与量(mg/kg)	329、378、435、500、572
LD ₅₀ 値(mg/kg) (95%信頼限界)	雄：403 (366~443) 雌：407 (363~456)
死亡開始時間 および終了時間	投与後30分から開始 投与後約1時間後に終了
症状発現時期 および消失時期	投与後直後から発現 投与後24時間で消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	<1500
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌：329

中毒症状として、自発運動の低下、鎮静、横臥位、腹臥位、間代性痙攣、呼吸不整が認められた。

剖検所見では、死亡例および生存例ともに主要な組織器官に特記すべき変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-5-2 ラットにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 19)

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度: ベンタゾン

試験動物: Wistar 系ラット、1 群雌雄各 5 匹、平均体重範囲: 雄 170~89 g、雌 168~181 g

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体を 5%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁して、16 時間絶食後のラットに腹腔内に投与した。

試験項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果:

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	261、316、383、562
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雄: 約 383 雌: 316~383 雌雄: 316~383
死亡開始時間 および終了時間	投与後 1 時間から開始 投与 1 日後に終了
症状発現時期 および消失時期	投与後 1 時間から発現 投与後 5 時間に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	261
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄: 316

中毒症状として、呼吸困難、無関心、筋攣縮、よろめき歩行、一般状態の悪化が認められた。

剖検所見では死亡例にうっ血、肝臓漿膜に微細線維素沈着が認められ、生存例では肝臓はほとんど球状縁で、軽度腹腔内癒着があり、肝臓および脾臓の漿膜は乳白色であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-5-3 マウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 20)

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度: ベンタゾン

試験動物: NMRI 系マウス、1 群雌雄各 5 匹、平均体重: 雄 33 g、雌 29 g

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体をトラガカントゴム溶液に懸濁して腹腔内に投与した。

試験項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果:

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	200、250、320、400、500、640、800
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雌雄: 400
死亡開始時間 および終了時間	投与後 1 時間から開始 投与 7 日後に終了
症状発現時期 および消失時期	投与 14 日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄: 320

中毒症状として、呼吸困難、無関心、腹臥位および振戦が認められた。雌は雄に比して、感受性が強いようであった。

剖検所見では死亡例、生存例とも腹腔内に癒着があった以外に、特記すべき変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-5-4 マウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 18)

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度： ベンタゾン

試験動物： Crj:ICR系マウス、5週齢、1群雌雄各10匹、体重：雄 20~22 g、雌 18~20 g

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を0.5%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁して腹腔内投与した。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	400、460、529、608、699
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：494 (437~558) 雌：505 (447~571)
死亡開始時間 および終了時間	投与後約30分から開始 投与後1時間以内に終了
症状発現時期 および消失時期	投与5分後から発現 投与後24時間以内に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	<400
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：400 雌：<400

中毒症状として、自発運動の低下、横臥位、腹臥位、間代性痙攣、呼吸不整が認められた。

剖検所見では、死亡例および生存例ともに主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。適用部位の皮下に炎症性的変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-5-5 ラットにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 12)

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度: ベンタゾン Na 塩

試験動物: Crj:SD 系ラット、5 週齢、1 群雌雄各 10 匹、体重 雄 100~130 g、雌 90~120 g

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体を生理食塩液に溶解して腹腔内に注射投与した。

試験項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果:

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	333、400、480、576、691
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄: 512 (470~558) 雌: 482 (434~535)
死亡開始時間 および終了時間	投与後 40 分から開始 投与後 24 時間以内に終了
症状発現時期 および消失時期	投与後直後から発現 投与後 24 時間で消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	<333
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌: 333

中毒症状として、自発運動の低下、よろめき歩行、鎮静、横臥位、腹臥位、間代性痙攣、呼吸不整が認められた。

剖検所見では、死亡例および生存例ともに主要な組織器官に特記すべき変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-1-5-6 マウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 13)

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度： ベンタゾン Na 塩

試験動物： Crj:ICR 系マウス (5 週令)、1 群雌雄各 10 匹、体重：雄 20~23 g、雌 18~21 g

試験期間： 14 日間観察

試験方法： 検体を生理食塩液に溶解して腹腔内に注射投与した。

試験項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	453、522、600、690、794
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：560(507~610) 雌：540(474~616)
死亡開始時間 および終了時間	投与後 30 分から開始 投与約 1 日後に終了
症状発現時期 および消失時期	投与直後から発現 投与後 24 時間で消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	<453
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：453

中毒症状として、自発運動の低下、よろめき歩行、横臥位、腹臥位、跳躍痙攣、呼吸不整が認められた。

剖検所見では、死亡例および生存例ともに主要な組織器官に特記すべき変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-2 皮膚および眼に対する刺激性試験

1-2-1-1 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料 21)

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度: ベンタゾン

試験動物: ウィーン種白色ウサギ、平均体重: 雄 2.8 kg、雌 3.3 kg、1 群雌雄各 1 羽

試験方法: パッチ (2.5×2.5 cm) に検体の 50%水懸濁液 (ペースト状) を 2g 塗布し、剃毛した背部の正常および擦過皮膚に 1、5、15 分および 20 時間それぞれ貼布し、被覆した。1、5 および 15 分間 (短時間) 処理の場合は処理後 Lutrol で洗浄し、20 時間処理の場合は洗浄しなかった。また、耳介にも 2 g の検体を 20 時間貼布した。

観察: 適用後 24 時間、72 時間および 1 週間後に適用部位の刺激性の変化 (紅斑、浮腫および痂皮) の有無等を観察した。なお刺激性変化の評価基準は以下のとおりである。

— ; 変化なし

(+) ; 疑わしい

+ ; 軽度

++ ; 中等度

結果: 適用部位の刺激性の変化を次表に示す。

適用後 時間	変 化		背部非擦過皮膚				背部擦過皮膚				耳介
			貼 布 時 間								
			1 分	5 分	15 分	20 時間	1 分	5 分	15 分	20 時間	
24 時間	紅 斑	♂	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+	+	+	(+)
		♀	(+)	(+)	(+)	(+)	—	+	++	++	(+)
	浮腫	♂	—	—	—	—	—	—	+	—	—
		♀	—	—	—	—	—	—	—	+	—
	痂 皮	♂♀	—	—	—	—	—	—	—	—	—
72 時間	紅 斑	♂♀	—	—	—	(+)	—	—	—	—	—
	浮腫	♂♀	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	痂 皮	♂♀	—	—	—	—	+	+	+	+	—
1 週間	紅 斑	♂♀	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	浮腫	♂♀	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	痂 皮	♂♀	—	—	—	—	+	+	+	+	—

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

短時間(1~15分)処理の背部非擦過皮膚および耳介に対しては、24時間後に紅斑の疑いを認めたが、72時間以内に回復した。20時間処理の背部非擦過皮膚では、72時間後にも紅斑の疑いが残ったが、1週間以内に回復した。

擦過皮膚に対しては24時間後、紅斑および浮腫を認め、72時間後には、擦過によって生じたと思われる部分的な軽度の痂皮形成を認めた。

以上の結果から、検体は皮膚に対しては、明らかな刺激性を示しておらず、陰性であると考えられる。また、検体の皮膚からの吸収による中毒症状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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-2-1-2 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料 22)

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度: ベンタゾン

試験動物: ウィーン種白色ウサギ、平均体重: 雄 3.04 kg、雌 2.98 kg、1 群雌雄各 3 羽

試験期間: 15 日間観察

試験方法: 検体約 0.5g を蒸留水で湿らせ、50%水懸濁液(ペースト状)とした検体をパッチ(2.5 x 2.5 cm)に塗布し、前日に剃毛した背部あるいは脇腹の擦過および非擦過皮膚に 24 時間閉塞貼付した。被覆除去後、皮膚に残った検体は拭き取った。非適用部位を対照とした。

観察: 被覆除去直後(30~60 分後)、28 時間、48 時間、7 日および 14 日に適用部位の刺激性の変化(紅斑、浮腫および痂皮)の有無等を観察した。刺激性変化の評価は、Draize 法に準拠して行った。なお、刺激性変化の採点基準は以下のとおりである。

紅斑および痂皮形成:

0; 紅斑なし

1; 非常に軽度の紅斑(かろうじて識別できる)

2; はっきりした軽度の紅斑

3; 中等度~重度の紅斑

4; 重度の紅斑(ビート赤色)~紅斑の採点不能になる痂皮形成まで

浮腫形成:

0; 浮腫なし

1; 非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる)

2; 軽度の浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)

3; 中等度の浮腫(約 1mm の膨隆)

4; 重度の浮腫(1mm 以上の膨隆と暴露範囲を越えた広がり)

結果: 適用部位の刺激性の変化を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

動物 番号	項目	最高 評点	被覆除去後時間(非擦過皮膚/擦過皮膚)				
			直後	24 時間	48 時間	7 日	14 日
1 雌	紅斑	4	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0
	浮腫	4	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
2 雌	紅斑	4	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0
	浮腫	4	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
3 雄	紅斑	4	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0
	浮腫	4	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
4 雌	紅斑	4	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0
	浮腫	4	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
5 雄	紅斑	4	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0
	浮腫	4	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
6 雄	紅斑	4	1/1	1/1	1/1	0/0	0/0
	浮腫	4	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
合計	紅斑	24	6/6	6/6	6/6	0/0	0/0
	浮腫	24	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
平均	紅斑	4	1.0/1.0	1.0/1.0	1.0/1.0	0/0	0/0
	浮腫	4	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

パッチ除去直後から 48 時間後まで全例の皮膚に極めて軽度の紅斑(評点 1)が認められたが、7 日後には消失した。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して軽度刺激性あるものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-2-2-1 ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験

(資料 21)

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度: ベンタゾン

試験動物: ウィーン種白色ウサギ、平均体重: 雄 2.8 kg、雌 3.3 kg、1 群雄 2 羽

試験方法: 検体 (結晶性粉末) 約 50 mg を結膜嚢に点眼処理した。他眼には Talcum powder を処理し、対照とした。

観察: 検体適用後 1 週間にわたり、角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察した。

なお、刺激性変化の評価は以下のとおりである。

- : 変化なし
- + : 軽度
- ++ : 中等度
- +++ : 重度

試験結果: 観察した刺激性変化の採点は以下のとおりであった。

薬物	変化		投与後経過時間			備考
			1時間	24時間	1週間	
検体 (約 50 mg)	結膜	紅斑	++	++	-	24 時間後に出血あり
		浮腫	+++	+++	-	
	角膜炎		-	+	-	
Talcum powder (対照)	結膜	紅斑	++	-	-	
		浮腫	-	-	-	
	角膜炎		-	-	-	

* 2 羽のうち 1 羽は変化なし。

眼に対して一時的に重篤な刺激性を示したが、1 週間以内に回復した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-2-2-2 ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 23)

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度: ベンタゾン

試験動物: ウィーン種白色ウサギ、体重: 雄 2.74 kg、雌 2.87 kg、雌雄各 3 匹

試験期間: 15 日間観察

方法: 検体 0.1mL (約 33mg) を右眼に適用し、非洗眼とした。左眼は無処理対照とした。

試験項目: 適用 1、24、48、72 時間、8 日、15 日後に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、Draize の方法に従って採点した。なお、採点基準は以下のとおりである。

角 膜

混濁—混濁の程度(最も濃い部分で判定する)

0; 混濁を認めない

1; 散在性および/または瀰漫性の混濁、虹彩の細部は明瞭に透視可能

2; 透明な部分は残っているが、虹彩の細部がやや不明瞭

3; 真珠様光沢部位あり、虹彩の細部不明で瞳孔の大きさがかろうじて識別できる

4; 不透明、混濁部を通して虹彩が透視できない

混濁面積

1; $0 < \sim \leq 1/4$

2; $1/4 \sim \leq 1/2$

3; $1/2 \sim \leq 3/4$

4; $3/4 <$

虹 彩

0; 正常

1; 正常以上のひだ、充血、角膜周囲の充血、これらのいずれかおよび/または組み合わせ、虹彩は光にまだ反応する

2; 対光反射消失、出血、肉眼的組織崩壊

結 膜

発 赤(眼瞼および眼球結膜)

0; 血管正常

1; 一部の血管が明らかに充血

2; 瀰漫性の深紅色、個々の血管は見分けられない

3; 瀰漫性の牛肉様赤色

結膜浮腫

- 0 ; 腫脹なし
- 1 ; 正常を超える腫脹(瞬膜を含む)
- 2 ; 眼瞼の外反を伴う明らかな腫脹
- 3 ; 眼瞼の 1/2 未満の閉塞を伴う腫脹
- 4 ; 眼瞼の 1/2 以上の閉塞を伴う腫脹

分泌物

- 0 ; 分泌物を認めず
- 1 ; 常量以上(正常動物の内眦に見られる少量は含まない)
- 2 ; 眼瞼および眼瞼に接する被毛を湿潤
- 3 ; 眼瞼および眼瞼周囲の相当範囲を湿潤

結果： 観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

角膜、虹彩および結膜に刺激性の変化が認められ、適用 24 時間後に最大刺激を示し、72 時間後までほとんど変化がなかったが、8 日後にはほとんど刺激性は消失し、15 日後には完全に回復した。平均一次刺激指数(適用 24~72 時間の平均値)は 35 で、中程度の刺激性を有すると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

動物 番号	項 目		最高 評点	適 用 後 時 間					
				1 時 間	24 時 間	48 時 間	72 時 間	8 日	15 日
1 雄	角膜混濁	程 度	4	1	1	1	1		
		面 積	4	4	4	4	4		
	虹 彩		2	1	2	2	2		
	結 膜	発 赤	3	2	2	2	2	1	
		浮 腫	4	1	1	1	1		
		分 泌 物	3	1	2	2	1		
2 雄	角膜混濁	程 度	4	1	1	1	1		
		面 積	4	4	4	3	3		
	虹 彩		2	1	2	1	1		
	結 膜	発 赤	3	2	2	2	2	1	
		浮 腫	4	1	1	1	1		
		分 泌 物	3	1	1	1	1		
3 雌	角膜混濁	程 度	4	1	1	1	1	*	*
		面 積	4	3	3	3	3	*	*
	虹 彩		2	1	1	1	2	*	*
	結 膜	発 赤	3	2	2	2	2	*	*
		浮 腫	4	2	1	1	1	*	*
		分 泌 物	3	2	1	1	1	*	*
4 雌	角膜混濁	程 度	4	1	1	1	1		
		面 積	4	4	4	4	4		
	虹 彩		2	1	2	2	2		
	結 膜	発 赤	3	2	2	2	2		
		浮 腫	4	2	2	1	1		
		分 泌 物	3	2	2	2	1		
5 雌	角膜混濁	程 度	4	1	1	1	1		
		面 積	4	2	4	4	4		
	虹 彩		2	1	2	1	1		
	結 膜	発 赤	3	2	2	2	2		
		浮 腫	4	2	1	1	1		
		分 泌 物	3	2	2	1	1		
6 雄	角膜混濁	程 度	4	1	1	1	1		
		面 積	4	4	4	3	3		
	虹 彩		2	1	2	1	1		
	結 膜	発 赤	3	2	2	2	2		
		浮 腫	4	1	1	1	1		
		分 泌 物	3	1	1	1	1		
合 計			660	195	226	197	198	10	0
平 均			110	32.5	37.7	32.8	33.0	2.0	0.0

非
洗
眼
群

*: 検体投与に関連のない死亡。 空欄は刺激性なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-3 皮膚感作性試験

1-3-1 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法)

(資料 24)

試験期間 :

[GLP 対応]

報告書作成年 :

検体の純度 : ベンタゾン (バッチ番号)

供試動物 : ハートレー系モルモット雌, 開始時体重 242 - 290 g

対照群 : 1 群 10 匹, 試験群 : 1 群 20 匹

観察期間 : 72 時間観察 (48 時間後評価)

試験操作 : [Maximization 法]

投与量設定根拠 :

感作皮内投与 : 動物の苧毛した肩部に前方左右 2 ヶ所にフロイントアジュバンド/水(1:1) 乳化剤を、中間左右 2 ヶ所に 5%検体蒸留水溶液を、後方左右 2 ヶ所に、5%検体のフロイントアジュバンド/水(1:1) 調製液をそれぞれ 0.1mL 皮内投与した。対照群にはそれぞれ検体を含まない溶液を投与群と同様に処置した。対照群 1 および 2 には検体を含まない溶液を投与群と同様に処置し、対照群 3 は無処置とした。

感作経皮投与 : 試験動物に感作皮内投与の 1 週間後に同投与部位に 50%検体蒸留水溶液を 48 時間閉塞貼付した。対照動物は無処置とした。

第 1 回目惹起 : 最終感作の 14 日後、試験群および対照群 1 の動物の側腹部に 50%検体蒸留水溶液を 24 時間閉塞貼付した。対照群 2 および 3 は無処置とした。

第 2 回目惹起 : 第 1 回目惹起の 1 週間後、試験群および対照群 1 および 2 の動物側腹部に 50%検体蒸留水溶液を 24 時間閉塞貼付した。対照群 3 は無処置とした。

第 3 回目惹起 : 第 1 回目の惹起の 2 週間後、試験群および対照群の全ての動物の側腹部に 50%検体蒸留水溶液を 24 時間閉塞貼付した。

観察項目 : 惹起 24、48 および 72 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無を肉眼的に観察した。感作した動物数を評価に採用し、48 時間後における所見を感作率の検出に用い

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

た。

紅斑、浮腫の判定は以下の基準に従った。(Annex IV/II D of the Council Directive of July 29, 1983 for the 5th Amendment of the Directive 67/548 EEC (= 83/467 EEC))

1. 紅斑および痂皮形成

- a) 紅斑なし 0
- b) 非常に軽度の紅斑(かろうじて識別できる)..... 1
- c) はっきりした紅斑 2
- d) 中等度～重度の紅斑 3
- e) 重度の紅斑(ビート赤色)～紅斑の採点不能になる痂皮形成まで 4

2. 浮腫形成

- a) 浮腫なし 0
- b) 非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる) 1
- c) 軽度の浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる) 2
- d) 中等度の浮腫(約 1mm の膨隆) 3
- e) 重度の浮腫(1mm 以上の膨隆と曝露範囲を超えた広がり) 4

結果： 皮膚評価の結果を以下の表に示す。

惹起	群	惹起濃度	供試動物数	感作反応動物数										陽性率	
				48 時間後の皮膚反応評点											計
				紅斑・痂皮形成					浮腫形成						
				0	1	2	3	4	0	1	2	3	4		
第 1 回	試験群	50%検体	20	8	2	10	0	0	12	8	0	0	0	12/20	60%
	対照群 1		10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0/10	0%
第 2 回	試験群	50%検体	20	14	2	4	0	0	16	4	0	0	0	6/20	30%
	対照群 1	無処置	10	9	0	1	0	0	9	1	0	0	0	1/10	10%
	対照群 2	50%検体	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0/10	0%
第 3 回	試験群	50%検体	20	4	7	9	0	0	10	10	0	0	0	16/20	80%
	対照群 1	無処置	10	7	2	1	0	0	9	1	0	0	0	3/10	30%
	対照群 2		10	9	0	1	0	0	9	1	0	0	0	1/10	10%
	対照群 3	50%検体	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0/10	0%

以上より、本試験条件下でベンタゾンはモルモットの皮膚に感作性を有する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-3-2 モルモットを用いた皮膚感作性試験(開放法)

(資料 25)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 :

検体の純度 : ベンタゾン Na 塩 (バッチ番号)

供試動物 : ハートレー系モルモット雌、開始時体重 249~345 g、
対照群 1 群 8 匹、試験群 1 群雌 8 匹

観察期間 : 72 時間観察 (48 時間の評点で評価)

試験法 : [開放法、G. Clecak 法]

投与量設定根拠 :

感作 : 刈毛した腹側部に頭部から尾部へと適用位置をずらしながら、被験物質原液、50%、10%あるいは2%の蒸留水溶液を 0.1mL/8cm²の適用量で4週間に20回経皮投与した。適用24時間後に皮膚反応を採点した。対照群は無処置とした。

惹起 : 最終感作の3日後および17日後に左腹側部の無傷の刈毛した皮膚に1匹当たり被験物質原液、50%、10%および2%蒸留水溶液の4濃度を0.025mL/2cm²の適用量で経皮投与した。適用24、48および72時間後に皮膚反応を採点した。

観察項目 : 予備試験および本試験の皮膚反応は次の評点法にて評価した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentlazon

紅斑および痂皮形成

紅斑なし	0
非常に軽度の紅斑(かろうじて識別できる)	1
はっきりした紅斑	2
中等度～重度の紅斑	3
重度の紅斑(ビート赤色)～紅斑の採点不能になる痂皮形成まで	4

浮腫形成

浮腫なし	0
非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる)	1
軽度の浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)	2
中等度の浮腫(約 1mm の膨隆)	3
重度の浮腫(1mm 以上の膨隆と曝露範囲を超えた広がり)	4

感作性陽性の判断基準：特定濃度群の少なくとも 1 例のモルモットが被験物質適用 48 時間後に非刺激濃度において陽性の皮膚反応を示し、対照動物が陰性反応を示した場合、感作性であると判断した。

結果： 各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を次表に示す。

処置群	濃 度								
	感作	第 1 回惹起				第 2 回惹起			
		原液	50% b	10% b	2% b	原液	50% b	10% b	2% b
対照群 1	a	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
対照群 2	a	a	a	a	a	0/8	0/8	0/8	0/8
試験群 4	原液	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
試験群 5	50% b	2/8	2/8	0/8	0/8	4/8	3/8	0/8	0/8
試験群 6	10% b	1/8	1/8	0/8	0/8	1/8	1/8	0/8	0/8
試験群 7	2% b	0/8	0/8	0/8	0/8	1/8	1/8	0/8	0/8

a : 被験物質適用なし

b : 蒸留水溶液

x/y : 惹起 48 時間後の陽性反応動物数/適用動物数

惹起後、被験物質原液および 50%蒸留水溶液で数例の動物に軽度の紅斑を生じたが、10% および 2%蒸留水溶液では全く皮膚反応を生じなかった。

以上より、本試験条件下で被験物質は 10%より高濃度で感作陽性である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-4 ベンタゾンのラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 94)

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

被験物質の純度：ベンタゾン (バッチ番号)

試験動物：CrI:WI(Han)系 Wistar ラット； 投与開始時週齢；雌雄 7 週齢
雌雄各群 10 匹 (体重 雄 178.4~230.2g、雌 140.2~169.9g)

試験期間： 14 日間観察

投与方法： 1%カルボキシメチルセルロース溶液に被験物質を懸濁し、0 (溶媒対照)、50、150
および 400 mg/kg の用量で強制単回経口投与した。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果

一般状態および死亡率： 全動物について、死亡および一般症状を 1 日 1 回以上観察した。死
亡および一般症状は認められなかった。

摂餌量・摂水量： 1 日 1 回目視で観察した。摂餌・節水量ともに変化は認められなかった。

体重及び体重変化： 全動物について体重を投与開始前 (-7 日) および投与後 0、7 および 14 日
に測定した。また、投与後 0 日からの変化量を体重増加量として算出した。体重、
体重増加量ともに被験物質投与による影響は見られなかった。

FOB 検査： 全動物について、投与開始前 (-7 日) および投与後 0 (投与後 30 分)、7 および 14
日に以下の項目を検査した。検査はブラインドで行った。

ケージ観察— 姿勢、振戦、痙攣、異常動作、歩行障害、その他

オープンフィールド観察— ケージから取り出す際の行動、被毛、皮膚、流涎、鼻汁、流涙、眼/瞳孔径、姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、活動/覚醒状態、2 分間観察中の糞(糞粒数、外観、堅さ)、尿(量、外観)、および立ち上がり回数

機能検査— 接近反応、接触反応、視覚、瞳孔反射、耳介反射、聴覚(驚愕反応)、運動協調性(立ち直り反応)、取扱い中の行動、異常発声、痛覚反応(テールピンチ)、前肢握力、後肢握力、着地開脚幅、その他

オープンフィールド観察では、投与後 0 日の 400 mg/kg 群において、1 匹の雄で立毛、異常呼吸音、息切れ、軽微な振戦が見られた。また 1 匹の雌で軽微な運動協調性の低下と姿勢異常が認められた。また、8 匹の雄と 3 匹の雌で探索行動の減少が認められた。150 mg/kg 群でも雄の 1 匹で探索行動の減少が認められたが、対照群でも 1 匹認められており、偶発的な変化と考えられた。

投与後 7 日では、軽微な振戦が 400 mg/kg 群雄 3 匹および雌 1 匹、150 mg/kg 群雄 1 匹、50 mg/kg 群雄 3 匹、対照群雄 2 匹で認められた。また、探索行動の低下が 400 mg/kg 群の雄 6 匹、150 mg/kg 群の雄 6 匹、50 mg/kg の雄 3 匹および雌 1 匹、対照群の雄 2 匹および雌 1 匹で認められた。投与後 14 日では、軽微な振戦が 400 mg/kg 群雄 3 匹、150 mg/kg 群雄 1 匹で認められた。また、探索行動の低下が 400 mg/kg 群の雄 5 匹、150 mg/kg 群の雄 5 匹、50 mg/kg の雄 2 匹、対照群の雄 2 匹で認められた。また、鼻の赤色分泌物が 150 および 400 mg/kg 群で雄各 1 例に認められた。

投与後 7 日およびそれ以降に認められた変化は他の試験でもよく認められるものであり、被験物質投与の影響とは考えられなかった。

機能検査では、投与後 0 日において 400 mg/kg 群の雄 5 匹および雌 3 匹において、取扱い時抵抗の減少が認められ、一過的ではあるが被験物質投与の影響と考えられた。

また、頻繁な発声が投与後 0 日の 400mg/kg 群の雄 1 匹、150mg/kg 群の雄 1 匹および 50mg/kg 群の雌 1 匹で、投与後 7 日では、400mg/kg の雌 1 匹、および 50mg/kg 群の雌 1 匹で認められたが、被験物質投与の影響とは考えられなかった。

自発運動量：

自発運動量の測定は、FOB 検査と同時期に、全動物について実施した(5 分間×12 回のインターバル)。

結果を表 1 に示す。

投与後 0 日の検査において、400 mg/kg 群雄で検査 0~20 分までの 5 分毎の運動量で低下が認められ、0~60 分の総運動量でも有意に低下していた。これは、被験物質投与による影響と考えられた。150 mg/kg 群雄でも、5~20 分までの 5 分毎の運動量および 0~60 分の総運動量でも有意な低下が認められたが、ばらつきの大きい検査であり、その他 FOB 検査で何ら影響を伴っていないことから、被験物質投与の影響とは考えられなかった。

投与後 7 日以降の検査において、一過的に 5 分毎の運動量の低下が認められたが、総運動量で対照群との差はなく、偶発的な変化と考えられた。

その他、雌の全投与群、ならびに 50 mg/kg 群の雄では自発運動量の変化はなかった。

表 1 自発運動量 (投与後 0 日)

群 (ppm)	雄			雌		
	50	150	400	50	150	400
0~5 分	92	85	41↓			
5~10	102	66↓	37↓			
10~15	84	45↓	31↓			
15~20	55	34 ↓	15↓			
20~25	84	57	37			
25~30	118	69	49			
30~35	145	111	86			
35~40	109	91	88			
40~45	72	121	86			
45~50	37	85	94			
50~55	37	64	56			
55~60	78	73	45			
0~60	87	67 ↓	39↓			

表中の値は対照群を 100 とした場合の相対値、空欄は統計学的有意差なし。

雄は参考のため有意差のない期間も記載した。

Kruskal-Wallis + Wilcoxon-test (両側) : ↑ ↓ ; $p \leq 0.05$ 、↑↓ ; $p \leq 0.01$

肉眼的病理検査： 投与期間終了時に動物を絶食し、各群 5 匹をイソフルランで麻酔し、灌流固定して屠殺した。灌流固定したラットは神経病理学的検査および目視可能な臓器についての肉眼的病理検査に供した。残りの動物は、炭酸ガスによって屠殺した。肉眼的病理検査において異常は認められなかった。

脳重量；

脳重量に統計学的有意な変化はなかった。

病理組織学的検査；

脳(横断切片)

- ・ 前頭葉
- ・ 間脳および海馬を含む頭頂葉
- ・ 後頭葉および側頭葉を含む中脳
- ・ 脳橋
- ・ 小脳
- ・ 延髄

脳関連の臓器/組織

- ・ 網膜および視神経を含む眼

脊髄(横断/縦断切片)：

- ・ 頸部(C3～C6)
- ・ 腰部(L1～L4)

末梢神経系

- ・ 後根神経節(C3～C6 から 3 点)
- ・ 後根線維(C3～C6)
- ・ 前根線維(C3～C6)
- ・ 後根神経節(L1～L4 から 3 点)
- ・ 後根線維(L1～L4)
- ・ 前根線維(L1～L4)
- ・ 近位坐骨神経(横断/縦断切片)
- ・ 近位脛骨神経(膝部)(横断/縦断切片)
- ・ 遠位脛骨神経(下肢部)(横断/縦断切片)
- ・ 神経を含むガッサー神経節
- ・ 腓腹筋

対象群および高用量群を対象に、ガッサー神経節および腓腹筋を除く末梢神経はエポキシ樹脂に包埋し、半薄切片を作成後Ⅱ-メチレンブルー・塩基性フクシン(AMbf)で染色し、そのほかの臓器/組織についてはパラフィンに包埋してヘマトキシリン-エオジン(H&E)で染色した。これらの切片を光学顕微鏡で検査した。

軽微な多巣状変性が、400 mg/kg 群雄 1 匹の脛骨神経および対照群雄 1 匹の坐骨神経で認められたが、偶発的な変化と考えられた。

以上の結果よりWistar系ラット(雌雄)に被験物質を単回経口投与した結果、最高用量の400 mg/kg 群において投与後0日に被験物質投与に起因すると考えられる変化が認められた。FOB検査では、立毛、息切れ、異常呼吸音、探索行動の低下などが雄または雌で、自発運動量測定で雄の運動量低下が、機能検査では取扱い時抵抗の低下が雌雄で認められた。投与7日以降、これらの異常は認められなかった。剖検、脳重量、神経病理組織学的検査では、異常は認められなかった。従って、本試験の無毒性量(NOEL)は雌雄とも150 mg/kgと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-5 急性遅発性神経毒性試験

試験成績提出の除外

急性毒性及び反復投与毒性試験、並びに遅発性神経毒性を有する既知化合物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恐れがないと考えられたため試験を実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-6 亜急性毒性試験

1-6-1-1 ラットにおける亜急性経口毒性試験（評価対象から除外するデータ）（資料 26）

試験機関：

報告書作成年：

評価対象からの除外理由：本試験において、試験結果が明確でなく、再試験（資料 27）が実施されており、さらに GLP で試験（資料 28）がされているので、これらの結果を基に評価をお願いしたい。再試験成績の抄録はこの抄録の後に添付している。

検体の純度： ベンタゾン

試験動物： SD系ラット、約5週齢、1群雌雄各20匹、平均体重：雄約124g、雌約118g
なお、対照(0 ppm)、70 および 1600 ppm 群には、さらに雌雄各10匹を割り付け、投与終了後42日間の回復試験群とした。

試験期間：3ヶ月間（ ）

試験方法：検体を0、70、200、800 および 1600 ppm 含有した飼料を3ヶ月間摂食させた。検体を混入した飼料は2週間ごとに調製した。

試験項目および試験結果：

一般状態および死亡率：一般状態および生死を毎日観察した。

すべての投与群の雌雄共、一般状態に異常はなく、死亡例もなかった。

回復25日に70ppm群の雌1例が下顎脱臼のため摂餌が困難になったので屠殺した。

体重変化：毎週1回、全ての動物の体重を測定した。

1600 ppm 群の雌の体重増加は、対照群に比し僅かに抑制された。その他に、異常は認められなかった。

回復期間中、1600ppm 群の雌の体重増加は良好であったが、最終体重は他群の値に達しなかった。

摂餌量：毎日測定した。

回復期間を含めて、対照群と同等であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

検体摂取量：投与期間中の1日当たり平均検体摂取量は以下のとおりである。

投与群 (ppm)		70	200	800	1600
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	5.2	14.5	57.6	117
	雌	5.6	15.8	65.1	127.2

血液学的検査：投与 27～31 日および 69～73 日に各群の雌雄各 10 匹の眼窩後静脈叢から採血し、赤血球数、白血球数、白血球分画、ヘモグロビン濃度、平均血球容積について検査した。さらに、各群の残りの 10 匹から投与 34～38 日および 76～80 日に同様に採血して、網状赤血球数、血小板数およびプロトロンビン時間について検査した。

すべての投与群の雌雄共に、正常値の範囲内の値であった。

血清生化学的検査：血液学的検査に用いた血液と同時に採血した血液を用いて、尿素窒素、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼについて検査した。

すべての投与群の雌雄共に、正常値の範囲内の値であった。

尿検査：投与 21～24 日および 63～66 日に各群の最初の雌雄各 10 匹を対象にして、採尿し、pH、グルコース、アルブミン、ウロビリノーゲンおよび沈渣について検査した。

すべての投与群の雌雄共に、異常は認められなかった。

臓器重量：投与期間終了時および回復期間終了時に全生存例を対象にして、心臓、肝臓および腎臓の各重量を測定し、対体重比および対心重量比を求めた。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		70	200	800	1600	70	200	800	1600
投与 終了時	心臓	対体重比				113↑	94↓			
	腎臓	対体重比				104↑			105↑	108↑
		対心重量比				93↓	106↑		107↑	106↑
	肝臓	対心重量比				91↓	106↑			
回復 終了時	心臓	対体重比					106↑			
	腎臓	対体重比								110↑

統計学的手法：↑↓； $p \leq 0.05$ ↑↓； $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

1600 ppm 群雄の心臓および腎臓、800 ppm 以上の投与群雌の腎臓の対体重比の増加が投与終了時に認められた。これらは回復試験により、1600 ppm 群の雌を除いて可逆的であったことから、これらの増加は当該臓器の機能が一次的に亢進したことによるものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

70 ppm 群雌における表のような変動は、心臓の平均絶対重量が他群に比して低かったため、用量依存性もなく、検体の投与に関連はないと考えられる。

その他には異常は認められなかった。

肉眼的病理検査：投与期間終了時および回復期間終了時の全生存例を対象として、肉眼的病理検査を実施した。

投与期間終了時および回復期間終了時のすべての投与群の雌雄共に、検体の投与に起因する変化は認められなかった。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を行った動物の心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、肺、気管、消化管、甲状腺、胸腺、膀胱、腸間膜リンパ節、精巣/卵巣、子宮および下垂体を含む中枢神経系について、ヘマトキシリン・エオジン染色、さらに肝臓および腎臓はズダン染色もして検鏡した。

200 ppm 群雄 1 例の精巣に巨細胞および孤在性細精管変性、また 1600 ppm 群雄 2 例（回復試験の例を含む）の精巣に孤在性細精管変性が認められた。この病変は用量依存性を欠いており、検体投与に起因するとは考え難いが、検体に起因する可能性も完全には排除できない。その他に、検体の投与に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、ラットに対する検体の 90 日間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、1600 ppm 群雌では軽度の体重増加の抑制が認められた。1600 ppm 群雌雄および 800 ppm 群雌の腎の対体重比が増加した。1600 ppm 群と 200 ppm 群の雄の精巣にみられた巨細胞および孤在性細精管変性は、検体に起因する可能性も完全には排除できないことより、無毒性量は 70 ppm と 200 ppm の間にあると考えられる。

しかし、申請者としては、精巣における精細管変性には用量関連がないこと、その後に実施された 3 ヶ月間亜急性毒性試験（資料 27, 28）および慢性毒性 2 試験（資料 35, 36）でまったく認められていないことから、本試験におけるこの病変は投与の影響ではないと判断し、1600 ppm 群における雌雄の腎臓の対体重比の増加および雌の体重増加の抑制、800 ppm 群雌の腎臓の対体重比の増加から、最大無毒性量は雄 800 ppm（57.6 mg/kg/日）、雌 200 ppm（15.8 mg/kg/日）であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-6-1-2 ラットにおける亜急性経口毒性試験

(資料 27)

試験機関：

報告書作成年：

改訂：

検体の純度： ベンタゾン

試験動物： SD系ラット、1群雌雄各15匹、開始時36週齢、平均体重：雄110g、雌101g

試験期間： 3ヶ月間 ()

投与方法： 検体を0、70、200、800、1600 ppm含有した飼料を13週間摂食させた。

投与量設定根拠：

試験項目および試験結果：

一般状態および死亡率： 一般状態および生死を毎日観察した。

全投与群雌雄共に一般症状に異常はなく、死亡例もなかった。

体重変化： 毎週1回、全ての動物の体重を測定した。

1600 ppm 群雄で22日目に有意な増加抑制がみられた以外は順調で、投与群雌雄とも対照群との間に大きな差は認められなかった。

摂餌量： 全動物の摂餌量を週1回測定した。

投与群では対照群に比し、全般にやや高い値を示しているが、食べ散らかしがケージ内に多く認められることから、検体投与による影響とは考えられない。

飲水量： 経時的に測定した。

全投与群雌雄共に異常なし。

検体摂取量： 投与期間中の1日当たり平均検体摂取量は以下のとおりである。

投与群 (ppm)		70	200	800	1600
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	5	14	54	128
	雌	6	16	62	120

血液学的検査： 試験13週時に、全生存例を対象として、採血して、以下の項目について測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球分画、血小板数およびプロトロンビン時間

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	雄				雌			
	70	200	800	1600	70	200	800	1600
赤血球数	105 [↑]	107 [○]	110 [○]	110 [○]	106 [○]	110 [○]	113 [○]	110 [○]
血色素量		106 [↑]	111 [○]	110 [○]	104 [↑]	106 [○]	110 [○]	107 [○]
ヘマトクリット				104 [↑]			104 [↑]	
白血球数	108 [↑]	116 [↑]	115 [↑]	120 [○]				
分葉球	125 [↑]	125 [↑]	117 [↑]	133 [↑]				
リンパ球	98 [↓]	96 [↓]	97 [↓]	96 [↓]				
プロトロンビン時間	98 [↓]		98 [↓]		95 [○]	97 [○]	96 [○]	94 [○]

統計学的手法：↑↓：p≤0.05 ↑↓：p≤0.01 ○○：p≤0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

投与群雌雄では赤血球数、血色素量が有意に高い値を示し、また、雄では白血球数の増加および白血球百分率の若干の変動を認めた。その他、プロトロンビン時間が投与群雌雄で有意に短縮した。しかしながら、上記の変動はすべて、明確な用量関連性もなく、正常値の範囲内であった。

血清生化学的検査：投与終了時に全生存例を対象として、心穿刺で採血して、血清を分離し、以下の項目について測定した。

総蛋白、アルブミン/グロブリン比、蛋白分画、総コレステロール、アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)、アルカリホスファターゼ (AIP)、尿素窒素、グルコース、ビリルビン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

表のように、下記の諸変動が認められ、対照群に比し有意ではあるが、生理的変動の範囲内、あるいは、用量関連性がないので、いずれも、検体投与に伴う変動とは判断し難いが、総合的に見て、1600ppm 群雌雄の GOT 活性の亢進から、この群は何かの肝機能への影響があるものと考えられた。

全投与群雄および 800 ppm 以上の投与群雌で総蛋白量の減少、また、70、200、1600 ppm 群雄および 70、200 ppm 群雌で総コレステロールの増加が認められた。70、200、1600 ppm 群雄で AIP 活性の亢進が認められた。

また、800 ppm 以上の投与群雄および 1600 ppm 群雌で GOT 活性の亢進、さらに 800 ppm 以上の投与群雄では尿素窒素の減少が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

検査項目	雄				雌			
	70	200	800	1600	70	200	800	1600
総蛋白	91↓↓	86↓↓↓	85↓↓↓	87↓↓↓			91↓↓	86↓↓↓
アルブミン	103↑↑	105↑↑↑	103↑					95↓↓
%γグロブリン	α1		107↑	107↑	107↑		116↑↑↑	119↑↑↑
	α2					84↓		
	β	93↓↓	91↓↓	94↓↓				111↑
	γ		83↓↓	83↓↓	85↓↓	81↓↓↓		81↓↓
総コレステロール	144↑↑↑	117↑		125↑↑	117↑↑	125↑↑↑		
GOT	88↓		109↑	109↑	91↓			107↑
AIP	144↑↑	165↑↑↑		123↑				
尿素窒素			89↓↓	86↓				
血グルコース				111↑		93↓		
ナトリウム			102↑↑	101↑				
カリウム			106↑	108↑↑				

統計学的手法：↑↓； $p \leq 0.05$ ↑↑↓↓； $p \leq 0.01$ ↑↑↑↓↓↓； $p \leq 0.001$

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものである。

尿検査；投与終了時に全生存例を対象として、24時間尿を採取し、以下の項目について測定した。

色調、外観、比重、pH、グルコース、蛋白、ケトン体および潜血

検体投与によると思われる影響は認められなかった。

臓器重量；投与終了後、全生存例を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、胸腺、甲状腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣/卵巣、子宮

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

1600ppm 群雌において、肝臓重量の有意な減少が認められた。その他に、下表のように統計学的に有意な変動が各投与群に散見されたが、いずれも用量関連性がなく、病理組織学的にも検体投与に関連性のある変化も認められないので、検体投与による影響とは考えられない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		70	200	800	1600	70	200	800	1600
脳	絶対重量						103↑		
下垂体	絶対重量			88↓	82↓↓↓				
心臓	対体重比	109↑							91↓
肝臓	絶対重量							95↓	82↓
	対体重比								82↓
腎臓	右 対体重比	109↑	108↑		108↑				
	左 対体重比				108↑				
副腎	左 対体重比			127↑					
甲状腺	右 絶対重量	81↓							
	左 絶対重量	83↓							
	左 対体重比				161↑				

統計学的手法 : ↑ : $p \leq 0.05$ ↑↑↑↓↓↓ : $p \leq 0.001$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

肉眼的病理検査 ; 投与終了時の全生存例および途中死亡例を対象として剖検を行った。

検体投与に起因する変化は認められなかった。

病理組織学的検査 ; 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色を行い、病理標本を作製した。また、一部については Weigert 法および Berlin blue 染色を実施した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肺、心臓、肝臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣、卵巣、前立腺、子宮、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、膀胱、リンパ節、骨髄

全投与群雌雄共に検体投与に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、検体のラットに対する 13 週間飼料混入投与による亜急性毒性試験において、病理学的検査の上からは、検体投与によると思われる変化は認められなかった。しかしながら、血清生化学的検査において、総合的に見て、1600 ppm 群雌雄で GOT 活性の亢進が認められていることから、800ppm を無毒性量と判断した。

しかし、申請者としては、以下のように判断した。

申請者注 :

1600ppm 群において、GOT 活性の亢進の程度が対照群に比し 110%以下と小さく、肝臓重量は雄では統計学的に有意でなく、雌では有意に低下し、酵素活性の亢進に結びつく病理組織学的変化も見られない。また、1600(資料 34)あるいは 4000 ppm(資料 24)を投与した慢性毒性試験においてもこの酵素の活性亢進は認められていないことから、1600 ppm(雄 128mg/kg、雌 120mg/kg)を無毒性量とする。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-6-1-3 ラットにおける亜急性経口毒性試験

(資料 28)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：

検体の純度：ペンタゾン

試験動物：Wistar 系 KMF-Han ラット SPF、1 群雌雄各 10 匹、開始時 8 週齢、平均体重：雄 168～205g、雌 150～177g。なお、対照群および最高用量群には 4 週間回復試験用として雌雄各 10 匹を追加した。

試験期間：3 ヶ月間（投与期間

；回復期間

）

投与方法：検体を粉砕飼料に 0、400、1200 および 3600 ppm の濃度で混合後、固形飼料として加工し、13 週間摂食させた（主群）。なお、回復群には投与終了後、基礎飼料のみさらに 4 週間投与した。給餌飼料は毎月 2 回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目および試験結果：

一般状態および死亡率：一般状態および生死を毎日観察した。

全投与群雌雄共に一般症状に異常は認められなかった。

3600 ppm 群で 3 例（回復群の雄 1 例が試験 9 週に、主群の雌 1 例が試験 12 週に死亡、主群の雌 1 例が計画殺時の麻酔中に死亡）が死亡したが、組織学的に死因を特定できず、検体投与の影響は考えられなかった。

体重変化：毎週 1 回、全ての動物の体重を測定した。

3600 ppm 群雌の体重が対照群に比較して試験 9～13 週まで有意に抑制されたが、回復期間後は対照群と同等であった。

投与群 (ppm)	雄			雌		
	400	1200	3600	400	1200	3600
13 週時体重						94↓

統計学的手法：Dunnett の検定：↓； $p \leq 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

摂餌量：全動物の摂餌量を週 1 回測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

全投与群の雌雄共に対照群と同等であった。

検体摂取量：投与期間中の1日当たり平均検体摂取量は以下のとおりである。

投与群 (ppm)		400	1200	3600
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	25.3	77.8	243.3
	雌	28.9	86.1	258.3

血液学的検査：投与終了後あるいは回復期間終了後に18時間絶食させた後、全生存例を対象として、軽麻酔下で眼窩静脈叢から採血して、以下の項目について測定した。

赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、白血球数および白血球分画、血小板数、網状赤血球数、有核赤血球数、赤血球形態、トロンボプラスチン時間および活性化トロンボプラスチン時間

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目		雄			雌		
		400	1200	3600	400	1200	3600
主群	平均赤血球容積				102↑D		
	血小板数						111↑D
	単球数		50↓S				
	トロンボプラスチン時間			114↑D	95↓D	94↓D	94↓D
	活性化トロンボプラスチン時間			134↑D			

統計学的手法：Dunnett (D) または Steel (S) の検定：↑↓：p ≤ 0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものである。

3600 ppm 群の雄でトロンボプラスチン時間および活性化トロンボプラスチン時間の延長が認められたが、休薬により回復した。したがって、検体による血液凝固因子に対する抑制作用と思われた。雌ではこのような変化は認められず、投与群の雌でトロンボプラスチン時間の短縮(対照群 13.2 秒に対し投与群 12.5 または 12.4 秒)、が認められたが、用量関連性もなく、いずれも背景データの範囲内(平均 13.8; 範囲 11.7~16.35 秒)にあるので、偶発的と考えられた。3600 ppm 群雌における血小板数の有意な増加(922 g/L)も背景データの範囲内(平均 937; 範囲 498~1512 g/L)にあるので、偶発的と考えられた。その他の変化は用量関連性もなく、偶発的と考えられた。

血液生化学的検査：血液学的検査用血液と同時に採血した血液を用いて、以下の項目の検査を行った。

総蛋白、蛋白分画、アルブミン/グロブリン(A/G)比、総コレステロール、アラニ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

ンアミノトランスフェラーゼ (GPT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)、アルカリホスファターゼ (AIP)、乳酸脱水素酵素、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、尿素窒素、グルコース、クレアチニン、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

投与群 (ppm)	雄				雌			
	主群			回復群	主群			回復群
	400	1200	3600	3600	400	1200	3600	3600
尿素窒素							87↓	
クレアチニン	84↓							
総コレステロール							115↑	
GOT						86↓		
GPT						82↓		
乳酸脱水素酵素							114↑	
カルシウム			97↓	98↓				
ナトリウム	101↑		102↑		101↑	102↑	103↑	
カリウム					108↑			110↑
塩素							103↑	
アルブミン (相対値)		104↑	108↑					
α -1 グロブリン (相対値)			90↓		129↑	124↑	125↑	109↑
α -2 グロブリン (相対値)							81↓	
A/G 比 (相対値)		110↑	117↑					
アルブミン (絶対値)			105↑					
α -1 グロブリン (絶対値)			88↓		127↑	127↑	125↑	
α -2 グロブリン (絶対値)			88↓			86↓		

統計学的手法 : Dunnett の検定 : †↓ ; $p \leq 0.05$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

3600 ppm 群雌において、総コレステロールの増加、1200 および 3600 ppm 群雌におけるアルブミン分画の増加および A/G 比の増加は検体投与に起因する変化と考えられたが、休薬により回復した。その他の変化はいずれも偶発性で生物学的変動の範囲内の変化と考えられた。

尿 検 査 ; 血液検査用試料の採血前の絶食期間中に 18 時間尿を採取し、以下の項目について測定した。

尿量、比重、色調、外観、pH、グルコース、蛋白、ケトン体、ビリルビン、ウロ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

ビリノーゲン、潜血、沈渣

3600 ppm 群の雌雄の尿量の増加、これに関連して尿比重の低下が認められたが、検体投与によると思われる毒性学的意義のある変化は認められなかった。これらは可逆性の変化で、飲水量の増加を反映したものと推定される。

投与群 (ppm)	雄				雌			
	主群			回復群	主群			回復群
	400	1200	3600	3600	400	1200	3600	3600
尿量 ^a			160↑D				137↑D	
比重			1.036↓D (1.054)		1.030↓D	1.028↓D (1.039)	1.029↓D	1.027↑D (1.021)
蛋白 ^b			1↓S (2)					

統計学的手法：Dunnett (D) または Steel (S) の検定：↑↓； $p \leq 0.05$

() 内の数値は対照群の値を示す。

^a: 尿量の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

^b: 0=陰性、1=0.3 g/L、2=1.0 g/L、3=>3.0 g/L

眼科学的検査：投与開始 1 週間前、試験 13 および 17 週時に全生存動物について検査した。

検体の投与に関連する変化は認められなかった。

臓器重量：試験終了後時に剖検した全生存例を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、肝臓、腎臓、精巣

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	主群			回復群	主群			回復群
	400	1200	3600	3600	400	1200	3600	3600
最終体重	108	101	104	96	100	100	94↓	96
肝臓	対体重比						112↑	
腎臓	絶対重量			120↑				
	対体重比			115↑			114↑	114↑
副腎	絶対重量			117↑				

統計学的手法：Dunnett の検定：↑↓； $p \leq 0.05$ ↑； $p \leq 0.01$ 矢印のない数値は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

3600 ppm 群において、雄で腎臓の絶対重量および対体重比が増加し、雌では腎臓の対体重比が増加し、回復期間後も軽度の増加がみられた。副腎の絶対重量(雄)および肝臓の対体重比(雌)の軽度増加は、いずれも偶発的で生物学的変動の範囲内の変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存例および途中死亡例を対象として剖検を行った。

検体投与に起因する変化は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、対照群および 3600 ppm 群のすべての動物の以下の組織、400 および 1200 ppm 群のすべての生存動物の肺、肝臓、腎臓、精巣および標的臓器とされた組織、ならびに途中死亡/切迫殺動物の以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色を行い、病理標本を作製し、鏡検を行った。回復群については標的臓器とされた組織についてのみ検査した。

副腎、大動脈、脳(延髄、橋、大脳、小脳)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、心臓、腎臓、肝臓、肺、リンパ節(腸間膜)、膵臓、脾臓、唾液腺(顎下腺、舌下腺)、坐骨神経、精巣、下垂体、甲状腺および上皮小体、胸腺、子宮、膀胱、肉眼的異常部位

認められた変化はこの系統のラットで通常認められる自然発生性の変化と判断された。

以上の結果から、検体のラットに対する 13 週間飼料混入投与による亜急性毒性試験において、病理学的検査の上からは、検体投与によると思われる変化は認められなかったが、3600 ppm 群において、雌雄で尿量の増加と尿比重の低下および腎臓の軽度腫大、雌で軽度の体重の抑制および総コレステロールの増加、雄で血液凝固時間の延長およびアルブミン分画の増加と A/G 比の増加が認められた。1200 ppm 群において、雄でアルブミン分画の増加と A/G 比の軽微な増加が認められた。400 ppm 群(雄 25.3 mg/kg、雌 28.9 mg/kg)では検体投与による影響が認められず、無毒性量と判断した。

申請者注：

3000ppm 群で尿量の増加及び尿比重の減少がみられ、また腎臓重量の増加がみられている。しかしながら、腎臓において検体投与によると思われる病理組織学的な変化は認められておらず、これらの変化は検体投与によると思われる毒性学的意義のある変化ではないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-6-1-4 ベンタゾンおよびベンタゾン Na 塩のラットを用いた飼料混入投与による
90 日間反復経口投与毒性比較試験

(資料 95)

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

被験物質の純度：ベンタゾン Na 塩 (バッチ番号)
ベンタゾン (バッチ番号)

試験動物： Wistar 系ラット [CrI:WI (Han)]、投与開始時約 6 週齢
1 群雌雄各 10 匹 (雄 152.6-189.8g、雌 119.7-145.4g)

投与期間： 90 日間 ()

投与方法： 所定量の被験物質を少量の基礎飼料と混和してプレミックスを調製し、さらに基礎飼料を混入して、ベンタゾン Na 塩については 0、475、1425 および 4275ppm、ベンタゾンについては 3600ppm 濃度の混餌飼料を調製した。調製した混餌飼料は 13 週間にわたり動物に随時摂取させた。混餌飼料は 4 週間に 1 回の頻度で調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率： 動物の生死および一般状態を毎日観察した。また、詳細な一般状態の観察を試験開始前、および試験開始後は毎週 1 回実施した。
死亡は認められず、ベンタゾン、ベンタゾン Na 塩投与群ともに一般状態の異常はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

摂餌量： 全動物の摂餌量を週1回測定し、群ごとの平均値を算出した。

いくつかの測定時点において、対照群に比べ投与群で低値傾向であったが、いずれもばらつきが大きく、時間経過や用量との一貫性が認められないことから、被験物質投与に関連した変化とは考えられなかった。

摂水量： ケージ毎に全ケージについて週1回測定した。

5匹/ケージのグループ飼育であり各群2例(2ケージ)のデータしかないため統計学的検定は行っていないが、対照群と比較して20%以上の差を一つの目安とした場合、ベンタゾン Na 塩 4275 ppm 群雌では投与66日以降に、ベンタゾン 3600 ppm 群雌では摂水量が増加傾向にあった。雄では、いずれの投与群でも変化はなかった。

表 1. 摂水量

群 (ppm)	雄				雌			
	ベンタゾン Na 塩			ベンタゾン	ベンタゾン Na 塩			ベンタゾン
	475	1425	4275	3600	475	1425	4275	3600
投与 3 ~7 日	101	102	104	104	98	95	103	102
10~14	102	100	105	107	94	95	98	101
17~21	101	98	100	104	91	93	98	101
24~28	99	94	95	100	90	96	97	101
31~35	93	90	86	96	90	93	93	98
38~42	92	89	87	99	96	98	100	107
45~49	94	91	88	102	94	92	97	107
52~56	93	89	88	101	81	95	95	110
59~63	92	91	91	105	90	96	115	130
66~70	89	83	94	105	90	96	120	123
73~77	90	91	95	110	92	91	129	123
80~84	89	90	98	105	91	97	122	123
87~91	87	87	93	102	84	95	101	103

表中の値は対照群に対する割合(%)。

体重： 全動物について、試験開始前、投与開始日、およびその後の投与期間中、週 1 回測定した。試験開始日(投与後 0 日)からの増減を体重増加量として算出した。体重の推移を図 1 および図 2 に示す。いずれの時点でも統計学的有意な差は認められず、被験物質投与の影響とは考えられなかったが、ベンタゾン Na 塩 4275ppm 群雌雄およびベンタゾン 3600ppm 群雌雄では、対照群に比べ低値傾向にあった。体重増加量でも同様に、投与終了時点で軽微な抑制が認められたが、統計学的有意差は認められなかった(投与終了時点での対照群を 100%とした場合の相対値：ベンタゾン Na 塩 4275ppm 群雄; 89%、雌; 89%およびベンタゾン 3600ppm 群雄; 92%、雌; 89%)。

図 1. 体重推移—雄

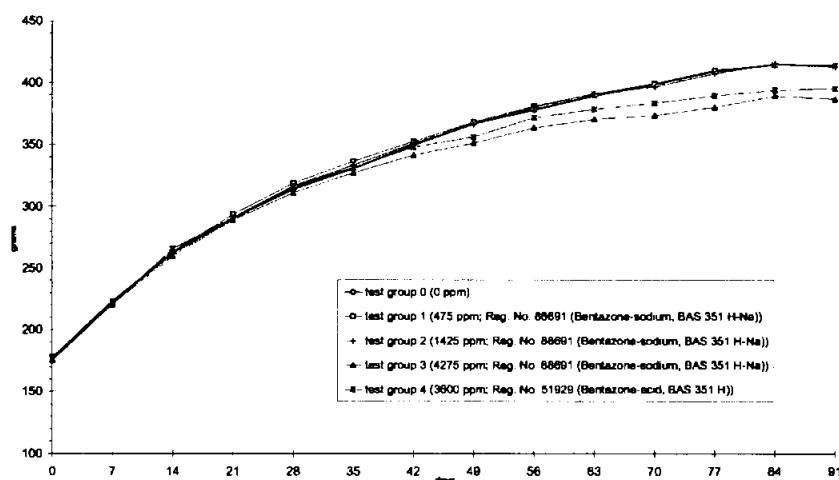
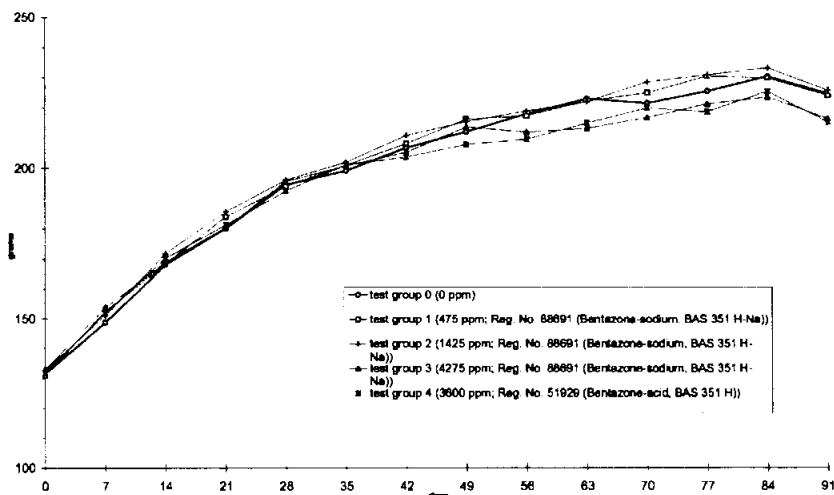


図 2. 体重推移—雌



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

被験物質摂取量： 体重、摂餌量および設定した各群の投与量より 1 日当たりの平均被験物質摂取量を算出した。

表 2. 平均被験物質摂取量

	雄				雌			
	ベンタゾン Na 塩			ベンタゾン	ベンタゾン Na 塩			ベンタゾン
群 (ppm)	475	1425	4275	3600	475	1425	4275	3600
被験物質 摂取量 (mg/kg bw/日)	31 [26]	91 [76]	290 [244]	238	42 [35]	98 [82]	304 [256]	253

[]: ベンタゾン Na 塩の分子量をベンタゾン相当に換算した値。

FOB 検査： 全動物について投与終了時に以下の項目を実施した。

ケージ観察 (姿勢、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、その他)

オープンフィールド観察 (ケージ取り出し時の行動、被毛、皮膚、流涎、鼻汁、流涙、眼/瞳孔径、姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常、活動/覚醒状態、2 分間観察中の糞 (回数、外観、硬さ)、尿 (量、色) および立ち上がり回数)

機能検査 (接近反応、触覚反応、視覚 (位置視覚反応)、瞳孔反射、耳介反射、聴覚 (驚愕反応)、運動協調性 (立ち直り反応)、取扱い時の行動、発声、痛覚反応 (テイルピンチ)、握力 (前肢・後肢)、着地開脚幅、その他)

いずれの検査においても異常は認められなかった。

自発運動量： 全動物について投与 13 週に測定を実施した (5 分間×12 回のインターバル)。

個々のインターバルおよび、12 回の合計について、ベンタゾン、ベンタゾン Na 塩投与群ともに自発運動量の変化はみられなかった。

眼検査： 投与後 1 日および 91 日に全動物について検眼鏡を用いて検査した。

いくつかの所見が認められたが、いずれも通常の動物で認められるものであり発現例数も 1 例で用量相関性もないことから、偶発的な変化と考えられた。

性周期： 最終屠殺時の朝に膣スミアを採取し、性周期 (発情前期、発情期、発情後期、発情休止期) を判定した。被験物質投与に関連する性周期の変化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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

血液学的検査： 投与終了時に麻酔下の動物の眼窩静脈叢から採血し、全血について以下の項目を検査した。動物は一晩絶食した。

赤血球、血色素量、ヘマトクリット、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板、白血球、白血球分類、網赤血球、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(PTT)

統計学的有意差が認められた項目を以下に示す。

表 3. 血液学的検査

群 (ppm)	雄					雌				
	ベンタゾン Na 塩				ベンタゾン	ベンタゾン Na 塩				ベンタゾン
	0	475	1425	4275	3600	0	475	1425	4275	3600
PTT[sec]	100	99.5	100	115.6 ↑	112.6 ↑	100	97.1	94.2	100	101.0
PT[sec]	100	97.8	100.6	112.2 ↑	110 ↑	100	96.6	93.1 ↓	93.1 ↓	98.3
MCH[fmol]	100	99.0	102.0	99.0	102.0	100	97.3	98.2	98.2	97.3 ↓
MCHC[mmol/L]	100	99.9	100.8	99.6	100.4	100	99.6	98.6	99.02	98.9 ↓

表中の値は対照群に対する割合(%)。

Kruskal-Wallis + Wilcoxon-test: 両側 ↓ ↑ ; $p \leq 0.05$, ↓ ↑ ; $p \leq 0.01$

ベンタゾン Na 塩 4275ppm 群およびベンタゾン 3600ppm 群、いずれも雄のみで PT および PTT の統計学的有意な延長が認められた。対照的に雌では、ベンタゾン Na 塩 1425 および 4275 ppm 群で軽微な PT 時間の短縮が認められた。これら雌の変化は被験物質投与に関係ないものと考えられる。

また、ベンタゾン 3600ppm 群雌で MCH と MCHC の低値が認められたが、これらは計算によって得られる値であり、実測定値である赤血球、血色素量、ヘマトクリットに何ら変化が認められない事から、偶発的な変化と考えられた。

その他、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学的検査： 採血した血液の血清を用いて以下の項目を検査した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム、尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総蛋白質、アルブミン、グロブリン、トリグリセリド、コレステロール、マグネシウム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

統計学的有意差の認められた項目を以下に示す。

表 4. 血液生化学的検査

		雄				雌			
		ベンタゾン Na 塩			ベンタゾン	ベンタゾン Na 塩			ベンタゾン
群 (ppm)		475	1425	4275	3600	475	1425	4275	3600
動物数						10	10	10	10
グロブリン	[g/L]					100	103	97 ↓	96 ↓
コレステロール	[mmol/L]					111	118	115	131 ↑
トリグリセリド	[mmol/L]					119	103	132	151 ↑
カリウム	[mmol/L]					103	105	105	113 ↑

表中の値は対照群に対する割合(%)。矢印のない数値は有意差なし。

Kruskal-Wallis + Wilcoxon-test (両側) : ↓ ↑ ; p ≤ 0.05

ベンタゾン 3600ppm 群雌でグロブリンの低値ならびにコレステロール、トリグリセリドおよびカリウムの高値が認められた。グロブリンの低値は、ベンタゾン Na 塩 4275ppm 群雌でも認められた。

尿検査： 試験 76 日目に動物を個別に代謝ケージに入れ、絶食および絶水下で一晩、蓄尿を採取し以下の項目を検査した。

尿蛋白、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、尿量、外観（色、濁度）、尿比重、pH、尿沈渣

統計学的有意差の認められた変化を以下に示す。

表 5. 尿検査

		雄					雌				
		ベンタゾン Na 塩				ベンタゾン	ベンタゾン Na 塩				ベンタゾン
群 (ppm)		0	475	1425	4275	3600	0	475	1425	4275	3600
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
尿比重	[g/L]	1.038	1.039	1.035	1.036	1.033 ↓	1.037	1.055 ↑	1.038	1.035	1.038
移行上皮細胞	[グレード]	1	1	2 ↑	1	1	5.68	5.70	5.69	5.38 ↓	5.54

Kruskal-Wallis + Wilcoxon-test: 両側 : ↓ ↑ ; p ≤ 0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

ベンタゾン 3600ppm 群雄で認められた尿比重の低下は、軽微な変化であり尿量の増加傾向を反映した二次的变化と考えられる。また、ベンタゾン Na 塩 1425ppm 群雄では移行上皮細胞の増加が、ベンタゾン Na 塩 475ppm 群雌では尿比重の増加が認められたが、用量相関性はなく偶発的な変化と考えられた。

ベンタゾン Na 塩 4275ppm 群雌に見られた pH 値の低下は、腎臓への影響を示唆する他のパラメータに変化がなく、病理組織学的検査においても異常が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

臓器重量： 投与終了時、全生存動物は二酸化炭素による麻酔下で断頭し、肉眼的病理検査の後以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、脾臓、脳、心臓、胸腺、甲状腺

統計学的有意差の認められた項目を以下に示す。

表 6. 臓器重量

臓器/ 組織	性/ 群 (ppm)	雄				雌			
		ベンタゾン Na 塩			ベンタ ゾン	ベンタゾン Na 塩			ベンタ ゾン
		475	1425	4275	3600	475	1425	4275	3600
	動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
最終体重		100	100	100	96	100	102	96	96
脳	対体重	100	100	108 ↑	105				
心臓	対体重					103	101	106	107 ↑
副腎	絶対					99	103	93	90 ↓
腎臓	絶対					102	106	121 ↑	118 ↑
	対体重	98	95	109 ↑	108	101	104	126 ↑	123 ↑
肝臓	対体重					105	102	108 ↑	107 ↑
胸腺	絶対					104	105	95	114 ↑
	対体重					104	103	98	118 ↑

表中の値は対照群に対する割合(%)。空欄および矢印のない数値は有意差なし。

統計検定：Kruskal-Wallis および Wilcoxon test (両側) ↓ ↑ ; p ≤ 0.05, ↓ ↑ ; p ≤ 0.01

ベンタゾン Na 塩 4275ppm 群雌およびベンタゾン 3600ppm 群雌では、病理組織学的検査で異常は認められなかったもの、用量相関性のある腎臓絶対重量および対体重比の高値が認められ、投与の影響と考えられた。副腎、胸腺および肝臓では、絶対重量または対体重比の変化が認められたが、明確な用量相関性はなく、病理

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

組織学的変化を伴っていなかった。脳および心臓における対体重比の高値は、体重の低下による二次的な影響と考えられた。

肉眼的病理検査： 投与終了時の全動物について肉眼的病理検査を実施した。

ベンタゾン、ベンタゾン Na 塩投与群ともに異常はみられなかった。

病理組織学的検査： 対照群、ベンタゾン投与群およびベンタゾン Na 塩投与の最高用量群について、以下の組織について病理標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を実施した。腎臓については、これに加えて被験物質投与の影響が考えられる雄全動物を対象に同様の検査を行った。

唾液腺(顎下、舌下)、食道、胃(前胃、腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、脾臓、脳、下垂体、坐骨神経、脊髄(頸部、胸部、腰部)、眼(視神経含む)、副腎、甲状腺、上皮小体、気管、肺、咽頭、喉頭、鼻(鼻腔)、大動脈、心臓、骨髄(大腿骨)、リンパ節(腸間膜、腋窩)、脾臓、胸腺、腎臓、膀胱、凝固腺、パリエル板、精巣、卵巣、卵管、子宮、陰、精巣上体、前立腺、精囊、乳腺(雌)、皮膚、その他肉眼的異常部位

ベンタゾン Na 塩 1425 および 4275ppm 群ならびにベンタゾン 3600ppm 群において、雄のみで慢性腎症の発生が見られたが、その程度はごく軽微であり、毒性学的意義はないものと考えられる。

他の所見は、対象群や未処置動物でも認められる所見であり、偶発的、自然発生的なものと考えられ、被験物質投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

表 7. 病理組織学的検査で認められた慢性腎症

	雄					雌				
	ベンタゾン Na 塩				ベンタゾン	ベンタゾン Na 塩				ベンタゾン
群 (ppm)	0	475	1425	4275	3600	0	475	1425	4275	3600
(総数)	5	6	8	10	9					
・グレード1	4	6	6	3	5					
・グレード2	1	0	2	7	4					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

以上、本試験ではベンタゾン Na 塩 4275ppm 群、ベンタゾン 3600ppm 群で類似の毒性兆候を示し、雌では腎臓の絶対重量および対体重比の増加や試験後半の摂水量の増加傾向、グロブリンの低下が認められ、雄では凝固時間の延長が認められた。

また、ベンタゾン 3600ppm 群ではその他、コレステロール、トリグリセリドおよびカリウムの高値も認められた。

ベンタゾン Na 塩は 1425 ppm まで雌雄ともに異常はなかった。

従って、本試験におけるベンタゾン Na 塩の無毒性量は雌雄 1425ppm (雄 91mg/kg、雌 : 98mg/kg) 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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-6-1-5 イヌにおける亜急性毒性試験

(資料 29)

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度：ペンタゾン

試験動物：純系ビーグル犬、開始時10~12ヵ月齢 開始時体重：雄9.1~10.2kg、雌8.2~9.5kg

1群雌雄各3頭

試験期間：3ヶ月間（ ）

試験方法：検体に水を加えた後、飼料40g/kg体重に均一に混合し、0、100、300、1000および3000ppmの濃度で3ヶ月間摂食させた。混餌試料は毎日調製した。

試験項目および試験結果：

一般状態および死亡率：一般状態および生死を毎日観察した。

1000ppm群の雄1例に軽度の鎮静が見られた。3000ppm群の雄1例および雌2例が鎮静、自発運動亢進、運動失調、虚脱、嘔吐、下痢の後、死亡した。

その他には異常はなかった。

体重変化：投与期間中、全動物の体重を毎週測定した。

3000ppm群雌雄に増加抑制がみられた。その他には異常はなかった。

摂餌量：毎日測定した。

3000ppm群雌雄に食欲不振が2~5週にかけてみられた。その他には異常は認められなかった。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりである。

投与群 (ppm)		100	300	1000	3000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4	12	40	115
	雌	4	12	40	113

飲水量：毎日観察した。

全投与群雌雄ともに異常なし。

血液学的検査：投与開始前、投与6および13週(投与終了)後に、全生存例を対象に前肢横側

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

皮静脈より採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、血球容積、網状赤血球数、血小板数、白血球数、白血球分画、プロトロンビン時間、出血時間および赤血球沈降速度

雌雄の平均として、変動の認められた項目を対照群に対する比率として次表に示す。なお、雌雄別の評価は行っていない。

検査時期 投与量 (ppm)	6 週				13 週			
	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
赤血球数				73↓				73↓
ヘモグロビン				61↓				52↓
血小板数				75				77
血球容積				67↓				62↓
プロトロンビン時間				161↑				357
出血時間				125				178↑
赤血球沈降速度				3333				980
網状赤血球				1929↑				2375↑

統計学的方法：Student t-検定 ↑↓； $p \leq 0.01$ 矢印のない数値は有意差なし
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

3000 ppm 群雌雄に、ヘモグロビン濃度、赤血球数、血小板数および血球容積の減少、またプロトロンビン時間、出血時間、赤血球沈降速度および網状赤血球の増加が認められた。

血清生化学的検査；血液学的検査で使用した血液と同時期に採取した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)、アルカリホスファターゼ (AIP)、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、蛋白分画、アルブミン/グロブリン比、グルコース、尿酸、 CO_2 、ナトリウム、カリウム、塩素およびプロモスルファレイン試験

雌雄の平均として、変動の認められた項目を対照群に対する比率として 次表に示す。

検査時期 投与量 (ppm)	6 週				13 週			
	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
尿素窒素								146↑
AIP								270↑
GPT				200↑				544↑
GOT								252↑
総ビリルビン								187↑
プロモスルファレイン試験		54↓						459↑
総蛋白				82↓				70↓
アルブミン								54↓

統計学的方法：Student t-検定 ↑↓； $p \leq 0.01$
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

3000 ppm 群雌雄に GPT、GOT、AIP、ビリルビン、尿素窒素の増加および総蛋白、アルブミンの減少を認めた。

尿検査：血液学的検査の採血時と同時期に、全生存例を対象に 50mL/kg 体重の水を強制経口投与し、投与 1 時間後にカテーテルで採尿し、以下の項目の測定を行った。解剖時は膀胱穿刺により採尿した。

外観、比重、pH、アルブミン、グルコース、ビリルビン、ケトン体、沈渣

3000 ppm 群に蛋白尿症、ケトン尿症の増加が認められた。

眼科学的検査：試験期間中、全例について、角膜、前眼房、瞳孔、水晶体、硝子体基質、眼底を検査した。

投与 4~8 週時より 3000 ppm 群雌雄で両側性に結膜炎が認められた。

1000 ppm 以下の投与群では雌雄共に異常なし。

心電図：投与開始前、投与 6 および 13 週後に全生存例を対象に、心拍数ならびに P-Q、Q-T および T-P 間隔について心電図を測定した。

全投与群雌雄共、全期間を通じて心拍数に著しい上昇はなく、心電図は正常であった。

聴覚検査：病理解剖の直前（13 週）に、全生存例を対象に、簡単な検査を行なった。

全投与群雌雄共、異常なかった。

臓器重量：試験終了時の全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、肺、生殖腺、甲状腺、胸腺、下垂体および脳の各重量を測定した。

雌雄の平均として、変動の認められた項目を対照群に対する比率として次表に示す。

投与量 (ppm)		100	300	1000	3000
対 体 重 比	肝臓				139†
	腎臓-左				157†
	-右				156†
	副腎-左				123
	-右				122†

統計学的方法：Student t-検定 †； $p \leq 0.01$ 矢印のない数値は有意差なし
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

3000 ppm 群雌雄において、肝臓、腎臓、副腎に対体重比の明らかな増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

肉眼的病理検査；試験終了時に全生存例および死亡例について、剖検し、肉眼的病理検査を実施した。

3000 ppm 群のほとんどの雌雄に肝臓(6/6 例)および腎臓(5/6 例)の退色、胃潰瘍(3/6 例)、両側性結膜炎(6/6 例)および悪液質(6/6 例)がみられた。

その他には、ベンタゾン投与に伴うと思われる変化はなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対照として、以下の組織について、ヘマトキシリン・エオジン染色して病理標本を作製し、検鏡した。

心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、肺、生殖腺、甲状腺、胸腺、下垂体、脳、前立腺/子宮、胃、十二指腸、空腸、結腸、膀胱、骨髄、気管、膵臓、リソパ節および眼

認められた主要な所見を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
心臓：微小脂肪変性巣					1					2
肝臓：壊死性うっ血					1					2
脂肪変性					2					3
腎臓：尿細管混濁腫張					1					2
脾臓：髓外造血					1					2
前立腺：前立腺炎			1	1	3	-				
精巣：成熟不全				1						
精巣上体：管空虚				1	1					

3000 ppm 群において、肝臓に壊死性うっ血および脂肪変性、心筋に微小脂肪変性巣の散在、尿細管の混濁腫張(albuminous swelling)も認められた。これらは慢性の低酸素症に関連のある損傷と考えられた。脾臓の髓外造血が見られたが、骨髄は正常様の像であった。

また、前立腺炎、精巣上体の管空虚を伴う精巣の成熟不全が表のように認められたが、自然発生性の病変と考えられ、投与の影響とは考えられなかった。

以上の結果から、イヌに対する3ヶ月間亜急性混餌投与において、3000 ppm 群で3/6 例が死亡し、明らかに最大耐用量を超えている。鎮静(3/6 例)、貧血および血液凝固の障害、肝臓および腎臓の重量増加および退色、肝臓に壊死性うっ血および脂肪変性、腎尿細管の混濁腫張、脾臓の髓外造血、心筋の微小脂肪変性巣が見られた。悪液質、結膜炎、胃潰瘍のような所見は重篤な中毒の二次的作用と考えられる。

申請者注：

1000 ppm 群の雄1例に軽度の鎮静が見られた。これは3000ppm 群でも認められているこ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

とから本試験では投与の影響と判断した。したがって、申請者としては、無毒性量は雄 300 ppm (12.0 mg/kg/日)、雌 1000 ppm (40 mg/kg/日) であると判断する。

本試験では 1 群雌雄各 3 匹のビーグル犬を用いているが、血液学的検査、臓器重量等の各パラメータは雌雄合算で統計処理を実施している。なお、他の反復投与試験等の結果から、本剤の毒性発現に顕著な雌雄差は認められていない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-6-1-6 イヌにおける亜急性経口毒性試験

(資料 30)

試験機関:

報告書作成年:

訂正・補正:

検体の純度: ベンタゾン

試験動物: ビーグル犬、開始時平均体重: 雄 10~11kg、雌 8~9kg、開始時 8.5~10.0 ヶ月齢、
1 群雌雄各 3 頭、

試験期間: 3 ヶ月間 ()

試験方法: 検体を摩砕後、15、50 および 150 mg/kg/日の用量でオブラートに包含して、摂餌 2
時間前に連続 91 日間強制経口 (嚥下) 投与した。対照群は無処置とした。

試験項目および試験結果:

一般状態および死亡率: 一般状態および生死を毎日観察した。

150 mg/kg 群で被毛光沢の消失 (雌 1/3、雄 2/3 例)、自発運動の低下 (雄 2/3 例)、
不安定歩行 (雄 2/3 例)、流涎および嘔吐 (雌各 1/3 例) などが観察された。死亡例
はなかった。その他の群に異常は認められなかった。

体重変化: 投与期間中、全動物の体重を毎週測定した。

使用した動物の個体差による変動が認められるが、検体の投与に起因すると考えら
れる変動は認められなかった。

摂餌量: 投与期間中、毎日測定した。

すべての投与群雌雄共に、検体の投与に起因すると考えられる変化は認められな
かった。

飲水量: 毎日測定した。

すべての投与群雌雄共に、検体の投与に起因すると考えられる変化は認められな
かった。

呼吸数: 投与期間中、毎週 1 回測定した。

すべての投与群雌雄共に、検体の投与に起因すると考えられる変化は認められな
かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

心拍数；投与期間中、毎週1回心拍聴診（15秒×2回、その平均×4とし1分間当りの数値）を記録した。

すべての投与群雌雄共に、検体の投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

体温；投与期間中、毎週1回直腸温を測定した。

すべての投与群雌雄共に、検体の投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与45日および投与終了時に全例を対象として採血し、以下について測定した。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球分画、血小板数およびプロトロンビン時間

変動の認められた項目を対照群に対する比率%として次表に示す。

性別	雄						雌					
	15		50		150		15		50		150	
投与量(mg/kg)												
検査時期(週)	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13
赤血球数	107	105	104	109	87	74					95	92
ヘモグロビン	105	104	101	101	88	69	102	103	105	103	96	95
ヘマトクリット	107	100	101	99	84	63					97	92
白血球数	95	86	92	69	86	68					102	116
血小板数	105	124	126	124	103	81					107	72
プロトロンビン時間	95	90	104	98	103	153					89	125

(試験例数が1群3例と少ないので、統計処理を未実施。)

150 mg/kg 群雄に軽度の赤血球数および白血球数の減少、ヘモグロビン濃度の低下、ヘマトクリット値の減少、血小板数の減少、また同群雌雄にプロトロンビン時間の延長傾向が認められた。

血清生化学的検査；血液学的検査で使用した血液と同時期に採取した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン/グロブリン(A/G)比、蛋白分画、総コレステロール、アラニンアミノトランスフェラーゼ(GPT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(GOT)、アルカリホスファターゼ(AIP)、ビリルビン、尿素窒素、グルコース、プロモスルフトアレイン試験、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム

変動の認められた項目を対照群に対する比率として次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

性別	雄						雌					
	15		50		150		15		50		150	
投与量 (mg/kg)												
検査時期 (週)	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13
総コレステロール	107	105	101	115	106	146					105	99
GOT	86	106	79	92	74	121	106	108	107	77	142	174
GPT	87	98	100	91	56	109	92	99	126	88	112	149
アルブミン		99		99	100	88					95	94

150 mg/kg 雄に総コレステロールの上昇、蛋白分画の比率の変動(アルブミンの減少、 α_2 および γ -グロブリンの増加、 β_1 -グロブリンの若干の減少)が認められ、同群雌雄に GOT および GPT 活性の亢進が認められた。

尿 検 査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

色調、外観、pH、蛋白、グルコース、潜血反応およびケトン体

すべての投与群雌雄共に、検体の投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎および精巣/卵巣

150 mg/kg 群雌雄で肺、脾臓、腎臓、副腎、甲状腺重量が、やや高い値を示すものがあつたが、個体数が少なく、明確な判定はできなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に全例を対象として剖検を行った。

すべての投与群雌雄共に、検体の投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対照として、以下の組織について、ヘマトキシリン・エオジン染色して病理標本を作製し、検鏡した。さらに、一部については特殊染色をした。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎および精巣/卵巣、リンパ節、骨髄、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、膀胱、前立腺/子宮

すべての群の雌雄共に、検体投与によると思われる異常は認められなかった。

以上の結果から、本検体のビーグル犬に対する3ヵ月間強制経口投与による亜急性毒性試験における影響として、150 mg/kg 群において、雄または雌で被毛光沢の消失、自発運動の低下、不安定歩行、流涎および嘔吐などが観察された。雌雄でプロトロンビン時間の延長傾向、GOT および GPT 活性の増加、臓器重量(肺、脾臓、腎増、副腎、甲状腺)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

の増加傾向、雄で軽度の貧血傾向、血小板数の減少、総コレステロールの上昇、蛋白分画の比率(アルブミンの減少)の変動が認められた。50 mg/kg 群では検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかったことから、無毒性量 (NOEL) は雌雄共に 50mg/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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-6-2 ウサギを用いた 21 日間反復経皮毒性試験（評価対象から除外するデータ）（資料 31）

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

評価対象からの除外理由：本試験において、1000mg/kg でも全く投与の影響は認められなかった。しかし、コクシジウム感染のために質的に十分な試験でなかったため、同じ用量で再試験を実施し（資料 31）、この抄録の後に添付しているため、それを評価に使用願いたい。

検体の純度：ペンタゾン

試験動物：ニュージーランド白色系ウサギ、1 群雌雄各 5 匹、開始時体重：雄 2.07～2.64kg、雌 2.02～2.59kg

試験期間：21 日間（ ）

投与方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース溶液に溶解して、250、500 および 1000 mg/kg を容量 4 mL/kg で毎日、刈毛した動物の背部皮膚（体表面積の約 10%）に均一に直接塗布し、6 時間半閉塞貼付した。被覆除去後、処置部位は温水で洗浄した。投与液は適用直前に毎日調製した。

投与量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率：処置部位の刺激性の変化を含め一般状態および生死を毎日観察した。

検体の投与に関連性のある死亡は認められなかったが、1000 mg/kg 群の 2 例および対照群の 1 例の雌が死亡し、コクシジウム感染のためであることが病理学的に確認された。これらの動物は体重の減少、摂餌量の減少、下痢、一般状態不良等の症状が見られた。対照群雄 1 例は骨折したために、切迫殺した。

処置部位の皮膚に検体の投与に起因する刺激性の変化は認められなかった。

体重変化：毎週 1 回、全ての動物の体重を測定した。

生存動物の体重は対照群と同程度であった。死亡動物では体重の減少が認められたが、コクシジウム感染のためで、検体投与のためではない。

摂餌量：1 週間に 1 回測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

摂餌量は対照群に比し、検体投与に起因する本質的な差は認められなかった。しかし、個体別には以下のような変動が見られた。

1000 mg/kg 群雄 1 例の摂餌量が 1 週のみ少なかったが、同群のその他の動物を含め対照群と同等であった。

雌において、1 週の摂餌量が対照群の 2 例、250 および 500mg/kg 群の各 1 例、1000 mg/kg 群の 3 例で少ないあるいはほとんど摂取しなかった。死亡した対照群および 1000 mg/kg 群の各 1 例を除き、2 週目以降、コクシジウム感染のため死亡した 1000 mg/kg 群の 1 例を除いて、すべての群の動物とも摂餌量は同程度であった。

血液学的検査；約 16 時間絶食後の最終屠殺前に耳介動脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、血液像、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球血色素量、平均赤血球容積、平均赤血球血色素濃度、トロンボプラスチン時間

250 mg/kg 群雄の平均赤血球血色素量のみ、対照群に比べ統計学的に有意 (Mann-Whitney U-両側検定 $p < 0.05$) な減少 (対対照比 98%) が見られたが、用量関連性もなく、検体投与に起因する変化ではないと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査用の血液と同時に採血した血液を用いて、以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、トリグリセイド、コレステロール、マグネシウム、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン

1000 mg/kg 群雄のアルブミンのみ統計学的に有意 (Mann-Whitney U-両側検定 $p < 0.05$) な増加 (対対照比 108%) が認められたが、雌では対照群と同等で、また他の検査項目に影響もないことから、生物学的意義はないものと考えられ、検体投与に関連はないと判断された。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣

検体投与に起因する変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

検体投与に起因する適用部位の皮膚に変色が認められたが、組織学的変化もなく、検体の色の着色と判断された。その他に特記すべき変化は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対照として、以下の組織について、ヘマトキシリン・エオジン染色して病理標本を作製し、対照群および 1000 mg/kg 群の全動物、250 および 500mg/kg 群の全動物の肝臓、副腎、適用部位の皮膚および肉眼的病変部を鏡した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣、皮膚(無処置部位および処置部位)、全ての肉眼的病変部

検体投与に起因する特記すべき変化は認められなかったが、コクシジウム感染による慢性増殖性胆管炎がすべての動物で認められ、感染経過に関連のある胆嚢炎および腸の炎症が 1 から 2 例に認められた。

以上の結果から、本剤のウサギに対する 21 日間反復経皮投与毒性試験において、すべての検査項目で検体の投与に起因する影響は、最高用量の 1000 mg/kg でも認められなかった。したがって、無毒性量は雌雄とも 1000 mg/kg/日以上と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-6-3 ウサギを用いた 21 日間反復経皮毒性試験

(資料 32)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

検体の純度: ベンタゾン

試験動物: ニュージーランド白色系ウサギ、1 群雌雄各 5 匹、開始時体重: 雄 2.02~2.60kg、
雌 1.65~2.47kg

試験期間: 21 日間()

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース溶液に溶解して、250、500 および 1000 mg/kg
を容量 4 mL/kg で、毎日刈毛した動物の背部皮膚(体表面積の約 10%)に均一に直接
塗布し、6 時間半閉塞貼付した。被覆除去後、処置部位は温水で洗浄した。投与液
は適用直前に毎日調製した。

投与量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 処置部位の刺激性の変化を含め一般状態および生死を毎日観察した。

死亡は認められず、検体の投与に関連性のある異常症状は認められなかった。

処置部位の皮膚は検体の色により変色していたが、検体の投与に起因する刺激性の
変化は認められなかった。

体重変化; 毎週 1 回、全ての動物の体重を測定した。

体重は対照群と同等であった。

摂餌量; 1 週間に 1 回測定した。

摂餌量は対照群に比し、本質的な差は認められず、検体投与の影響は認められな
かった。

血液学的検査; 約 16 時間絶食後の最終屠殺前に耳介動脈から採血し、以下の項目の測定を行
った。

赤血球数、白血球数、血液像、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、
平均赤血球血色素量、平均赤血球容積、平均赤血球血色素濃度、トロンボプラス
チン時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

500 mg/kg 群雌の平均赤血球色素量のみ、対照群に比べ統計学的に有意 (Mann-Whitney U-両側検定 $p < 0.05$) な増加 (対対照比 107%) が見られたが、用量関連性もなく、検体投与に起因する変化ではないと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査用の血液と同時に採血した血液を用いて、以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、トリグリセイド、コレステロール、マグネシウム、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	雄			雌		
	250	500	1000	250	500	1000
アラニンアミノトランスフェラーゼ					130↑	
アルカリホスファターゼ				79↓		
グロブリン	86↓		89↓			
クレアチニン					82↓	

統計学的手法：Mann-Whitney U-両側検定↑↓； $p \leq 0.05$ ↑↓； $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

表のような変動が認められたが、対照群との差は小さく、偶発的で、用量関連性あるいは雌雄で一致した変化もないことから、検体投与に関連はなく、また、毒性学的意義もないと考えられた。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	雄			雌		
	250	500	1000	250	500	1000
副腎対体重比	88↓			140↑	140↑	160↑

統計学的手法：Kruskal-Wallis H-検定↑↓； $p \leq 0.05$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

副腎の対体重比のみ対照群に比し、有意な変動が認められたが、雌雄で変化の方向が逆であること、明確な用量関連性がないこと、重量の変動を説明できる病理組織学的変化がないこと、既実施の試験で同様の変化がないことから、検体投与に起因す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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与に起因する適用部位の皮膚に変色が認められたが、組織学的変化もなく、検体の色の着色と判断された。その他に特記すべき変化は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対照として、以下の組織について、ヘマトキシリン・エオジン染色して病理標本を作製し、対照群および 1000 mg/kg 群の全動物、250 および 500 mg/kg 群の全動物の肝臓、副腎、適用部位の皮膚および肉眼的病変部を検鏡した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣、皮膚(無処置部位および処置部位)、全ての肉眼的病変部

検体投与に起因する特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のウサギに対する 21 日間反復経皮投与毒性試験における影響はすべての検査項目について最高用量の 1000 mg/kg でも認められなかった。したがって、無毒性量は雌雄とも 1000 mg/kg/日以上と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-6-4 90 日間反復吸入毒性試験

試験成績提出の除外

ラットの急性吸入毒性試験(資料 17)の結果において、急性吸入毒性 LD₅₀ は雌雄平均で約 >5.1 mg/L と低く、他の曝露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められないことより、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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-7 反復投与神経毒性試験

1-7-1 ラットにおける3ヶ月混餌投与神経毒性試験

(資料 33)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

検体純度: ベンタゾン (バッチ番号:)

供試動物: Wistar 系ラット(CrI:GlxBrlHan:WI)、1群雌雄各10匹、投与開始時日齢: 49±1日
齢、投与開始時体重: 雄; 150.8~203.7g, 雌; 127.4~158.4g

投与期間: 91日間 ()

投与方法: 検体を各用量別に秤量し、少量の飼料と混合してプレミックスを調製し、さらに必要量の飼料を混合して0、300、1000および3500 ppmの飼料を調製した。混餌は1ヶ月に1回調製した。

投与量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態: 死亡および一般状態を毎日観察した。

死亡および検体投与に関連した変化は認められなかった。

摂餌量および食餌効率: 全動物の摂餌量を週1回測定し、動物1日あたり摂餌量を算出した。食餌効率は体重および摂餌量の個体別値から算出した。

3500 ppm 群の雄において、試験 63 (-8.2%) および 77 日 (-7.8%) に対照群と比較して統計学的有意な摂餌量の低下が認められたが、その他の週において有意な低下および用量に依存した傾向も明瞭ではないので、偶発的なものと判断した。

食餌効率は、300ppm 群の雄において試験 49 日目に統計学的に有意な低下が認められたが単一所見であり、検体に関連はないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

検体摂取量： 全試験期間中における 1 日平均検体摂取量は次表のとおりである。

試験群	飼料中濃度 (ppm)	1 日当たり平均検体摂取量 (mg/kg/日)	
		雄	雌
1	300	21.9	27.0
2	1000	73.6	86.4
3	3500	258.1	306.3

体重変化： 体重は、初回の神経機能検査前（試験開始前）、試験 0 日、その後は 1 週間間隔で測定した。また、機能観察総合検査実施日にも測定した。各測定日と試験 0 日の体重差を体重変化とした。

検体投与に関連した有意な体重の変動は認められなかった。

飲水量： 飲水量は給水瓶の目視により明らかな変化について毎日観察した。

検体に関連した顕著な変化は認められなかった。

詳細な状態の観察および機能観察総合検査 (FOB)： 全動物を対象として、投与前（試験 7 日前）に 1 回および試験 1、22、50 および 85 日（各日とも午前 10 時に開始）に実施した。受動観察から開始し、次いでホームケージから取り出し、オープンフィールドで観察および感覚運動検査ならびに反射検査を行った。動物は盲検で無作為に検査した。

ホームケージ観察： 収容ホームケージ内で以下について詳細に観察した。

姿勢、振戦、痙攣、異常行動、歩行異常

検体に関連のある所見は見られなかった。

オープンフィールド観察： 動物を標準観察台（50 x 幅 50 x 高さ 25 cm）に移して、少なくとも 2 分間観察した。以下のパラメータについて検査した。

ケージから移したときの行動、被毛、皮膚、流涎、鼻の分泌物、流涙、眼/瞳孔径、姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦、痙攣、異常運動、歩行異常、活動/覚醒レベル、2 分間の糞（糞粒数/外観/硬さ）、2 分間の尿（外観/量）、2 分間の立ち上がり回数、その他の所見

糞、立ち上がり回数、握力および着地開脚幅試験について、各投与群は対照群に比して有意な変動を示さず、検体に関連のある変化はみられなかった。

1000 ppm 群の雄 1 例に試験 50 および 85 日に脱毛が認められた。3500 ppm 群の雌 1 例に試験 22、50 および 85 日目に、また他の 1 例にも試験 50 日に脱毛が認められたが、これらの散発的な所見は検体に関連のな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内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

感覚運動/反射：オープンフィールドから移し、以下の項目の試験を実施した。

接近反応、接触反応、視覚(視覚性置き直し反応)、瞳孔反射、耳介反射、聴覚(驚愕反応)、運動協調性(立ち直り反応)、手に持った時の行動、異常発声、疼痛反応(テイルピンチ)、前肢握力、後肢握力、着地開脚幅、その他の所見

検体に関連のある所見は見られなかった。

自発運動量の測定：FOB 検査と同じ日(試験7日前、試験1、22、50 および 85 日)に運動量を測定した。測定は暗所でケージ当り赤外線ビーム4個付運動量測定装置を用いてビームを遮る回数をそれぞれ5分間ずつ12回計測した。測定期間中動物には飼料および水を与えなかった。

次表に有意差の見られた時期の結果を示す。

自発運動量の結果

用量群(ppm)		雄				雌			
		0	300	1000	3500	0	300	1000	3500
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
検査	インターバル								
第22日	2					42.1± 4.7	52.2± 10.9↑	57.7± 13.1↑	55.0± 10.1↑
	3					32.2± 8.6	46.0± 6.2↑	41.7± 6.1↑	35.1± 9.7
	7	30.9± 14.9	23.4± 13.6	20.5± 19.6	8.4± 12.8↓				
	10	17.7± 20.0	11.5± 20.1	4.4± 8.4↓	2.0± 5.7↓				
	1-12計	341.6± 86.7	332.4± 75.7	337.1± 107.3	283.1± 103.8	319.2± 71.0	363.4± 85.9	353.3± 111.1	336.4± 47.3
第50日	2					43.7± 12.3	59.5± 14.6↑	50.7± 15.8	40.0± 10.6
	8	10.3± 13.0	22.3± 10.5↑	14.8± 20.4	3.6± 7.4				
	9	1.9± 4.1	12.8± 14.4↑	11.4± 11.0↑	4.7± 14.2				
	10	0.3± 0.9	8.8± 12.6↑	17.2± 25.6↑	3.0± 6.3				
	1-12計	269.3± 59.6	344.6± 70.6↑	329.1± 113.5	278.2± 82.8	279.9± 69.7	290.5± 80.0	300.1± 106.4	267.4± 59.3

統計学的方法：Kruskal-Wallis + Wilcoxon-検定(両側)：↑ ↓；p ≤ 0.05, ↑ ↓；p ≤ 0.01

試験第22および50日目の検査日に雌雄とも個々のインターバルでの統計学的に有意な変動が見られ、50日目ではインターバルの合計値においても有意な変化が見られたが、第1および85日目では雌雄ともに有意な変動はなかった。これらの変動は孤立

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

発生的であり、用量に関連した傾向も明瞭ではなく、投与に関連がないと評価した。

眼科学的検査： 投与開始前に全動物、また、終了時に対照群および高用量群の動物を対象に散瞳剤を投与後、検眼鏡を用いて検査した。

対照群および用量群で認められた主な所見

雌雄		雄		雌	
用量群 (ppm)		0	3500	0	3500
開始前	所見なし	8/10	9/10	8/10	8/10
	角膜斑点	2/10	1/10	2/10	2/10
終了時	所見なし	5/10	7/10	8/10	5/10
	角膜斑点	5/10	3/10	2/10	5/10

得られた所見は対照群および投与群ともに同様に分布しており、検体に関連のある影響ではないと判断した。

肉眼的病理検査： 神経病理学検査に供する生存動物雌雄各 5 匹/群は試験終了時に深麻酔下で灌流固定して屠殺した。屠殺動物は肉眼的に検査し、病理学的検査の項に記載する臓器を採取した。これら臓器/組織試料に加えて、脳(トリミング後残った組織)、脊髓(頸部および腰部脊髓の一部)、全ての肉眼的病変を中性 4%ホルマリン緩衝液に保存した。

肉眼的病変は認められなかった。

臓器重量： 脳を摘出後、全ての灌流動物について(嗅葉を除く)脳重量を測定した。

絶対および相対脳重量に統計学的に有意な変化は認められなかった。

病理学的検査： 対照群および 3500 ppm 群の動物について以下の組織検査用標本を作製し、病理組織学的検査を実施した。

プラスチック包埋(エポキシ樹脂)、アズール III-メチレン青-塩基性フクシン染色

背根神経節(C3-C6 の 3)、背根神経線維(C3-C6)、腹根神経線維(C3-C6)、
背根神経節(L1-L4 の 3)、背根神経線維(L1-L4)、腹根神経線維(L1-L4)、
近位坐骨神経、近位脛骨神経(膝部)、遠位脛骨神経(下肢部)

パラフィン包埋(パラプラスト)、ヘマトキシリン・エオジン染色

脳(横断切片)の前頭葉、間脳を含む頂頭葉、後頭葉および側頭葉を含む中脳、
脳橋、小脳、延髄、網膜および視神経を含む眼、
脊髓(横断および縦断切片)の頸部膨大部(C3-C6)、腰部膨大部(L1-L4)、

末梢神経系の神経を含むガッサー神経節、腓腹筋

得られた病理組織学的所見は対照群の雄 1 例(動物番号 15)に認められた腰部背根神経節の軸索変性(グレード 1)、および 3500 ppm 群の雌 1 例(動物番号 65)に認められた脊髄神経の腹側根の組織構造傷害であった。動物番号 65 については投与 21 日目以降に腰部、右の前肢および後肢の脱毛、および立毛が認められたが、第 85 日目の詳細な観察および機能検査において、被毛の状態以外に顕著な変化はみられなかった。同群の他の動物にも同様の所見が見られていないことより、この所見は検体投与に関連しているとは判断しなかった。

以上の結果から、本剤をラットに 300、1000 および 3500 ppm の混餌濃度で 91 日間投与した結果、全身毒性、機能観察総合検査および自発運動量の測定に関して神経毒性の徴候は認められず、病理学的検査においても被験物質に関連した所見が認められなかったことより、本試験条件下における神経毒性の無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも 3500 ppm(雄 258.1mg/kg/日、雌 306.3mg/kg/日)であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

Bentazone

1-8 反復投与遅発性神経毒性試験

1-8-1 28日間反復投与遅発性神経毒性試験

試験成績提出の除外

急性毒性および反復投与毒性試験、ならびに遅発性神経毒性を有する既知化合物との化学構造上の相関性等からみて、遅発性神経毒性を有する恐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。