

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

メフェナセット

(除草剤)

昭和 60 年 7 月 31 日作成
平成 10 年 8 月 5 日改訂
平成 19 年 8 月 17 日改訂
平成 19 年 11 月 12 日改訂

バイエルクロップサイエンス株式会社

作成責任者・所属 登録センター部

連絡先 (社名)	(担当部)	(担当者名)	(TEL)
バイエルクロップ サイエンス(株)	登録センター部		

目次

I	開発の経緯	1
II	物理的・化学的性状	3
III	生物活性	17
IV	適用及び使用上の注意	20
V	残留性及び水質汚濁性	29
VI	有用動植物等に及ぼす影響	37
VII	使用時安全上の注意、解毒法等	47
VIII	毒性	毒-1
	1. 原体	
	1) 急性毒性	毒-8
	2) 皮膚および眼刺激性	毒-17
	3) 皮膚感作性	毒-20
	4) 急性神経毒性	毒-23
	5) 急性遅発性神経毒性	毒-24
	6) 亜急性毒性	毒-25
	7) 亜急性経皮毒性	毒-57
	8) 反復経口投与神経毒性	毒-59
	9) 28日間遅発性神経毒性	毒-64
	10) 慢性毒性および発がん性	毒-65
	11) 繁殖毒性および催奇形性	毒-99
	12) 変異原性	毒-110
	13) 生体機能影響	毒-124
	14) その他	毒-132
	2. 原体混在物および代謝物	毒-142
	3. 製剤	毒-148
	4. 参考	毒-158
IX	動植物及び土壌等における代謝分解	代-1
	代謝分解試験一覧表	代-1
	代謝分解物一覧表	代-10
	1. 動物体内運命試験	代-15
	2. 植物体内運命試験	代-25
	3. 土壌中運命試験	代-38
	4. 水中光分解運命試験	代-51
	5. 加水分解運命試験	代-55
	動物、植物、土壌、水及び光における代謝分解のまとめ	代-57

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。

I 開発の経緯

1. 開発の経緯

水田用除草剤の開発は、非常に目覚ましいものがあり、一年生雑草対象の除草剤のみならず多年生雑草を主な防除対象とする除草剤の出現も見られている。しかしながら、水稲の随伴植物であり、水田の主要雑草であるヒエに関しては、種子伝播性で繁殖率が高いこと、地面に落ちた種子は休眠性があるために、数年間も発芽力を維持してその根絶が困難であることなどの理由から、依然として重要雑草の筆頭に上げられている。

総計 2 万点にあまる化合物のスクリーニングの末、1977 年、ベンゾチアゾリルキソセトアニド系化合物、2-ベンゾチアゾール-2-イルキソ-N-メチルセトアニド^{*} (一般名:メフェナセット、商品名:ヒノクロア、委託試験番号:NTN801、社内試験番号:FOE1976) を発見した。

メフェナセットの殺草スペクトラムはヒエを主体とする一年生雑草およびマツバイであり、特にヒエに関しては、発生前のみならず、3 葉期以上のものまでも枯殺する力があることが判明した。ヒエに対する殺草力は、既存のジフェニルエーテル系やクロロアセトアニリド系除草剤などはもとより、処理的期幅が広いとされるカーバメート系除草剤よりも優れるものである。

ヒエ 2 葉期以降でも安心して使えるという特性は農家にとって、作業上極めて有利であり、本剤開発の意義は極めて大きい。一方、メフェナセットの移植水稲に対する安全性については、強い土壌吸着力に依存した、高い選択性を示すことが判明した。さらに、クロロアセトアニリド系やトリアジン系除草剤、あるいはフェノキシ系除草剤などで知られるような温度条件による葉害の増大も認められない。

そこで、1980 年より日本植物調節剤研究協会を通じて公的機関の生物試験を実施してきたが、1983 年に、本剤の持つ特性が十分反映された使用方法に基づいてヒエ、一年生雑草、カヤツリグサ、マツバイを対象として実用化可能との判定を得た。メフェナセット含有製剤は昭和 61 年 10 月 28 日にヒノクロア粒剤が初めて登録となった。

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

2. 諸外国での登録状況等

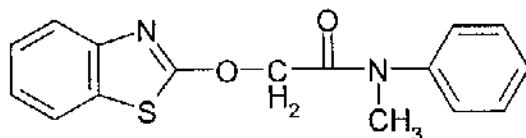
メフェナセットは日本以外では韓国及び台湾で水稲用除草剤として登録を有しており、それぞれの国における登録状況及び残留基準は下記のとおりとなっている。

	作物	残留基準値 (mg/kg)	剤型
韓国	稲	0.01	粒剤 (10.5%、3.5%、2.5%)、 フロアブル (210g/L、200g/L)
台湾		0.1	原体
FAO/WHO	CODEX 基準は設定されていない		

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

- 1) 一般名： メフェナセツト、mefenacet (ISO 名)
- 2) 別名： 商品名： ヒノクロア
試験コード名： FOE 1976、NTN 801
- 3) 化学名 IUPAC
[和名]：2-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ-N-メチルアセトアミド
[英名]：2-benzothiazol-2-yloxy-N-methylacetanilide
CAS
[和名]：アセトアミド， 2-(2-ベンゾチアゾリルオキシ)-N-メチルフェニル-
[英名]：Acetamide, 2-(2-benzothiazolyloxy)-N-methyl-N-phenyl-
- 4) 構造式：



- 5) 分子式： $C_{16}H_{14}N_2O_2S$
- 6) 分子量： 298.36
- 7) CAS No.： 73250-68-7

2. 有効成分の物理的・化学的性状

1) 外観・臭気	白色結晶・無臭	官能法 日本バイエルアグロケム(株)、1999年
2) 密度	1.29 g/mL (20 °C)	浮きはかり法 ドイツバイエル社、2000年、GLP
3) 融点	132-133 °C	溶融顕微鏡法 ドイツバイエル社、2000年、GLP
4) 沸点	>300 °C (熱分解のため測定できず)	溶融顕微鏡法 ドイツバイエル社、2000年、GLP
5) 蒸気圧	2.2×10^{-7} Pa (20 °C) 4.5×10^{-7} Pa (25 °C)	気体流動法 ドイツバイエル社、2000年、GLP

6) 溶解度(室温)		
水	0.0052 g/L	フラスコ法 日本バイエルアグロケム(株)、1979年
n-ヘプタン	0.2 g/L	フラスコ法
キシレン	20 g/L	ドイツバイエル社、2000年、GLP
ジクロロメタン	>250 g/L	
1,2-ジクロロエタン	164g/L	
2-プロパノール	14 g/L	
ポリエチレングリコー ル	28 g/L	
1-オクタノール	7 g/L	
アセトン	55 g/L	
酢酸エチル	35 g/L	
アセトニトリル	40 g/L	
ジメチルスルホキシド	52 g/L	
7) 解離定数 (pKa)	水中では酸性も塩基性も示さない	滴定法 ドイツバイエル社、1991年、GLP
8) 分配係数 (n-オクタノール/水)	log Pow = 3.23 (21 °C)	フラスコ振とう法 ドイツバイエル社、1984年
9) 安定性		
熱	230 °C以上で発熱分解	示差熱分析及び熱重量分析法 ドイツバイエル社、1999年、GLP
加水分解性	半減期 (25°C) pH 4 : >1年 pH 7 : >1年 pH 9 : 600時間	OECD 法 No. 111 ドイツバイエル社、1983年
水中光分解性 滅菌蒸留水	t _{1/2} : 80日 (太陽光、49.8 W/m ² ; 310-400nm)	準拠したガイドラインなし 日本特殊農薬製造(株)、昭和59年(1984年)
水中光分解性 2%アセトン水	t _{1/2} : 約5日 (太陽光、49.8 W/m ² ; 310-400nm)	
水中光分解性 自然水(河川水)	t _{1/2} : 20日 (太陽光、49.8 W/m ² ; 310-400nm)	
10) 土壌吸着	K = 5.37~98.4 (23 °C) K _{oc} ' = 431-1850 (23 °C)	準拠したガイドラインなし 日本特殊農薬製造(株)、昭和56年(1981年)
11) UV、MS、NMR等のスペクトル		
次頁以降に、UVスペクトル、IRスペクトル、MSスペクトル、 ¹ H-NMRスペクトル、 ¹³ C-NMRスペクトルを示す。 ドイツバイエル社		

1. 紫外可視吸収スペクトル

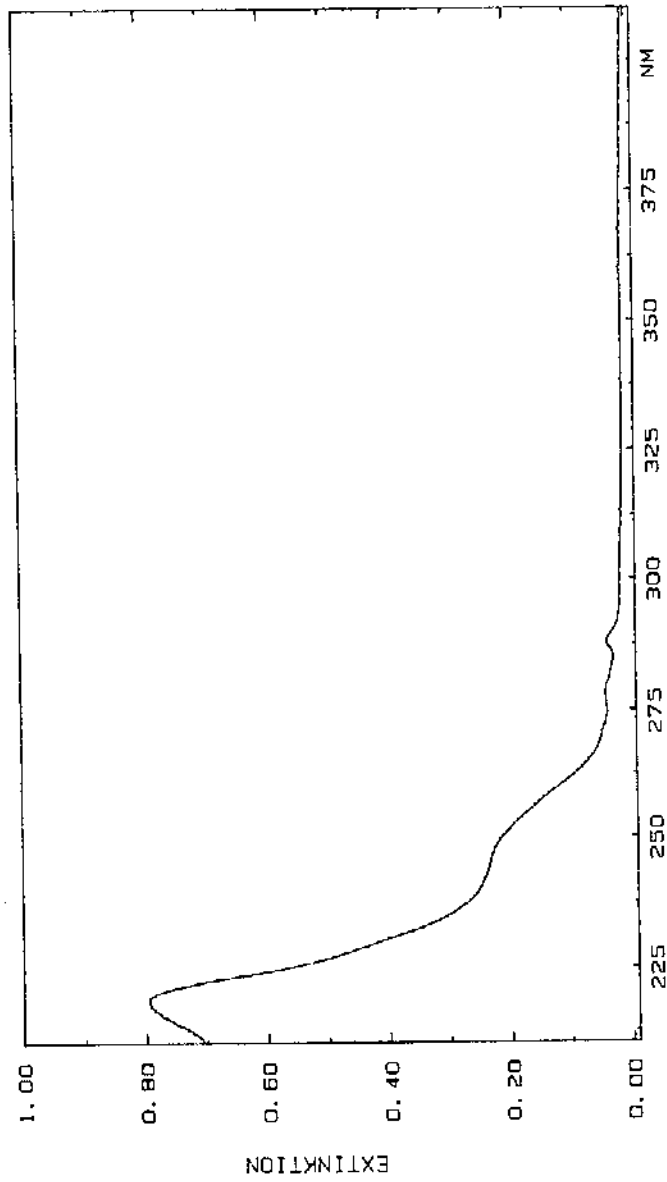
被験物質	メフェソト (バッチ No. APF 28117901)
純度	>99.9%
日付	1987年3月23日
試験機関	バイエルモンハイム研究所
測定条件	
測定機器	分光光度計 554(Perkin-Elmer)
溶媒	メタノール
濃度	3.4865×10^{-2} mg/mL
λ max	218.05 nm
モル吸光係数(ϵ)	37462

BAYER AG

Seite 2 - 2

MEFENACET
DATUM : 05.10.87
SPALT : 1 NM
DEHNUNG : 10 NM/CM

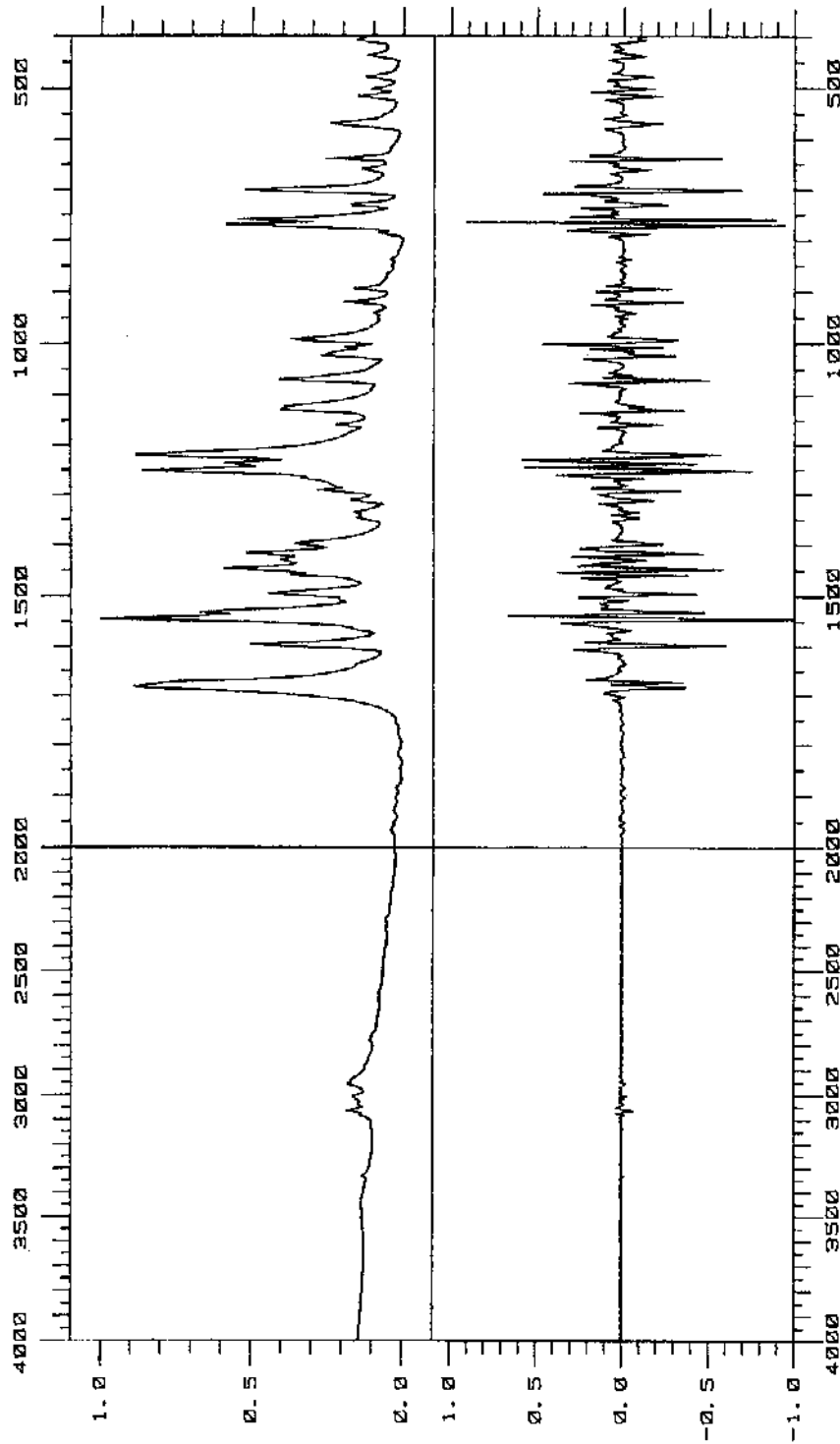
LOESUNGSMITTEL : METHANOL
KONZENTRATION : 5.9581E-03 MG/ML
GESCHWINDIGKEIT : 120 NM/MIN
SCHICHTDICKE : 1.0 CM



紫外可視吸収スペクトル

2. 赤外吸収スペクトル

被験物質	メフェソット (パッチ No. KRJ 281179)	
試験機関	バイエルモンハイム研究所	
純度	>99.9%	
測定条件	Perkin-Elmer 580A	
測定機器	KBr 法	
測定法		
ピークの帰属	吸収波数 (cm^{-1})	吸収部位
	3085	CH- aromatic
	3064	
	3040	
	3020	
	3008	
	2957	CH- aliphatic
	2942	
	2780	
	1683	-C=O-
	1675	
	1599	C=H- aromatic
	1548	-C=N-
	1532	
	1253	=C-O-C- Ether
	1240	
	1222	
	773	=CH- aromatic, monosubstituted
	762	=CH- aromatic, 1,2-substituted
	703	=CH- aromatic, monosubstituted



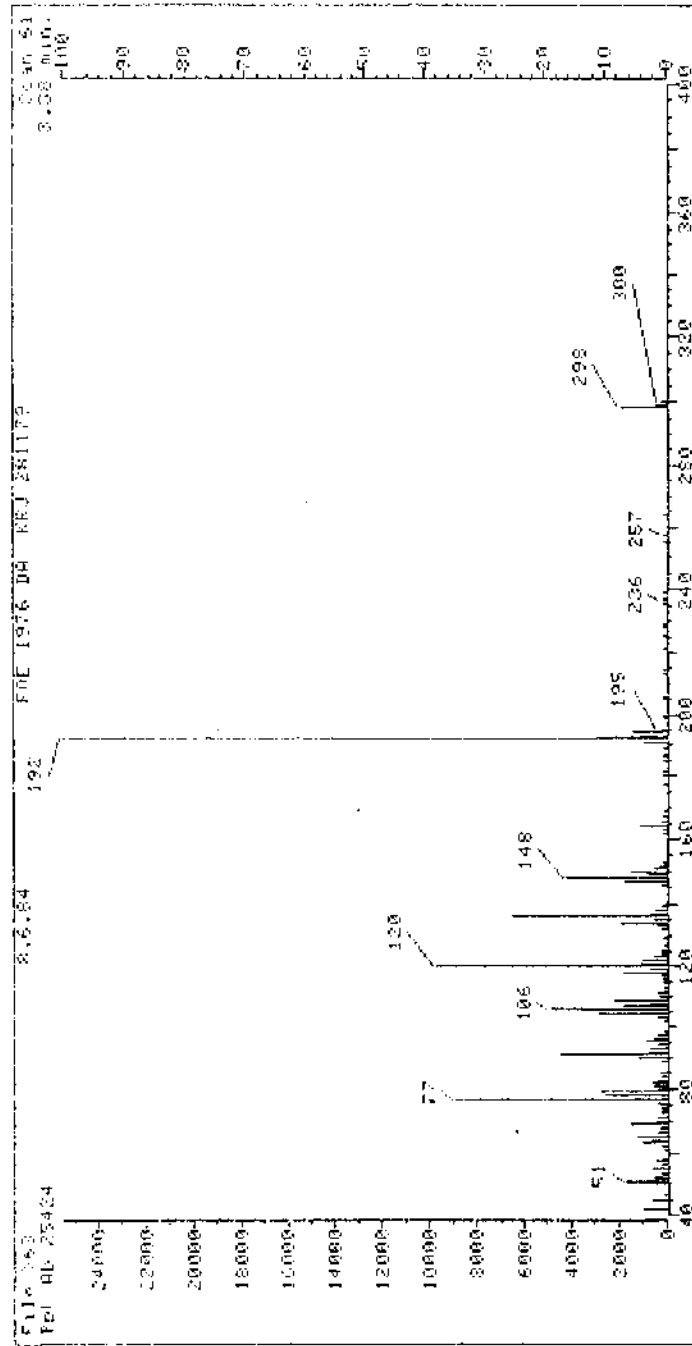
KBR-PRESSLING.

MEFENACET KRJ 281179.
OBEN: SPEKTRUM 0. ORDNUNG.
UNTEN: SPEKTRUM 2. ORDNUNG.

赤外吸収スペクトル

3. 質量スペクトル

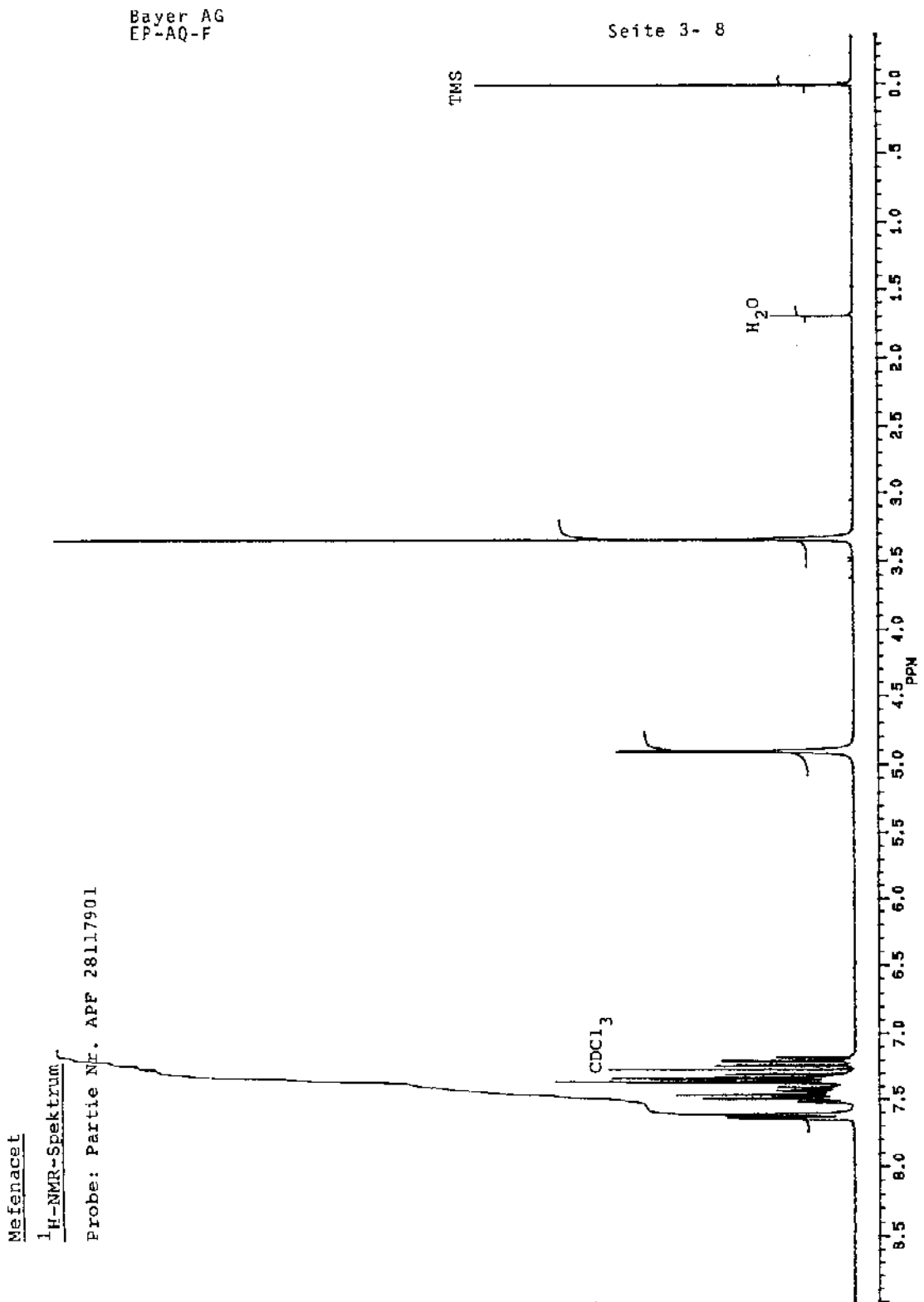
被験物質	メフェソト (バッチ No. KRJ 281179)	
日付	1984年6月28日	
試験機関	バイエルモンハイム研究所	
測定条件		
測定機器	HP 5987	
導入法	直接導入法	
イオン化法	電子衝撃法	
イオン化電圧	70 eV	
イオン源温度	200°C	
ピークの帰属	m/z	
	298	分子イオン(M ⁺) = C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S
	192	M ⁺ - C ₆ H ₅ N(CH ₃)
	148	C ₆ H ₅ N(CH ₃)COCH ₂
	106	C ₆ H ₅ N(CH ₃)



質量スペクトル

4. 核磁気共鳴スペクトル (^1H)

被験物質	マフェセト (バッチ No. APF 28117901)			
試験機関	バイエルモンハイム研究所			
測定条件	Bruker, model AM 250			
測定機器	250 MHz			
周波数	重クロロホルム			
溶媒	テトラメチルシラン (TMS)			
内部標準	25.56 mg/mL			
濃度				
ピークの帰属	H-atom	δ /ppm	mult.	rel.No.H
	1	3.33	S	3
	2	4.90	S	2
	3,4	7.62	M	2
	5	7.20	TD	1
	6,7,8,9	7.40	M	6



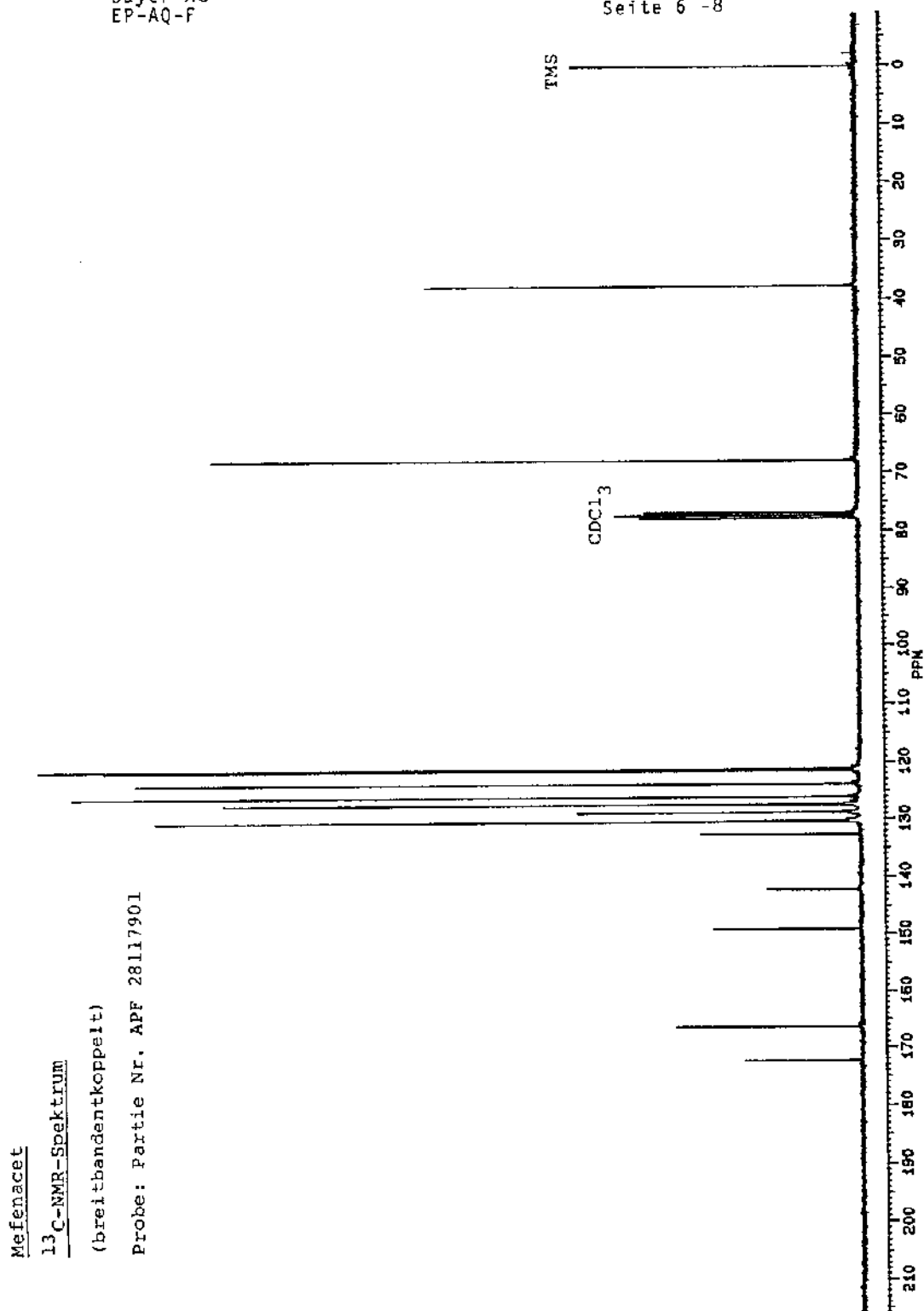
核磁気共鳴スペクトル (^1H)

5. 核磁気共鳴スペクトル (^{13}C)

被験物質	メフェソット (ロット No. APF 28117901)			
試験機関	バイエルモンハイム研究所			
測定条件				
測定機器	Bruker, model AM 250			
周波数	62.89 MHz			
溶媒	重クロロホルム			
内部標準	テトラメチルシラン (TMS)			
濃度	98.83 mg/mL			
ピークの帰属	C-atom	δ /ppm	mult.	rel.No.C
	1	37.53	Q	1
	2	67.74	T	1
	3	120.95	D	1
	4	121.30	D	1
	5	123.57	D	1
	6	125.80	D	1
	7	127.17	D	2
	8	128.59	D	1
	9	130.15	D	2
	10	132.41	S	1
	11	141.97	S	1
	12	148.88	S	1
	13	166.08	S	1
	14	172.16	S	1

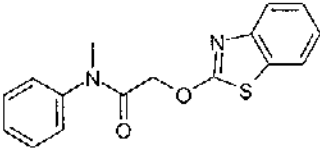
Bayer AG
EP-AQ-F

Seite 6 -8



核磁気共鳴スペクトル (^{13}C)

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	通常値又はレンジ
有効成分	メフェナセツト	2-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ-N-メチルアセトアニリド		C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	298.36		
原体混在物	(1) ^a						
	(2)						
	(3) ^b						
	(4)						
	(5)						
	(6)						
	(7)						
	(8)						

4. 製剤の組成

12%粒剤 ポッシブル1 キロ粒剤（申請中）

テフリルトリオン	3.0%
メフェナセット	12.0%
鉍物質微粉 等	85.0%
<hr/>	
計	100.0%

8%フロアブル ロンゲットフロアブル

イマズスルフロン	1.5%
ダイムロン	18.0%
ピリプチカルブ	10.0%
メフェナセット	8.0
水、界面活性剤等	62.5%
<hr/>	
計	100.0%

III. 生物活性

1. 活性の範囲

7年間にわたって実施された社内試験、公的機関での委託試験を通じてメフェナセットは一年生雑草およびマツバイに有効な薬剤であることが判明したが、その殺草スペクトラムは別表に示した通りである。特に、ヒエ類に対する効果は強力であり、発芽前処理のみならず、最大3.5葉期までの生育期処理で高い効果を発揮する処理適期中の極めて広い薬剤である。

水稻に対する安全性については、稚苗機械移植栽培において、移植後3日から使用できる。また、適用可能な土壌は、砂壤土から埴土までと巾が広く、栽培作型についても普通期栽培、早期栽培のいずれにも使用可能な安全性の高い薬剤である。

2. 作用機作

メフェナセットの作用機作については、まだ十分に解明されていない。しかし、現在までに得られた知見によると、本剤は根部先端の生長点および地上部生長点に作用して植物の生育を停止させ、枯死に至らしめる。すなわち、緑藻類 (*Chlamydomonas reinhardtii*) の同調培養試験によれば、本剤を作用させることにより嬾細胞の分割が阻止された。また、ソルガム、カラスムギの根部先端生長点に作用させたところ、3~10 μ M、12時間の処理で50%以上の伸長阻止を起した。しかし、形態的には、ジニトロアニリン系除草剤で見られるような根端部膨化などの異常現象は認められず、正常であった。カラスムギの根端部を枯死しない程度の薬剤濃度0.1~0.3 μ Mで処理すると、ときどき生長促進も認められた。このような現象は、クロロアセトアニリド系除草剤などで観察例があるとされている。

メフェナセットは根部の先端細胞において分裂・伸長を阻害するが、その分裂阻止作用は、処理濃度に応じた分裂頻度の減少として認められることから、細胞サイクルの静止期・代謝期 (G1、S、G2期) に作用していることが窺われる。本剤の作用性は、従来から調査研究されているクロロアセトアニリド系除草剤の作用性と類似している。細胞分裂阻止・伸長阻止の生化学的裏付けはまだ充分になされていないが、Deal et al.(1980)らの称する、蛋白合成阻害作用のみでは植物の生長阻害を説明しきれないが、蛋白合成阻害は二次作用と考えられる。なお、殺草活性はメフェナセット自体によるものであるとされ、分解代謝物はほとんど活性を示さない。また、本剤は、尿素系・トリアジン系除草剤のようなヒル反応阻害力や、フェノキシ系除草剤にみられるホルモン作用、PCPに代表される酸化的リン酸化阻害作用 (呼吸阻害) などは示さない。

殺草性

メフェナセットは前述のように、本剤は生長点の細胞分裂・伸長を阻害することによって雑草の生育を停止させ、枯死に至らしめる。従って、その作用発現は発生前あるいは発生初期の雑草には速効性であるが、葉令の進んだ雑草には比較的遅効性である。また、本剤は水溶解度が 4ppm と低く、土壌吸着力が極めて強いので、土壌中の縦浸透が少なく、通常の水田状態では、施用薬量の大部分が土壌の表層 1cm 以内に分布しており、処理層を形成する。そのため、ヒエのように中茎を伸長させ、生長点が土壌表層に位置する雑草をはじめ、その発生層が土壌表層にある雑草、1 年生カヤツリグサ、コナギなどの 1 年生雑草やマツパイに対しては、極めて強い生育阻害、殺草力を発現する。ミズガヤツリ、ウリカワなどの多年生雑草やホタルイに対しては、表層発生したものには強い抑草力を示すが、深層発生のものには効果が低下する場合がある。

選択性

メフェナセットは、移植水稻に対し優れた選択性を有するが、いわゆる位置選択性によるものである。すなわち、本剤は強固な土壌表層処理層を形成するので、土壌中へ植えられた稲の生長点に対する本剤の接触が避けられるため、稲に対して高い安全性が発揮される。なお、最近注目されている土中直播栽培の稲に対しても、稲の発芽後（2 葉期前後）であれば安全性が高いことが知られている。

3. 作用特性と防除上の利点

本剤は人畜毒性、魚毒性が低く、稲に対する安全性が高く、ヒエを中心とする 1 年生雑草、マツパイに有効であり、処理適期巾が田植後 3 日から 2～3 葉期までと極めて広い。すなわち、天候、作業等の都合によって処理適期を失うことのない使い易い除草剤である。従って、最近増加している多年生雑草に対しても、必要に応じてそれらに有効な薬剤と混合して使用適期に合わせて使用できるので、極めて利用価値が高い。

メフェナセットの除草活性一覧

草 種		施用量 製品 3 Kg/10 アール		
学 名	和 名	処理時期		
		田植 5 日後	田植 10 日後	田植 20 日後
<i>Alisma canaliculatum</i> *	ヘラオモダカ	+++	++	++
<i>Ammannia multiflora</i>	ヒメミノハギ	++	++	+
<i>Aneilema keisak</i>	イボクサ	+	-	-
<i>Bidens tripartita</i>	タウコギ	+	-	-
<i>Blyxa echinosperma</i>	スブタ	+	-	-
<i>Cyperus compressus</i>	クグガヤツリ	+++	++	+
<i>Cyperus difformis</i>	タマガヤツリ	+++	+++	+++
<i>Cyperus iria</i>	コゴメガヤツリ	(+++)	(+++)	(+++)
<i>Cyperus microiria</i>	カヤツリグサ	+++	+++	+++
<i>Cyperus serotinus</i> *	ミズガヤツリ	++	++	+
<i>Dopatrium junceum</i>	アブノメ	++	+	+
<i>Echinochloa crus-galli</i>	イヌビエ	+++	+++	++
<i>Echinochloa crus-galli</i> var. <i>caudata</i>	ケイヌビエ	+++	++	++
<i>Echinochloa crus-galli</i> var. <i>formosensis</i>	ヒメタイヌビエ	+++	+++	++
<i>Echinochloa crus-galli</i> var. <i>oryzicola</i>	タイヌビエ	+++	+++	++
<i>Eclipta prostrata</i>	タカサブロウ	+	-	-
<i>Elatine triandra</i>	ミゾハコベ	++	+	+
<i>Eleocharis acicularis</i> *	マツバイ	+++	+++	++
<i>Eleocharis kuroguwai</i> *	クログワイ	+	-	-
<i>Eriocaulon miqueljanum</i>	イヌノヒゲ	++	+	-
<i>Eriocaulon sieboldianum</i>	ホシクサ	+	-	-
<i>Gratiola japonica</i>	オオアブノメ	++	+	+
<i>Lindernia pyxidaria</i>	アゼナ	++	+	+
<i>Ludwigia prostrata</i>	チョウジタデ	-	-	-
<i>Monochoria vaginalis</i>	コナギ	+++	+++	++
<i>Oenanthe javanica</i> *	セリ	-	-	-
<i>Potamogeton distinctus</i> *	ヒルムシロ	+	-	-
<i>Ranunculus sceleratus</i>	タガラシ	+	-	-
<i>Rotala indica</i>	キカシグサ	++	+	-
<i>Sagittaria pygmaea</i> *	ウリカワ	+	-	-
<i>Sagittaria trifolia</i> *	オモダカ	+	-	-
<i>Scirpus juncoides</i> (*)	ホタルイ	++	+	+
<i>Vandellia angustifolia</i>	アゼトウガラシ	++	+	+

評価： +++ ; 効果極大、 ++ ; 大、 + ; 小、 - ; 無

* : 多年生雑草

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

1) ポッシブル1キロ粒剤 (メフェナセット 12.0%粒剤; 申請中)

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) ミズガヤツリ(北海道を 除く) ウリカワ(東北を除く) ヒルムシロ(北陸を除く) セリ(九州を除く) クログワイ(東北) オモダカ(九州)	移植後5日～ ノビエ 2.5葉期 ただし、 移植後30日まで	砂壌土～ 埴土	1kg/10a	1回	湛	北海道、北陸、 九州
			壤土～埴土			水 散 布	東北、関東・ 東山・東海、 近畿・中国・ 四国

777777を含む 農薬の総使用回数	777777を含む 農薬の総使用回数
2回以内	2回以内

2) ザーク D1 キロ粒剤 51

(ダイムロン4.5%・ペンスルフロンメチル0.51%・メフェナセット10.0% 粒剤)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用上壤	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	ダイムロンを含む農薬の総使用回数
移植 水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ヘラオモダカ ミズガヤツリ オモダカ クログワイ セリ ヒルムシロ コウキヤガラ (九州) アオミドロ・ 藻類による 表層はく離	移植後5~15日 (ノビエ25葉期 まで)	砂壤土~埴土 (減水深 2cm/日以下)	1kg/10a	1回	湛水 散布	北陸 関東・東山・東海の 普通期及び 早期栽培地帯、 近畿・中国・四国の 早期栽培地帯	3回以内 (育苗箱散布は 1回以内、本田 では2回以内)
	移植後5~15日 (ノビエ3葉期 まで)	近畿以西の普通 期栽培地帯及び 九州の早期栽培 地帯						
直播 水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ミズガヤツリ (近畿・中国・四国)	イネ1葉期~ ノビエ 25葉期まで (但し、収穫 90日前まで)	埴壤土~埴土 (減水深1.5cm/ 日以下)				北陸	2回以内
			壤土~埴土 (減水深1.5cm/ 日以下)				近畿・中国・四国	
			砂壤土~埴土 (減水深2cm/ 日以下)				九州	

ペンスルフロンメチルを含む 農薬の総使用回数	メフェナセットを含む 農薬の総使用回数
2回以内	2回以内

3) ザーク 1 キロ粒剤 75 (ベンスルフロンメチル 0.75%・メフェナセット 10.0%粒剤)

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	適用地域	ベンスルフロンメチルを含む農薬の総使用回数	メフェナセットを含む農薬の総使用回数
移植 水稲	水田一年生雑草 及び マツバ ホタルイ ウリカワ ヘラオモダカ ミズガヤツリ オモダカ クログワイ セリ ヒルムシロ エノノサヤヌカグサ (北海道)	移植後 5~20日 (ノビエ 2.5葉期 まで)	壌土~植土 (減水深 2cm/日 以下)	1kg/10a	1回	湛水 散布	北海道	2回以内	2回以内
	シズイ コウキヤガラ (東北) アオミドロ・ 藻類による 表層はく離	移植後 5~15日 (ノビエ 2.5葉期 まで)					東北		

4) イネグリーンD 1キロ粒剤 5 1

(シハロホップブチル 1.5%・ダイムロン 4.5%・ペンシルフロンメチル 0.51%・

メフェナセット 7.5%粒剤)

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	ダイムロンを含む農薬の総使用回数
移植 水稲	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 ヘラオモダカ (北陸) クログワイ オモダカ ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類 による表層はく離	移植後 5～ ノビエ 3葉期 但し、移植後 30日まで	砂壤土～ 埴土	1 kg /10a	1回	湛水散布	北陸、関東・ 東山・東海の 普通期栽培 地帯	3回以内 (育苗箱散布 は1回以内、 本田では 2回以内)
			埴上～ 埴土				関東・東山・ 東海の早期 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 ウリカワ (北陸、九州) ミズガヤツリ セリ (関東・東 山・東海、近畿・ 中国・四国)	稲 1葉期～ ノビエ 3葉期 但し、収穫 90日前まで	砂壤土～ 埴土			湛水散布又は無人ヘリコプターによる散布	北陸、 関東以西	2回以内

シハロホップブチルを含む 農薬の総使用回数	ペンシルフロンメチルを含む 農薬の総使用回数	メフェナセットを含む 農薬の総使用回数
3回以内	2回以内	2回以内

5) ST ロングットフロアブル (メフェナセット 8.0% フロアブル)

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 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 (東北) ヒルムシロ (北陸を除く) セアオミドロ・ 藻類による 表層はく離 (北陸を除く)	移植直後～移 植後 20 日 (ビエ 2.5 葉 期 まで)	砂壤土～埴土 (減水深 2cm/日 以下、但し、砂 壤土では 1.5cm/日以下)	500mL/10a	1 回	原液湛水散布 又は 水口施用(東北)	北海道
		移植直後～移 植後 15 日 (ビエ 2.5 葉 期 まで)	砂壤土～埴土 (減水深 2cm/ 日 以下)				東北、北陸、 関東・東 山・東海の 普通期 栽培地帯
			砂壤土～埴土 (減水深 2cm/日以下、 但し、砂壤土 では減水深 1cm/日以下)				関東・ 東山・東海 の早期 栽培地帯
			砂壤土～埴土 (減水深 1.5cm/ 日 以下)				近畿・ 中国・四国 の普通期 栽培地帯 及び九州の 早期 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
			砂壤土～埴土 (減水深 2cm/ 日 以下)				九州の 普通期 栽培地帯

イマゾスルホンを含む 農薬の総使用回数	ダイムロンを含む 農薬の総使用回数	ピリプロナゾールを含む 農薬の総使用回数	メフェナセットを含む 農薬の総使用回数
2 回以内	3 回以内 (育苗箱散布は 1 回以内、 本田では 2 回以内)	2 回以内	2 回以内

2. 使用上の注意事項

1) ポッシブルIキロ粒剤 (メフェナセット12.0% ; 申請中)

- (1) 本剤は雑草の発生前から生育初期に有効なので、田植え5日後からノビエの2.5葉期までに、時期を失しないように散布すること。なお、多年生雑草は生育段階によって効果にふれが出るので、必ず適期に散布するようにすること。ホタルイ、ヘラオモダカ(但し東北は発生始期まで)、ミズガヤツリは2葉期まで、ウリカワは2葉期まで(但し、北陸は発生始期まで)、ヒルムシロは発生期まで、セリは再生前から再生始期までが本剤の散布適期である。
- (2) 散布の際は、水の出入りを止めて湛水状態(水深3~5cm)で、まきむらが生じないように均一に散布すること。また、極端な浅水や深水での使用はさけること。
- (3) 散布後3~4日間はそのまま湛水を保ち、田面を露出させないようにし、散布後7日間は落水、かけ流しはしないこと。また、入水は静かにおこなうこと。
- (4) 浅植え、浮き苗が生じないように、代かき、均平化及び植付作業はていねいにおこなうこと。未熟有機物を使用した場合は、特にていねいにおこなうこと。
- (5) 以下の条件では薬害を生ずる恐れがあるので使用を避けること。
 - 1) 砂質土壌の水田及び漏水田(減水深2cm/H以上)
 - 2) 軟弱苗を移植した水田
 - 3) 極端な浅植えの水田及び浮き苗の多い水田
- (6) 著しい多雨条件では除草効果が低下する場合があるので使用は避けること。
- (7) 散布田の田面水を他の作物に灌水しないこと。
- (8) 本剤は、移植前に生育したミズガヤツリには効果が劣るので、物理的防除方法などを用いて移植前に防除してから使用すること。
- (9) 本剤はその殺草特性から、いぐさ、れんこん、せり、くわいなどの生育を阻害するおそれがあるので、これら作物の生育期に隣接田で使用する場合には十分に注意すること。
- (10) 本剤の使用に当っては、使用量、使用時期、使用方法などを誤らないように注意し、特に初めて使用する場合や異常気象の場合には、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

2) ザーク D1 キロ粒剤 51

(ダイムロン 4.5%・ベンスルフロンメチル 0.51%・メフェナセット 10.0% 粒剤)

((1)、(2)、(4)、(5)、(8)、(11)、(12)、(14)を省略)

(3) クログワイは発生期間が長く、遅い発生のものまでは十分な効果を示さないので、必要に応じて有効な後期剤と組合せて使用すること。

(6) 乾田直播では、入水前散布の除草剤との体系で使用する事が望ましい。

(7) 乾田直播の場合は入水後、しばらくは漏水が多く、効果不足や薬害の出るおそれがあるので漏水が少なくなってから散布すること。

(9) 梅雨期等、散布後に多量の降雨が予想される場合は除草効果が低下することがあるので使用を避けること。

(10) 散布後数日間著しい高温が続く場合、初期生育が抑制されることがあるが、一過性のもので次第に回復し、その後の生育に対する影響は認められていない。

(13) 河川、湖沼、地下水等を汚染しないよう、落水、かけ流しはしないこと。

3) ザーク 1 キロ粒剤 75 (ベンスルフロンメチル 0.75%・メフェナセット 10.0%粒剤)

((1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)、(10)、(11)全て同様のため省略)

4) イネグリーンD1 キロ粒剤 51

(シハロホップチル 1.5%・ダイムロン 4.5%・ベンスルフロンメチル 0.51%・メフェナセット 7.5%粒剤)

((1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(7)、(8)、(9)、(11)、(12)、(13)、(14)を省略)

(6) 本剤を無人ヘリコプターによる散布に使用する場合は次の注意を守ること。

① 散布は散布機種 of 散布基準に従って実施すること。

② 散布機種に適合した散布装置を使用すること。

③ 粒剤散布装置については、事前に薬剤の物理性に合わせてメタリング開度を調整するとともに、当該水田周辺部への飛散防止のため散布装置のインペラ(スピナ)の回転数を低速に調整すること。

④ 散布薬剤の飛散によって他の作物に影響を与えないよう散布区域の選定に注意し、ほ場の端から 5m 以上離れた位置からほ場内に散布すること。

⑤ 水源池、飲料用水等に本剤が飛散流入しないように十分注意すること。

(10) 直播水稻に使用する場合は、葉害を避けるため、稲の1葉期以降に使用し、稲の根が露出している時の使用は避けること。

5) ST ロンゲットフロアブル (メフェナセット 8.0%)

((1)、(3)、(4)、(5)、(8)、(9)、(10)、(11)、(13)、(14) を省略)

(2) 使用前には容器を軽く振ること。また、使用後の空の容器は放置せず、安全な場所に廃棄すること。

(6) 田植同時処理を行なった場合は、入水開始後水深が3～5 cmに達した時に、必ず水口をしっかりと閉じ、田面水があふれ出ないように注意すること。

(7) 水口施用の場合は、入水時に本剤を水口に施用し、流入水と共に水田全面に拡散させる。処理後田面水が通常の水状態(水深3～5 cm程度)に達した時に必ず水を止め、田面水があふれ出ないように注意すること。

(12) いぐさ栽培予定水田では使用しないこと。

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。

Confidential

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

(整備予定)

水産動植物（藻類）に影響を及ぼすので、河川、養殖地等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。

V. 残留性及び水質汚濁性

1. 作物残留

(1) 分析法の原理と操作概要

粉碎した玄米または稲わらへアセトンを加えて振とう抽出して溶媒を留去し、ジクロロメタンに転溶、アセトニトリルとヘキサンの液-液分配、シリカゲルカラムとセブパック C18 カラム (またはフロリジル) で精製し、ガスクロマトグラフィー (N-P FID) で定量する。

(2) 分析対象の化合物

メフェナセット

化学名： 2-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ-N-メチルアセトアニリド

分子式： $C_{16}H_{14}N_2O_2S$

分子量： 298.36

代謝経路図での記号： [I]

(3) 残留分析結果

次頁

(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) メフェナセット[I]			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					日本食品分析 センター		日本特殊農薬製造 (株)農薬研究所	
水稻 (玄米) 昭和 57 年度 (1982 年)	2 回散布 1 回目:4%粒剤 4kg/10a (処理日:移植 後 10 日)	茨城 農試	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	89	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	2 回目:6%粒剤 4kg/10a (処理日:移植 後 30 日)	長野 農試	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	103	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					日本食品分析 センター		日本特殊農薬製造 (株)農薬研究所	
水稻 (稲わら) 昭和 57 年度 (1982 年)	2 回散布 1 回目:4%粒剤 4kg/10a (処理日:移植 後 10 日)	茨城 農試	0	-	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	89	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	2 回目:6%粒剤 4kg/10a (処理日:移植 後 30 日)	長野 農試	0	-	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	103	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

参考資料

(1) 分析法の原理と操作概要

(2) 分析対象の化合物

化学名：

分子式：

分子量：

代謝経路図での記号：

親化合物への換算係数：

(3) 残留分析結果

次頁

(3) 残留分析結果

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	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					日本食品分析 センター		日本特殊農薬製造 (株)農薬研究所	
水稲 (玄米) 昭和57年度 (1982年)	2回散布 1回目:4%粒剤 4kg/10a (処理日:移植 後10日)	茨城 農試	0	-	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
			2	89	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
	2回目:6%粒剤 4kg/10a (処理日:移植 後30日)	長野 農試	0	-	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
			2	103	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
					日本食品分析 センター		日本特殊農薬製造 (株)農薬研究所	
水稲 (稲わら) 昭和57年度 (1982年)	2回散布 1回目:4%粒剤 4kg/10a (処理日:移植 後10日)	茨城 農試	0	-	<0.04	<0.04	<0.08	<0.08
			2	89	<0.04	<0.04	<0.08	<0.08
	2回目:6%粒剤 4kg/10a (処理日:移植 後30日)	長野 農試	0	-	<0.04	<0.04	<0.08	<0.08
			2	103	<0.04	<0.04	<0.08	<0.08

1) 親化合物換算値として記載

2. 土壌残留

(1) 分析法の原理と操作概要

試料にアセトンを加えて超音波抽出器で抽出後、溶媒を留去してジクロロメタンに転溶する。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル）で精製後、ガスクロマトグラフィー（N-P FID）でメフェナセツトを定量する。超音波抽出は約50℃の温浴中、ときどき振り混ぜながら30分間おこない、カラムクロマトグラフィーはシリカゲルをヘキサン：酢酸エチル（7:3 v/v）混合溶媒を用いて湿式法で充填して操作した。

(2) 分析対象の化合物

メフェナセツト：

化学名 2-ヘキソチアゾール-2-イルオキシ-N-メチルアセトアミド

分子式 $C_{16}H_{14}N_2O_2S$

分子量 298.36

代謝経路図中における記号 [I]

(3) 残留試験結果

次頁

①圃場試験（水田）

分析機関：日本特殊農薬製造(株)農薬研究所

試料調製及び 採取場所 (特性等)	供試薬剤の 濃度・量・回数	薬剤使用 年月日	使用 回数	経過 日数	分析値(ppm)	
					メフェナセット[I]	
					最大値	平均値*
長野農事試 沖積埴壌土 半減期： 7日	無処理	-	0	-	<0.02	<0.02
	4%粒剤 4kg/10a 処理	S57/5/28	1	0	0.80	0.74
			1	20	0.15	0.14
	6%粒剤 4kg/10a 処理	S57/6/17	2	0	1.53	1.49
			2	3	1.03	1.02
			2	7	0.75	0.72
			2	14	0.56	0.56
			2	30	0.32	0.30
			2	60	0.14	0.14
	2	103	0.06	0.06		
茨城農試 火山灰壌土 半減期： 16日	無処理	-	0	-	<0.02	<0.02
	4%粒剤 4kg/10a 処理	S57/5/22	1	0	3.28	3.10
			1	20	0.68	0.65
	6%粒剤 4kg/10a 処理	S57/6/11	2	0	4.33	4.22
			2	3	3.44	3.38
			2	7	1.30	1.30
			2	14	2.47	2.32
			2	30	1.22	1.21
			2	60	0.84	0.84
	2	89	0.44	0.44		

*2 反復の半減期

②容器内試験（水田状態）

分析機関：日本特殊農薬製造(株)農薬研究所

試料調製及び 採取場所 (特性等)	供試薬剤の 濃度・量・回数	薬剤使用 年月日	使用 回数	経過 日数	分析値(ppm)	
					メフェナセット[I]	
					最大値	平均値*
長野農事試 沖積埴壌土 半減期： 10日	無処理	-	0	-	<0.05	<0.05
	3.0ppm (乾土重当り) 試験温度： 28±1℃	S57/8/2	1	0	2.89	2.80
			1	1	2.45	2.36
			1	3	2.00	1.98
			1	7	1.43	1.42
			1	14	0.92	0.90
			1	30	0.42	0.42
			1	60	0.30	0.28
1	90	0.19	0.18			
茨城農試 火山灰壌土 半減期： 180日	無処理	-	0	-	<0.05	<0.05
	3.0ppm (乾土重当り) 試験温度： 28±1℃	S57/8/2	1	0	2.96	2.87
			1	3	2.56	2.48
			1	14	2.49	2.42
			1	30	2.55	2.40
			1	60	2.21	2.20
			1	90	1.75	1.74
			1	134	1.78	1.68
			1	200	1.38	1.34
			1	280	1.11	1.11
1	381	0.83	0.81			

*2 反復の半減期

3. 水質汚濁性

(1) 分析法の原理と操作概要

浮遊物を取り除いた水試料にジクロロメタンを加え振とうした後、ジクロロメタン層を分取する。残った水層に同様の操作を行った後、ジクロロメタン層を合わせ無水硫酸ナトリウムを詰めたカラムにて脱水・ろ過した後、ガスクロマトグラフィー(NPD)にてメフェナセット [I] を定量する。

(2) 分析対象の化合物

メフェナセット：

化学名 2-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ-N-メチルアセアミド

分子式 $C_{16}H_{14}N_2O_2S$

分子量 298.36

代謝経路図中における記号 [I]

(3) 試験結果

試料調整及び採取場所	供試薬剤の濃度・量	処理回数	経過日数	分析値 (mg/L)		
				実測値	回数	平均値
日本バイエルアグロケム(株) 結城中央研究所 (黒泥土壌) 土性：埴土	メフェナセット 4%粒剤 3kg/10a 1回散布	0	-	0.004	1	-
		1	2時間	0.284	1	-
		1	1	0.352	1	-
		1	3	0.325	1	-
		1	7	0.199	1	-
		1	14	0.0364	1	-
日本バイエルアグロケム(株) 結城中央研究所 (灰色低地土) 土性：軽埴土	メフェナセット 4%粒剤 3kg/10a 1回散布	0	-	<0.0002	1	-
		1	2時間	0.215	1	-
		1	1	0.489	1	-
		1	3	0.230	1	-
		1	7	0.299	1	-
		1	14	0.0972	1	-

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

No.	試験の種類・被検物質	供試生物	1群当り 供試数	試験方法	水温 (°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ (mg/L) [()内は有効成分換算値]				試験機関 (報告年)	備考 頁
						24hr	48hr	72hr	96hr		
1 GLP	魚類急性毒性 原体()	コイ	7	半止水式	22±2	8.8 (8.7)	8.8 (8.7)	8.8 (8.7)	8.8 (8.7)	保土谷 コントラクト(株) (2004)	38 ◎
2 GLP	シロコ類急性遊泳障害 原体()	材シロコ	20	半止水式	20±1	>12 (12)	>12 (12)			保土谷 コントラクト(株) (2004)	39 ◎
3 GLP	藻類生長阻害 原体()	藻類 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 1×10 ⁴ 細胞/ml	振とう 培養法	22.8-23. 1	EbC ₅₀ (0-72hr)=0.033 (0.033) ErC ₅₀ (0-72hr)=0.226 (0.223)				Bayer CropScience AG (2004)	40 ◎
4 GLP	魚類急性毒性 ゲン1和粒剤75	コイ	7	止水式	22±2	>1000	>1000	>1000	>1000	バイエル クロップサイエンス(株) (2004)	41 ◎
5 GLP	シロコ類急性遊泳障害 ゲン1和粒剤75	材シロコ	20	止水式	20±1	>1000	>1000			バイエル クロップサイエンス(株) (2004)	42 ◎
6 GLP	藻類生長阻害 ゲン1和粒剤75	藻類 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 1×10 ⁴	振とう 培養法	23±2	EbC ₅₀ (0-72hr)=0.077 ErC ₅₀ (24-48hr)=0.14 ErC ₅₀ (24-72hr)=0.14				バイエル クロップサイエンス(株) (2004)	43 ◎

(参考)

No.	試験の種類・被検物質	供試生物	試験方法	試験期間	LC ₅₀ (mg/L)	試験機関 (報告年)	備考 頁
7	魚類急性毒性試験 原体()	マダイ	止水式	96時間	48時間: 4.75 96時間: 2.77	(財)化学品 検査協会 (1982)	—
8	魚類急性毒性試験 原体()	ニジマス	流水式	96時間	48時間: 5.2 96時間: 4.6	日本特殊農薬㈱ (1985)	—
9	魚類急性毒性試験 原体()	アユ	流水式	96時間	48時間: 2.7 96時間: 2.4	日本特殊農薬㈱ (1985)	—
10	甲殻類に対する急性 毒性試験 原体()	クルマエビ	止水式	96時間	48時間: 9.3 96時間: 7.5	(財)化学品 検査協会 (1982)	—

水産動植物への影響に関する試験 (原体)

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No. 1)

試験機関：保土谷コントラクトラボ㈱

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被検物質： メフェナセット原体 (純度)

供試生物： コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 7 匹、 体長 4.8~5.3cm(平均 5.0cm)、体重 1.2~1.7g(平均 1.4g)

方法： 被検物質を N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し 5ml に定容後分散剤(HCO-40)を加え 10ml に定容し所定濃度の原液とした。この原液 1.5ml を試験液 15L に直接希釈して所定の試験濃度とした。各群当たりの試験液量、容器数、供試魚数はそれぞれ 15L、1 容器、7 匹とした。暴露方式は半止水式とし、24 時間毎に試験液を更新し、合計 96 時間暴露させた。試験濃度は、助剤を用いて調整可能な最高濃度であった 12mg/L を最高濃度とした。

試験水温： 22±2℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	0、3.2、4.2、5.5、7.1、9.2、12 (設定濃度)		
LC ₅₀ および 95%信頼限界 (mg/L) *	調査時間	LC ₅₀	95%信頼限界
	24h	8.8 (8.7)	7.2-10 (7.1-9.9)
	48h	8.8 (8.7)	7.2-10 (7.1-9.9)
	72h	8.8 (8.7)	7.2-10 (7.1-9.9)
	96h	8.8 (8.7)	7.2-10 (7.1-9.9)
NOEC (mg/L) *	3.2 (3.2)		
死亡例の認められなかった最高濃度(mg/L) *	7.1 (7.0)		

* 設定濃度に基づく。()内は有効成分換算値。

症状としては遊泳異常 (遊泳がやや鈍い~鈍い、横転) が認められた。

試験液中の被検物質濃度の測定結果は何れも設定濃度の±20%以内であった。

2) ミジンコ類急性性遊泳障害試験

(資料 No.2)

試験機関：保土谷コントラクトラボ

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被検物質： メフェナセット原体（純度 ）
 供試生物： オオミジンコ(*Daphnia magna*)、 一群各 20 頭（生後 24 時間以内の個体）

方法： 被検物質を DMF に溶解し 1ml とし分散剤(HCO-40)を加え 2ml に定容し所定濃度の原液とした。この原液 50 μ l を試験液 500mL に希釈して所定の試験濃度とした。各群 4 容器を用い、5 頭/500ml 試験液/容器とした。暴露方式は止水式とし、48 時間暴露させた。試験濃度は、助剤を用いて調整可能な最高濃度であった 12mg/L を最高濃度とした。

試験水温： 20 \pm 1 $^{\circ}$ C

結果：

試験濃度 (mg/L)	0 (対照)、0 (助剤対照)、3.0、4.2、5.9、8.2、 12 (設定濃度)		
EC ₅₀ および 95%信頼限界 (mg/L) *	調査 時間	EC ₅₀	95%信頼限界
	24h	12 (12)	—
	48h	12 (12)	—
NOEC (mg/L) *	12 (12)		
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg/L) *	12 (12)		

* 設定濃度に基づく。()内は有効成分換算値。

試験液中の被検物質濃度の測定結果は何れも設定濃度の \pm 20%以内であった。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.3)

試験機関：Bayer CropScience AG

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被検物質：メフェナセット原体 ()
 供試生物：緑藻類(*Pseudokirchneriella subcapitata*, strain SAG61.81)
 初期濃度 10000 cells/ml

方法：被検物質をアセトンの溶解後、試験液で希釈し所定濃度の原液とした。試験液中のアセトン濃度は 130µL/kg であった。各群 3 容器を用い、各容器当たり 150g の試験液をいれた。連続照光下、振盪しつつ 72 時間止水条件で暴露させた。

試験水温：22.8～23.1℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	0 (対照)、0 (助剤対照)、0.014、0.044、0.14、0.42、1.3、3.1 (設定濃度)
EhC ₅₀ (mg/L)*	(0h～72h) 0.033 (0.033)
ErC ₅₀ (mg/L)*	(0h～24h) >3.1 (>3.1) (0h～48h) >3.1 (>3.1) (0h～72h) 0.226 (0.223)
NOEC (mg/L) *	0.014 (0.014)

* 設定濃度に基づく。()内は有効成分換算値。

試験液中の被検物質濃度の測定結果は最高濃度の 3.1mg/L で一部 80%未満であったことを除き何れも設定濃度の±20%以内であった。

水産動植物への影響に関する試験（製剤）

4) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料No.4)

試験機関：バイエルクロップサイエンス株

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

被検物質： ザーク 1 キロ粒剤 7.5

(アフェット 10.0%・ベンスルフロンチル 0.75%粒剤)

供試生物： コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 7 匹、 体長 4.9~6.0cm(平均 5.5cm)、体重 1.5~3.4g(平均 2.5g)

方法：

被検物質の所定量を秤量し、直接試験水に添加後十分攪拌し目的とする濃度の試験液を調製した。各群当たりの試験液量、容器数、供試魚数はそれぞれ 25L、1 容器、7 匹とした。暴露方式は止水式で 96 時間暴露とした。

試験水温：

22±2°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	0、10、100、1000 (設定濃度)		
	調査 時間	LC ₅₀	95%信頼限界
LC ₅₀ および 95%信頼限界 (mg/L) *	24h	>1000	
	48h	>1000	
	72h	>1000	
	96h	>1000	
NOEC (mg/L) *	10		
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg/L) *	1000		

* 設定濃度に基づく。

症状としては活動性の低下、平衡失調、呼吸亢進、浮遊、横転、沈降が認められた。

5) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.5)

試験機関：バイエルクロップサイエンス㈱

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被検物質： ザーク 1 キロ粒剤 7.5

(フェネソト 10.0%・ベンズルフロリル 0.75%粒剤)

供試生物： オオミジンコ(*Daphnia magna*)、 一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方法： 被検物質の所定量を秤量し、直接試験水に添加後十分攪拌し目的とする濃度の試験液を調製した。各群 2 容器を用い、10 頭/100ml 試験液/容器とした。暴露方式は止水式とし、48 時間暴露させた。

試験水温： 20±1°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	0、10、100、1000 (設定濃度)		
	調査 時間	EC ₅₀	95%信頼限界
EC ₅₀ および 95%信頼限界 (mg/L) *	24h	>1000	—
	48h	>1000	—
NOEC (mg/L) *	10		
死亡例の認められなかった 最高濃度(mg/L) *	1000		

* 設定濃度に基づく。

毒性症状として活動性の低下が認められた。

6) 藻類生長阻害試験

(資料 No.6)

試験機関：バイエルクロップサイエンス株

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被検物質： ザーク 1 キロ粒剤 7 5
(メコサチト 10.0%・ベンシルフロキサール 0.75%粒剤)

供試生物： 緑藻類(*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株)
初期濃度 約 10000 cells/ml

方法： 被検物質の 25mg を秤量し OECD 培地で 250ml に定容し試験原液 I とした。試験原液 I の 300 μ L を OECD 培地でさらに 10ml に定容したものを試験原液 II とした。試験原液 I または II を培地で希釈し、目的とする試験液を調製した。各群 3 容器を用い、各容器当たり 100ml の試験液をいれた。連続照光下、振盪しつつ 72 時間止水条件で暴露させた。

試験水温： 23 \pm 2 $^{\circ}$ C

結果：

試験濃度 (mg/L)	0, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1 (設定濃度)
EbC ₅₀ (mg/L)*	(0h~72h) 0.077
ErC ₅₀ (mg/L)*	(24~48h) 0.03 (24~72h) 0.14
NOEC (mg/L) *	0.01

* 設定濃度に基づく。

2. 水産動植物以外の有用生物への影響に関する試験

2-1 蚕に対する影響試験成績

供試生物	供試薬剤	供試虫数	試験方法	結果	試験機関 (実施年)			
蚕 春嶺 × 鐘月 4 齡起蚕	原 体 () 処理薬量： 40g/10a (37.9mg/947 7cm ²) 及び 4g/10a (3.79mg/947 7cm ²)	1 区 20 頭 3 反復	急性経口毒性試験 アセトン 1.5mL に有効成分として 37.9mg または 3.79mg を溶解し、人工飼料 50g に滴下混合して混餌飼料を調整した。 薬剤混入後の餌 50g を 23℃、湿度 60% で飼育した蚕 20 頭へ 4 齡期間中与えた。5 齡起蚕から上族までは無処理の桑葉を与えた。 蚕児の生死、中毒症状、増加体重量、蚕糞重量、繭質等を調査した。	40g/10a 群は軽い生育不良が見られたが、繭質は無処理と同等であり、死亡率は 0% であった。当試験では最高投下薬量を人工飼料に混入したが、桑樹は枝が地面に対してほぼ垂直に伸びるため、実際に薬剤が投下された場合、桑葉 50 枚に対する薬量は当試験より少ないと推察でき、蚕に対する影響はほぼ無いと思われる。	バイエルクロップサイエンス株式会社 結城中央 研究所 (平成17年)			
				40g/10a		0	軽い生育不良	♂2.044 ♀2.644
				4g/10a		0	-	♂2.122 ♀2.694
				無処理		0	-	♂2.162 ♀2.737

2-2 ミツバチに対する影響試験成績

供試生物	供試薬剤	供試虫数	試験方法	結果	試験機関 (実施年)
セイヨウミツバチ 羽化4日 齢	原 体 () 処理薬量： 40g/10a (37.9mg/947 7cm ²) 及び 4g/10a (3.79mg/947 7cm ²)	1 区 10 頭 3 反復	急性接触毒性試験 供試薬剤を所定濃度にアセトンへ溶解し、その 1μL を軽く炭酸ガス麻酔したミツバチの胸背部に滴下した。25℃ の恒温室において処理 6、24、48 時間後に死亡個体数を調査した。	最高濃度の 100 μg/頭において 6、24、48 時間を通して死亡個体は見られなかった。 LD ₅₀ > 100 μg/頭	日本バイエル ロクム(株) (平成13年)

2-3 天敵影響試験成績

供試生物	供試薬剤	供試虫数	試験方法	結果	試験機関 (実施年)
ナホシテトリ (幼虫) 1齢幼虫	原体 () 処理薬量: 40g/10a (4mg/1000 cm ²)	1区 15頭 2連制	ドライフィルム接触試験: アセトン 4mL に有効成分として 4mg を溶解した。 ガラス板 (40cm×25cm) へ調製した 4 mL を均一に散布した。1 時間後、15 穴の亚克力板を重ね、そこへアクリ ル製のリングを穴に差込み、1 穴あ たり 1 頭のナホシテトリ 1 齢幼虫と餌を 入れた。これらを 23~25℃の実験室 内に保持した。処理 5 日後からはガ ラス板からプラスチック製カップに 移し入れた。 1, 2, 3, 5, 7, 15, 21 日後に死亡個体を 調査し、21 日後は羽化個体の調査を 行った。	処理 7 日後の補正死亡率は 0%であった。21 日後には新 成虫の羽化が確認され、 83.3%の羽化率で、奇形など は確認されなかった。また、 無処理の羽化率は 80% であ り、メフェナセツト処理区 の羽化率は無処理と同等であ った。	バイエルクロ ップサイエン ス株式会社 結城中央 研究所 (平成17年)
ヤマトカガ ウ(幼虫) 1~2齢幼 虫	原 体 () 処理薬量: 40g/10a (4mg/1000 cm ²)	1区 15頭 2連制	ドライフィルム接触試験: アセトン 4mL に有効成分として 4mg を溶解した。 ガラス板 (40cm×25cm) へ調製した 4 mL を均一に散布した。1 時間後、15 穴の亚克力板を重ね、そこへアクリ ル製のリングを穴に差込み、1 穴あ たり 1 頭のヤマトカガウ幼虫と餌を入 れた。これらを 23~25℃の実験室内 に保持した。処理 5 日後からはガ ラス板からプラスチック製カップに移 し入れた。 1, 2, 5, 7, 14, 23 日後に死亡個体を調 査し、23 日後は羽化個体の調査を行 った。	処理 7 日後の死亡率は 0% であ った。処理 14 日後の蛹化率 は処理区、無処理区共に 96.7%であった。羽化率は処 理区で 80%、無処理区で 76.7%であった。メフェナセ ツト処理区は蛹化率、羽化率 ともに無処理区とほぼ同等 であった。	バイエルクロ ップサイエン ス株式会社 結城中央 研究所 (平成17年)
タイリクヒメハ カメムシ(成 虫)	原 体 () 処理薬量: 40g/10a (0.328mg/ 82cm ²)	1区 10頭 3連制	ドライフィルム接触試験: アセトン 0.5mL に有効成分として 0.328mg を溶解した。 バイアルに調製したアセトン液 0.5mL を入れ、回転させながらアセト ンを揮発させた。1 時間後にタイリク ヒメハナカメムシ成虫と餌をバイア ルに入れ、25℃の恒温室内で保持し た。 処理 4, 24, 48 時間後に死亡個体を 調査した。	処理 48 時間後の補正死亡率 は 0% であった。	バイエルクロ ップサイエン ス株式会社 結城中央 研究所 (平成17年)

2-4. 鳥類に対する影響

No.	試験の種類・被検物質	供試生物	1群当りの供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	観察された悪影響	試験機関 (報告年)	備考頁
1	急性経口毒性原体()	ヒヨコ	♀10	強制経口	2000	♀>2000	投与後 50 分から 1 日に運動失調が認められた。	日本特殊農薬株式会社 (1983)	---
2	急性経口毒性原体()	ニホンズラ	♀10	強制経口	2000	♀>2000	投与後 1 時間から 1 日に運動失調が認められた。	日本特殊農薬株式会社 (1983)	---

VII. 使用時安全上の注意

ポッシブル1 キロ粒剤 (メフェナセット 12.0% ; 申請中)

1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 誤食などのないよう注意すること。
- (2) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗すること。
- (3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。

2. 解毒法および治療法

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

資料 No.	試験の種類・期間*	供試生物	一群あたり動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は最大無作用量(mg/kg)	実験場所 (報告年)	頁
1	急性毒性 7日～14日間	ラット	♂♀各15	経口	♂: 0, 1000, 2500 5000 ♀: 0, 1000, 2500 5000	>5000 >5000	昭和大学 歯学部 日本特殊農薬製造(株) 農薬研究所 (1980)	毒-8
				腹腔内	♂: 0, 200, 500 1000 ♀: 0, 200, 500 1000	>1000 >1000		
				皮下	♂: 0, 500, 1000 ♀: 0, 500, 1000	>1000 >1000		
				経皮	♂: 0, 5000 ♀: 0, 5000	>5000 >5000		
	観察	マウス	♂♀各15	経口	♂: 0, 5000 ♀: 0, 5000	>5000 >5000		
				腹腔内	♂: 0, 200, 500 1,000 ♀: 0, 200, 500 1000	>1000 >1000		
				皮下	♂: 0, 1000 ♀: 0, 1000	>1000 >1000		
				経皮	♂: 0, 5000 ♀: 0, 5000	>5000 >5000		
2	急性吸入 7日間観察	ラット	♂♀各10	流動式吸入 4時間暴露	♂: 無処理, 担体 対照, 24.8, 45.5 94.5 mg/m ³ ♀: 無処理, 担体 対照, 24.8, 45.5 94.5 mg/m ³	LC ₅₀ : >94.5mg/m ³ LC ₅₀ : >94.5mg/m ³	日本特殊農薬製造(株) 農薬研究所 (1981)	毒-13
3	5日間連続吸入 最終暴露後 7日間観察	ラット	♂♀各10	流動式吸入 1日4時間 5日間暴露	♂: 無処理, 担体 対照群, 41.3 92.4 mg/m ³ ♀: 無処理, 担体 対照群, 41.3 92.4mg/m ³	LC ₅₀ : >92.4mg/m ³ LC ₅₀ : >92.4mg/m ³	日本特殊農薬製造(株) 農薬研究所 (1982)	毒-15
7	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♀各6	眼粘膜のうに投与	50mg/眼	軽度な刺激性あり	日本特殊農薬製造(株) 農薬研究所 (1982)	毒-17
	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♀各6	側腹部の無損傷皮膚と損傷皮膚への6と24時間の貼布	100mg/匹	軽微な刺激性あり		
8	感作性	モルモット	♀5～12 /感作群	注射感作 (0,0.5,1%) 注射感作 (0,0.5,1%)	貼布惹起 (1.5,10%と乳化剤 対照液) 注射惹起(0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5%と乳化剤 対照液)	感作性なし	日本特殊農薬製造(株) 農薬研究所 (1982)	毒-20

*下線を引いた試験成績は食品衛生調査会で評価済み

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。

資料 No.	試験の種類・期間*	供試生物	一群あたり動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は最大無作用量(mg/kg)	実験場所(報告年)	頁
追加6省略	急性神経毒性	ラットを用いた90日間反復経口投与神経毒性試験の結果、神経毒性を示す所見は認められなかったことから試験省略。						毒・23
省略	急性遅発性神経毒性	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ことから試験省略。						毒・24
10	亜急性毒性 4週間投与+ 4週間回復	ラット	主群、副群とも ♂♀各10	飼料添加	0, 300, 1000, 3000, 10000ppm ♂: 0, 27.0, 92.4 275.4, 979 ♀: 0, 28.6, 97.1, 297.9, 1035	♂: 300ppm (27.0) ♀: <300ppm (<28.6)	聖マリアン ナ医大第二 病理学教室 日本特殊農 薬製造(株) 農薬研究所 (1981)	毒・25
11	亜急性毒性 3ヶ月	ラット	♂♀各20 (うち各5匹 途中検査用)	飼料添加	0, 50, 200, 800 3200ppm ♂: 0, 2.89, 11.6 46.4, 187.9 ♀: 0, 3.27, 13.3 53.7, 210.1	♂: 50ppm (2.89) ♀: 50ppm (3.27)	聖マリアン ナ医大第二 病理学教室 日本特殊農 薬製造(株) 農薬研究所 (1981)	毒・29
12	亜慢性毒性 6ヶ月	ラット	♂♀各10	飼料添加	0, 50, 200, 800 3200ppm ♂: 0, 2.44, 9.85 40.1, 161.8 ♀: 0, 2.95, 12.0 46.6, 192.0	♂: 50ppm (2.44) ♀: 50ppm (2.95)	日本特殊農 薬製造(株) 農薬研究所 (1983)	毒・36
13	亜急性毒性 4週間投与+ 4週間回復	マウス	主群、副群とも ♂♀各10	飼料添加	0, 300, 1000, 3000, 10000ppm ♂: 0, 39.4, 124.5 391.9, 1376.4 ♀: 0, 53.0, 169.2 537.6, 1655.0	♂: 300ppm (39.4) ♀: <300ppm (<53.0)	聖マリアン ナ医大第二 病理学教室 日本特殊農 薬製造(株) 農薬研究所 (1981)	毒・41
14	亜急性毒性 3ヶ月	マウス	♂♀各25 (うち各10 途中検査)	飼料添加	0, 50, 200, 800 3200ppm ♂: 0, 6.25, 25.0 98.0, 405.5 ♀: 0, 8.13, 31.8 123.6, 552.8	♂: 50ppm (6.25) ♀: 50ppm (8.13)	聖マリアン ナ医大第二 病理学教室 日本特殊農 薬製造(株) 農薬研究所 (1981)	毒・45
15	亜慢性毒性 6ヶ月	マウス	♂♀各15 (うち各5はメ トヘ モグロ ピン 検査)	飼料添加	0, 50, 200, 800 3200ppm ♂: 0, 5.52, 23.2 83.3, 352.8 ♀: 0, 6.87, 27.6 115.3, 468.2	♂: 200ppm (23.2) ♀: 50ppm (6.87)	日本特殊農 薬製造(株) 農薬研究所 (1983)	毒・49
16	亜急性毒性 13週間	イヌ	♂♀各6	飼料添加	0, 25, 250, 2500 ppm ♂: 0, 1.00, 9.88, 97.5 ♀: 0, 1.16, 10.3, 108	♂: 250ppm (9.88) ♀: 250ppm (10.3)	バイエル社 毒性研究所 (1984)	毒・53

*下線を引いた試験成績は食品衛生調査会で評価済み

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。

資料 No.	試験の種類・期間*	供試生物	一群あたり動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は最大無作用量(mg/kg)	実験場所 (報告年)	頁
9	亜急性経皮 3週間	ウサギ	♂♀ 各6 (うち3は損傷皮膚群)	経皮的に 6時間/日 5日/週で 3週間投与	0, 50, 250 mg/kg/日	250mg/kg/日	バイエル社 毒性研究所 (1982)	毒-57
追加7 GLP	反復経口投 与神経毒性 13週	ラット	♂♀ 各12	飼料添加	0, 100, 550, 3000 ppm ♂: 6.7, 67.2, 210 ♀: 9.6, 53.8, 276	♂: 100ppm (6.7) ♀: 100ppm (9.6)	バイエル ヘルスケア AG (2005)	毒-59
省略	28日間遅発 性神経毒性	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ことから試験省略。						毒-64
17	慢性産性 24ヶ月	ラット	♂♀ 各80 (うち各 24を途 中検査)	飼料添加	0, 10, 100, 1000 ppm ♂: 0, 0.364, 3.65 36.9 ♀: 0, 0.447, 4.53 45.0	♂: 100ppm (3.65) ♀: 100ppm (4.53) 催腫瘍性なし	残留農薬 研究所 (1985)	毒-65
18	慢性産性 24ヶ月	マウス	♂♀ 各80 (うち各 10を途 中検査)	飼料添加	0, 30, 300, 3000 ppm ♂: 0, 3.11, 29.7 289 ♀: 0, 2.77, 28.3 275	♂: 300ppm (29.7) ♀: 300ppm (28.3) 催腫瘍性なし	残留農薬 研究所 (1985)	毒-79
追加5 GLP	慢性毒性 1年	イヌ	♂♀ 各4	飼料添加	0, 50, 400, 1000ppm ♂: 0, 1.31, 11.0, 31.0 ♀: 0, 1.23, 11.3, 27.9	♂: 400ppm (11.0) ♀: 400ppm (11.3)	バイエル社 毒性研究所 (1998)	毒-92
19	繁殖試験 2世代	ラット	♂♀ 各30	飼料添加 (2産児で 継代)	0, 10, 100, 1000 ppm ♂: F0: 0, 0.7, 7.4, 75 F1: 0, 0.7, 7.0, 72.6 F2: 0, 0.8, 8.1, 81.3 ♀: F0: 0, 1.0, 9.8, 99.5 F1: 0, 1.0, 9.4, 97.4 F2: 0, 0.8, 8.1, 83.5	親動物 ♂♀: 10ppm (♂: F ₀ 0.7, F ₁ 0.7, F ₂ 0.8, ♀: F ₀ 1.0, F ₁ 1.0, F ₂ 0.8) 児動物 ♂♀: 100ppm (♂: F ₁ 7.4, F ₂ 7.0 ♀: F ₁ 9.8, F ₂ 9.4) 繁殖毒性なし	動物繁殖 研究所 残留農薬 研究所 (1984)	毒-99
20	催奇形性	ラット	妊娠雌 20	妊娠6~ 15日まで 強制経口 投与	0, 40, 200, 1000	母動物; 40 胎児; 200 催奇形性なし	動物繁殖 研究所 残留農薬 研究所 (1984)	毒-104
21	催奇形性	ウサギ	交尾雌 15又は 16	妊娠6~ 18日まで 経口投 与	0, 50, 200, 800	800 催奇形性なし	動物繁殖 研究所 残留農薬 研究所 (1984)	毒-107

*下線を引いた試験成績は食品衛生調査会で評価済み

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。

資料 No.	試験の種類・期間*	供試生物	一群あたり動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は最大無作用量(mg/kg)	実験場所 (報告年)	頁	
22	変異原性	細菌	2プレート/群	Rec-assay 復帰変異 (S-9 Mix 非存在下と存在下)	0, 20, 50, 100, 200, 500, 1000 2000, 5000 µg/プレート 0, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 µg/プレート	DNA 損傷性なし 変異原性なし	残留農薬研究所 (1981)	毒-110	
23	変異原性	細菌	2プレート/群	Rec-assay 復帰変異 (S-9 Mix 非存在下と存在下)	0, 20µg/プレート 0, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 µg/プレート	DNA 損傷性なし 変異原性なし	日本特殊農薬製造(株) 農薬研究所 (1981)	毒-113	
24	変異原性 小核試験	マウス	♂♀各5	薬剤経口投与後 24, 48, 72時間に雌雄各5屠殺	0, 10000	変異原性なし	バイエル社 毒性研究所 (1983)	毒-116	
25	変異原性 優性致死	マウス	♂50 ♀600	雄に経口投与後4日毎に12回連続交配	0, 10000	変異原性なし	バイエル社 毒性研究所 (1984)	毒-118	
追加 1 GLP	染色体異常	チャイニーズハムスター肺細胞株	2プレート/濃度	直接法 24時間 48時間 代謝活性化 12時間 18時間	3.3x10 ⁻⁴ , 1x10 ⁻⁴ 3.3x10 ⁻⁵ , 1x10 ⁻⁵ 3.3x10 ⁻⁶ M 3.3x10 ⁻⁴ , 1x10 ⁻⁴ 3.3x10 ⁻⁵ , 1x10 ⁻⁵ 3.3x10 ⁻⁶ M	染色体異常 誘発性なし	残留農薬研究所 (1986)	毒-120	
26	一般薬理	一般状態	ラット	5	経口投与	5000	影響なし	日本特殊農薬製造(株) 農薬研究所 (1983)	毒-124
		直腸体温	ラット	5		5000	影響なし		
			ウサギ	4		0, 1000, 5000	影響なし		
		自発運動量	ラット	5			影響なし		
		呼吸数	ラット	5		0, 5000	影響なし		
		血圧	ラット			0, 1000, 5000	影響なし		
		心拍数	ラット			0, 1000, 5000	影響なし		
		呼吸数	ウサギ	4		0, 5000	影響なし		
		心拍数	ウサギ			0, 5000	影響なし		
		血液ガス	ラット	5		0, 1000, 5000	5000で酸素運搬能の低下を示唆		
		瞳孔径	ウサギ	4		0, 1000, 5000	影響なし		
		腸管輸送	ラット	5		0, 5000	影響なし		
		肝機能	ラット	5		0, 5000	影響なし		
		腎機能	ラット	5		0, 1000, 5000	5000にて尿中ビリルビン、ウロビリノーゲン陽性		
血液凝固	ウサギ	4	0, 5000	影響なし					

*下線を引いた試験成績は食品衛生調査会で評価済み

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。

資料 No.	試験の種類 ・期間*	供試 生物	一群 あたり 動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は 最大無作用 量(mg/kg)	実験場所 (報告年)	頁
27								毒 ・132
28								毒 ・135
29								毒 ・138
30								毒 ・140

*下線を引いた試験成績は食品衛生調査会で評価済み

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。

2. 原体混在物および代謝物

資料 No.	試験の種類・期間*	供試生物	一群あたり動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は最大無作用量(mg/kg)	実験場所 (報告年)	頁
参考 1	急性毒性 (代謝物)	ラット	♂ 5	経口	** : 2000 *** : 2000	約 2000 >2000	日本特殊農業製造(株) 農業研究所 (1983)	毒 -142
		マウス	♂ 5	経口	** : 2000	約 2000		
参考 3	変異原性 (代謝物) * **	細菌	2プレート/群	Rec-assay 復帰変異 (S-9 Mix 非存在下と存在下)	0, 200µg/ディスク 0, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000µg/プレート	いずれも DNA 損傷性なし いずれも変異原性なし	日本特殊農業製造(株) 農業研究所 (1985)	毒 -145

* 線を引いた試験成績は食品衛生調査会で評価済み

**

3. 製剤

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	一群あたり動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は最大無作用量(mg/kg)	実験場所 (報告年)	頁
製剤 1 GLP	急性毒性 (粒剤*) 14日間観察	ラット	♀各3	経口	2000	>2000	バイエルクロップサイエンス(株) (2006)	毒 -148
製剤 2 GLP	急性毒性 (粒剤*) 14日間観察	ラット	♂♀各5	経皮	2000	>2000		毒 -149
製剤 3 GLP	皮膚一次刺激性 (粒剤*) 3日間観察	ウサギ	♀3	貼付	0.5g/匹	刺激性なし	(株)ボンリサーチセンター (2006)	毒 -150
製剤 4 GLP	眼一次刺激性 (粒剤*) 3日間観察	ウサギ	非洗眼、洗眼各♀3	点眼	0.5g/匹	軽度刺激性		毒 -152
製剤 5 GLP	皮膚感作性 [Beuhler法] (粒剤*) 30日間	モルモット	♀20	貼付	感作、惹起とも50%	感作性なし		毒 -155

*粒剤：ボッシブル1キログ粒剤 (テフリルトリオン 3.0%+メフェナセット 12.0%)

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。

4. 参考

資料 No.	試験の種類・期間*	供試生物	一群あたり動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又は最大無作用量(mg/kg)	実験場所 (報告年)	頁
参考 2								毒-158

* 下線を引いた試験成績は食品衛生調査会で評価済み

**

1. 原体

(1) 急性毒性

ラットに対する急性毒性試験

(毒性資料 No. 1)

試験機関： 昭和大学歯学部口腔衛生学教室
日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所
報告書作成年月日： 1980年4月10日

検体の純度：

試験動物： SD系雌雄ラット（試験開始時7週令）、1群雌雄各15匹

試験期間： 7日間観察（1979年10月16日～12月10日）

試験方法：

- ・ 検体調製
本原体を乳鉢内で磨砕後、乳化剤 W233 を 1% 含む蒸留水（経口と経皮投与時）あるいは 0.5% 含む生理食塩水（腹腔内と皮下投与時）で懸濁させ、これを投与薬液とした。
- ・ 経口投与
25% 懸濁液を投与容量をかえて、金属製胃ゾンデ針を用いて強制経口投与した。投与可能な最高用量は 5000mg/kg (20ml/kg) であり、対照群には乳化剤を含む蒸留水を 20ml/kg の割合で投与した。
- ・ 腹腔内投与
10% 懸濁液を投与容量をかえて、下腹部に注射した。投与可能な最高用量は 1000mg/kg (10ml/kg) であり、対照群には乳化剤を含む生理食塩水を 10ml/kg の割合で投与した。
- ・ 皮下投与
10% 懸濁液を投与容量をかえて、背部中央に注射した。投与可能な最高用量は 1000mg/kg (10ml/kg) であり、対照群には乳化剤を含む生理食塩水を 10ml/kg の割合で投与した。
- ・ 経皮投与
投与前日に電気バリカンで剪毛（4cm×7cm）しておいた背部に、投与量が 5000mg/kg (10ml/kg) となるように 50% 懸濁液を塗布した。対照動物には、乳化剤を含む蒸留水のみを同量塗布した。
塗布後は動物が経口的に薬剤を摂取しないよう塗布面をガーゼで被覆し、個別に飼育をおこなった。塗布時間は 24 時間とし、終了後は直ちに塗布面を温湯にて洗浄した。
- ・ 死亡、中毒症状の観察および体重の測定
投与後 7 日間にわたり、死亡および中毒症状の有無および程度等を観察した。また、経皮試験では塗布面の皮膚の状態も観察した。体重の測定は、検体投与時および観察終了時におこなった。
- ・ 剖検
観察終了時に各投与群雌雄各 5 匹を剖検に供した。さらに経口および腹腔内投与の最高用量群の他の雌雄各 5 匹については、

さらに7日後の投与後14日目に剖検をおこなった。

試験結果：

動物種	SD系ラット	SD系ラット
投与方法	経口	腹腔内
投与量 (mg/kg)	♂：0、1000、2500、5000 ♀：0、1000、2500、5000	♂：0、200、500、1000 ♀：0、200、500、1000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂：>5000、♀：>5000	♂：>1000、♀：>1000
最小致死量 (mg/kg)	♂：>5000、♀：>5000	♂：>1000、♀：>1000
最大無作用量* (mg/kg)	♂：5000、♀：5000	♂：1000、♀：1000
死亡開始時間及び 終了時間	—	—
症状発現時間及び 消失時間	—	—
剖検所見	雌雄とも2500と5000 mg/kgで脾の腫大と暗赤色化を認めた。14日後には回復した。	雌雄とも500と1000mg/kgで脾の腫大と暗赤色化を認めた。14日後には回復した。

動物種	SD系ラット	SD系ラット
投与方法	皮下	経皮
投与量 (mg/kg)	♂：0、500、1000 ♀：0、500、1000	♂：0、5000 ♀：0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂：>1000、♀：>1000	♂：>5000、♀：>5000
最小致死量 (mg/kg)	♂：>1000、♀：>1000	♂：>5000、♀：>5000
最大無作用量* (mg/kg)	♂：1000、♀：1000	♂：5000、♀：5000
死亡開始時間及び 終了時間	—	—
症状発現時間及び 消失時間	—	—

*：一般症状の観察で検体に起因した変化が認められなかった最大投与量

—：所見なし

1) 死亡、一般症状観察および体重の測定

経口、腹腔内、皮下および経皮投与のいずれの最高用量においても中毒症状も死亡も認められなかった。観察終了時の体重には検体の影響は認められなかった。

2) 剖検

投与後 7 日目の剖検で経口投与では 2500mg/kg と 5000mg/kg で、腹腔内投与では 500mg/kg と 1000mg/kg の雌雄のほとんどのラットで脾の腫大と暗赤色化が観察された。最高用量群の 14 日目の剖検では脾の肉眼的な病変は雌雄ともほとんど回復していた。腹腔内投与でその他の所見として腹腔内での検体の残存や肝葉間の軽度の癒着を散見したが、頻度に用量相関性はみられなかった。

経皮投与では特記すべき所見は認められなかったが、皮下投与では 7 日後の剖検で投与部位に検体の残存を認めた。

マウスに対する急性毒性試験

(毒性資料 No. 1)

試験機関： 昭和大学歯学部口腔衛生学教室
日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所
報告書作成年月日： 1980年4月10日

検体の純度：

試験動物： ICR系雌雄マウス（試験開始時5週令）、1群雌雄各15匹

試験期間： 7日間観察（1979年10月9日～11月15日）

試験方法：

- ・ 検体調製

本原体を乳鉢内で磨砕後、乳化剤 W233 を 1% 含む蒸留水（経口と経皮投与時）あるいは 0.5% 含む生理食塩水（腹腔内と皮下投与時）で懸濁させ、これを投与薬液とした。

- ・ 経口投与

25% 懸濁液を投与容量をかえて、金属製胃ゾンデ針を用いて強制経口投与した。投与可能な最高用量は 5000mg/kg (20ml/kg) であり、対照群には乳化剤を含む蒸留水を 20ml/kg の割合で投与した。

- ・ 腹腔内投与

10% 懸濁液を投与容量をかえて、下腹部に注射した。投与可能な最高用量は 1000mg/kg (10ml/kg) であり、対照群には乳化剤を含む生理食塩水を 10ml/kg の割合で投与した。

- ・ 皮下投与

10% 懸濁液を投与容量をかえて、背部中央に注射した。投与可能な最高用量は 1000mg/kg (10ml/kg) であり、対照群には乳化剤を含む生理食塩水を 10ml/kg の割合で投与した。

- ・ 経皮投与

投与前日に電気バリカンで剪毛 (1.5cm×2cm) しておいた背部に、投与量が 5000mg/kg (10ml/kg) となるように 50% 懸濁液を塗布した。対照動物には、乳化剤を含む蒸留水のみを同量塗布した。

塗布後は動物が経口的に薬剤を摂取しないよう塗布面をガーゼで被覆し、個別に飼育をおこなった。塗布時間は 24 時間とし、終了後は直ちに塗布面を温湯にて洗浄した。

- ・ 死亡、中毒症状の観察および体重の測定

投与後 7 日間にわたり、死亡および中毒症状の有無および程度等を観察した。また、経皮試験では塗布面の皮膚の状態も観察した。体重の測定は、検体投与時および観察終了時におこなった。

- ・ 剖検

観察終了時に雌雄各投与群 5 匹を剖検に供した。

試験結果：

動物種	ICR系マウス	ICR系マウス
投与方法	経口	腹腔内
投与量 (mg/kg)	♂：0、5000 ♀：0、5000	♂：0、200、500、1000 ♀：0、200、500、1000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂：>5000、♀：>5000	♂：>1000、♀：>1000
最小致死量 (mg/kg)	♂：>5000、♀：>5000	♂：>1000、♀：>1000
最大無作用量* (mg/kg)	♂：5000、♀：5000	♂：1000、♀：1000
死亡開始時間及び 終了時間	—	—
症状発現時間及び 消失時間	—	—

動物種	ICR系マウス	ICR系マウス
投与方法	皮下	経皮
投与量 (mg/kg)	♂：0、1000 ♀：0、1000	♂：0、5000 ♀：0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂：>1000、♀：>1000	♂：>5000、♀：>5000
最小致死量 (mg/kg)	♂：>1000、♀：>1000	♂：>5000、♀：>5000
最大無作用量* (mg/kg)	♂：1000、♀：1000	♂：5000、♀：5000
死亡開始時間及び 終了時間	—	—
症状発現時間及び 消失時間	—	—

*：一般症状の観察で検体に起因した変化が認められなかった最大投与量

—：所見なし

1) 死亡、一般症状観察および体重

経口、腹腔内、皮下および経皮投与のいずれの最高用量においても中毒症状も死亡も認められなかった。観察終了時の体重には検体の影響は認められなかった。

2) 剖検

全投与経路とも検体に起因する異常は認められなかった。なお腹腔内投与では剖検時に検体の残存と肝葉間の軽度な癒着を散見し、皮下投与では投与部位に検体の残存を認めた。

ラットを用いた急性吸入毒性試験

(毒性資料 No. 2)

試験機関： 日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所
報告書作成年月日： 1981年12月14日

検体の純度：

試験動物： SD系ラット（試験開始時7週令）、1群雌雄10匹

試験期間： 4時間暴露後7日間観察（1981年9月～11月）

試験方法：

試験は流動式吸入装置を用い、検体をエタノールに溶解（0.5%）し、噴霧した。通気量は150/分で排気量は120/分であった。同一装置を用いた別試験の結果から、噴霧粒子の大きさは大部分2 μ m以下であった。

吸入時間は4時間暴露とし、その気中の検体濃度を化学分析により測定した。結果の記載は分析値を用いた。また、暴露終了直後に2つの対照群（無処理群と担体対照群）と94.5mg/m³群（最高投与群）の雌雄の動物でメトヘモグロビン量を測定した。

暴露後7日間中毒症状および動物の死亡を観察し、最終日に動物を屠殺し、剖検した。

試験結果：

動物種	SD系ラット	
投与方法	吸入	
投与量 (mg/m ³) (カッコ内は理論値)	♂：無処理群、担体対照群、24.8(35.0)、 45.5(68.3)、94.5(136.5) ♀：無処理群、担体対照群、24.8(35.0)、 45.5(68.3)、94.5(136.5)	
暴露時間	4時間	
LC ₅₀ (mg/m ³)	♂：>94.5、	♀：>94.5
最小致死量 (mg/m ³)	♂：>94.5、	♀：>94.5
最大無作用量* (mg/m ³)	♂：94.5、	♀：94.5
死亡開始時間及び 終了時間	—	
症状発現時間及び 消失時間	—	

*： 一般症状の観察で検体に起因した変化が認められなかった最大投与量

—： 所見なし

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

- 1) 一般症状
検体暴露中および観察期間中に一般行動に変化は認められなかった。また、検体暴露群の動物の体重にも検体の影響は認められなかった。
- 2) メトヘモグロビン量の測定
94.5mg/m³での暴露終了時に測定したメトヘモグロビン量は正常値にあった。
- 3) 剖検
肺のうっ血が無処理、担体対照群、検体投与群の雌雄の動物で散見された。他に特記すべき所見は認められなかった。

ラットを用いた 5 日間連続吸入試験

(毒性資料 No. 3)

試験機関： 日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所

報告書作成年月日： 1982 年 12 月 27 日

検体の純度：

試験動物： SD 系雌雄ラット (試験開始時 7 週令)、1 群雌雄各 10 匹

試験期間： 5 日間吸入暴露後 7 日間観察 (1982 年 4 月～5 月)

試験方法：

試験は流動式吸入装置を用い、検体をエタノールに溶解し (0.5%)、供試液とした。検体暴露群は 13.7ml/m³ (分析値=41.3 mg/m³—以下同じ) と 27.3 ml/m³ (92.4 mg/m³) の 2 群と担体対照群と無処理群を設定し、各群雌雄各 10 匹を用いた。通気量は 15 l/分で排気量は 120/分であった。供試液の噴霧時間は 1 日 4 時間とし、5 日間暴露した。気中の検体濃度を化学的に分析した。同一装置を用いた別試験の結果から、噴霧粒子の大きさは大多数のものが直径 2μm 以下であることを確認した。

最終暴露後 7 日間観察した。最終暴露終了直後、暴露終了 1、3、7 日後に血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査 (暴露直後を除く) を雌雄各 5 匹を交互に使用し行なった。観察終了時に動物を屠殺し、検査した。

試験項目および試験結果：

1) 気中濃度の測定

本試験における気中濃度の測定結果を下記に示した。

薬量 (ml/m ³)	有効成分濃度 (mg/m ³)		
	理論値 (A)	実測値 (B) *	(B/A)×100
13.7	68.3	41.3	60.5
27.3	136.5	92.4	67.7

*実測値は 2 回の測定値の平均値として表す。

2) 一般症状および死亡例

検体暴露群には中毒症状の発現は認められなかった。動物の死亡は担体対照群の雄の 1 匹にみられたが、採血の失敗によるものであった。

3) 体重

体重は暴露直前及び 5 日の暴露終了時、暴露終了 1、3、7 日後に測定した。

体重の増加は検体暴露群と対照群との間で同等であった。

4) 血液学的検査

最終暴露終了直後、1、3、7日後の各群雌雄各5匹の動物で眼窩静脈叢から採血し、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球百分比、ハイツ小体、メトヘモグロビン量について検査した。また、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度を算出した。

赤血球数、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン量等について 27.3 ml/m^3 (92.4 mg/m^3) 群で有意な変動が認められているが、一定の傾向も用量相関性も認められないことから、検体に起因するものではなかった。

5) 血液生化学的検査

最終暴露終了直後、1、3、7日後の各群雌雄各5匹の動物で眼窩静脈叢から採血し、血漿を用い、GOT、総コレステロール、尿素窒素、総ビリルビンを測定した。

各測定項目で散発的な有意な変動がみられたが、検体に起因するものではなかった。

6) 尿検査

最終暴露終了1、3、7日後の各群雌雄各5匹の動物でpH、蛋白質、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲンを検査した。

蛋白質とケトン体に陽性反応が散発的にみられたが、検体に起因するものではなかった。

7) 臓器重量

肝、脾、腎を摘出し、その重量を測定した。また体重を用いて体重比重量を算出した。

実重量にはいずれの臓器にも有意な変動はみられなかった。腎の体重比重量で 13.7 ml/m^3 (41.3 mg/m^3) 群の雄で増加が、 27.3 ml/m^3 (92.4 mg/m^3) 群の雌で低下が認められたが、検体に起因するものではなかった。

8) 剖検所見

観察終了時に全動物について剖検を行なった。

腎の淡黄～黄褐色化が無処理対照群を含む全群でみられ、脾の軽度な腫大は 13.7 ml/m^3 (41.3 mg/m^3) 群の雄の1匹にのみみられたが、いずれも検体に起因するものではなかった。

9) 病理組織学的検査

肺、肝、腎、脾、鼻腔、気管、骨髄について病理組織学的に検索した。

肝のグリソン氏鞘細胞浸潤、尿細管の蛋白様物質沈着が担体対照群含む全群で同頻度で出現した。その他に肺のうっ血が散発的に出現したのみであった。

以上の結果から本試験における最大無作用量は 27.3 ml/m^3 (92.4 mg/m^3) 群と判断される。

(2) 皮膚および眼刺激性

ウサギに対する皮膚および眼一次刺激性試験

(毒性資料 No. 7)

試験機関： 日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所
報告書作成年月日： 1982年3月17日

検体の純度：

試験動物： 雌ウサギ（白色日本在来種）（体重 2kg 前後）、1群雌 6匹

試験期間： 72時間観察（眼刺激—1982年3月9日～3月12日）
（皮膚刺激—1981年3月17日～3月20日）

1) 眼刺激性

試験方法：

12匹の動物の左眼に 50mg を強制開眼して投与し、そのまま 30 秒間開眼状態を保ち、試料と結膜や角膜との接触時間とした。その後 6匹はそのまま無洗眼群とし、残り 6匹は 200ml の微温湯で洗眼し、洗眼群とした。無洗眼群の右眼は無処理対照眼群、洗眼群の右眼は洗眼対照群とした。

角膜、虹彩、結膜に対する症状の観察および判定は Draize の評価表に従って投与後 1、3、6、24、48、72 時間に行なった。

Draize の評価結果をもとにして、刺激性の判定を J.H.Kay 等の方法に従って行なった。

試験結果：

50mg/眼を投与したところ、角膜に対しては何ら異常を認めなかった
ので、以下には虹彩と結膜について記載した。

	動物 番号	経過時間											
		無洗眼群						洗眼群					
		1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	48 時間	72 時間	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間	48 時間	72 時間
虹彩	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	5	5	5	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	m	0	0.8	0	0	0	0	1.7	0.8	0.8	0	0	0
結膜	1	6	4	5	2	0	0	2	6	3	1	0	0
	2	6	8	10	3	1	0	2	3	3	0	0	0
	3	5	5	8	1	0	0	1	5	7	6	1	0
	4	6	4	4	1	1	0	1	1	5	0	0	0
	5	8	8	9	2	1	0	3	5	9	3	1	0
	6	4	6	7	1	0	0	3	6	5	1	0	0
	m	5.8	5.8	7.2	1.7	0.5	0	2.0	4.3	5.3	1.8	0.3	0
合計	5.8	6.6	7.2	1.7	0.5	0	3.7	5.1	6.1	1.8	0.3	0	

m：平均値

虹彩の紋理の充血は、無洗眼群の投与後 3 時間で 1 例に、洗眼群の投与後 1 時間で 2 例に認められ、3~24 時間で消失した。

結膜で認められた症状は、眼球、眼瞼結膜の明らかな血管の充血、正常とはわずかに異なる眼瞼の腫脹、瞼と瞼に隣接している部分の毛を湿らせる程度の分泌物であり、無洗眼群では 48~72 時間で、洗眼群では 24~72 時間にこれらの症状は消失した。

J.H.Kay 等の方法で刺激性の評価を行なうと、無洗眼群、洗眼群とも軽度な刺激性を示したが、許容刺激範囲内であった。

2) 皮膚刺激性

試験方法：

試験前日に被験動物の左右側腹部の毛を刈り（10×20cm）、右側皮膚を無損傷皮膚、左側皮膚を損傷皮膚とした。試験直前にアルミホイル製チャンバー（径 1.5cm）に試験試料 100mg を入れ、被験動物の側腹部無損傷皮膚と損傷皮膚に貼布した。貼布後 6、24 時間後に、チャンバーを除去し、皮膚の状態を Draize の評価表をもとにして貼布除去後 24、72 時間に評価した。

試験結果：

貼布時間	動物 No.	無損傷皮膚				損傷皮膚				一次刺激値
		24 時間		72 時間		24 時間		72 時間		
		発赤	浮腫	発赤	浮腫	発赤	浮腫	発赤	浮腫	
6 時間	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	1	0	0	0	0.25
	m	0	0	0	0	0.17	0	0	0	0.04
24 時間	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0.25
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	1	0	0	0	0.25
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	1	0	0	0	0.25
	m	0	0	0	0	0.5	0	0	0	0.13

m：平均値

無損傷皮膚では 6 時間と 24 時間貼布後には刺激性は認められなかった。損傷皮膚では 6 時間貼布と 24 時間貼布でそれぞれ 1 例と 3 例に貼布除去後 24 時間で軽微発赤が認められたが、72 時間ですべて消失した。

本剤のウサギ皮膚に対する一次刺激値は 6 時間貼布で 0.04、24 時間貼布で 0.13 であり、軽微刺激性を示した。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(毒性資料 No. 8)

試験機関： 日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所
報告書作成年月日： 1982年8月31日

検体の純度：

陽性対照： ジニトロクロルベンゼン (DNCB)

試験動物： ハートレー系白色雌モルモット (試験開始時体重約 300g)
1群 5~12匹

試験期間： 注射感作 (1週間)、感作処置 2週間後に惹起
(1982年4月5日~4月29日)

試験方法：

- ・ 試験試料の調製

感作試料は検体の生理食塩水溶液をつくり、アジュバントを等量加えて乳鉢内で乳白色になるまで混和した。

惹起試料は、供試検体 1000mg に乳化剤 (Emulgator - W) 1滴を加え、乳鉢内でよく混合し、皮内注射用試料として生理食塩水を、貼布用試料として蒸留水を加えて所定濃度の試験液を調製した。濃度は% (w/v) で示した。

- ・ 感作性試験方法

注射感作は所定濃度の薬液を各被験動物に対し、0.1mlを1日1ヶ所背部皮下、左右後肢の筋肉内に順次3回注射を行なった。

注射感作2週間後に被験動物を2群に分け、遅延型アレルギー反応をみる目的で皮内惹起と接触皮膚アレルギー反応をみる目的で貼布惹起を行なった。皮内注射惹起は所定濃度 0.05mlを側腹部に投与濃度ごとに部位をかえながら実施した。貼布惹起は背部剪毛部の左側を損傷皮膚、右側を正常皮膚とし、所定惹起濃度薬液 0.1mlをパッチ用フィンチャンパーに滴下し、24時間閉塞貼布した。

感作性の有無を判定するために無感作の動物群をもうけ、感作動物と同様に各惹起濃度薬液を処理した。

なお、陽性対照として DNCB 群を、陰性対照として乳化剤対照群をもうけた。

- ・ 判定方法

皮内注射した動物は24時間後に屠殺後皮膚を剥離し、照明拡大鏡で皮膚片を透視し、紅斑径を測定した。紅斑径 2.5mm 以上を陽性と判定した。貼布した動物は貼布 24、48時間後に肉眼判定を行なった。判定は反応の程度を点数としてあらわし、その平均値が 0.5 以上を陽性と判定した。

試験結果：

1) 一般症状

感作注射後および惹起注射後において、検体投与による影響は全く認められなかった。しかし、10%感作一貼布惹起群の1匹は消瘦し感作終了10日後に死亡した。この動物を剖検したところ、死因は肺炎とみなされ、検体に起因するものではなかった。

2) 貼布惹起（肉眼的判定結果）

メフェナセットの1、5、10%と10%の乳化剤対照液およびDNCBの0.001、0.01、0.1%を24時間閉塞貼布した。

	惹起濃度 (%)	感作濃度 (%)	無損傷皮膚			損傷皮膚			体重 ^b (g)
			例数		炎症の程度(点)	例数		炎症の程度(点)	
			非炎症	炎症		非炎症	炎症		
メフェナセット	10	1.0	9	0	0.2	8	1	0.3	429
		0.5	10	0	0.2	10	0	0.1	422
		無感作	2	8	0.8	7	3	0.3	422
	5.0	1.0	9	0	0.2	8	1	0.2	429
		0.5	10	0	0	10	0	0	422
		無感作	4	6	0.8	6	4	0.4	422
	乳化剤 ^a 対照液	1.0	9	0	0.1	9	0	0.1	429
		0.5	10	0	0.1	10	0	0	422
		無感作	9	1	0.1	10	0	0	422
DNCB	0.1	0.1	0	5	3.6**	0	5	3.9**	411
		無感作	0	12	1.8	0	12	1.6	408
C	0.01	0.1	0	5	2.7**	0	5	3.0**	411
		無感作	5	7	0.6	3	9	0.8	408

無感作群は貼布後24時間の判定結果、感作群は惹起後48時間の判定結果

a: メフェナセットの10%液に含まれる乳化剤対照液

b: 貼布惹起時の平均値

*: P<0.05 で有意差 **: P<0.01 で有意差

メフェナセットの10%および5.0%液を無感作群に貼布した結果、感作群に比べて炎症が強く認められたが、これは24時間をピークとする一次刺激性の炎症であり、48時間後における感作群での炎症はほとんど認められないことから、感作性はないものと考えられた。

陽性対照検体であるDNCBは、0.1%感作の0.01、0.1%惹起群で無感作群と有意差を示し、感作性が確認された。

なお、メフェナセットの1.0%とDNCBの0.001%の惹起では著変がみられなかったので本表に示さなかった。

3) 皮内注射惹起（透視判定結果）

皮内注射惹起はメフェナセットの0.005、0.01、0.05、0.1、0.5%液と0.5%液に含まれているのと同量の乳化剤対照液を用いた。

惹起濃度 (%)	感作濃度 (%)	例 数		炎症の程度 平均値(mm)	体重 ^b (g)
		非炎症	炎症		
0.5	1.0	10	0	0.3	463
	0.5	8	2	1.4	443
	無感作	0	10	3.6	433
0.1	1.0	10	0	0.5	463
	0.5	10	0	0.2	443
	無感作	6	4	1.8	433
乳化剤 ^a 対照液	1.0	10	0	0.2	463
	0.5	10	0	0.3	443
	無感作	7	3	1.8	433

無感作群は貼布後 24 時間の判定結果

感作群は惹起後 48 時間の判定結果

a: 0.5%液に含まれる乳化剤対照液

b: 最終検査時の平均値

無感作群の炎症が感作群の炎症より強い結果が得られた。このことは、無感作群の炎症が 24 時間をピークとする一次刺激性の炎症を意味しており、48 時間後に判定する感作群での炎症が認められないことから、感作性はないものと考えられた。

なお、メフェナセットの 0.005%、0.01%、0.05%の惹起については著変はみられなかったので本表に示さなかった。

以上の結果、メフェナセットは皮内注射による一次刺激性确实起炎症濃度で感作しても接触皮膚炎型アレルギー反応およびツベルクリン型アレルギー反応とも認められなかった。

(4) 急性神経毒性

(追加毒性資料 6)

本農薬についてはラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験を実施したが神経毒性を示す所見は認められなかったことから急性神経毒性試験は実施しなかった。

以下に 90 日間反復経口投与神経毒性試験の概要及び本農薬の急性神経毒性に対する考察を記す。

90 日間反復経口投与神経毒性試験 (追加毒性資料 7) :

CD 系ラット雌雄各 10 匹に検体を 0、100、550 および 3000ppm (それぞれ雄では 0、6.70、67.2、210mg/kg/day、雌では 0、9.62、53.8、276mg/kg/day) の濃度で 90 日間混餌投与し、一般症状の観察、行動、自発運動量、握力、感覚反応等の機能観察、眼科学的検査、脳重量及び脳・神経組織の病理組織学的検査を含む検査を実施した。この結果、何れの投与群においても投与による神経毒性を示す所見は認められなかった。3000ppm 雌雄において認められた脾臓に対する影響に基づき、無毒性量は雌雄とも 550ppm (雄 67.2、雌 53.8mg/kg/day) と設定された。

急性神経毒性に関する考察 :

本農薬の 90 日間反復経口投与において、3000ppm (雄 210、雌 276mg/kg/day) までの投与量で投与期間中を含む何れの調査時期においても神経毒性を示唆する所見は認められなかったことから、本農薬の急性暴露により神経系に重篤な影響は及ぼす可能性は低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。

(5) 急性遅発性神経毒性

12 生産第 3986 号「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 4. 試験成績の除外について」(2)⑧のア及びイの規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

- ・ 有効成分が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。

(6) 反復経口投与毒性

ラットを用いた 4 週間亜急性毒性試験および 4 週間回復試験

(毒性資料 No. 10)

試験機関： 聖マリアンナ医大第二病理学教室
日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所
報告書作成年月日： 1981 年 6 月 5 日

検体の純度：

試験動物： F344 系雌雄ラット (試験開始時 5 週令)、1 群雌雄 20 匹

試験期間： 4 週間+4 週間回復 (1980 年 2 月 14 日~4 月 8 日)

試験方法：

検体を 0 (対照群)、300、1000、3000、10000ppm となるように、CRF-1 粉末飼料に添加した。なお、担体としてクレー (最高 3%) を使用した。各濃度の飼料を雌雄各 20 匹に 4 週間摂食させた後に、雌雄各 10 匹は屠殺し (主群)、残りの動物には全投与群とも基礎飼料で 4 週間飼育し (副群)、検体起因の所見の回復性を検討した。動物は網ケージで個別飼育した。

試験項目および試験結果：

1) 一般観察および死亡例

すべての動物について中毒症状や行動の変化を毎日観察した。

動物の外観、行動には検体投与群と対照群との間に差異を認めなかった。死亡例も認めなかった。

2) 体重

体重は週 1 回測定した。

体重では雌雄ともに 10000ppm 群で軽度な検体投与に起因するとおもわれる体重増加抑制が認められた。この体重増加抑制の回復は速やかであった。

3) 飼料摂取量

飼料摂取量は週 2 回測定した。

飼料摂取量では各群とも対照群に比して有意な低下は認められなかった。食餌効率は 3000ppm 以上の群の雄と 10000ppm 群の雌で投与期間中にやや低下したが、回復性は速やかであった。

4) 検体摂取量

試験期間中の平均薬剤摂取量 (mg/kg/日) を以下に示した。

投与量 (mg/kg/日)	主群	
	雄	雌
0	—	—
300	27.0	28.6
1000	92.4	97.1
3000	275.4	297.9
10000	979	1035

5) 尿検査

主群と副群の各屠殺時に雌雄各 10 匹で、pH、蛋白質、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲンを検査した。

主群では 10000ppm 群の雄 5/10、雌 3/10 でウロビリノーゲン陽性が認められたが、その程度は軽度であった。ウロビリノーゲン陽性は 4 週間回復期間後の副群では認められず速やかな回復性を示した。その他の項目では検体に起因する変化は認められなかった。

6) 血液学的検査

検体投与終了時と回復期間終了時にそれぞれ各群雌雄 10 匹で腹部大動脈から採血し、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球百分比、網状赤血球数について検査した。平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)を算出した。

4 週間の投与終了時、ヘマトクリット値やヘモグロビン量、赤血球数の減少、網状赤血球数の増加が 1000ppm 以上の群でみとめられ、さらに、網状赤血球数の増加は 300ppm 群雌でも認められた。また、MCH、MCV および MCHC の値がこれらの変化に付随して変動した。

これらの変化は 4 週間の回復期間で速やかに回復した。

その他の項目には検体に起因した変化は認められなかった。

表.主群における変動の見られた所見

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	300	1000	3000	10000	300	1000	3000	10000
ヘマトクリット値				↓88		↓86	↓89	↓84
ヘモグロビン量		↓93	↓92	↓87		↓93	↓93	↓87
赤血球数			↓92	↓78		↓87	↓87	↓76
白血球数			↓78	↓64			↑152	↑165
血小板数						↑114	↑123	↑114
網状赤血球数		↑252	↑409	↑590	↑126	↑229	↑335	↑582
MCH		↓96		↑111		↑106	↑107	↑114
MCV			↑105	↑114	↓98	↓99	↑102	↑110
MCHC		↓96	↓95	↓97			↑108	

↑ ↓ ; p < 0.05、↑ ↓ ; p < 0.01 (Student's T test)

7) 血液生化学的検査

検体投与終了時と回復期間終了時にそれぞれ各群雌雄各 10 匹で腹部大動脈から採血し、血清を用い、GOT、ALP、総蛋白質、尿素窒素、総ビリルビン、LDH（尿酸脱水素酵素）を測定した。

検体投与終了時に ALP、GOT、LDH の減少や副群で LDH と GOT の減少には、対照群と有意な変動が散見されている。主群でビリルビンの増加（雄）、総蛋白質の減少（雌）や副群でビリルビンの減少（雌雄）、総蛋白質の減少（雌）等に対照群と有意な変動が散見されているが、いずれも用量相関性はなく、検体の影響とは考えられなかった。

8) 剖検所見

投与終了時と回復期間終了時に全生存動物について剖検を行なった。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	300	1000	3000	10000	0	300	1000	3000	10000
脾臓腫大	主群	0	0	4	10	10	0	1	6	10	10
	副群	0	0	3	2	10	0	0	4	6	10
脾臓 暗赤色	主群	0	0	8	10	10	0	9	10	10	10
	副群	0	1	3	5	10	0	0	10	10	10
肝臓腫大	主群	0	0	3	3	10	0	0	3	10	10
	副群	0	3	2	4	10	0	0	0	0	0

数値は 10 匹の動物中の所見の認められた動物数

主群では脾臓の腫大、暗赤色化が雄の 1000ppm 以上、雌の 300ppm 以上の群で認められ、肝臓の腫大が 1000ppm 以上の群の雌雄で認められた。

副群では、1000ppm 以上の群の雌雄で脾臓の腫大、暗赤色化と 1000ppm 以上の群の雄で肝臓の腫大が認められた。ここでみられた脾臓と肝臓の所見の程度は軽減し、回復傾向がうかがわれた。

肝臓の腫大および脾臓の暗赤色化は 300ppm 群雄でも認められたが、主群で認められなかったため偶発的変化と判断された。（申請者注）

9) 臓器重量

投与終了時と回復期間終了時に全生存動物を屠殺し、脳、下垂体、顎下腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣／卵巢を摘出し、その重量を測定した。また体重を用いて体重比重量を算出した。

主群で脾臓重量の増加が 1000ppm 以上の群の雌雄で認められ、肝臓の重量増加が 10000ppm 群雄および 3000ppm 以上の雌で認められた。その他にみられた統計学的に有意な差は対照群と比べ僅かな変動であったり、関連する病理所見が認められないことから検体に起因した変化とは考えられなかった。

副群で脾臓重量の増加が雄の 3000ppm 以上の群と雌の 10000ppm 群で、肝臓の重量増加が 10000ppm 群の雄でみられた。いずれも回復性は緩徐

であった。

10) 病理組織学的検査

投与終了時と回復期間終了時に全生存動物を屠殺し、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓（副群も含む）、肝臓（副群も含む）、腎臓（副群も含む）、脾臓（副群も含む）、副腎、膵、腸管（十二指腸、空腸、回腸）、腸間膜リンパ節、気管および骨髄（副群も含む）について病理組織学的に検索した。

主群では脾臓のヘモジデリン沈着、髄外造血、うっ血が 1000ppm 以上の群の雌雄で用量相関的に認められた。骨髄には赤血球産生能亢進と細胞数増加が雌雄とも 1000ppm 以上で用量相関的に認められ、10000ppm 群ではうっ血も認められた。肝臓、腎臓には投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。

副群では脾臓のうっ血が 1000ppm 以上の群の雌雄で、色素沈着が 3000ppm と 10000ppm 群の雄と 1000ppm 以上の群の雌でなお著明に認められた。速やかな回復性は認められなかった。骨髄の赤血球産生能亢進が 1000ppm 以上の群の雌雄で認められたが、出現例数と程度で回復性は認められた。

以上の結果から 1000ppm 以上の群の雄と 300ppm 以上の群の雌で検体による貧血とこれに伴う病理変化が脾臓や骨髄で認められたことから、本試験による最大無毒性量は雄で 300ppm (27.0mg/kg/日) であったが、雌では求められなかった。

ラットを用いた 3 ヶ月間亜急性毒性試験

(毒性資料 No. 11)

試験機関： 聖マリアンナ医大第二病理学教室
日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所
報告書作成年月日： 1981年5月10日

検体の純度：

試験動物： F344系雌雄ラット（試験開始時5週令）、1群雌雄20匹

試験期間： 3ヶ月間（1980年7月～10月）

試験方法：

検体を0、50、200、800および3200ppmとなるように、粉末飼料に添加した。なお、担体としてクレイ（最高0.18%）を使用した。検体投与期間は3ヶ月とした。各群雌雄各20匹とし、うち各群雌雄各5匹を途中検査群とし、試験開始1、2、3ヵ月後に同一動物で検査を行なった。

試験項目および試験結果：

1) 一般観察および死亡例

すべての動物について中毒症状や行動の変化を毎日観察した。

雌雄ともにすべての投与群で中毒症状、行動の異常は認められなかった。また、動物の死亡例も認められなかった。

2) 体重

体重は週1回測定した。

3200ppm群の雄で投与4～6週目に体重の有意な増加抑制が認められた。雌では各検体投与群とも対照群に比して体重に有意な変動は認められなかった。

3) 飼料摂取量および飲水量

飼料摂取量は週2回測定した。飲水量は毎月1回（約4、8、12週目）の計3回、24時間の飲水量を測定した。

飼料摂取量では3200ppm群の雄で2～5週目までに、雌で2週目に有意な低下が認められた。総飼料摂取量および食餌効率には特記すべき変動は雌雄ともに認められなかった。飲水量には検体投与群で対照群に比し有意な変動が散見されたが、用量相関性はみられなかった。

4) 検体摂取量

各検体投与群の試験期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/日) を以下に示す。

投与量 (ppm)	雄	雌
0	—	—
50	2.89	3.27
200	11.6	13.3
800	46.4	53.7
3200	187.9	210.1

5) 尿検査

投与後 1、2、3 ヶ月目には雌雄各 5 匹の同一動物で、投与終了時には雌雄各 15 匹で、尿比重、pH、蛋白質、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、尿沈渣を検査した。なお、尿比重と尿沈渣については 1、2、3 ヶ月の途中検査群についてのみであった。

尿中のウロビリノーゲンが 3200ppm 群の雄で 1 ヶ月と 3 ヶ月目に、雌では 3 ヶ月日に数例で陽性反応がみられ、これは尿中への血色素排泄の増加に由来するものと考えられた。

蛋白質、ケトン体、潜血の陽性も認められたが、検体に起因するものではなかった。pH、尿比重、尿沈渣には異常所見は認められなかった。

陽性例数

性	雄					雌				
	0	50	200	800	3200	0	50	200	800	3200
用量 (ppm)	投与 1 ヶ月 (途中検査群)									
検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ウロビリノーゲン	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
蛋白	5	5	5	5	5	3	4	3	4	2
ケトン体	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	投与 2 ヶ月 (途中検査群)									
検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
蛋白	5	5	4	5	5	1	3	3	4	2
	投与 3 ヶ月 (途中検査群)									
検査動物数	5	5	5	5	4	5	5	5	5	5
ウロビリノーゲン	0	0	0	0	2	0	0	0	0	4
蛋白	5	5	5	5	4	5	5	5	5	5
	投与 3 ヶ月 (主群)									
検査動物数	14	15	15	14	14	15	14	15	15	15
ウロビリノーゲン	1	0	0	2	4	3	0	0	2	3
潜血	1	2	1	2	3	0	3	2	1	0
蛋白	9	11	5	9	10	4	8	8	6	9
ケトン体	2	2	1	1	1	0	0	0	0	1

6) 血液学的検査

検体投与後 1、2、3 ヶ月目に雌雄各 5 匹で眼窩静脈叢から採血し、投与期間終了時に雌雄各 15 匹で腹部大動脈から採血し、赤血球数

(RBC)、白血球数 (WBC)、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、血小板数 (途中検査を除く)、白血球百分比 (途中検査を除く)、赤血球形態、網状赤血球数 (RETICS)、メトヘモグロビン量 (MetHb) について検査した。また、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH) を算出した。

表に示すように、雌雄で赤血球数(雌 800ppm 以上、雌 200ppm 以上)、ヘマトクリット値(雄 800ppm 以上、雌 200ppm 以上)、ヘモグロビン量(雌雄 200ppm 以上4)の減少と網状赤血球数(雌雄 200ppm 以上)およびメトヘモグロビン量(雌雄 200ppm 以上)の増加が用量相関的に認められた。MCH、MCV、MCHC に雌雄とも 3200ppm 群で有意な変動が認められ検体に起因した変化と考えられた。また赤血球形態を調べた結果、800ppm 以上の雌雄で幼若赤血球の増加、3200ppm 群の雌雄で塩基性斑点を有する赤血球が認められた。血小板数、白血球数、白血球百分比に変動が散見されたが、検体に起因するものではなかった。

表 1. 有意差の認められた検査項目

性	雄				雌				
	用量 (ppm)	50	200	800	3200	50	200	800	3200
投与 1 ヶ月後 (中間検査群)									
ヘマトクリット				↓86			↓91	↓91	
ヘモグロビン				↓88			↓92	↓92	
赤血球数				↓80			↓91	↓97	
網状赤血球数		↑289	↑556	↑556		↑143	↑257	↑386	
メトヘモグロビン		↑178	↑228	↑517		↑147	↑253	↑541	
MCH				↑109					↑109
MCV			↑102	↑107		↓99	↑101	↑106	
MCHC									↑102
投与 2 ヶ月後 (中間検査群)									
ヘマトクリット			↓88	↓88			↓94	↓87	
ヘモグロビン		↓94	↓88	↓88			↓95	↓89	
赤血球数			↓89	↓85			↓93	↓82	
白血球	↑121								
網状赤血球数		↑131	↑223	392↑			↑230	↑490	
メトヘモグロビン		↑135	↑205	↑430		↑153	↑259	↑447	
MCH					↓98				↑109
MCV			↑102	↑106					↑106
MCHC	↓96				↓98				
投与 3 ヶ月後 (中間検査群)									
ヘマトクリット				↓93		↓96	↓94	↓88	
ヘモグロビン		↓95	↓94	↓89				↓92	
赤血球数				↓86			↓93	↓83	
白血球							↑126	↑135	
網状赤血球数		↑150	↑290	↑400		↑167	↑211	↑367	
メトヘモグロビン		↑175	↑294	↑569		↑142	↑247	↑500	
MCH							↑105	↑110	
MCV				↑107				↑106	
MCHC				↓96			↑104	↑104	

表 1. (続き)

性	雄				雌				
	用量 (ppm)	50	200	800	3200	50	200	800	3200
投与 3 ヶ月後 (主群)									
ヘマトクリット			↓96	↓94		↓96	↓92	↓89	
ヘモグロビン			↓95	↓92		↓97	↓92	↓88	
赤血球数			↓95	↓88		↓96	↓90	↓84	
白血球		↓82							
網状赤血球数			↑130	↑280		↑122	↑156	↑467	
メトヘモグロビン		↑133	↑205	↑476		↑124	↑195	↑690	
MCH	↓102			↑104	↑104	↑101	↑102	↑105	
MCV			↑102	↑107			↑102	↑106	
MCHC	↑102		↓99	↓98	↑105	↑101			
白血球百分率									
好酸球%						↓19		↓22	
好中球%	↑132	↑135	↑149						
リンパ球%	↓97	↓95	↓93						
単球%	↓38		↓54						

↑ ↓ ; p < 0.05, ↑ ↓ ; p < 0.01 (Student's T test)

表 2. 赤血球形態 (3 ヶ月後、主群)

性	雄					雌				
	用量 (ppm)	0	50	200	800	3200	0	50	200	800
塩基性斑点	0/15	0/15	0/15	1/15	13/15	0/14	0/15	0/15	0/13	4/15
網状赤血球	0/15	0/15	0/15	2/15	9/15	0/14	0/15	0/15	21/13	10/15

7) 血液生化学的検査

試験終了時に雌雄各 15 匹で腹部大動脈から採血し、血清を用い、GOT、GPT、ALP、総蛋白質、A/G 比、総コレステロール、血糖、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、アルブミン、LDH (尿酸脱水素酵素)、カルシウムを測定した。

雄では 200ppm 以上の投与群で総蛋白、アルブミン、カルシウムの増加、全投与群で LDH、GPT および GOT の減少が認められたが用量との関連性がなく、何れも毒性学上意味のない変動であった。また、雄 3200ppm 群の総コレステロール、BUN、尿酸で増加が認められたが何れも生理的変動範囲のものであった。

雌では 3200ppm 群でアルブミン、尿酸、GOT、A/G 比の増加が認められたが何れも用量との関連性がなく、生理的変動値であった。また全投与群でクレアチニンの減少、200ppm 以上の投与群で総コレステロールの増加が認められたが、何れも用量との関連性がなく偶発的なものであった。その他、3200 および 800ppm 群で GPT の軽度増加および ALP の軽度減少が認められたが、毒性学上意味のない変化であった。その他の項目にも雌雄とも変動が散見されたが何れも偶発的変化と考えられた。

性 用量 (ppm)	雄				雌			
	50	200	800	3200	50	200	800	3200
総蛋白		↑112	↑108	↑113	↑103	↑103		
アルブミン		↑110	↑106	↑111	↓96			↑109
カルシウム		↑107	↑104	↑109	↓94	↓92	↓95	
クレアチニン					↓85	↓82	↓80	↓87
コレステロール	↑110	↑111		↑112		↑111	↑114	↑113
グルコース		↑109						
BUN	↓91			↑113	↓90			
尿酸	↓69	↓78		↑122	↓71	↓80		↑123
ALP	↓95						↓88	↓85
LDH	↓53	↓65	↓77	↓77	↓60	↓74		
GPT	↓82	↓77	↓83	↓84			↑130	↑136
GOT	↓76	↓75	↓80	↓87	↓87			↑127
A/G		↓94			↓84	↓87		↑120

↑ ↓ ; p < 0.05、↑ ↓ ; p < 0.01 (Student's T test)

8) 剖検所見

投与終了時に主群の全生存動物について剖検を行なった。

脾臓の腫大が 3200ppm 群の雌雄で、脾臓の暗赤色化が 200ppm 以上の群の雌雄で用量相関的に認められた。また腎臓の帯緑色化は 3200ppm 群の雄と 800ppm と 3200ppm 群の雌で認められた。肝臓の黄褐色化も 3200ppm 群の雌の大多数で認められた。

性別	雄					雌				
	0	50	200	800	3200	0	50	200	800	3200
投与量 (ppm)	0	50	200	800	3200	0	50	200	800	3200
検査動物数	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
脾臓腫大	0	0	0	0	15	0	0	0	0	15
脾臓暗赤色	0	0	15	15	15	0	0	15	15	15
腎臓帯緑色化	0	0	0	0	15	0	0	0	15	15
肝臓黄褐色化	0	0	0	0	0	0	0	1	3	9

9) 臓器重量

投与終了時に全生存動物を屠殺し、脳、下垂体、顎下腺、胸腺、心、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣/卵巣を摘出し、その重量を測定した。また体重を用いて体重比重量を算出した。

脾臓重量の増加が 800ppm と 3200ppm 群の雌雄で、肝臓重量の増加が 3200ppm 群の雌雄で認められた。また、3200ppm 群の雌で腎臓の比重量の増加も認められた。

800ppm 群の肝臓実重量にも有意な増加が認められたが比重量に差がなく、体重差による相対的な変動と考えられた。その他、雌雄とも臓器重量の有意な変動が散見されたが、用量相関性は認められず、検体に起因したものではなかった。

性		雄				雌			
用量 (ppm)		50	200	800	3200	50	200	800	3200
脳	比重量				↑209				
	実重量			↓80	↓83				
胸腺	比重量		↓76	↓79	↓86				
	実重量	↓96		↑104	↑107				↑113
肝臓	比重量	↓96			↑110	↓97	↓97		↑113
	実重量								↑104
腎臓	比重量								↑104
	実重量	↑107				↑108			↑108
副腎	比重量	↑106				↑104			↑109
	実重量			↑121	↑173			↑119	↑176
脾臓	比重量			↑118	↑180			↑116	↑177
	実重量				↑105				
精巣	比重量				↑105				
	実重量								

↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01 (Student's T test)

10) 病理組織学的検査

投与終了時に全生存動物を屠殺し、脳、下垂体、甲状腺、顎下腺、胸腺、心、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、膵、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、腸間膜リンパ節、気管、精巣/卵巣、前立腺/子宮、膀胱、骨格筋、坐骨神経および骨髄大腿骨について病理組織学的に検索した。

脾臓に800ppmと3200ppm群の雌雄でうっ血を伴った赤脾髄の類洞拡張、髓外造血の頻度増加および色素沈着の程度増強が認められ、200ppm群の雌雄でうっ血が散見された。脾臓の小円形細胞と食細胞の被膜への浸潤を伴った被膜(中皮)の増生傾向が3200ppm群の雌雄で顕著であった。骨髄の細胞数増加および赤血球産生亢進が200ppm以上の群で用量相関的に認められた。腎臓の尿細管上皮内の色素沈着が800ppm以上の群の雌雄で、肝臓の色素沈着が3200ppm群の雌雄で認められた。一部臓器について鉄染色により色素沈着がヘモジデリンであることを確認した。その他、いくつかの臓器で組織学的変化が散見されたが、用量との関連性がなく検体に起因するものではなかった。

性別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	0	50	200	800	3200	0	50	200	800	3200
検査動物数	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
肝臓											
色素沈着	0	0	0	0	3	0	0	0	0	8	
腎臓											
尿細管上皮色素沈着	0	0	0	3	15	0	0	0	4	15	
脾臓											
色素沈着											
±	15	15	14	0	0	15	14	14	1	0	
+	0	0	1	15	0	0	1	1	13	0	
++	0	0	0	0	15	0	0	0	1	15	
髓外造血	1	1	4	15	15	0	0	2	11	15	
うっ血	3	2	7	15	15	4	5	11	15	15	
被膜(中皮)増生	0	0	0	0	8	0	0	0	0	6	
類洞拡張	0	0	0	14	15	0	0	1	15	15	
骨髄											
細胞数増加	0	0	5	15	15	0	0	5	14	15	
赤血球産生能亢進	0	0	4	15	15	0	0	2	11	15	

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。

以上の結果から 200ppm 以上の群の雌雄で検体による貧血所見とこれに伴う病理学的変化が脾臓等に認められたことから、本試験による無毒性量は雌雄とも 50ppm (雄 2.89mg/kg/日、雌 3.27mg/kg/日) と判断される。

ラットを用いた6ヶ月間亜慢性毒性試験

(毒性資料 No. 12)

試験機関：日本特殊農薬製造株式会社 農薬研究所
報告書作成年月日：1983年5月27日

検体の純度：

試験動物：F344系雌雄ラット（試験開始時5週令）、1群雌雄10匹

試験期間：6ヶ月間（1980年7月～1981年1月）

試験方法：

検体を0（対照群）、50、200、800および3200ppmとなるように、CRF-1粉末飼料に添加した。なお、担体としてクレー（最高0.18%）を使用した。一群雌雄各10匹とした。動物は網ケージで個別飼育した。

試験項目および試験結果：

1) 一般観察および死亡例

すべての動物について中毒症状や行動の変化を毎日観察した。

各投与群の雌雄には対照群に比し、外観や行動に特記すべき変化は認められなかった。死亡例は認められなかった。

2) 体重

動物の体重は週1回測定した。

雄の各投与群とも特記すべき体重の変動は認められなかった。

3200ppm群の雌では試験初期に有意な体重の減少が認められたが、試験終了時には対照群と同程度の増加を示した。

3) 飼料摂取量

飼料摂取量は週2回測定した。

雄の各投与群とも特記すべき飼料摂取量の変動は認められなかった。

3200ppm群の雌で試験初期に飼料摂取量の有意な減少が認められた。食餌効率には検体起因と考えられる変動はみられなかった。

4) 検体摂取量

各検体投与群の試験期間中の平均検体摂取量（mg/kg/日）を以下に示す。

投与量 (ppm)	雄	雌
0	—	—
50	2.44	2.95
200	9.85	12.0
800	40.1	46.6
3200	161.8	192.0

5) 尿検査

投与終了時に雌雄各 10 匹で、pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲンを検査した。

ウロビリノーゲンについては 3200ppm 群の雌雄とも各 10 匹中 4 匹に、800ppm 群の雌雄とも 10 匹中 1 匹に陽性を認めた。その他の項目には検体に起因した変化は認められなかった。

申請者注；対照群雌の 1 例でウロビリノーゲン陽性(程度は 800ppm および 3200ppm と同等)を認めたため、800ppm での 1 例の陽性反応は雌雄ともに正常変動範囲内と考えた。

6) 血液学的検査

投与終了時に生存動物で腹部大動脈から採血し、赤血球数 (RBC)、白血球数 (WBC)、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、血小板数 (PL)、白血球百分比、網状赤血球数 (RETICUL)、メトヘモグロビン量 (MetHb)、赤血球形態について検査し、また、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)および平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)を算出した。

800ppm 以上の群雌雄で赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量の減少と網状赤血球数、メトヘモグロビン量、MCV、MCH (雌のみ)の増加が、200ppm 群雄で赤血球数とヘマトクリット値の減少が、同群雌ではメトヘモグロビン量の増加が認められた。また、赤血球形態で 3200ppm 群の雌雄において塩基性斑点、幼若網状赤血球、奇形赤血球の出現がみられた。さらに、3200ppm 群の雄と 800ppm と 3200ppm 群の雌で血小板数の減少が認められた。

その他に認められた変化は偶発的または毒性学的に意義のない変化と考えられた。

性別	雄				雌				
	投与量(ppm)	50	200	800	3200	50	200	800	3200
ヘマトクリット			↓95	↓94	↓94			↓94	↓90
ヘモグロビン				↓95	↓93			↓94	↓89
赤血球			↓95	↓92	↓91			↓93	↓85
網状赤血球				↑200	↑518			↑200	↑425
メトヘモグロビン	↓22	↓35	↑191	↑178		↑153	↑220	↑373	
血小板				↓87				↓87	↓84
MCH	↑102	↑103		↑102			↑102	↑104	
MCV			↑101	↑104			↑101	↑105	
MCHC	↑102	↑103							
赤血球形態									
塩基性斑点					8/10				6/10
幼若網状赤血球					10/10				10/10
奇形赤血球					9/10				10/10

↑ ↓ ; p < 0.05、↑ ↓ ; p < 0.01 (Student's T test)

7) 血液生化学的検査

試験終了時に雌雄各 10 匹で腹部大動脈から採血し、血清を用い、

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

GOT、GPT、ALP、総蛋白質、A/G 比、総コレステロール、血糖、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、アルブミン、LDH、カルシウムを測定した。

雄では 800ppm 以上でアルブミンの増加、全投与群で尿素窒素の減少、3200ppm 群で ALP の減少が認められたが、雌では 3200ppm 群でアルブミン、尿酸およびコレステロールの増加、800ppm 以上で ALP の減少が認められたが、何れも、用量との関連性がない、生理的変動範囲にあり等から、偶発的または毒性学上意味のない変動と判断された。

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	50	200	800	3200	50	200	800	3200
総蛋白	↓98							
アルブミン	↓98		↑103	↑102		↑106		↑103
カルシウム	↑103		↑104		↓97	↓97		
クレアチニン					↑116	↑121		
コレステロール						↑111		↑116
グルコース	↑112				↑109	↑108		
BUN	↓79	↓81	↓84	↓82				
尿酸	↓73				↓80			↑152
ALP		↓91		↓94			↓85	↓86
GOT					↓81			
A/G					↓89	↓91		

↑ ↓ ; p < 0.05、↑ ↓ ; p < 0.01 (Student's T test)

8) 剖検所見

投与終了時に全生存動物について剖検を行なった。

性別 投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	50	200	800	3200	0	50	200	800	3200
脾臓腫大	0	0	2	10	10	0	0	1	4	10
脾臓暗赤色	0	0	2	5	10	0	0	4	4	10
腎臓帯緑色化	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10
肝臓腫大	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0

数値は 10 匹の動物中の所見の認められた動物数

剖検では脾臓の腫大や暗赤色化が 200ppm 以上の群の雌雄で、また 3200ppm 群の雄では肝臓の腫大、雌雄で腎臓の帯緑色化が認められた。

9) 臓器重量

試験終了時に生存動物を屠殺し、脳、下垂体、顎下腺、胸腺、心、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣/卵巣を摘出し、その重量を測定した。また体重を用いて体重比重量を算出した。

800ppm 以上の雌雄で肝臓および脾臓の実重量および比重量 (800ppm 雄の肝臓は比重量のみ) の増加、3200ppm 雌で腎臓の実重量および比重量の増加が認められ、検体の影響と考えられた。

3200ppm 群雄で顎下腺の実重量、同群雌で肺の比重量、800ppm 群雌で腎臓の実重量、200ppm 群雄で脾臓の実重量、同群雌で脳や肝臓の実重量の変動が見られたが、これらは対照群と投与群の体重差に伴う相

対的な変動であり投与の影響とは考えられなかった。その他、統計学的に有意な変動が認められたが、用量との関連性がなく偶発的変動と考えられた。

性		雄				雌			
用量 (ppm)		50	200	800	3200	50	200	800	3200
体重							↑107		
脳	実重量						↑102		
	比重量								
顎下腺	実重量				↓93				
	比重量						↓92		
肺	比重量								↑106
肝臓	実重量				↑107		↑107	↑111	↑111
	比重量			↑103	↑111			↑104	↑115
腎臓	実重量							↑106	↑104
	比重量					↓97			↑107
副腎	実重量	↑113	↑114	↑110					
	比重量	↑109	↑111	↑110		↓94	↓93		
脾臓	実重量		↑108	↑117	↑213			↑123	↑199
	比重量			↑115	↑216		↓96	↑114	↑201
精巣	比重量		↓96						
卵巣	実重量					↑110	↑110		
下垂体	実重量						↑113		

↑ ↓ ; p < 0.05, ↑ ↓ ; p < 0.01 (Student's T test)

10) 病理組織学的検査

試験終了時に生存動物を屠殺し、肝臓、腎臓、脾臓および大腿骨骨髓について病理組織学的に検索した。

脾臓のうっ血を伴った類洞拡張が 800ppm 以上の群の雌雄で、髓外造血が 3200ppm 群の雌雄で、また色素沈着が 3200ppm 群の雄と 800ppm と 3200ppm 群の雌で著明に認められた。脾臓の被膜(中皮)の肥厚は 3200ppm 群の雌雄で認められた。また、色素沈着が腎臓では 200ppm 以上の群の雌雄で、肝臓では 3200ppm 群の雄で認められた。骨髓では 800ppm 以上の雌雄で造血亢進像が認められた。

性別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	0	50	200	800	3200	0	50	200	800	3200
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
脾臓											
色素沈着											
+	10	10	10	10	0	8	10	10	6	0	
++	0	0	0	0	10	0	0	0	4	10	
髓外造血	0	0	1	2	10	0	0	0	2	5	
被膜(中皮)肥厚	0	0	0	0	9	0	0	0	0	10	
洞拡張	0	0	0	4	10	0	0	0	7	10	
肝臓											
色素沈着	0	0	0	0	10	0	0	0	0	1	
腎臓											
色素沈着	0	1	10	10	10	0	0	6	10	10	
骨髓											
細胞成分増加	0	0	0	4	10	0	0	0	3	10	
赤血球産生能亢進	0	0	0	4	10	0	0	0	4	10	

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。

以上の結果から 200ppm 以上の群の雌雄で検体による貧血所見とこれに伴う病理学変化が脾臓等で認められたことから、本試験における無毒性量は雌雄とも 50ppm (雄 2.44mg/kg/日、雌 2.95mg/kg/日) と判断される。