

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

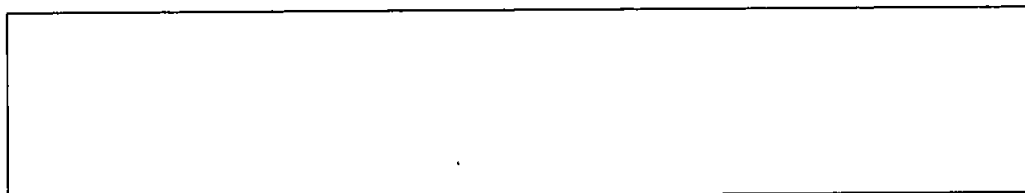
## 農 薬 抄 録

一般名 フェンメディファム

(除草剤)

(作成年月日) 昭和 43 年 10 月 1 日  
平成 26 年 11 月 23 日改訂

(作成会社名) バイエルクロップサイエンス株式会社  
(作成責任者・所属)



目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理化学的性状	3
III. 生物活性	17
IV. 適用及び使用上の注意	18
V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係	21
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	36
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	40
VIII. 毒性	
1. 原体	
(1) 急性毒性	毒-12
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	毒-26
(3) 皮膚感作性	毒-29
(4) 急性神経毒性	毒-34
(5) 急性遅発性神経毒性	毒-35
(6) 90日間反復経口投与毒性	毒-36
(7) 21日間反復経皮投与毒性	毒-82
(8) 90日間反復吸入毒性	毒-83
(9) 反復経口投与神経毒性	毒-84
(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性	毒-85
(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	毒-86
(12) 繁殖毒性及び催奇形性	毒-221
(13) 変異原性	毒-275
(14) 生体機能影響	毒-308
2. 原体混在物及び代謝物	毒-314
3. 製剤	毒-319
4. 参考	毒-328
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	代-1
1. 動物代謝	代-10
2. 植物代謝	代-30
3. 土壌中運命	代-40
4. 水中分解動態	代-48
5. 土壌吸着試験	代-62
6. 生物濃縮性	代-66
代謝分解のまとめ	代-74

## I. 開発の経緯

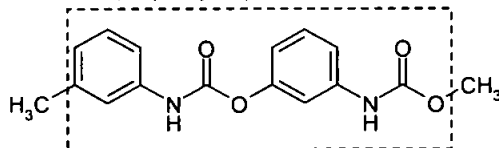
### 1. 起源及び開発の経過等

西独のシェーリング社（現バイエルクロップサイエンス社）によって 1964 年に開発された。1967 年から世界各国の実用化試験に供され、てんさい等に対する優れた選択殺草効果が確認された。

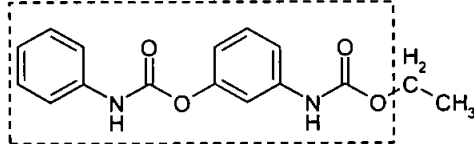
国内においては昭和 42 年より試験検討し、てんさいに安全でしかも殺草力が強く、生育期処理剤であり土壌条件による影響が殆どない理想的な除草剤であることを認めた。昭和 43 年 10 月に農薬登録申請を行い、昭和 44 年 5 月に 13%乳剤が登録された。以降、北海道のてんさいに使用されている。

フェンメディファムの類似化合物にデスメディファムがあり、両者の構造、物化性、生物活性、及び代謝は類似している。

フェンメディファム：



デスメディファム：



### 2. 諸外国における登録・使用状況等

フェンメディファムを含む製剤は日本、ヨーロッパ各国及び、米国、カナダ、オーストラリアなどで登録を取得しており、主にてんさいに使用され、その他に飼料用てんさい、いちご等でも使用される。JMPR の評価は行われておらず、国際基準も設定されていない。

以下に海外における主な基準値を示す。

	日本	EU	アメリカ	カナダ	オーストラリア
てんさい根部	0.05	0.1	0.1	0.1	-
てんさい地上部	-	-	0.1		-
ビート根部	-	0.1	0.2		0.5
ビート葉部	-	-	0.2		-
レタス	0.2				-

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

ほうれんそう	0.5	0.5	4.0	4.0	-
その他の野菜	0.2				-
いちご		0.1	-		-
ビート根部		0.1	0.2	0.2	-
ビート葉部		-	0.2	0.2	-
ハーブ		7	-		-

#### 規制対象

EU： フェンメディファムのみ

米国： フェンメディファムのみ

カナダ： フェンメディファムのみ

オーストラリア： フェンメディファムのみ

## II. 物理的・化学的性状

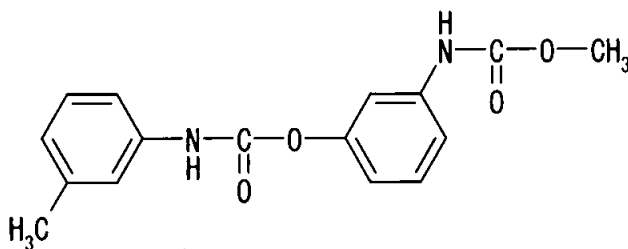
### 1. 有効成分の名称及び化学構造

- 1) 一般名 フェンメディファム、phenmedipham (ISO名)
- 2) 別名 商品名：ベタナール  
試験名：Betanal, Schering-4075, SW-4072, Beatpur
- 3) 化学名 3-メトキシカルボニルアミノフェニル-N-(3'-メチルフェニル)カーバメート  
3-methoxycarbonylamino phenyl-N-(3'-methylphenyl) carbamate  
(MAFF名)

3-メトキシカルボニルアミノフェニル=3-メチルカルバニラート  
3-methoxycarbonylamino phenyl 3-methylcarbanilate  
または  
メチル=3-(3-メチルカルバニロイルオキシ)カルバニラート  
methyl 3-(3-methylcarbaniloxy)carbanilate  
(IUPAC名)

3-[(メトキシカルボニル)アミノ]フェニル=N-(3-メチルフェニル)カルバマート  
3-[(methoxycarbonyl)amino]phenyl N-(3-methylphenyl) carbamate  
(CAS名)

### 4) 構造式



- 5) 分子式：  $C_{16}H_{16}N_2O_4$
- 6) 分子量： 300.34
- 7) CAS 番号： 13684-63-4

## 2. 有効成分の理化学的性質

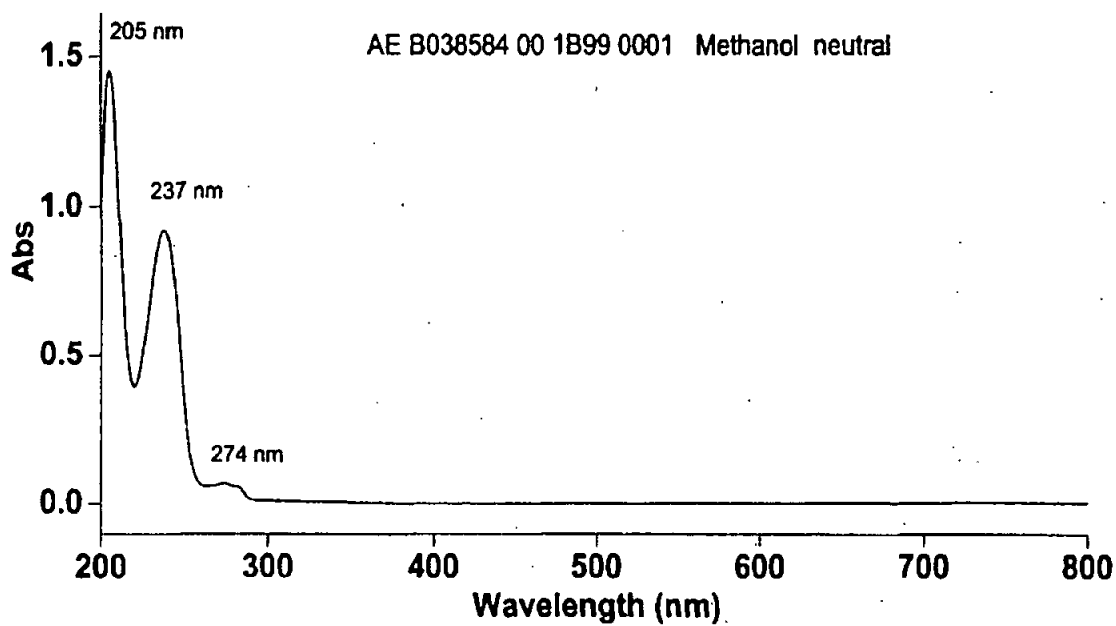
項目	測定値 (測定条件)	測定方法/試験機関/報告年/GLP
1) 色調	無色 (室温)	目視 / /1999年
2) 形状	結晶性粉末 (室温)	目視 / /1999年
3) 臭気	無臭 (室温)	官能法 / /1999年
4) 密度	1.359 g/cm <sup>3</sup> (20°C)	ISO 787/10-1981(E) (比重瓶法) / /1989年/- <sup>1)</sup>
5) 融点	142.7 °C	OECD # 102 (毛細管法) / /1987年/- <sup>1)</sup>
6) 沸点	測定不能 (240°Cから分解のため)	OECD # 103 (示差走査熱量分析法) / /2001年/GLP
7) 蒸気圧	1.6×10 <sup>-7</sup> Pa (40°C) 6.6×10 <sup>-5</sup> Pa (51°C) 7×10 <sup>-10</sup> Pa (25°C、外挿)	EEC 指令 84/449/EEC-A.4 (気体流動法) / /1992年/GLP
8) 溶解度		
	水 0.006g/L (pH 4, 20°C)	CIPAC 法 3053/M(カラム溶出法) / /1987年/- <sup>1)</sup>
	トルエン 0.97 g/L (20°C)	
	ジクロロメタン 16.7 g/L (20°C)	
	アセトン 165.6 g/L (20°C)	フラスコ法 / /1987年
	メタノール 36.2 g/L (20°C)	/- <sup>1)</sup>
	酢酸エチル 56.3 g/L (20°C)	
	イソオクタン 0.16 g/L (20°C)	
9) 解離定数 (pKa)	非解離	OECD # 112 (分光光度法) / /1987年/- <sup>1)</sup>
10) 分配係数 (n-オクタノール/水)	log Pow=3.59 (pH 3.86, 室温)	OECD # 107(フラスコ振とう法) / /1987年/- <sup>1)</sup>
11) 生物濃縮性試験	ブルーギル: 165 ニジマス: 121-321	ブルーギル/ EPA 72-6/ /1988年/GLP ニジマス/OECD 305E/ /1990年/GLP
12) 土壌吸着係数	K <sup>ads</sup> F <sub>oc</sub> : 1375, 918, 1617, 1534	/GLP /2010年

-<sup>1)</sup>: GLP 施行前の試験実施のため、GLP には対応していない。

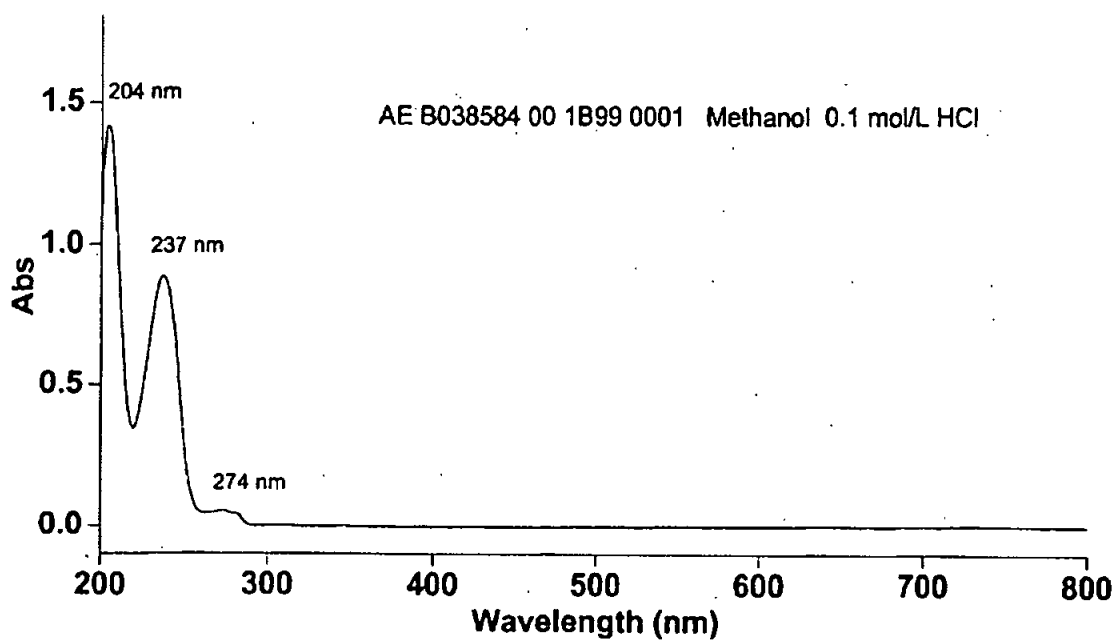
		$t_{1/2}$ =1194 時間 (25°C、pH 5) =14.5 時間 (25°C、pH 7) =0.16 時間 (25°C、pH 9)	EPA161-1 /	//
13) 加水分解性		pH4 (25°C) : 259 日 pH5 (25°C) : 47 日 pH7 (25°C) : 12 時間 pH9 (25°C) : 7 分	EPA OPPTS 835.2110/	/2003 年/GLP
14) 水中 光分解性	pH 4 緩衝液 (滅菌)	分解せず (実験条件下 17.7 日、東京 4-6 月換算では 144.7 日) (22.9±1.5°C, 63.6W/m <sup>2</sup> , 290~400nm)	Draft OECD Test Guideline /	/1992 年/GLP
	自然水 (pH 8.1)	DT <sub>50</sub> 0.23 日 (実験条件下) 1.36 日 (東京 4-6 月) 25 ± 2 °C、410W/m <sup>2</sup> 、 290-800nm	13 生産第 3986 号	/2004 年 /GLP
15) 安定 性	対熱	熱分解開始点 : 240°C	OECD #113 (示差走査熱量分析法) /	/2001 年/GLP
16) スペ クトル	UV, IR, MS, <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR		機器分析 /	/1999 年/GLP

UV スペクトル

メタノール溶液、pH 6.2



0.1M 塩酸 メタノール溶液、pH1.2





極大吸収波長及びモル吸光係数：

溶媒	波長 [nm]	吸光度	モル吸光係数 [L/mol*cm]
メタノール pH=6.2	205*	1.4537	$5.9646 \times 10^4$
	237	0.9224	$3.7848 \times 10^4$
	274	0.0637	$0.2761 \times 10^4$
0.1 モル/L 塩酸 メ タノール溶液 pH=1.2	204*	1.4196	$5.8247 \times 10^4$
	237	0.8877	$3.6425 \times 10^4$
	274	0.0530	$0.2176 \times 10^4$

\* 極大吸収波長

測定条件

装置： VARIAN CARY 1E

光路長： 1cm

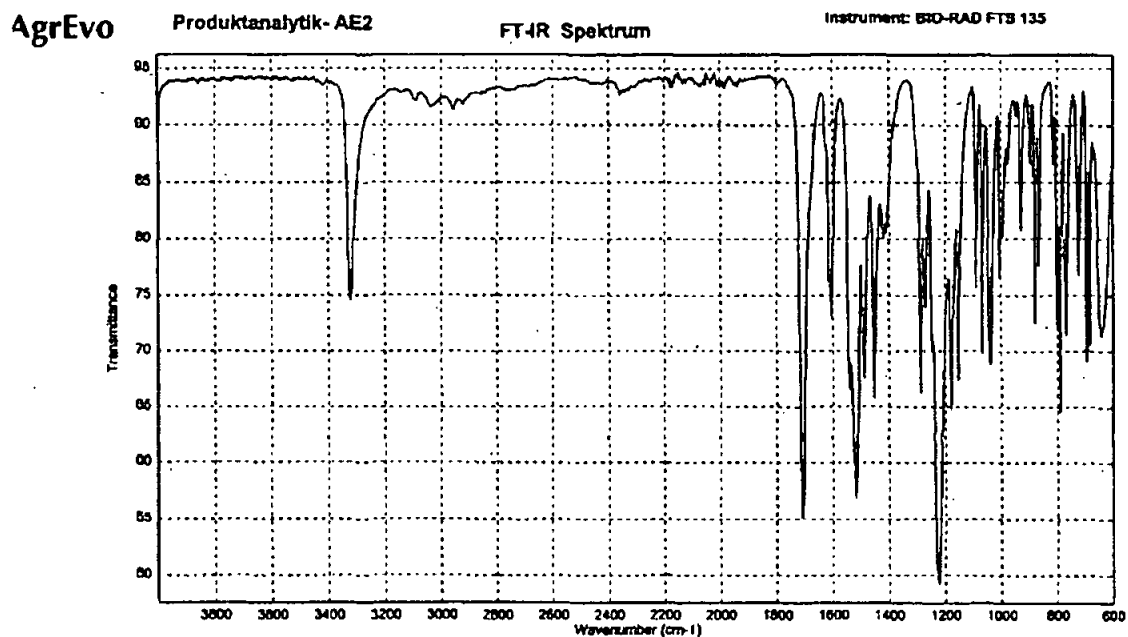
温度： 室温

被験物質濃度： 7.32mg/L ( $2.44 \times 10^{-5}$  モル/L)

アルカリ性溶媒は、被験物質の分解を引き起こすことから使用しなかった。

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

## IR スペクトル

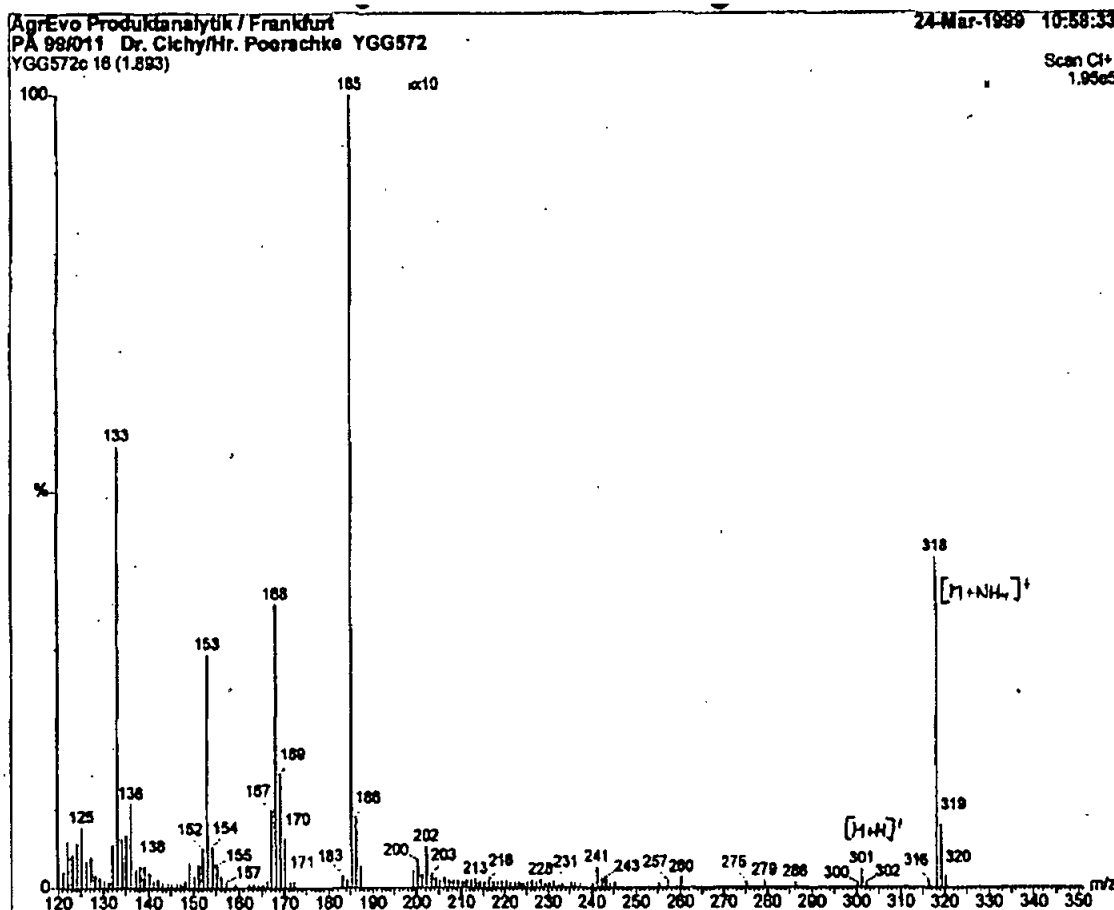


波数	帰属
3250~3350cm <sup>-1</sup>	N-H
2900~3100cm <sup>-1</sup>	C-H (アリル) C-H (アリファティック)
1700~1750cm <sup>-1</sup>	C=O
600~1650cm <sup>-1</sup>	指紋領域

測定波数 : 600~4000 cm<sup>-1</sup>

機器 : BIO-RAD FTS 135 フーリエ変換 IR スペクトル装置

マスペクトル (化学イオン化、陽イオンモード)



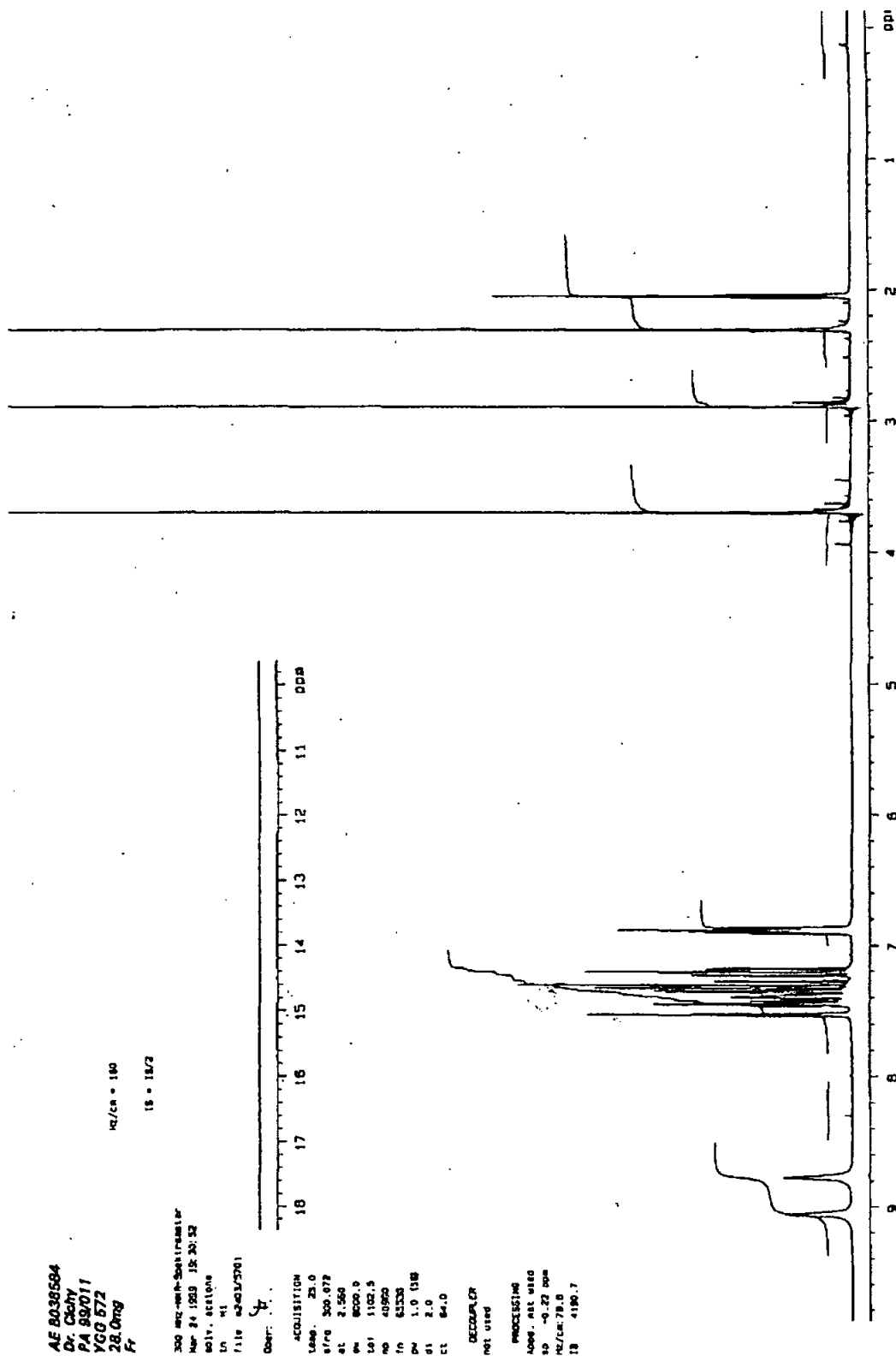
フラグメントの帰属

M/e	フラグメント
301	[M+H] <sup>+</sup>
185	<chem>COC(=O)Nc1ccc(O)cc1.[NH4+]</chem>
168	<chem>COC(=O)Nc1ccc(O)cc1</chem>

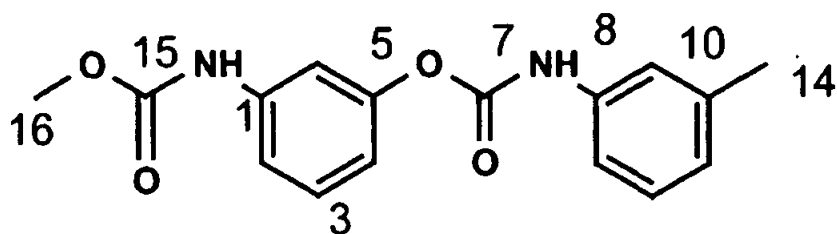
153	<chem>OC(=O)Nc1ccc(O)cc1</chem>
133	<chem>OCNc1ccc(O)cc1</chem>

イオン化法 : 化学イオン化 (NH<sub>3</sub>)  
 陽イオンモード  
 FISONS TRIO-2000 マスペクトル装置

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル



<sup>1</sup>H-NMR の帰属



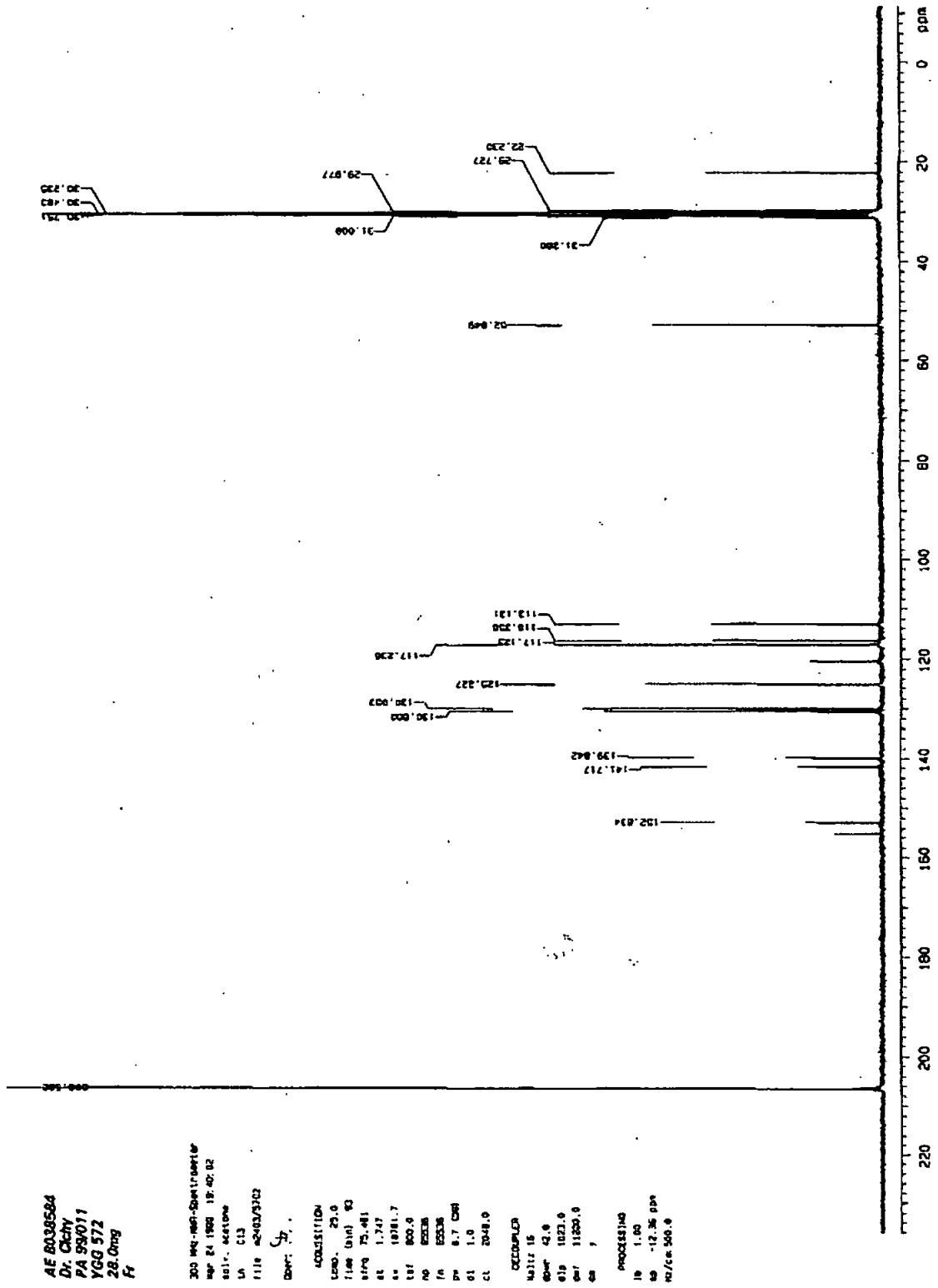
化学シフト (ppm)	多重度	帰属
9.1	-	N-H
8.8	-	N-H
7.2~7.6	マルチレット	H-2, 3, 6 H-9, 12, 13
6.9	マルチレット	H-4/H-11
3.7	シングレット	H-16
2.9	シングレット	H(H <sub>2</sub> O)
2.3	シングレット	H-14
2.1	マルチレット	H(d <sub>6</sub> アセトン)

溶媒: (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO = d<sub>6</sub>-アセトン

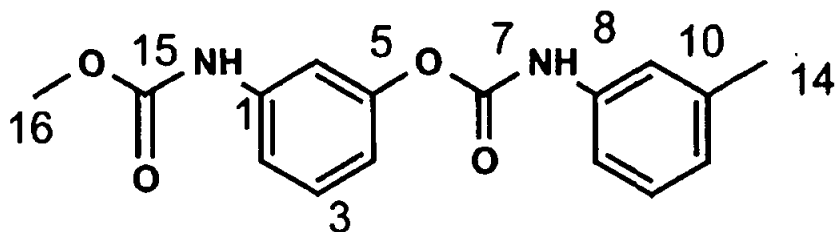
キャリブレーション: d<sub>6</sub>-アセトン

測定: 300 MHz Varian Mercury NMR 測定装置

<sup>13</sup>C-NMR スペクトル



<sup>13</sup>C-NMR の帰属



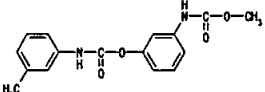
化学シフト (ppm)	多重度	帰属
206.6	シングレット	(d <sub>6</sub> アセトン、C=O)
155.3	シングレット	C-15
152.9/152.8	シングレット	C-5/C-7
141.7/140.1	シングレット	C-1/C-8
139.8	シングレット	C-10
130.6	ダブルット	C-12
125.2	ダブルット	C-11
120.6	ダブルット	C-9
117.2	ダブルット	C-13
117.1	ダブルット	C-2
116.3	ダブルット	C-4
113.1	ダブルット	C-6
52.8	クオオータレット	C-16
30.5	マルチプレット	(d <sub>6</sub> アセトン、CH <sub>3</sub> )
22.2	クオオータレット	C-14

溶媒: (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO = d<sub>6</sub>-アセトン

キャリブレーション: d<sub>6</sub>-アセトン

測定: 300 MHz Varian Mercury NMR 測定装置

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 [CAS 番号]	化学名				規格値	通常値 又はレンジ*
有効成分	フェンメディアム [13684-63-4]	3-メトキシカルボニル アミノフェニル -N-(3'-メチルフェニル) カーバマート		C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	300.34		
原体混在物							



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

原体の成分組成（続き）


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. 製剤の組成

##### 1) 14.7%乳剤

フェンメディファム	14.7%
有機溶剤、界面活性剤等	85.3%

##### 2) 14.5%フロアブル

フェンメディファム	14.5%
界面活性剤、水等	85.5%

### III. 生物活性

#### 活性の範囲、作用機構及び防除上の利点等

本剤は、シロザ、ハコベ、タデ類など一年生雑草に作用性が高いが、てんさい、ほうれんそう、いちごには作用性が選択的に極めて低い。本剤は非ホルモン型、吸収移行性の光合成阻害剤で、雑草の生育期に処理する。吸収部位は主に茎葉部である。

フェンメディファムは処理4時間以内に大部分が植物体中に吸収され、主として蒸散流によって移行し、葉緑体の光化学反応を阻害する、阻害域は同化作用とH i l l 反応である。てんさい等の抵抗性植物は感受性植物に比較して急速にフェンメディファムを分解する。例えば、てんさいでは6時間後には20~40%が分解しているが、雑草では痕跡程度の分解産物しか認められなかった。6日後に体内に残っているフェンメディファムは、雑草ではてんさいの4~6倍量認められた。

葉緑体そのものではH i l l 反応阻害力に感受性植物とてんさいとの間に差がないことから、選択性の原因は分解力の差が主なものと考えられる。

本剤は生育期処理剤であり、土壌成分、土壌条件等による効果への影響はほとんどなく、強い選択性のため雑草に関しては強く作用するが、てんさいには非常に安全である。

#### 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) フェンメディファム 14.7%乳剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		使用方法	本剤の使用回数
				薬量	希釈水量		
てんさい (移植栽培)	広葉雑草 及び イネ科雑草	移植活着後、中耕後 (雑草発生揃期) 但し、収穫 60 日 前まで	全土壌	500～ 600mL/10a	50～ 80L/10a	雑草 茎葉 散布	3 回以 内
		育苗期の本葉展 開後 (雑草発生初期)		1.5mL/ハート ポット6冊 (0.75mL/m <sup>2</sup> )	300mL/ハート ポット6 冊 (150mL/m <sup>2</sup> )		
てんさい (直播栽培)		第2本葉展開後、 中耕後 (雑草発生揃期) 但し、収穫 60 日 前まで		500～ 600mL/10a	50～ 80L/10a		

フェンメディファムを含む 農薬の総使用回数
3 回以内

2) フェンメディファム 14.5%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
				薬量	希釈 水量			
てんさい (移植栽培)	畑地一 年生広 葉雑草	移植活着後、 中耕後 (雑草発生揃期) (但し、収穫 60 日 前まで)	全 土 壌	400～600 mL/10 a	60～80 L/10 a	3 回以内	雑草 茎葉 散布	北 海 道
てんさい (直播栽培)		第 2 本葉展開後 (雑草発生揃期) (但し、収穫 60 日 前まで)						

フェンメディファムを含む 農薬の総使用回数
3 回以内

## 2. 使用上の注意事項

- (1) 本剤は、雑草の茎葉処理剤なので、雑草の発生後に処理すること。但し、雑草が大きくなると、効果が劣るので、適期散布につとめること。
- (2) 使用量にあわせて薬液を調製し、使いきること。
- (3) 育苗期以外の処理においては、散布直後に降雨が予想される場合には使用を避けること。
- (4) 本剤は、希釈水量が多いと効果が低下するので、希釈水量は遵守すること。なお、展着剤は必要としない。
- (5) 育苗期以外の処理においては、散布の際は効力低下を避けるため、噴板の穴径が0.8mm以下の噴霧ノズルを使用すること。
- (6) 育苗期の処理に当っては、次の事項を遵守すること。
  - (ア) 散布の際には加圧式噴霧器またはこれと同等の散布器具を使用すること。
  - (イ) 高温時に散布すると薬害が発生するおそれがあるので、高温時の処理はさけること。
  - (ウ) 散布の際には、噴口を苗から30cm以上離すこと。また、二度がけは行わないこと。
  - (エ) 噴霧器は必ず洗浄してから使用すること。
  - (オ) 育苗床の土壌が乾燥していると効果が劣る場合があるので、本剤の散布前日に散水し、育苗床を湿らせておくこと。
- (7) てんさい以外の作物には薬害を生ずるおそれがあるので、てんさい以外の作物に飛散しないように注意すること。
- (8) 本剤は自動車、カラートタン、壁などの塗装面、大理石、御影石に散布液がかかると変色するおそれがあるので、散布液が飛散しないように注意すること。
- (9) 散布器具や容器は十分に水で洗い、洗浄水は河川等に流さず環境等に影響を与えないよう安全に処理すること。

## 3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

この登録に係る使用方法では該当がない。

## V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

### 1. 作物残留試験

#### 1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトン抽出後ジクロロメタンへ転溶する。水酸化ナトリウムを加えて加熱加水分解し、生じた3-メチルアニリン（m-トルイジン）を臭素化あるいはクロロアセチル誘導化する。必要な場合は中性アルミナカラムを用いて精製した後、GC-ECD、LC-MS、またはGC-MSにて定量する。m-トルイジン標準品を用いたフェンメディファム定量の換算係数は2.80。

#### 2) 分析対象の化合物

名称： フェンメディファム

化学名： 3-メチルカルボニルアミノフェニル-N-(3'-メチルフェニル)カーバメート

分子式：  $C_{16}H_{16}N_2O_4$

分子量： 300.3

代謝経路図中での記号： [I]

#### 3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効性分量) 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
てんさい (露地) (根部) 平成11年 度	フロアブル (14.5%)  製品 600mL/ 水 60L/10a 散布	日植調研北 海道試験地	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		日植調研十 勝試験地	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	61	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
てんさい (露地) (根部) 平成14年 度	乳剤 (15.7%)  製品 600mL/ 水 60L/10a 散布	日植調研北 海道試験地	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	62	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		日植調研十 勝試験地	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

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
てんさい (露地) 昭和48年度  根部	乳剤 (13%) 600mL/ 水 80L/10a 散布	北海道 立中央 農業試 験場	0	-			<0.001	<0.001
			0	-			<0.001	<0.001
			1	0			1.95	1.74
			1	15			0.218	0.204
			1	30			0.019	0.014
			1	45			0.004	0.003
			1	61			0.002	0.002
			1	76			0.001	0.001
			1	92			<0.001	<0.001
			1	107			<0.001	<0.001
		1	122			<0.001	<0.001	
		1	136			<0.001	<0.001	
		北海道 農業試 験場	0	-			<0.001	<0.001
			0	-			<0.001	<0.001
			1	0			2.29	1.98
			1	15			0.128	0.127
			1	30			0.005	0.004
			1	45			0.003	0.003
			1	61			0.002	0.002
			1	76			0.002	0.002
1	92				<0.001	<0.001		
1	107				<0.001	<0.001		
茎葉部	乳剤 (13%) 600mL/ 水 80L/10a 散布	北海道 立中央 農業試 験場	0	-			<0.001	<0.001
			0	-			<0.001	<0.001
			1	0			4.16	3.22
			1	15			0.187	0.147
			1	30			0.019	0.018
			1	45			0.009	0.007
			1	61			0.006	0.006
			1	76			0.006	0.005
			1	92			0.004	0.003
			1	107			0.002	0.002
		1	122			<0.001	<0.001	
		1	136			<0.001	<0.001	
		北海道 農業試 験場	0	-			<0.001	<0.001
			0	-			<0.001	<0.001
			1	0			3.61	2.88
			1	15			0.102	0.094
			1	30			0.022	0.020
			1	45			0.008	0.008
			1	61			0.007	0.006
			1	76			0.006	0.004
1	92				0.004	0.004		
1	107				0.002	0.002		
1	122			<0.001	<0.001			
1	140			<0.001	<0.001			



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	
てんさい (露地) 根部 昭和50年度	水和剤 (60%) 250g/10a 散布	北海道 立中央 農業試 験場	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
			1	140	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
		北海道 立十勝 農業試 験場	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
			1	146	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
茎葉部		水和剤 (60%) 250g/10a 散布	北海道 立中央 農業試 験場	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				1	140	<0.001	<0.001	0.002	0.001
			北海道 立十勝 農業試 験場	0	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
				1	146	<0.001	<0.001	0.001	0.001
てんさい (露地) 根部 平成6年度	乳剤 (13%) 600mL/ 水 50L/10a 散布		北海道 立中央 農業試 験場	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				1	60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				1	90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				2	60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		2		90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		3		60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		3		90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		北海道 立北見 農業試 験場	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			1	60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			1	90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			2	60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			2	90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	

## 2. 土壌残留

### 1) 分析法の原理と操作概要

試料をアセトニトリルで抽出後、酢酸エチルへ転溶する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー及びフロリジルカラムクロマトグラフィーで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

### 2) 分析対象の化合物

名称： フェンメディファム

化学名： 3-メチルカルボニルアミノフェニル-N-(3'-メチルフェニル) カルバメート

分子式：  $C_{16}H_{16}N_2O_4$

分子量： 300.3

代謝経路図中での記号： [ I ]

名称：

化学名：

分子式：

分子量：

代謝経路図中での記号：

フェンメディファムへの換算係数：

3) 残留試験結果

①圃場試験

推定半減期：		グラフより	計算式より
親化合物	北海道試験地（火山灰土壌・埴壤土）	14日	17.9日
	十勝試験地（火山灰土壌・砂壤土）	9日	27.3日
親化合物+代謝物	北海道試験地（火山灰土壌・埴壤土）	20日	23.3日
	十勝試験地（火山灰土壌・砂壤土）	14日	34.0日

分析機関：

試料調製 及び採取 場所	被験物質の 処理方法		経 過 日 数	分析値 (mg/kg)			
	濃度・量	回数		フェンメディファム		合計	
				最高値	平均値		
日植調研 北海道試 験地(火 山灰土 壌・埴 壤土) 平成 11年度	14.50%	0	-	<0.005	<0.005		
	フロアブル 製品 600mL/ 水 60L/10a	3	0	3.81	3.78		
		3	7	3.36	3.28		
		3	14	1.97	1.88		
		3	30	1.32	1.29		
		3	61	0.813	0.786		
		3	90	0.528	0.51		
		3	149	0.024	0.024		
日植調研 十勝試験 地(火山 灰土壌・ 砂壤土) 平成11年 度	14.50%	0	-	0.008	0.008		
	フロアブル 製品 600mL/ 水 60L/10a	3	0	0.974	0.95		
		3	7	1.62	1.62		
		3	14	0.964	0.935		
		3	32	0.279	0.278		
		3	60	0.212	0.209		
		3	90	0.307	0.299		
		3	151	0.088	0.086		

②容器内試験

推定半減期：		グラフより	計算式より
親化合物	十勝試験地（火山灰土壌・砂壤土）	22日	21.0日
	福岡農総試（洪積土壌・壤土）	19日	19.0日
親化合物+代謝物	北海道試験地（火山灰土壌・埴壤土）	24日	22.8日
	福岡農総試（洪積土壌・壤土）	20日	19.5日

分析機関：

試料調製 及び採取 場所	被験物質の処理 方法		経過 日数	分析値 (mg/kg)			
	濃度・量	回数		フェンメディファム			
				最高値	平均値		
日植調研 十勝試験 地(火山 灰土壌・ 砂壤土) 平成11年 度	純品	0	-	0.01	0.01		
	1.0ppm (25µg/ 25g)	1	0	1.02	1.02		
		1	7	0.735	0.728		
		1	14	0.634	0.623		
		1	30	0.428	0.427		
		1	60	0.191	0.191		
		1	90	0.145	0.144		
		1	150	0.11	0.108		
福岡農総 試豊前分 場(洪積 土壌・壤 土)平成 11年度	純品	0	-	<0.005	<0.005		
	1.0ppm (25µg/ 25g)	1	0	0.984	0.96		
		1	7	0.852	0.844		
		1	14	0.574	0.566		
		1	30	0.348	0.342		
		1	60	0.103	0.102		
		1	90	0.068	0.067		
		1	150	0.066	0.066		

### 3. 家畜における代謝及び残留

(1)  $^{14}\text{C}$  標識フェンメディファムを用いた泌乳牛における代謝

(資料：家畜 1)

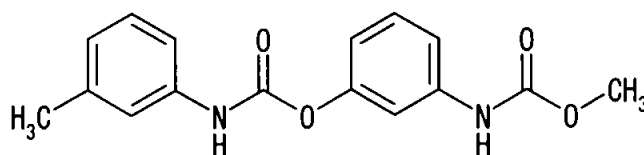
試験機関：

[GLP]

報告書作成年：1989年

供試標識化合物

構造式：



$^{14}\text{C}$  標識位置：

化学名：3-メトキシカルボニルアミノフェニル-N-(3'-メチルフェニル)カーバメート

比放射能		
放射化学的純度		

供試動物：各標識体ごとに Friesian 種の泌乳牛 各 1 頭 (計 2 頭) を用いた。

体重	615kg	530kg
----	-------	-------

#### 【方法】

投与： 2 種の標識位置の異なる  $^{14}\text{C}$  標識フェンメディファムと非標識フェンメディファムを混合してアセトンに溶解し投与薬液を調製し、ゼラチンカプセル内の飼料にこの薬液を添加して投与カプセルを調製した。毎日 2 回、3 日間、午前と午後の搾乳の直前に、このカプセルを経口投与した。各投与量を以下に示した。

総投与量	158.9 mg (4.80 mCi)	184.3 mg (4.80 mCi)
1 日当たりの投与量	0.100 mg/kg/日	0.100 mg/kg/日

試料採取：

尿は、牛 1（メチルフェニル標識）では試験 3 日目に、牛 2（フェニル標識）では、2、3、4 日目に放尿されたものを採取した。乳は午前と午後の 1 日 2 回、屠殺まで毎日採取した。最終投与の 16 時間後に頸部静脈及び頸動脈を切開して放血させた。肝臓、筋肉、腎臓、腎脂肪、心臓、胆汁、肺を採取し、試料は直ちに磨砕し冷凍した。

分析：

尿、胆汁、乳、腎臓、肝臓はカタツムリ消化液を用いた酵素分解、酢酸エチル、メタノール、ヘキサン等による抽出、C18 カラムあるいはゲルろ過による精製を行った後、HPLC を用いて代謝物を測定した。放射能量の測定は LSC を用いた。

【結果】

吸収・排泄・分布：

尿試料の総放射能量を表 1 に示した。両標識において、尿中残留量は投与期間中を通して、3-4 $\mu\text{g}$  当量/mL であった。

表 1  $^{14}\text{C}$  フェンメディファムを投与した泌乳牛の尿中総残留量 ( $\mu\text{g}$  当量/mL)

2 日目 午後	-	4.10
3 日目 午前	-	3.35
3 日目 午後	3.63	3.71
4 日目 午前	-	2.18

乳中の残留量は 3 回目投与後に、それぞれ約 0.008 $\mu\text{g}$  当量/mL ( )、約 0.020 $\mu\text{g}$  当量/mL ( ) の一定値に達した、データを表 2 に示した。乳における総排泄量は (それぞれ投与量の 0.64% および 0.21%) よりも大きかった。

表 2  $^{14}\text{C}$  フェンメディファムを投与した泌乳牛の乳中総残留量 ( $\mu\text{g}$  当量/mL)

投与前	0.000	0.000
8.5 時間	0.002	0.004
24 時間	0.004	0.017
32.5 時間	0.006	0.018
48 時間	0.007	0.018
56.5 時間	0.008	0.022
72 時間	0.007	0.020

可食組織及び乳では低い量の放射能しか認められなかった。最も大きな残留量が腎臓で、次いで肝臓で、少量のみが乳で認められた。

表3  $^{14}\text{C}$  フェンメディファムを投与した泌乳牛の組織中の総残留量  
( $\mu\text{g}$  当量/g または  $\mu\text{g}$  当量/mL)

肝臓	0.112	0.015
腎臓	0.139	0.149
心臓	0.013	0.004
肺	0.023	0.006
筋肉	0.006	0.002
腎脂肪	0.003	0.005
胆汁	0.276	0.184
血液	0.048	0.012
血漿	0.052	0.008

代謝：

試料抽出物の代謝物分析により、  
ムが存在しないことが確認された。

において、親化合物フェンメディファ

乳における代謝物は、 標識では

標識では、

が認められた。

肝臓残留物は腎臓残留物よりも少なかった

。両標識で残留物の50~60%は溶媒で抽出されず、酵素分解後に同定された。PC環では81.1%が回収及び同定され

であった。

で

あった。

腎臓において、  
では残留の 86.7%が溶媒で抽出され、代謝物として

が認められた。  
では残留の 87.1%が回収・同定され、そのうちの  
18.4%は酵素分解により遊離される非溶解性残留物であった。代謝物として

が認められた。

尿中では  
標識において  
が主要代謝物であり、87.7%が認められた、そ  
のほかに  
が 9.3%であった。  
標識においては、  
放射能の大部分 (59.2%) が HPLC カラムを通過する極性物質であったが、  
が 40.9%認められた。

胆汁では、  
標識において、残留物の 84.5%が抽出され、

であった。  
標識では主に極性未同定物質 (73.5%) に  
代謝された。しかしながら、

であった。



表 4 各試料・組織における代謝物の割合

標識

	抽出率%	各抽出放射能に対する%			
乳	83.6				
肝臓	81.1				
腎臓	86.7				
尿	97.6				
胆汁	84.5				

標識

	抽出率%	各抽出放射能に対する%					
乳	89.3						
肝臓	85.1						
腎臓	87.1						
尿	100						
胆汁	100						

次頁にフェンメディファムの泌乳牛における推定代謝経路を示した。

図1 フェンメディファムの泌乳牛における推定代謝経路

(2)  $^{14}\text{C}$  標識フェンメディファムを用いた産卵鶏における代謝

(資料：家畜 2)

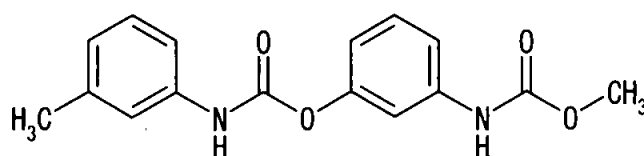
試験機関：

[GLP]

報告書作成年：1990年

供試標識化合物

構造式：



$^{14}\text{C}$  標識位置：

化学名：3-メトキシカルボニルアミノフェニル-N-(3'-メチルフェニル)カーバメート

比放射能

放射化学的純度

供試動物：産卵鶏 (Ross Brown 種) 6羽

【方法】

1週間以上順化した産卵鶏を1羽ずつ代謝ケージに收容し、目標用量 1.5mg フェンメディファム/鶏/日 (実測投与量  $8.05 \pm 2.62$  ppm 混餌) で毎日1回14日間連続でゼラチンカプセルを経口投与した。排泄物は毎日採取し、卵は毎日あるいは認めた時に採取した。最終投与の20時間後に屠殺し、骨格筋、皮膚 (脂肪を含む)、腹膜脂肪、肝臓を採取した。

【結果】

排泄物中の放射エネルギーを表1に示した。経口投与されたフェンメディファムは、総投与量の94%が最終投与の20時間後以内に排泄された。放射能の消失は速やかで、24時間以内に各毎日の投与量の大部分が回収された。

表 1 放射能排泄量

時間 (h)	総投与回収率の平均%			
	排泄物	ケージ洗浄	合計	毎日の合計%
0~24	6.12	0.12	6.24	87.29
0~332	91.91	2.28	94.20	94.20

組織における総放射エネルギーを表 2 に示した。組織で認められた放射エネルギー量は非常に少なかった。最も高い残留量は肝臓で認められた (16 ng/g)。その他の試料の全ては定量限界程度あるいはそれ以下の放射エネルギーであった。

表 2 最終投与 20 時間後の臓器・組織における放射能残留量 (6 羽平均)

	ng/g (ppb)
骨格筋 (脚)	4
骨格筋 (胸)	3
皮膚	11
腹膜脂肪	7
肝臓	16

全卵への放射エネルギーの取り込みは緩やかで 8 日目 (投与後 7 日) に一定値 (17 ng/g) に達した。卵白の放射エネルギーは試験を通して痕跡量かバックグラウンド値に近かった。放射エネルギーは徐々に卵黄へ取り込まれ、7 日目 (投与 6 日後) には 37 ng/g の一定値に達し、試験期間中およそこの値を示した。

表 3 卵における放射能残留量 (ng/g ; 6 羽平均)

	1 日後	2 日後	3 日後	4 日後	5 日後	6 日後	7 日後
全卵	5	7	10	13	15	15	17
卵黄	1	8	16	23	31	37	40
卵白	6	6	7	8	8	5	7
	8 日後	9 日後	10 日後	11 日後	12 日後	13 日後	14 日後
全卵	17	14	16	18	16	17	18
卵黄	41	31	36	40	39	39	43
卵白	6	6	6	8	6	7	7

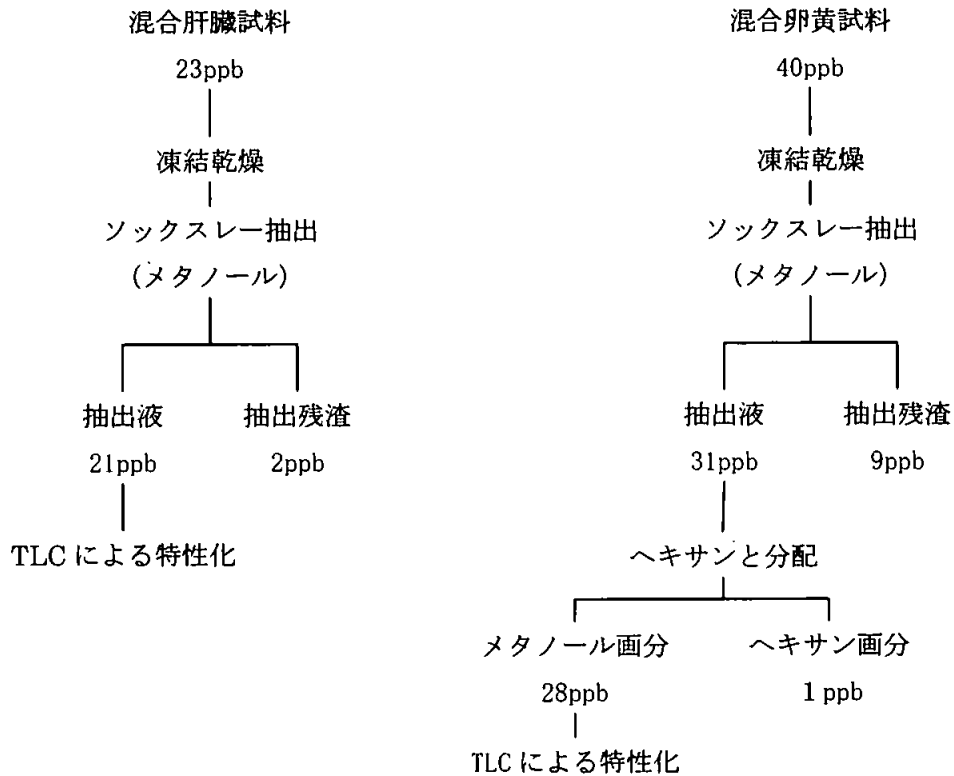
#### 肝臓及び卵黄中残留物の特性化

放射エネルギーが 10ppb を超えた肝臓及び卵黄試料中の放射エネルギーの特性化を行った。肝臓試料のソ

ソックスレー抽出で約 90% (約 21ppb) が抽出された。抽出物は 2 種の溶媒系を用いた TLC 分析により 2 種の放射能成分が認められた。1 種は非常に極性の高い、少量成分で原点にとどまった。もう 1 種は肝臓の主要放射能成分であったが、コクロマトグラフした標準品

のいずれとも合致せず、親化合物よりも極性が高かった。

9 日後の卵黄試料を用いて代謝物の特性化を行った。卵黄の放射能抽出物は、31ppb であった。メタノール抽出液をヘキサンと分配し、およそ 95% の放射能がメタノール画分に残存した。2 種の溶媒系を用いた TLC による特性化により、主要な非常に極性の高い成分が原点に残り、更に 1 種あるいは 2 種の親化合物より極性の高い成分が認められた。14 日後の卵黄についても代謝物の特性化を試み、同様の結果であった。



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・ 被験物質	供試生物	1群当 りの 供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC <sub>50</sub> 又はEC <sub>50</sub> 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)
						24h	48h	72h	96h	
1	魚類急性毒性試験 原体( )	コイ	10	半止 水式	18.5 ～ 19.0	>1.63*	>1.63*	>1.63*	>1.63*	
2 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 原体( )	オシッコ	20	半止 水式	19.7 ～ 20.9	5.052*	2.033*	—	—	
3 GLP	藻類生長阻害 試験 原体( )	<i>Pseudokirch neriella subcapitata</i>	初期細 胞濃度 1×10 <sup>4</sup> cells/ ml	振とう 培養法	21.4 ～ 22.2	(総フェンメディファムとして) <sup>a)</sup> ErC <sub>50</sub> (0-72h) 2.67* NOECr (0-72h) <0.111*  (フェンメディファムのみ) ErC <sub>50</sub> (0-72h) 0.335* NOECr (0-72h) <0.0243*				
4 GLP	魚類 急性毒性試験 水和剤( )	コイ	7	流水式	19.5 ～ 20.0	>181	100	100	100	
5 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 水和剤( )	オシッコ	20	流水式	19.5 ～ 20.0	>25	>25	—	—	
6 GLP	藻類生長阻害 試験 水和剤( )	<i>Selenanastrum Capricornutum</i>	初期細 胞濃度 1×10 <sup>4</sup> cells/ ml	振とう 培養法	21.5 ～23	EbC <sub>50</sub> (0-72h) 0.78 ErC <sub>50</sub> (24-72h) 4.6				

\*: 実測濃度に基づく値

<sup>a)</sup> 総フェンメディファム: フェンメディファム + 代謝物AE B038210

*Pseudokirchneriella subcapitata*: 旧学名は *Selenanastrum Capricornutum*

水和剤(14.5%): ベタナールフロアブル

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1 蚕

提出除外（北海道では養蚕が行われていないため）

2-2 ミツバチ

資料番号	試験名称及び被験物質	供試生物	一群当たりの供試数	試験方法 (投与方法、投与量、試験条件等)	試験結果	試験の実施機関及び報告年
1	急性経口 水和剤 フェンメテ <sup>®</sup> イ77 A 160g/L	ミツバチ ( <i>Apis mellifera</i> L.)	10頭 5反復	331.72, 629.17, 1099.94, 1711.00 μg/bee	LD <sub>50</sub> (72時間) : >1711 μg/bee  最高用量投与群では、死亡1例が認められたが、その他の投与群に死亡は認められなかった。	
2	局所施用 水和剤 フェンメテ <sup>®</sup> イ77 A 160g/L	ミツバチ ( <i>Apis mellifera</i> L.)	10頭 5反復	62.5, 156.3, 312.5, 468.8, 625.0 μg/bee	LD <sub>50</sub> (72時間) : >625 μg/bee  高用量投与群(468.8 及び 625.0 μg/bee)では72時間後にそれぞれ累計4例の死亡が認められた。	

2-3 天敵昆虫等

資料番号	試験名称及び被験物質	供試生物	一試験区当たりの供試数	試験方法 (投与方法、投与量、試験条件等)	試験結果	試験の実施機関及び報告年
4	急性毒性試験  原体、純度	クモンクサカゲ ロウ幼虫 ( <i>Chrysopa formosa</i> )	20	浸漬  1560 mg/L	被験物質処理群の 14 日間累積死亡個体数は 1 例のみであった。  生存個体に異常は認められず、蛹化への影響も認められなかった。	
5	急性毒性試験  原体、純度	ナナホシテントウ幼虫 ( <i>Coccinella septempunctata bruckii</i> )	20	浸漬  1560 mg/L	無影響量：≥1560(mg/L)  死亡例は観察されず、生存個体に異常は認められなかった。また、蛹化への影響も認められなかった。	
6	急性毒性試験  原体、純度	ハリゲコモリグモ ( <i>Pardosa laura</i> )	20	浸漬  1560 mg/L	死亡例は観察されず、生存個体に異常は認められなかった。また、捕食への影響も認められなかった。	



2-4 鳥類

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当りの 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 及び 無影響量	観察された影響等	試験機関 (報告年)
1 GLP	急性経口 毒性試験  (原体)	マガモ	雌雄 各5羽	強制 経口投与 (1日2回)  14日間 観察	0、 1050、 (525 ×2回)  2100 (1050 ×2回)	LD <sub>50</sub> ♂♀>2100 (mg/kg)  <u>無影響量</u> ♂♀2100 (mg/kg)	<u>中毒症状</u> なし  <u>死亡例</u> なし  <u>剖検</u> 異常なし。  <u>体重</u> 影響なし。	

3. その他

## VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

### 1. 使用時安全上の注意事項

- 1) 本剤は眼に対して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し、眼科医の手当てを受けること。
- 2) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合は直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- 3) 散布の際は手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。

### 2. 解毒法及び治療法

#### ・経口摂取の場合

- ① 洗浄（重炭素ナトリウム溶液）、
- ② メトヘモグロビン形成の防止にはアスコルビン酸の投与、または、1%メチレンブルー溶液の静注が有効である。

#### ・皮膚粘膜症状

抗炎症剤の投与が有効である。

### 3. 製造時、使用時等における事故例

製造時、散布時共に、ヒトの健康に異常を認めたとの報告はない。

## VIII 毒性

### 1. 原体を用いた毒性試験成績

資料 番号	試験の種類 ・期間	供試 動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
原体 -1 (GLP) 新規	急性毒性 (14日観察)	ラット	♂♀各5	経口	♂♀: 5000	♂♀: >5000	(1989年)	毒 -12
原体 -2	急性毒性 (7日観察)	ラット	♂♀各10	経口	単回投与 ♂♀: 0, 5000, 8000, 12800 5日間投与 ♂♀: 0, 1000, 2000, 4000 ×5日間	単回投与 ♂♀: >12800 5日間投与 ♂♀: >4000× 5日間	(1974年)	毒 -13
				腹腔内	♂♀: 0, 4000, 7500, 12500	♂♀: >12500		
				経皮	擦過及び 非擦過皮膚 ♂♀: 0, 2500	非擦過皮膚 ♂♀: >2500 擦過皮膚 ♂♀: >2500		
				皮下	♂♀: 0, 2222, 3333, 5000	♂♀: >5000		
原体 -3	急性毒性 (7日観察)	マウス	♂♀各10	経口	単回投与 ♂♀: 0, 5000, 8000, 12800 5日間投与 ♂♀: 0, 1000, 2000, 4000 ×5日間	単回投与 ♂♀: >12800 5日間投与 ♂♀: >4000×5日間	(1974年)	毒 -16
				腹腔内	♂♀: 0, 2500, 5000, 10000	♂♀: 約10000		
				皮下	♂♀: 0, 2222, 3333, 5000	♂♀: >5000		
		ウサギ	♂♀各5	経皮	♂♀: 1000 非擦過及び 擦過皮膚に各500	♂♀: >1000		
原体 -4	急性毒性 (5日観察)	ラット	♂♀各5	経口	♂♀: 8000	♂♀: >8000	(1965年)	毒 -19
原体 -5	急性毒性 (8日観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀: 8000	♂♀: >8000	(1966年)	毒 -20
原体 -6	急性毒性 (7日観察)	ラット	♂	経口	♂: 2000	♂: >2000	(1967年)	毒 -21

\_\_\_\_\_は国内評価済

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

資料番号	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
原体-7	急性毒性 (14日観察)	ラット	♂♀各5	腹腔内	♂♀ : 5000	♂♀ : >5000	(1971年)	毒-22
原体-8	急性毒性 (5日観察)	イヌ	♀4	経口	♀ : 2000, 4000	♀ : >4000	(1966年)	毒-23
原体-9 (GLP)	急性吸入 (14日観察)	ラット	♂♀各5	吸入 4時間 鼻部暴露 (ダスト)	♂♀ : 7.0 (mg/L)	LC <sub>50</sub> ♂♀ : >7.0 (mg/L)	(1990年)	毒-24
原体-10 (GLP)	皮膚刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♂2♀1	貼付	背部皮膚に 0.5g 塗布	刺激性なし	(1984年)	毒-26
原体-11 (GLP)	眼刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♂1♀2	点眼	左眼 0.1g	刺激性なし	(1984年)	毒-27
原体-12 (GLP)	皮膚感作性 Maximization 法 (48時間観察)	モルモット	処理群 ♂♀各10 非処理群 ♂♀各5	皮内感作濃度 : 0.5% 塗布感作濃度 : 25% 塗布惹起濃度 : 10%		感作性なし	(1987年)	毒-29
原体-13 (GLP) 新規	皮膚感作性 Maximization 法 (48時間観察)	モルモット	処理群 ♀20 非処理群 ♀20	皮内感作濃度 : 5% 塗布感作濃度 : 25% 塗布惹起濃度 : 25%		感作性なし	(イギリス) (1985年)	毒-32
原体-14	急性神経毒性	提出除外申し出書 : 急性毒性試験、90日間反復経口毒性試験の結果から、神経毒性を示唆する所見がなく、既知の神経毒性物質との化学構造上の相関はない。						毒-34
原体-15	急性遅発性神経毒性	提出除外理由書 : 本剤の急性毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと考えられること、及び遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等から見て、遅発性神経毒性を有するおそれがないと考えられるため。						毒-35
原体-16 (GLP) 新規	反復経口毒性 (90日間)	ラット	♂♀各10	飼料混入	0, 400, 800, 1200ppm ♂ : 30.3, 59.7, 92.3 ♀ : 33.1, 72.3, 122.4	<400ppm ♂ : <30.3 ♀ : <33.1		毒-36

は国内評価済

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

資料番号	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
原体-17 (GLP) 新規	反復経口毒性 (90日間+4週回復)	ラット	♂♀各10	飼料混入	0, 150, 500, 1500 ppm ♂ : 13.0, 42.7, 130.7 ♀ : 15.7, 51.3, 149.3	150ppm ♂ : 13.0 ♀ : 15.7	(1986年)	毒-41
原体-18	反復経口毒性 (90日間)	ラット	♂♀各20	飼料混入	0, 50, 500, 5000ppm ♂ : 3.52, 35.4, 366 ♀ : 3.75, 37.4, 378	50ppm ♂ : 3.52 ♀ : 3.75	(1981年)	毒-49
原体-19 (GLP)	反復経口毒性 (90日間)	ラット	♂♀各10	飼料混入	0, 1000, 3000, 10000, 20000ppm ♂ : 60.6, 189, 636, 1239 ♀ : 71.0, 214, 658, 1309	<1000ppm ♂ : <60.6 ♀ : <71.0	(2002年)	毒-59
原体-20	反復経口毒性 (18週)	イヌ	♂♀各2	経口 (漸増投与)	250 (0-9週) 500 (9-13週) 1000 (13-18週)	赤血球系減少 肝臓：色素沈着	(1968年)	毒-68
原体-21 (GLP) 新規	反復経口毒性 (60日)	イヌ	♂♀各4	飼料混入	0, 300, 3000, 30000ppm ♂ : 11.3, 118, 1199 ♀ : 11.8, 123, 1086	300ppm ♂ : 11.3 ♀ : 11.8	(2000年)	毒-72
原体-22	反復経皮投与毒性 (21日間)	提出除外理由書： 本剤の急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性等を有するおそれがないと考えられるため。						毒-82
原体-23	反復吸入毒性 (90日間)	提出除外理由書： 本剤の急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと考えられるため。						毒-83
原体-24	反復経口神経毒性	提出除外申し出書： 90日間反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を示唆する所見がなく、既知の神経毒性物質との化学構造上の相関はない。						毒-84
原体-25	反復経口遅発性神経毒性	提出除外理由書： 本剤の急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと考えられる場合であるため。						毒-85
原体-26	慢性毒性・発がん性 (2年)	ラット	♂♀各60 (うち♂♀各10は中間殺)	飼料混入	0, 20, 100, 500 ppm ♂ : 0.94, 4.9, 25 ♀ : 1.2, 6.2, 31	100ppm ♂ : 4.9 ♀ : 6.2 発がん性なし	(1980年)	毒-86

は国内評価済

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

資料番号	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
原体-27-1 (GLP) 新規	慢性毒性 (1年)	ラット	♂♀各 20	飼料混入	0, 60, 250, 1000 ppm ♂ : 3.5, 14.6, 58.7 ♀ : 4.6, 18.7, 78.1	♂♀ : 60ppm ♂ : 3.5 ♀ : 4.6	(1987年)	毒-105
原体-27-2 (GLP) 新規	発がん性 (2年)	ラット	♂♀各 50	飼料混入	0, 60, 250, 1000 ppm ♂ : 3.1, 12.5, 50.1 ♀ : 4.1, 16.8, 67.5	♂♀ : 250ppm ♂ : 12.5 ♀ : 16.8 発がん性なし	(1987年)	毒-114
原体-28-1 (GLP) 新規	慢性毒性 (1年)	ラット	♂♀各 20	飼料混入	0, 60, 250, 1000 ppm ♂ : 4.2, 17.3, 70.0 ♀ : 5.1, 20.3, 83.5	♂♀ : 60ppm ♂ : 4.2 ♀ : 5.1	(1987年)	毒-132
原体-28-2 (GLP) 新規	発がん性 (2年)	ラット	♂♀各 50	飼料混入	0, 60, 250, 1000 ppm ♂ : 3.3, 13.6, 54.8 ♀ : 4.3, 17.9, 73.1	♂♀ : 60ppm ♂ : 3.3 ♀ : 4.3 発がん性なし	(1987年)	毒-141
原体-29 (GLP) 新規	慢性毒性・発がん性 (2年)	ラット	♂♀各 70 (うち♂♀各 20は中間殺)	飼料混入	0, 100, 500, 2500 ppm 慢性毒性区 ♂ : 5.6, 27.1, 137 ♀ : 7.6, 35.0, 196 (mg/kg/日) 発がん性区 ♂ : 4.6, 23.6, 118 ♀ : 6.4, 33.1, 171 (mg/kg/日)	♂♀ : 100ppm ♂ : 4.6 ♀ : 6.4 (mg/kg/日) 発がん性なし	(2004年)	毒-157
原体-30 (GLP) 新規	発がん性 (78週)	マウス	♂♀各 50	飼料混入	0, 500, 2000, 7000ppm ♂ : 75, 302, 1070 ♀ : 97, 396, 1389	♂ : 500ppm ♀ : 2000ppm ♂ : 75 ♀ : 396 発がん性なし	(1987年)	毒-188

は国内評価済

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

資料番号	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 <sub>50</sub> または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
原体-31 (GLP)	発がん性 (78週)	マウス	♂♀各52	飼料混入	0, 10, 100, 1000ppm ♂ : 1.1, 11.0, 110 ♀ : 1.2, 12.0, 117	♂♀ : 1000ppm ♂ : 110 ♀ : 117 発がん性なし	(1988年)	毒-198
原体-32	慢性毒性 (2年)	イヌ	♂♀各8	飼料混入	0, 40, 200, 1000ppm ♂ : 1.2, 5.7, 27 ♀ : 1.0, 6.0, 25	♂♀ : 1000ppm ♂ : 27 ♀ : 25	(1980年)	毒-216
原体-33 (GLP) 新規	繁殖試験 (2世代)	ラット	各世代♂♀各24	飼料混入	0, 60, 250, 1000ppm P世代 ♂ : 3.8, 18.1, 72.2 ♀ : 4.6, 21.1, 83.1 F1世代 ♂ : 4.7, 19.4, 78.7 ♀ : 5.4, 22.3, 90.1	親、児 : 250ppm P世代 ♂ : 18.1, ♀ : 21.1 F1世代 ♂ : 19.4, ♀ : 22.3 繁殖性への影響なし	(1987年)	毒-221
原体-34 (GLP) 新規	繁殖試験 (2世代、初産目で継代)	ラット	各世代♂♀各24	飼料混入	0, 25, 75, 225 (mg/kg/日相当) P世代 ♂ : 24.8, 73.1, 211.5 ♀ : 25.1, 77.5, 242.5 F1世代 ♂ : 26.3, 81.4, 249.4 ♀ : 28.1, 87.6, 268.1	親 : 75 児 : 25 親 : P世代 ♂ : 73.1, ♀ : 77.5 F1世代 ♂ : 81.4, ♀ : 87.6 児 : P世代 ♂ : 24.8, ♀ : 25.1 F1世代 ♂ : 26.3, ♀ : 28.1 繁殖性への影響なし	(1986年)	毒-228

は国内評価済

資料 番号	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 <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
原体 -35	繁殖試験 (3世代、2 産目で継代 催奇形性を 含む)	ラット	各世代 ♂15 ♀30 (うち♀ 15は催 奇試験 に使用)	飼料 混入	0, 20, 100, 500ppm P: ♂ 1.3, 6.4, 34.1 ♀ 1.7, 7.6, 40.9 F1: ♂ 1.5, 7.1, 39.1 ♀ 1.8, 8.4, 47.2 F2: ♂ 1.4, 7.0, 34.5 ♀ 1.8, 8.9, 43.1	親及び児 :500ppm P: ♂ 34.1 ♀ 40.9 F1: ♂ 39.1 ♀ 47.2 F2: ♂ 34.5, ♀ 43.1 繁殖への影響 なし 催奇形性なし	(1979年)	毒 -236
原体 -36 (GLP) 新規	催奇形性	ラット	♀25	経口 (妊娠6 ~15日)	0, 150, 450, 1350	親 : 450 胎児 : 1350 催奇形性なし	(1988年)	毒 -249
原体 -37 (GLP) 新規	催奇形性	ラット	♀22	経口 (妊娠6 ~15日)	0, 625, 1250, 2500	親 : 1250 胎児 : 1250 催奇形性なし	(1989年)	毒 -253
原体 -38	催奇形性	ウサギ	♀15	経口 (妊娠6 ~18日)	0, 5, 50, 500	親, 胎児 : 500 催奇形性なし	(1978年)	毒 -258
原体 -39 (GLP) 新規	催奇形性	ウサギ	♀15	経口 (妊娠6 ~18日)	0, 50, 225, 1000	親, 胎児 : 225 親及び胎児体 重への影響を 認めない用量 では催奇形性 への影響なし	(1986年)	毒 -263
原体 -40 (GLP) 新規	催奇形性	ウサギ	♀16~ 21	経口 (妊娠6 ~18日)	0, 5, 71, 1000	親 : 71 胎児 : 1000 催奇形性なし	(1992年)	毒 -269
原体 -41 (GLP) 新規	復帰変異 (Ames)	サルモネラ菌 (TA98, 100, 1535, 537, 1538)	3プレート /濃度	<i>in vitro</i>	S-9 Mix 無添加、添加 5, 15, 50, 150, 500, 1500 (µg/7プレート)	変異原性なし	(1986年)	毒 -275
原体 -42 (GLP) 新規	復帰変異 (Ames)	サルモネラ菌 (TA98, 100, 1535, 537, 1538)	3プレート /濃度	<i>in vitro</i>	S-9 Mix 無添加、添加 1, 10, 100, 500, 1000, 2500, 5000, 10000 (µg/7プレート)	変異原性なし	(1987年)	毒 -280

\_\_\_\_は国内評価済



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

資料番号	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 <sub>50</sub> または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
原体-43	復帰変異 (Ames)	サルモネラ菌 (TA98, 100, 1535, 537, 1538)	1プレート/濃度	<i>in vitro</i>	S-9 Mix 無添加、添加 5, 25, 125, 500, 2500 (µg/プレート)	変異原性なし	(1976年)	毒-283
原体-44	復帰変異 (Ames) 及び Rec Assay)	(Ames) サルモネラ菌 (TA98, 100, 1535, 537, 1538) 大腸菌 (WP2hcr (uvrA))	2プレート/濃度	<i>in vitro</i>	S-9 Mix 無添加、添加 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 (µg/プレート)	変異原性なし	(1980年)	毒-285
		(Rec) 枯草菌 (H-17, M-45)	1ディスク/濃度	<i>in vitro</i>	20, 100, 500, 1000, 2000 (µg/プレート)	変異原性なし		
原体-45 (GLP) 新規	前進突然変異 (HPRT)	チャイニーズ・hamster肺由来 V79 細胞	2連/群	<i>in vitro</i>	S-9 Mix 無添加: 75, 100, 125, 150, 200 添加: 50, 75, 100, 125, 150 (µg/mL)	変異原性なし	(1987年)	毒-288
原体-46 (GLP) 新規	不定期 DNA 合成 (UDS)	ラット肝細胞 初代培養	3スライト/群	<i>in vitro</i>	S-9 Mix 無添加: 2.5, 5.0, 10, 25, 37.5, 50 (µg/mL)	変異原性なし	(1988年)	毒-291
原体-47 (GLP) 新規	染色体異常	チャイニーズ・hamster卵巣由来培養細胞	2プレート/群	<i>in vitro</i>	S-9 Mix 無添加、添加 37.5, 75, 150 (標本観察濃度) (µg/mL)	染色体異常誘発なし (細胞毒性のない濃度)	(1986年)	毒-293
原体-48 (GLP) 新規	染色体異常	ヒトリンパ球培養細胞	2プレート/濃度	<i>in vitro</i>	1回目: S-9 Mix 無添加 31.3, 125, 250 S-9 Mix 添加 25, 100, 160 2回目: S-9 Mix 無添加 62.5, 150, 200 S-9 Mix 添加 25, 100, 140, 160 (標本観察濃度) (µg/mL)	染色体異常誘発なし (細胞毒性のない濃度)	(1994年)	毒-296

\_\_\_\_は国内評価済

資料番号	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 <sub>50</sub> または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
原体-49 (GLP)	染色体異常	ヒトリンパ球培養細胞	2プレート/濃度	<i>in vitro</i>	S-9 Mix 無添加 2.5, 5.0, 10, 25 S-9 Mix 添加 50, 100, 200, 400 (µg/mL)	染色体異常誘発なし	(1987年)	毒-300	
原体-50 (GLP) 新規	染色体異常	マウス (精原細胞)	♂5	経口	0, 15000 (12, 24, 48時間後標本作製)	染色体異常誘発なし	(1987年)	毒-302	
原体-51 (GLP)	小核	マウス	♂♀各5	経口	0, 15000 (24, 48, 72時間後標本作製)	変異原性なし	(1985年)	毒-304	
原体-52 新規	小核	マウス	♂♀各5	経口	0, 100, 300, 1000を24時間間隔で2回投与 (6時間後標本作製)	変異原性なし	(1978年)	毒-306	
原体-53 (GLP)	生体機能に及ぼす影響	中枢神経	行動	マウス ♂5	経口	0, 50, 150, 500	NOAEL 150	(1990年)	毒-308
		呼吸循環系	呼吸	ネコ 3	経口 (麻醉下)	0, 50, 150, 500 (漸増投与)	500		
			血圧						
			心拍						
			心電						
		血流							
		消化管	炭末輸送	マウス ♂10	経口	0, 50, 150, 500	150		
		摘出標本	回腸	モルモット 3	<i>in vitro</i>	1, 10, 100 (µg/mL)	<1 (µg/mL)		
空腸	ウサギ 3		<i>in vitro</i>	1, 10, 100 (µg/mL)	10 (µg/mL)				
横隔膜	ラット 3		<i>in vitro</i>	1, 10, 100 (µg/mL)	10 (µg/mL)				
血液系	溶血	ヒト 3	<i>in vitro</i>	0.5, 1, 2, 6 (µg/mL)	6 (µg/mL)				
	凝固	ラット ♂10	経口	0, 50, 150, 500	500				

は国内評価済

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. 代謝物を用いた試験成績

資料 番号	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 <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
3-Methoxycarbonylaminophenol (MHPC)								
代謝物 -1 新規	急性毒性 (14日観察)	ラット	♂♀各5	経口	0, 800, 1270, 2000, 3160	♂: 1460 ♀: 1600 (♂+ ♀: 1518)	(1984年)	毒 -314
代謝物 -2 新規	復帰変異 (Ames)	サルモネラ菌 (TA98, 100, 1535, 1537, 1538)	3プレート /濃度	<i>in vitro</i>	S-9 Mix 無添加、添加 100, 500, 1000, 2500 (µg/プレート)	変異原性なし	(1984年)	毒 -316

3. 製剤を用いた試験成績

資料 番号	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 <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
製剤 -1 (GLP)	急性毒性 (14日間観察) 14.5%水和剤	ラット	♂♀各5	経口	♂♀:2000	♂♀:>2000	(1992年)	毒 -319
製剤 -2 (GLP)	急性毒性 (14日間観察) 14.5%水和剤	ラット	♂♀各5	経皮 (24時間)	♂♀:2000	♂♀:>2000	(1992年)	毒 -320
製剤 -3 (GLP)	急性毒性 (14日間観察) 14.5%水和剤	マウス	♂♀各5	経口	♂♀:5000	♂♀:>5000	(2000年)	毒 -321
製剤 -4 (GLP)	皮膚刺激性 (7日間観察) 14.5%水和剤	ウサギ	♂1♀2	貼付	0.5ml 原液 /パッチ	軽度刺激性	(1992年)	毒 -322
製剤 -5 (GLP)	眼刺激性 (72時間観察) 14.5%水和剤	ウサギ	♂2♀1	右眼に 点眼	0.1ml 原液 /眼	軽微刺激性	(1992年)	毒 -324
製剤 -6 (GLP)	皮膚感作性 (48時間観察) 14.5%水和剤	モルモット	感作群 ♀20 無感作群 ♀20	(Buehler法) 塗布感作濃度:原液 塗布惹起濃度:原液、 75%		感作性なし	(1994年)	毒 -326

14.5%水和剤:ベタナールフロアブル

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. 参考試験成績

資料 番号	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 <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
原体 参考 -1	反復経口毒性 (4週)	ラット	♂5♀5	経口	♂♀： 0, 2500, 5000	♂♀：<2500	(1967年)	毒 -328
原体 参考 -2	反復経口毒性 (120日)	ラット	♂20♀20	飼料 混入	♂♀： 0, 125, 250, 500 (mg/kg/日相当)	♂♀：<125	(1967年)	毒 -330
原体 参考 -3	反復経口毒性 (24週)	ラット	♂10♀10	飼料 混入	♂♀： 0, 10, 50, 250, 1250ppm	♂：1250 ♀：250 (ppm)	(1968年)	毒 -334
					1, 5, 25, 125 (mg/kg/日相当)	♂：125 ♀：25		

——は国内評価済

1. 原体を用いた試験成績

(1) 急性毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

毒性資料 No. 原体-I

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley ラット、5～8 週齢、体重：雄 122～137g、雌 122～140g、  
1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を落花生油(arachis oil)で調製して、投与用量 5000mg/kg を単回経口投与した(投与容量：10mL/kg)。投与前夜は絶食し、投与 2 時間後に再給餌した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を投与日は 1 および 4 時間後に、その後 14 日まで 1 日 1 回観察した。体重を投与前、投与後 7 および 14 日に測定した。すべての動物を対象に肉眼的病理検査を行った。得られた結果から LD<sub>50</sub> を推定した。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄：>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び終了時間	発症例なし
最小致死用量 (mg/kg)	雌雄：>5000
毒性徴候を認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：5000
死亡例を認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：5000

観察期間を通じて外徴や行動の変化は観察されなかった。また生存動物の体重は順調に増加を示し、投与に関連したと思われる変動は認められなかった。投与後 14 日における剖検において、すべての動物で特記すべき肉眼的異常所見は認められなかった。

ラットにおける急性毒性試験（経口、腹腔内、経皮、皮下）

毒性資料 No. 原体-2

試験機関：

報告書作成年：1974年

[経口、腹腔内、経皮投与試験]

検体の純度：

供試動物：Wistar ラット、7 週齢(投与時)、1 群雌雄各 10 匹

観察期間：7 日間

投与方法：

検体の所定量を秤量後、10%アラビアゴム水溶液で懸濁液を調製した。

1) 経口投与（単回投与及び5日間反復投与）

所定濃度の検体調製液を体重 100g あたり 2 mL（単回投与）または 1 mL（5日間反復投与）の容量で胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

いずれも対照群を設け 10%アラビアゴム水溶液を各々同量経口投与した。

2) 腹腔内投与

50%検体調製液を体重 100g あたり 0.8、1.5 および 2.5mL の割合で腹腔内に注射した。また対照群を設け 10%アラビアゴム水溶液を体重 100g あたり 2.5mL の割合で腹腔内に注射した。

3) 経皮投与

非擦過皮膚と擦過皮膚に対する試験を行った。

剪毛(2.5 cm×2.5 cm)しておいた背部に、50%検体調製液を体重 100g あたり、0.5mL の割合で塗布した。塗布時間は 24 時間とし、終了後は直ちに塗布面を洗淨した。なお、擦過皮膚は剪毛後に 5mm 間隔の格子状にうすく出血する程度、皮膚に創傷を与えた。

いずれも対照群を設け 10%アラビアゴム水溶液を各々同量経皮投与した。

観察・検査項目：

投与後 7 日間にわたり、死亡および中毒症状の有無を観察した。

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

結 果：

投与方法	経口 (単回)	経口 (5日間)
投与量 (mg/kg)	0、5000、8000、12800	0、1000、2000、4000 ×5日間
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄： >12800	雌雄： >4000×5日間
死亡開始時間及び終了時間	雌雄： 死亡例なし	雌雄： 死亡例なし
症状発現時間及び終了時間	雌雄： 発症例なし	雌雄： 発症例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄： 12800	雌雄： 4000×5日間
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄： 12800	雌雄： 4000×5日間

投与方法	腹腔内	経皮	経皮(擦過皮膚)
投与量 (mg/kg)	0、4000、7500、 12500	0、2500	0、2500
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄： >12500	雌雄： >2500	雌雄： >2500
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	発症例なし	発症例なし	発症例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄： 12500	雌雄： 2500	雌雄： 2500
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄： 12500	雌雄： 2500	雌雄： 2500

いずれの投与経路においても、投与後7日間の観察期間を通じて死亡および中毒症状は何ら認められなかった。

また、経皮投与において、非擦過皮膚、擦過皮膚共に、塗布皮膚面の異常は観察されなかった。



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

[皮下投与試験]

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley ラット、8 週齢(投与時)、1 群雌雄各 10 匹

観察期間：7 日間

投与方法：

検体の所定量を秤量後、20%アラビアゴム水溶液で懸濁液を調製した。

検体調製液を体重 100g あたり 2mL の割合で右背部に皮下注射した。また対照群を設け 20%アラビアゴム水溶液のみを同量、皮下注射した。

観察・検査項目：

投与後 7 日間にわたり、死亡および中毒症状の有無を観察した。

結 果：

投与方法	皮 下
投与量 (mg/kg)	0、2222、3333、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄：>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び終了時間	発症例なし
最小致死用量(mg/kg)	雌雄：>5000
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄：5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：5000

投与後 7 日間の観察期間を通じて死亡および中毒症状は何ら認められなかった。

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

マウスおよびウサギにおける急性毒性試験（経口、腹腔内、経皮、皮下）

毒性資料 No. 原体-3

試験機関：

報告書作成年：1974年

[経口、腹腔内、経皮投与試験]

検体の純度：

供試動物：[経口、腹腔内投与試験] DDY/S マウス、5週齢、1群雌雄各10匹

[経皮投与試験] 日本白色種ウサギ、1群雌雄各5匹

観察期間：7日間または14日間

投与方法：

検体の所定量を秤量後、10%アラビアゴム水溶液で懸濁液を調製した。

1) 経口投与（マウス）

所定濃度の検体調製液を体重10gあたり0.2mL（単回投与）または0.1mL

（5日間反復投与）の容量で胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

いずれも対照群を設け10%アラビアゴム水溶液を各々同量経口投与した。

2) 腹腔内投与（マウス）

50%検体調製液を体重10gあたり0.05、0.1および0.2mLの割合で腹腔内に注射した。また対照群を設け10%アラビアゴム水溶液を体重10gあたり0.2mLの割合で腹腔内に注射した。

3) 経皮投与（ウサギ）

背部両側を各々剪毛（5cm×5cm）し、左側を非擦過皮膚、右側を擦過皮膚とした。擦過皮膚は剪毛後に5mm間隔の格子状にうすく出血する程度、皮膚に創傷を与えた。

50%検体調製液をウサギ体重1kgあたり、1mLの割合で塗布した。塗布時間は24時間とし、終了後は直ちに塗布面を洗浄した。投与量は1000mg/kg（500mg/kg×2）に相当した。

観察・検査項目：

投与後7日間にわたり、死亡および中毒症状の有無を観察した。ウサギの経皮投与については塗布後14日間にわたり、死亡および中毒症状の有無、さらに塗布皮膚面を観察した。

結 果：

動物種	マウス	マウス
投与方法	経 口 (単回)	経 口 (5日間)
投与量 (mg/kg)	0、5000、8000、12800	0、1000、2000、4000 ×5日間
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄： >12800	雌雄： >4000×5日間
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び終了時間	発症例なし	発症例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄： 12800	雌雄： 4000×5日間
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄： 12800	雌雄： 4000×5日間

動物種	マウス	ウサギ
投与方法	腹 腔	経 皮
投与量 (mg/kg)	0、2500、5000、10000	1000 (500×2)
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄： 約 10000	雌雄： >1000
死亡開始時間及び終了時間	雄： 投与後 2 日開始、3 日終了 雌： 投与後 2 日開始、4 日終了	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	報告書に発症経過の記載なし	発症例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	報告書に発症経過の記載なし	雌雄： 1000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄： 5000 雌： 2500	雌雄： 1000

いずれの投与経路においても、投与後 7 日間 (ウサギの経皮は 14 日間) の観察期間を通じて死亡および中毒症状は何ら認められなかった。(マウス腹腔投与の発症経過は報告書に記載なし。)

また、経皮投与において、非擦過皮膚、擦過皮膚共に、塗布皮膚面の異常は観察されなかった。

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

[皮下投与試験]

検体の純度：

供試動物：ddN マウス、8 週齢(投与時)、1 群雌雄各 10 匹

観察期間：7 日間

投与方法：

検体の所定量を秤量後、20%アラビアゴム水溶液で懸濁液を調製した。

検体調製液を体重 10g あたり 0.2mL の割合で右背部に皮下注射した。また対照群を設け 20%アラビアゴム水溶液のみを同量、皮下注射した。

観察・検査項目：

投与後 7 日間にわたり、死亡および中毒症状の有無を観察した。

結 果：

投与方法	皮 下
投与量 (mg/kg)	0、2222、3333、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄：>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び終了時間	発症例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雌雄：5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄：5000

投与後 7 日間の観察期間を通じて死亡および中毒症状は何ら認められなかった。

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

### ラットにおける急性経口毒性試験

毒性資料 No. 原体-4

試験機関：

報告書作成年：1965年

検体純度：

供試動物：Wistar系ラット、投与時体重：80～85g、1群雌雄各5匹

観察期間：5日間

投与方法：検体を5%アラビアゴムで調製し、用量8000mg/kgを単回経口投与した（投与容量：40mL/kg）。投与前夜は絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を投与後5日目まで1日1回観察した。すべての動物を対象に肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄：8000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄：>8000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び終了時間	発症例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄：8000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄：8000

観察期間を通じて外徴や行動の変化、死亡は観察されなかった。  
剖検において、特記すべき肉眼的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バイエルクロップサイエンス株式会社にある

### マウスにおける急性経口毒性試験

毒性資料 No. 原体-5

試験機関：Schering 社（ドイツ）

報告書作成年：1966 年

検体純度：報告書に記載なし。

供試動物：NMRI 系マウス、投与時体重：18～21g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：8 日間

投与方法：検体を 5%アラビアゴムで調製し、用量 8000mg/kg を単回経口投与した（投与容量：80mL/kg）。投与前夜は絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を投与後 8 日目まで 1 日 1 回観察した。すべての動物を対象に肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌雄：8000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄：>8000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び終了時間	投与直後に発現 投与翌日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：8000

投与直後、雌雄共に活動性の低下 (apathy) を観察した。しかし翌日には消失し、その後は観察期間を通じて外徴や行動の変化は観察されなかった。

観察期間を通じて死亡は認められなかった。

剖検において、特記すべき肉眼的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バイエルクロップサイエンス株式会社にある

### ラットにおける急性経口毒性試験

毒性資料 No. 原体-6

試験機関：Fisons Pest Control 社（イギリス）

報告書作成年：1967 年

検体純度：報告書に記載なし。

供試動物：Wistar 系ラット、投与時体重：200～350g、1 群雄 4 匹

観察期間：7 日間

投与方法：検体を glycerol formal で調製し、用量 2000mg/kg を単回経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を投与後 7 日目まで 1 日 1 回観察した。すべての動物を対象に肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び終了時間	発症例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

観察期間を通じて外徴や行動の変化、死亡は観察されなかった。  
剖検において、特記すべき肉眼的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バイエルクロップサイエンス株式会社にある

### ラットにおける急性毒性試験（腹腔内投与）

毒性資料 No. 原体-7

試験機関：Schering 社（ドイツ）

報告書作成年：1971 年

検体純度：報告書に記載なし。

供試動物：Wistar 系ラット、投与時体重：90～120g、雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を 0.5%Carboxymethylcellulose で調製して、これを単回腹腔内投与した（投与容量：50mL/kg）。投与量は投与限度の 5000mg/kg の 1 用量とした。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を投与後 14 日目まで毎日観察した。すべての動物を対象に肉眼的病理検査を行った。

### 結 果：

投与方法	腹腔内
投与量 (mg/kg)	雌雄：5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄：>5000
死亡開始時間及び終了時間	2 日開始 4 日終了
症状発現時間及び終了時間	投与直後発現 13 日消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：<5000

投与直後から活動性の低下がみられ、続いて全身の衰弱を示す個体が観察された。しかし、雌雄共に半数以上の死亡はみられず、LD<sub>50</sub>は雌雄共に 5000mg/kg 以上と推定された。

剖検では、死亡動物で腹腔内に検体残存、小腸の過敏・重積、腸間膜血管の充血が観察された。生存動物では腹腔内に検体残存、腹水症、腹腔器官の一部癒着を伴った限局性線維索性腹膜炎等が認められた。



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

### イヌにおける急性経口毒性試験

毒性資料 No. 原体-8

試験機関：

報告書作成年：1966年

検体の純度：

供試動物：Beagle イヌ、投与時体重：雌 6.8～14.6kg、1群雌 1匹または3匹

観察期間：5日間

投与方法：検体を水で懸濁し、胃ゾンデを用いて用量 2000mg/kg (1匹) 及び 4000mg/kg (3匹) で単回経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を投与日は頻繁に、投与後5日までは1日1回観察した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000、4000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌：>4000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び終了時間	発症例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌：4000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌：4000

観察期間を通じて、死亡および症状は認められなかった。

ラットにおける急性吸入毒性試験

毒性資料 No. 原体-9

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1990 年

検体の純度：

供試動物：Wistar 系ラット (KFM-HAN)、雄 10～12 週齢 (投与時体重：239～270g)、雌 12～14 週齢 (投与時体重：201～219g)、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

暴露方法：試験はエアロゾル吸入装置を用い、原体を本装置でエアロゾル化し一定条件下で吸入チャンバーに噴霧した。通気量は 1.7L/匹/分であった。吸入は 4 時間鼻部暴露とし、暴露期間中、チャンバー内の空気を 5 回サンプリングして気中濃度を測定した。この条件下での実測濃度は  $7.02 \pm 1.56$ mg/L (平均値  $\pm$  標準偏差) であったことから、以下、暴露濃度は 7.0mg/L と記載した。

暴露条件：

実際濃度 (mg/L)	7.0
粒子径分布 (%) <sup>a)</sup>	
>4.6 ( $\mu$ m)	32.0
3.0	10.0
2.13	19.8
1.6	16.75
1.06	11.6
0.715	5.75
0.325	2.3
<0.325	1.8
空気力学的質量中位径	報告書に記載なし
呼吸可能な粒子 (<3 $\mu$ m) の割合 (%)	68.0
チャンバー容積 (L)	報告書に記載なし
チャンバー内通気量 (L/匹/分)	1.7
暴露条件	エアロゾル (ダスト)、4時間 鼻部暴露

<sup>a)</sup>カスケードインパクターで 2 反復測定した平均 (申請者により算出)

観察・検査項目：暴露後 14 日間にわたり中毒症状および動物の死亡を観察した。体重は暴露前、暴露後 8 日および 14 日に測定した。最終日に動物を屠殺し、肉

眼的病理検査を実施した。死亡動物については発見時に行った。

結 果：

投与方法	吸 入
暴露濃度 (実測濃度:mg/L)	雌雄： 7.0
LC <sub>50</sub> (mg/L)	雌雄： >7.0
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	暴露終了後1時間発現 暴露後翌日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄： 7.0

死亡例は認められなかった。吸入暴露終了の1時間後の観察で、雌雄各1例に背を丸めた姿勢やぎこちない歩行、粗毛を認めたが、暴露翌日には消失した。体重増加について、検体暴露による影響は観察されなかった。剖検において、検体暴露に関連したと思われる肉眼的異常所見は観察されなかった。

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

(2)皮膚および眼に対する刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

毒性資料 No. 原体-10

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1984年

検体の純度：

供試動物：New Zealand White ウサギ (KFM)、14~15 週齢 (投与時体重：2.6~2.8kg)、  
雄 2 匹、雌 1 匹

観察期間：塗布後 72 時間

投与方法：検体 0.5g を水で湿らせ、前日に剪毛した動物の背部皮膚 (3 cm×3 cm) に  
塗布した。塗布時間は 4 時間とし、塗布時間経過後、皮膚に残った検体は微  
温湯で洗浄した。

(OECD Guidelines for testing for chemicals、1981年5月12日に基づく)

観察項目：塗布終了後 1、24、48 および 72 時間に塗布部分の刺激性変化 (紅斑およ  
び痂皮の形成、浮腫の形成) の有無等を観察した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりであった。

動物番号	項 目	最高* 評点	暴露後時間 (hrs)			
			1	24	48	72
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

\*判定基準の最高評点

3 匹共に皮膚の刺激性変化は全く認められなかった。

以上の結果から、本検体はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと考えられた。

ウサギを用いた眼刺激性試験

毒性資料 No. 原体-11

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1984年

検体の純度：

供試動物：New Zealand White ウサギ (KFM)、14～15 週齢 (投与時体重：2.8～2.9kg)、  
雄 1 匹、雌 2 匹

観察期間：投与後 72 時間

投与方法：検体 0.1g を左眼に投与した。洗眼は行わなかった。また、右眼は対照眼とした。

(OECD Guidelines for testing of chemicals, 1981年5月12日に基づく)

観察項目：投与後 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりであった。

項 目				最高* 評点	適用後時間			
					1時間	24時間	48時間	72時間
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度・広さ	4	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度・広さ	4	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度・広さ	4	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
合計				39	3	0	0	0
平均				13	1	0	0	0

\*判定基準の最高評点

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

結膜の軽微な発赤が投与後 1 時間にのみ認められたが、24 時間後には消失した。

申請者注：報告書では刺激性の分類に言及していないが、個別別のスコアは検体の刺激性を示したものでなく（非陽性反応）、参照値とみなしている。加えて、24 時間後以降刺激性変化を認めず、化学品の分類および表示に関する世界調和システム (GHS) による分類では区分外となるもので、本検体にウサギの眼粘膜に対する実質的な刺激性はないものと考えられる。

### (3)皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (1)

毒性資料 No. 原体-12

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：

供試動物：Dunkin-Hartley 系モルモット (DUHA KFM)、10～11 週齢 (感作開始時体重：  
雄 386～454g、雌 360～470g)、処理群 20 匹 (雌雄各 10 匹)、非処理群 10  
匹 (雌雄各 5 匹)

観察期間：48 時間

試験方法：Maximization 法 (Magnusson-Kligmann 法)

投与量設定根拠：

感作 (皮内注射)：背部肩甲骨域の皮膚を剪毛し、処理群に下記の 3 種の調製液について 3 対の皮内注射 (0.1 mL/部位) を行った。非処理群には検体を除いて同様に皮内注射した。

- 1) Freund's Complete Adjuvant と PEG400 + 生理食塩水の 50 : 50 の混合液 (前部両側)
- 2) 検体の 0.5% 液 (PEG400 + 生理食塩水で調製) (中央部両側)
- 3) 検体の 0.5% 液 (Freund's Complete Adjuvant と PEG400 + 生理食塩水の 50 : 50 の混合液で調製) (後部両側)

感作 (塗布適用)：皮内注射 1 週後に肩甲骨域を再度剪毛、剃毛した。ろ紙 (4×4 cm) 製パッチを PEG400 + 生理食塩水で調製した検体 25% 液に浸し、これを注

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

射部の上に貼付した。パッチはアルミニウムホイルで包み、弾性プラスターで体幹部に固定した。適用時間は 48 時間とした。

非処理群に対しては、パッチを PEG400+生理食塩水のみ浸す以外は感作群動物と同じ操作を行った。

惹起：最終感作の 2 週間後（皮内注射 3 週後）、処理群と非処理群動物について各左側腹部を剪毛、剃毛した。ろ紙（2×2 cm）製パッチを PEG400+生理食塩水で調製した検体 10%液に浸し、これを側腹部に貼付した。そして塗布感作時と同様にパッチを固定した。惹起適用時間は 24 時間とした。

再惹起：1 回目の惹起暴露から 2 週後に 2 回目の惹起を行った。同じ動物に対して、右側腹部に適用した以外は、初回の惹起暴露と同じ操作を行った。

観察項目：24 時間の惹起暴露の直後、検体除去 24 および 48 時間後に適用部位を肉眼的に観察した。反応は Draize 採点法に基づき、惹起暴露部位の可視的紅斑をアレルギー反応と定義した。

試験期間を通じてすべての動物について少なくとも 1 日 1 回、一般観察を行った。また、試験開始時（皮内注射を行った日）及び観察期間終了時（惹起後の最終判定日）に体重を測定した。

結果：惹起暴露終了後の皮膚観察結果を次表に示した。

群		感作			惹起	供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
		皮内	経皮	検体			除去後 24 時間					除去後 48 時間					24 hr	48 hr
							皮膚反応評点					皮膚反応評点						
							0	1	2	3	計	0	1	2	3	計		
初回惹起	処理群	0.5% 検体	25% 検体	10% 検体	19	19	0	0	0	0/19	19	0	0	0	0/19	0	0	
	非処理群	溶媒	溶媒	10% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	
再惹起	処理群	0.5% 検体	25% 検体	10% 検体	19	19	0	0	0	0/19	19	0	0	0	0/19	0	0	
	非処理群	溶媒	溶媒	10% 検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	

\* 初回惹起及び再惹起のいずれも検体除去直後の観察で皮膚反応は認めなかった。

処理群、非処理群のいずれにおいても、初回及び再惹起共に皮膚反応はみられなかった。

なお、陽性対照（Dinitro-chloro-benzol; DNCB）を用いての感受性の確認は同試験条件で定期的に行われていた。直近の試験（1986 年 6 月）で、0.5%の感作と 1.0%の貼付惹起により、次表に示す結果が得られた。24 時間後の陽



性率は 53%であった。

陽性対照試験 (1986 年 6 月)

処 理		供試動物数	感作反応動物数					陽性率 (%)				
			除去直後				除去後 24 時間					
感作	惹起		皮膚反応評点				皮膚反応評点	24 hr				
			0	1	2	3 $\leq$	0		1	2	3 $\leq$	計
0.5% DNCB	1.0% DNCB	15	0	8	7	0	7	8	0	0	8/15	53

処理群及び非処理群動物で試験期間中に特記すべき一般状態の変化は観察されなかった。試験 6 日目 (皮内注射後 5 日) に感作群の 1 例を切迫殺した。しかし剖検で特記すべき異常はみられず、同群の他の動物では何ら一般観察で異常所見がみられなかったことから、この切迫殺は検体投与には関連しないものと判断した。体重を試験開始時及び終了時に測定したが、処理群及び非処理群共に同様の増体重を示していた。

以上の結果から、本検体のモルモットに対する皮膚感作性は陰性と考えられた。

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

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (2)

毒性資料 No. 原体-13

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1985 年

検体の純度 :

供試動物 : Dunkin-Hartley モルモット (DUHA KFM)、感作開始時体重 : 雌 340~446g、  
処理群雌 20 匹、非処理群雌 20 匹

観察期間 : 48 時間

試験方法 : Maximization 法 (Magnusson-Kligmann 法)

投与量設定根拠 :

感作 (皮内注射) : 背部肩甲骨域の皮膚を剪毛し、処理群に下記の 3 種の調製液について 3 対の皮内注射 (0.1 mL/部位) を行った。非処理群には検体を除いて同様に皮内注射した。

- 1) 検体の 5%液 (50%エタノールで調製) (前部両側)
- 2) Freund's Complete Adjuvant (前部両側)
- 3) 検体の 5%液 (50%エタノールで調製) と Freund's Complete Adjuvant の 50 : 50 の混合 (後部両側)

感作 (塗布適用) : 処理群動物に対し皮内注射 1 週後に肩甲骨域を再度剪毛、剃毛

した。ろ紙 (2×4 cm) 製パッチを 50%エタノールで調製した検体 25%液に浸し、これを注射部の上に貼付した。パッチは弾性プラスターで体幹部に固定した。適用時間は 48 時間とした。

非処理群動物に対しては、パッチを 50%エタノールのみ浸す以外は感作群動物と同じ操作を行った。

惹起：最終感作の 2 週間後 (皮内注射 3 週後)、処理群と非処理群動物について各左側腹部を剪毛、剃毛した。ろ紙 (2×2 cm) 製パッチを 50%エタノールで調製した検体 25%液に浸し、これを側腹部に貼付した。そして塗布感作時と同様にパッチを固定した。惹起適用時間は 24 時間とした。

観察項目：24 時間惹起暴露のパッチ除去 24 及び 48 時間後に適用部位を肉眼的に観察した。反応は Draize 採点法に基づき、惹起暴露部位の可視的紅斑をアレルギー反応と定義した。

試験期間を通じてすべての動物について少なくとも 1 日 1 回、一般観察を行った。また、試験開始時 (皮内注射を行った日) 及び観察期間終了時 (惹起後の最終判定日) に体重を測定した。

結果：惹起暴露終了後の皮膚観察結果を次表に示した。

群			供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
				除去後 24 時間					除去後 48 時間					24 hr	48 hr
感作		惹起	皮膚反応評点					皮膚反応評点							
皮内	経皮		25% 検体	0	1	2	3	計	0	1	2	3	計		
処理群	5% 検体	25% 検体		20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
		溶媒	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	
非処理群	溶媒	25% 検体	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	
		溶媒	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	

検体除去 24 及び 48 時間後の皮膚観察で処理群、非処理群のいずれにおいても皮膚反応は観察されなかった。

試験期間中、検体処理に関連したと思われる一般状態の変化は観察されなかった。また、各動物の体重も検体処理の影響はみられなかった。

以上の結果から、本検体のモルモットに対する皮膚感作性は陰性と考えられた。

(4) 急性神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験

毒性資料No. 原体-14

以下の理由から、急性神経毒性試験について除外申し出書とする。

1. 急性経口毒性試験

急性経口毒性試験における一般状態の観察において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

2. ラットの90日反復経口毒性試験

ラットの90日反復経口毒性試験において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、フェンメデイファムは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

(5) 急性遅発性神経毒性

ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験

毒性資料No. 原体-15

「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. 試験成績の提出の除外について」（2）⑧ア及びイの規定により下記の理由が該当することから試験を省略した。

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

(6) 反復経口投与毒性試験

ラットを用いた混餌投与 90 日間反復経口投与毒性試験

毒性資料 No. 原体-16

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley ラット (Chales River (UK))、投与时体重 (群平均の範囲)：  
雄 179～190g、雌 124～128g、1 群雌雄各 10 匹

投与期間：90 日間 (13 週間、1985 年 4 月～7 月)

投与方法：検体を 0、400、800 および 1200ppm の濃度で飼料に混入し、13 週にわたって摂食させた。飼料調製は隔週に行った。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態および死亡率：一般状態及び生死を毎日観察した。

雌雄各投与群で検体投与に起因したと思われる外徴や行動の変化、死亡は観察されなかった。雌 800 および 1200ppm 群の各 1 例に死亡がみられたが、いずれも投与には関連したものではないと判断された。

申請者注：雌 2 例の死亡がみられたが 1 例 (800ppm) では一般状態の変化や肉眼的剖検、病理検査で異常を全く認めなかった。もう一方の例 (1200ppm) では腎に多数の小斑や広範な腎盂腎炎、尿管の炎症細胞浸潤などが見られていた。しかし、試験終了時の屠殺例にはこれらの変化は全く認められず、この 1 例のみに単発した所見であった。これらのことより 2 例の雌の死亡は投与に関連しない死亡と考えられる。

体重：投与期間中、すべての動物を対象に毎週測定した。

雌雄共に投与期間を通じて、対照群と各投与群の平均体重において統計学的有意な差 (Student の t 検定) は認められなかった。

摂餌量：投与期間中、すべての動物を対象に毎週測定した。

雌雄共に投与期間を通じて、対照群と各投与群の平均摂餌量において統計学

的有意な差 (Studentの t 検定) 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次表のとおりであった。

投与量 (ppm)		400	800	1200
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	30.3	59.7	92.3
	雌	33.1	72.3	122.4

血液学的検査：投与6週および13週時にすべての動物を対象に実施した。採血は眼窩静脈叢より行い、下記項目について測定した。

赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、ヘモグロビン濃度(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、血小板数(PLT)、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)、白血球百分比、血液凝固時間(PT)

以下に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を表記した。

表. 血液学的検査結果

性別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	400	800	1200	400	800	1200
RBC	6週		↓94	↓91	↓92	↓92	↓91
	13週			↓93	↓92	↓92	↓89
Hb	6週	↓97	↓96	↓95	↓93	↓93	↓91
	13週			↓96	↓93	↓95	↓92
Ht	6週	↓98	↓95	↓95	↓95	↓95	↓92
	13週		↓97	↓95	↓93	↓93	↓90
MCH	6週			↑105			
	13週					↑105	↑105
MCV	6週			↑103		↑103	↑103
MCHC	13週					↑103	↑103
WBC	6週					↑135	
Lym <sup>#</sup>	6週					↑142	
PLT	6週		↑115				
	13週	↑125					↑141
PT	13週						↓84

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

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。

Lym<sup>#</sup> : リンパ球数 (白血球数と百分比から算出)

( ) : 統計学的有意ではなかったが、参考として記載。

投与6週時には、雌雄共にすべての群でRBC、HbおよびHtが統計学的有意に減

少した（雄400ppm群のRBCを除く）。投与13週時でもRBC、HbおよびHtは雄で1200ppm投与群、雌ではすべての投与群で有意に低かった。また、雄800ppmでもHtが有意に低かった。これらの変動に伴いMCH、MCV、MCHCで統計学的有意な変動が散見された。

投与13週において雌の1200ppm群でPLTの増加とPT（血液凝固時間）の短縮が統計学的有意にみられたが投与との関連は明らかではなかった。また、雄での6週または13週のPLTの変動、雌6週にみられたWBCや白血球百分比の変動はいずれも用量に依存したのではなく、検体投与との関連はないと考えられた。

血液生化学的検査：投与13週時にすべての動物を対象に実施した。下記項目について測定した

尿素窒素(BUN)、グルコース、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALAT)、クレアチニン(Cre)、総蛋白、アルブミン(Alb)、総ビリルビン、ナトリウム(Na)、カリウム、クロール、無機リン、カルシウム

以下に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を表記した。

表. 血液生化学的検査結果

性別	雄			雌		
	400	800	1200	400	800	1200
BUN						↑ 115
Cre					↑ 102	
ALAT				↑ 129		
Alb	↓ 98		↓ 93		↓ 93	
Na						↑ 101

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

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。

統計学的に有意な変動がいくつかの項目で散見された。しかしいずれも用量に依存した変動ではないか、他の検査結果との関連がみられず、検体投与に起因したものではないと判断された。

臓器重量：すべての生存ラットを対象に、屠殺・剖検後、下記の各臓器の重量測定を実施し、また、対体重比を算出した。

肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、脳、下垂体、胸腺、副腎、精巣、前立腺、卵巣、子宮

対照群と比べて統計学的有意差を表に示した項目を示した。



表. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		400	800	1200	400	800	1200
最終体重							
肝臓	対体重比						↑109
脾臓	実重量	↑117		↑120			
	対体重比	↑121	↑114	↑127			
胸腺	実重量				↓78	↓83	
	対体重比				↓76	↓82	
前立腺	対体重比		↑128				
子宮	実重量					↓69	↓74
	対体重比				↓79	↓69	↓77

↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01 (Student t検定)

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の。

雄ではすべての投与群で脾臓重量の対体重比が統計学的有意に増加した。またその実重量も400および1200ppm群で統計学的有意に増加していた。800ppm群でみられた前立腺重量の対体重比の有意な増加については用量に依存した変化がみられないことから、検体投与との関連はないと思われた。

雌では1200ppm群で肝臓重量の対体重比が統計学的有意に増加した。400および800ppm群の胸腺重量減少については、明らかな用量に依存した減少がみられないことから、検体投与との関連はないと考えられた。さらに子宮重量の減少が全投与群にみられたが、用量に依存した変動がみられないこと、病理組織学的検査で特記すべき所見がみられなかったこと、また対照群では標準偏差が大きく異常な重量増加を示す個体があったことから、検体投与に関連したものではないと判断した。

肉眼的病理検査：試験途中で死亡した動物については発見後速やかに、また生存動物については投与終了時に検査した。

検体投与に関連した肉眼的異常所見は雌雄共に観察されなかった。

病理組織学的検査：試験途中で死亡した動物については発見後速やかに、また生存動物については投与終了時に剖検を行った後、以下の組織を摘出して固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製した。また、腎臓と脾臓についてはPerl's Prussian Blue染色も行った。

肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、副腎、精巣、卵巣、気管、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膵臓、膀胱、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、精巣上体、前立腺、子宮、

精囊、皮膚、脊髄、坐骨神経、骨（胸骨、肋骨）、骨格筋、胸大動脈、横隔膜、眼球、舌、唾液腺、乳腺、肉眼的異常部位

検査は対照群および1200ppm群の全動物を対象にすべての組織について実施した。400ppmおよび800ppm群の全動物については肝臓、腎臓、肺、脾臓を対象に検査した。

病理組織学的検査においてみられた主な所見を次表に示した。

表. 主な病理組織学的検査結果

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	400	800	1200	0	400	800	1200
所見	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	腎臓: 検査数	10	10	10	10	10	10	10	10
	ヘモジデリン沈着 (近位尿細管)	4	↑++10	++9	++9	6	9	9	++9
	軽微	3	2	1	0	6	8	6	1
	軽度	0	6	1	6	0	1	2	4
	中等度	1	2	4	2	0	0	0	4
	重度	0	0	3	1	0	0	1	0
肝臓:	検査数	9	10	10	10	10	10	10	10
	色素沈着 (Kupffer 細胞)	0	2	↑5	↑8	0	↑5	↑8	4
脾臓:	検査数	10	10	10	10	10	10	10	10
	ヘモジデリン沈着 (T 及び B 細胞帯)	6	9	10	10	2	↑8	↑9	↑8
	髓外造血	6	9	9	8	6	8	9	9

↑ ↓ : P<0.05、↑ : P<0.01 (Fisher 検定)  
++ : P<0.01 (累積カイ二乗検定、申請者実施)

雌雄各投与群において、腎臓および脾臓にヘモジデリン沈着や肝臓の Kupffer 細胞の色素沈着の頻度が増加した。これらの所見は血液学的検査でみられた赤血球系パラメーターの減少に関連した所見と考えられた。しかし骨髄を含む他の組織において検体投与に関連した異常所見は観察されなかった。

以上、検体のラットに対する13週間混餌投与において、全ての投与群で雌雄共にRBC（雄400ppmを除く）、HbおよびHtの減少がみられ、これに関連し病理組織学的検査では腎臓、肝臓および脾臓にヘモジデリン沈着が高頻度に観察された。雄では脾臓重量も全ての投与群で増加し、雌1200ppmでは肝対体重比重量の増加も認められた。本試験の結果からは無毒性量は雌雄共に得られなかった。

ラットを用いた混餌投与 90 日間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復試験

毒性資料 No. 原体-17

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット (Chales River (UK))

投与時体重 (群平均の範囲)：雄 151～156g、雌 109～112g

主群：1 群雌雄各 10 匹、回復群：1 群雌雄各 10 匹 (対照群及び高用量群のみ)

投与期間：90 日間 (13 週間、1985 年 4 月～8 月)

投与方法：検体を 0、150、500 及び 1500ppm の濃度で飼料に混入し、13 週にわたって摂食させた。回復群については 0 及び 1500ppm の濃度で 13 週にわたり同様に投与した後、4 週にわたり基礎飼料のみを給餌し、回復期間を設けた。飼料調製は毎週実施した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を毎日観察した。

試験期間を通じて、雌雄各投与群で外徴や行動変化の異常、死亡は観察されなかった。

体重：試験期間中、すべての動物を対象に毎週測定した。

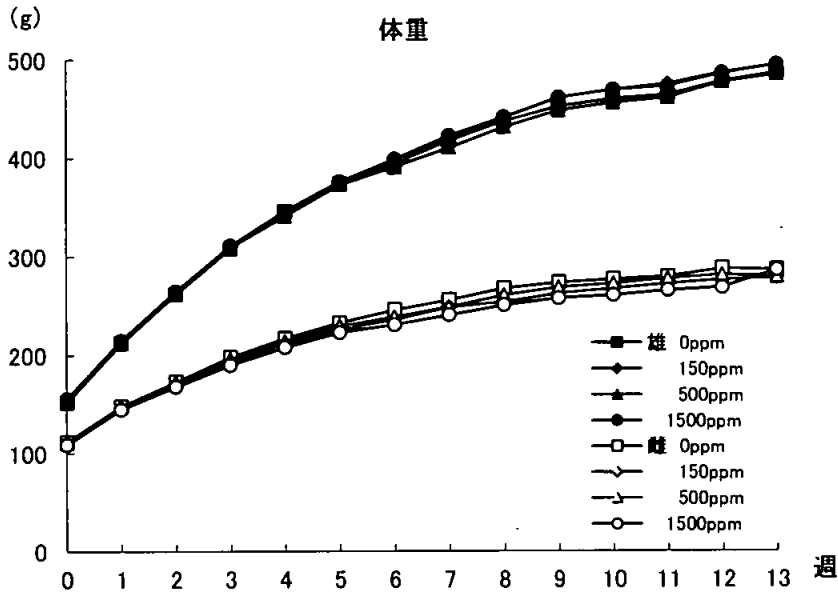
主群の平均体重は雌雄共に投与期間を通じて統計学的有意な差は認められず、体重増加量においても雌雄各投与群共に対照群との差はなかった

回復群では、雌の 1500ppm 群の体重が、投与 4 週以降、試験終了まで対照群に比べ統計学的有意に低かった。雄では統計学的に有意ではなかったものの対照群に比べて低い傾向が窺われた。また、投与期間中の体重増加量も雌雄共に 1500ppm 群で低値を示した。しかし、回復期間における体重増加量は対照群と変わりなかった。

申請者注：平均体重の推移において、13 週までの最高用量 1500ppm 投与で主群においては有意な変動がみられなかったものの、同用量投与した回復群では雌で有意に低い体重が持続しており、体重増加量でもやや低い値であることから、雌 1500ppm ではわずかながら投与による体重への影響があったものと考えられた。

主群及び回復群の体重推移を次図に示した。また、投与4、8、13週及び回復4週  
の平均体重、及び投与期間と回復期間における体重増加量を表に示した。

主群



回復群

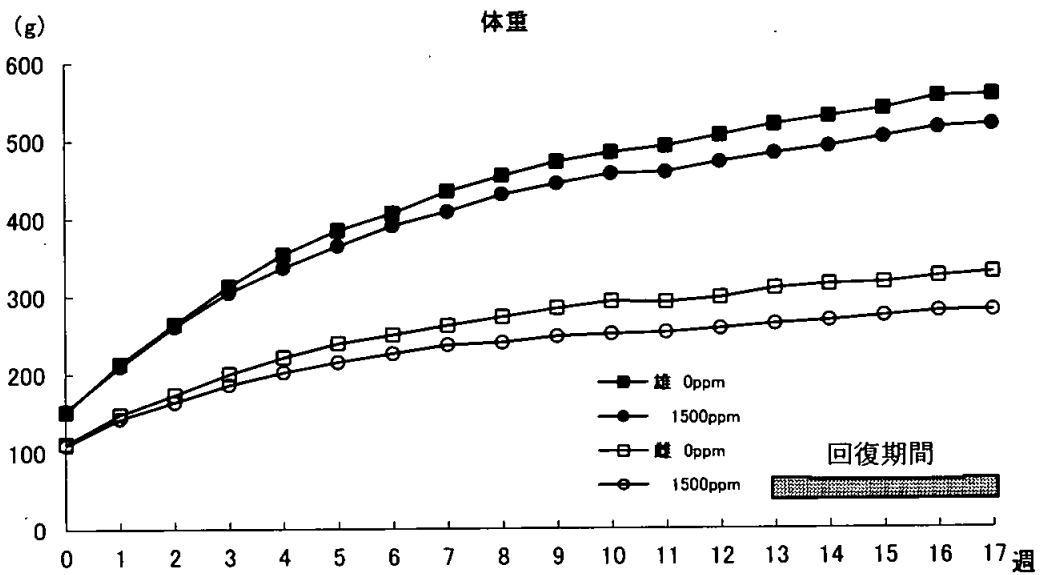


表. 平均体重及び平均体重増加量

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		150	500	1500	150	500	1500
平均体重							
主群	投与期間	有意差なし			有意差なし		
回復群	4週	-	-	(95)	-	-	↓91
	8週	-	-	(95)	-	-	↓88
	13週	-	-	(93)	-	-	↓85
	回復4週	-	-	(93)	-	-	↓85
体重増加量 <sup>#</sup>							
主群	投与期間	102	99	101	97	97	102
回復群	投与期間	-	-	89	-	-	78
	回復期間	-	-	97	-	-	85

↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01 (Student t検定)

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。

平均体重 ( ) 内の数値は参考値 (有意差なし)

- : 未実施

<sup>#</sup> 体重増加量については統計学的処理を実施していない。

摂餌量 : 投与期間中、すべての動物を対象に毎週測定した。

その結果、雌雄共に投与期間、回復期間を通じて、対照群と各投与群の平均摂餌量において統計学的有意な差 (Studentの t 検定) 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次表のとおりであった。

投与量 (ppm)		150	500	1500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	13.0	42.7	130.7
	雌	15.7	51.3	149.3

血液学的検査 : 投与6週及び13週時にすべての主群動物を、回復4週時にすべての回復群動物を対象に実施した。採血は眼窩静脈叢より行い、下記項目について測定した。

赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、ヘモグロビン濃度(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、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)、白血球百分比(投与13週のみ)、血液凝固時間(投与13週のみ)

表に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を示した。

表. 血液学的検査結果

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		150	500	1500	150	500	1500
RBC	6週			↓92		↓94	↓87
	13週			↓92		↓96	↓89
Hb	6週		↓97	↓95			↓93
	13週		↓97	↓93		↓96	↓91
Ht	6週		↓93	↓95			↓93
	13週		↓93	↓91			↓91
	回復4週	-	-	↑102	-	-	
MCH	6週					↑105	↑105
	13週		↓95				
	回復4週	-	-		-	-	↑105
MCV	6週						↑105
	回復4週	-	-	↑104	-	-	↑104
MCHC	回復4週	-	-	↓97	-	-	
WBC	6週			↑121			↑137
	13週				↑126	↑134	↑132
Neu <sup>#</sup>	13週				↑190		
Lym <sup>#</sup>	13週					↑132	↑130

↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01 (Student t検定)

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。

Neu<sup>#</sup> : 好中球数, Lym<sup>#</sup> : リンパ球数 (白血球数と百分比から算出)

- : 未実施

投与6週及び13週時の検査で、雌雄共に500ppm以上あるいは1500ppm投与群でRBC、Hb、Htの有意な減少が認められた。しかし回復4週時においては統計学的有意な低下はいずれの項目においても認められず、可逆的な所見であった。赤血球恒数 (MCH、MCV) に統計学的有意な変動を認めたが、いずれもRBC、Hb、Htの低下に伴うものと考えられた。

WBCの増加が投与6週時の雌雄共1500ppm群で統計学的有意に認められた。また投与13週時には雌のすべての群で統計学的有意にWBCの増加が認められた。しかし用量に依存しておらず、また150ppm群は好中球の増加、500ppm以上ではリンパ球の増加がみられるなど白血球系に一貫した変動がみられなかったことから検体投与との関連は乏しいものと考えられた。

血液生化学的検査 : 投与6週時にすべての主群動物を対象に血漿コリンエステラーゼ (PChE) 及び血球コリンエステラーゼ (RChE) を測定した。また投与13週時

にすべての主群動物を対象にPChE及びRChEに加えて下記項目について測定した。

尿素窒素(BUN)、グルコース、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、クレアチニン(Cre)、総蛋白、アルブミン(Alb)、総ビリルビン(T. Bil)、ナトリウム(Na)、カリウム、クロール、無機リン、カルシウム

以下に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を表記した。

表. 血液生化学的検査結果

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		150	500	1500	150	500	1500
PChE	6週			↑ 122			
	13週			↑ 121			
BUN	13週						↑ 132
Cre	13週			↑ 110			
Alb	13週		↓ 95	◆ 93			
Na	13週				↑ 102	↑ 102	
K	13週	↓ 89		↓ 91			
Ca	13週		↓ 98				
T. Bil	13週			↑ 147	↑ 138		

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

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。

雄の1500ppm群において投与6及び13週の検査でPChEの統計学的有意な増加が観察された。しかし、他に肝機能に影響もみられず、その差も小さかったことから毒性作用とはみなさなかつた。

その他、統計学的に有意な変動がいくつかの項目で観察されたが、いずれも、わずかな変動であるか用量に依存した変動でなく、組織学的検査などの他の検査結果との関連もみられないことから、毒性学的意義を有さないものと考えられた。

眼科学的検査：試験開始前と投与12週時に対照群と1500ppm群のすべての主群動物を対象に実施した。

検体投与に関連したと思われる異常所見は全く観察されなかつた。

臓器重量：すべての生存ラットを対象に、屠殺・剖検後、下記の各臓器の重量測定を実施し、また、対体重比を算出した。

肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、脳、下垂体、胸腺、副腎、精巣、前立腺、

卵巣、子宮

表に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を示した。

表. 臓器重量

主群 (投与 13 週後)							
性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		150	500	1500	150	500	1500
最終体重							
肝臓	対体重比						↑109
腎臓	対体重比			↓92			
脾臓	実重量			▲130			
	対体重比			▲128			
下垂体	実重量			▼77			
	対体重比		↓84	▼74			
回復群 (回復4週後)							
最終体重		-	-	(93)	-	-	↓87
心臓	実重量	-	-	↓92	-	-	
脳	対体重比	-	-			-	↑114

↑↓ : P<0.05、▲▼ : P<0.01 (Student t検定)

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。

( ) : 統計学的有意ではなかったが、参考として記載。

- : 未実施

投与13週後、雄1500ppm群で脾臓の実重量及び対体重比の有意な増加がみられた。また、1500ppm群の雄で腎臓の対体重比の減少、雌で肝臓重量の対体重比の増加が統計学的有意に認められた。さらに雄の下垂体では実重量の減少が1500ppm群で、対体重比の減少が500ppm以上の投与群でみられた。しかし個体変動が大きかったこと、病理組織学的検査で特記すべき所見がみられなかったことから、この下垂体にみられた統計学的有意な重量減少については検体投与との関連はないと考えられた。

回復4週後の測定では脾臓、腎臓及び肝臓の重量の変動は観察されず、いずれも可逆的所見と捉えられた。1500ppm群の雄における心臓の実重量の減少、雌での脳重量の対体重比の統計学的有意な増加については、投与13週後の測定で認められておらず、偶発的な変化と考えられた。

申請者注：統計学的に有意差のみられた1500ppmにおける腎（雄）の対体重比

の低下および肝（雌）の対体重比の増加は軽度であり、実重量に有意な差はみられず、病理組織学的検査においても関連する所見がみられなかったことから



検体の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査：投与13週後及び回復4週後、すべての生存動物について投与終了時に剖検した。

検体投与に関連した肉眼的異常所見は雌雄共に観察されなかった。

病理組織学的検査：投与13週後及び回復4週後、すべての生存動物について剖検後、以下の組織を摘出して固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製した。また、腎臓と脾臓についてはPerl's Prussian Blue染色も行った。

肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、副腎、精巣、卵巣、気管、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、膀胱、膀胱、腸間膜リンパ節、精巣上体、前立腺、子宮、精嚢、皮膚、脊髄、坐骨神経、骨格筋、大動脈弓、眼球、舌、唾液腺、乳腺、肉眼的異常部位

主群動物に対する検査は対照群及び1500ppm群の全動物を対象に上記の組織すべてについて実施した。150及び500ppm群の全動物については肝臓、腎臓、肺、脾臓を対象に検査した。

回復群動物に対しては全動物を対象に肝臓、腎臓及び脾臓の組織について実施した。

病理組織学的検査においてみられた主な所見を表に示した。

表. 主な病理組織学的検査結果

性別		雄				雌			
		0	150	500	1500	0	150	500	1500
投与量 (ppm)		0	150	500	1500	0	150	500	1500
主群	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	所見								
	腎臓： 検査数	10	10	10	10	10	10	10	10
	ヘモジデリン沈着(近位尿細管)	3	5	↑9	▲10	3	2	8	▲10
	肝臓： 検査数	10	10	10	10	10	10	10	10
	ヘモジデリン沈着(Kupffer細胞)	0	3	▲8	▲10	0	0	1	↑6
13週後	脾臓： 検査数	10	10	10	10	10	10	10	10
	ヘモジデリン沈着	10	10	10	10	10	10	+10	10
	中等度	8	10	10	10	10	9	5	6
	重度	2	0	0	0	0	1	5	4

↑ : P<0.05、▲ : P<0.01 (Fisher 検定)

+ : P<0.05 (累積カイ二乗検定、申請者実施)

表. 主な病理組織学的検査結果 (続き)

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	150	500	1500	0	150	500	1500
回復群	検査動物数	10	-	-	10	10	-	-	10
	脾臓: 検査数	10	-	-	10	10	-	-	10
	ヘモジデリン沈着	10	-	-	+10	10	-	-	++10
	軽度	1	-	-	0	0	-	-	0
	中等度	5	-	-	0	9	-	-	0
	重度	4	-	-	10	1	-	-	10

(Fisher 検定: 有意差なし)

+ : P<0.05, ++ : P<0.01 (累積カイ二乗検定、申請者実施)

投与13週後の検査では、雄500ppm以上、雌1500ppm群で腎臓及び肝臓にヘモジデリン沈着が有意に認められた。また、雌の500ppm群でも腎臓のヘモジデリン沈着の増加傾向 (有意差なし) がみられた。さらに、雌の500ppm以上の投与群では脾臓における重度のヘモジデリン沈着例が増加した。

回復4週後の検査では、肝臓及び腎臓のヘモジデリン沈着の頻度において対照群と各投与群との間に差はみられなかった。しかし、脾臓では1500ppm群で雌雄共に、重度のヘモジデリン沈着が全例に認められた。

以上、検体のラットに対する13週間混餌投与したところ、雌1500ppmで軽度の体重増加抑制を認めた。また、雌雄共に500ppm以上でRBC、Hb、Htの減少、これに関連し病理組織学的検査では腎臓や肝臓、脾臓にヘモジデリン沈着が高頻度に観察された。また、1500ppm雄では脾臓の実重量および対体重比が増加した。これらの所見は脾臓でのヘモジデリン沈着以外はいずれも4週間の回復期間後に回復した。本試験における無毒性量は雌雄共に150ppm (雄 : 13.0mg/kg/日、雌 : 15.7mg/kg/日) であった。