

濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

メフェナセットの水産 PEC は 1.3 ppb、BCF は 116（計算値）、魚介類における最大推定残留値は 0.75 ppm であった。

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、メフェナセットを暴露評価対象化合物とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 5 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、メフェナセットが最大の残留を示す使用条件で水稲に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 5 食品中より摂取されるメフェナセットの推定摂取量

作物等名	残留値 (ppm)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児（1~6 歳） (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：54.2 kg)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
魚介類	0.75	94.1	70.6	42.8	32.1	94.1	70.6	94.1	70.6
合計			70.6		32.1		70.6		70.6

- ・残留値は最大推定残留値を用いた。
- ・玄米のデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・「ff」：平成 10 年~12 年の国民栄養調査（参照 66~68）の結果に基づく摂取量（g/人/日）
- ・妊婦及び高齢者の魚介類の ff は国民平均の ff を用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めたメフェナセットの推定摂取量（ $\mu\text{g}$ /人/日）

## 7. 後作物残留試験

ポット栽培の稲に[bzt-<sup>14</sup>C]メフェナセットを 4%含む粒剤を、1 ポット当たり 120 mg 湛水処理し、水稲を栽培し、稲を収穫後の土壌で、だいこん（品種：平安時無し）、なす（千両）、トマト（福寿）及び水稲（クサブエ）を栽培し、後作物残留試験が実施された。

全ての後作物の可食部において、放射能は検出されなかった。後作物への移行は無いと判断された。（参照 29）

## 8. 一般薬理試験

ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 6 に示されている。（参照 30）

表6 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	SD ラット	雄 5	5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	直腸体温	SD ラット	雄 5	5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
		日本白色種ウサギ	雄 2	0、1,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	自発運動量	SD ラット	雄 5	0、1,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
呼吸・循環器系	呼吸数	SD ラット	雄 5	0、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	呼吸数	日本白色種ウサギ	雄 4	0、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	血圧	SD ラット	雄 5	0、1,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	心拍数	SD ラット	雄 5	0、1,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	心拍数	日本白色種ウサギ	雄 4	0、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	血液ガス	SD ラット	雄 3~4	0、1,000、5,000 (経口)	1,000	5,000	7日後、静脈酸素分圧・溶存酸素運搬能低下 (14日後回復)
自律神経系	瞳孔径	日本白色種ウサギ	雄 3~4	0、1,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	腸管輸送	SD ラット	雄 4	0、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
肝機能	SD ラット	雄 5	0、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし	
腎機能	SD ラット	雄 5	0、1000、5,000 (経口)	1,000	5,000	尿中ビリルビン、ウロビリノーゲン陽性	
血液凝固時間	SD ラット	雄 4	0、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし	

## 9. 急性毒性試験

SD ラット、ICR マウスを用いた急性経口、経皮、腹腔内、皮下毒性試験、SD ラットを用いた急性及び吸入毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 7 に示されている。

メフェナセットの代謝物及び原体混在物の SD ラット及び ICR マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 8 に示されている。(参照 31~34、35)

表 7 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雌雄各 15 匹	>5,000	>5,000	2,500 mg/kg 体重以上投与群雌雄で脾の腫大と暗赤色化。14 日後には回復  死亡例なし
経口	ICR マウス 一群雌雄各 15 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 一群雌雄各 15 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	ICR マウス 一群雌雄各 15 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
腹腔内 <sup>1)</sup>	SD ラット 一群雌雄各 15 匹	>1,000	>1,000	500 mg/kg 体重以上投与群雌雄で脾の腫大と暗赤色化。14 日後には回復  死亡例なし
腹腔内 <sup>1)</sup>	ICR マウス 一群雌雄各 15 匹	>1,000	>1,000	症状及び死亡例なし
皮下 <sup>1)</sup>	SD ラット 一群雌雄各 15 匹	>1,000	>1,000	症状及び死亡例なし
皮下 <sup>1)</sup>	ICR マウス 一群雌雄各 15 匹	>1,000	>1,000	症状及び死亡例なし
吸入 <sup>2)</sup>	SD ラット 一群雌雄各 10 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>94.5	>94.5	

<sup>1)</sup> 溶媒として<sup>1)</sup>は 0.5%アルキルアリルポリグリコールエーテルを含む 0.5%生理食塩水を、<sup>2)</sup>はエタノールを、それ以外は 1%アルキルアリルポリグリコールエーテル水溶液を用いた。

表 8 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

検体	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	観察された症状
II (代謝物)	経口	SD ラット 一群雄 5 匹	>2,000	運動の低下 死亡動物あり
	経口	ICR マウス 一群雄 5 匹	>2,000	運動の低下 死亡動物あり
III (代謝物・ 原体混在 物)	経口	SD ラット 一群雄 5 匹	>2,000	症状及び死亡例なし

注) 溶媒として W233 (アルキルアリルポリグリコールエーテル) 水溶液を用いた。

## 10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されており、眼に対しては軽度な刺激性が認められた。また、無損傷皮膚では刺激性は認められなかったが、損傷皮膚では軽微な刺激性を示した。(参照 36)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されており、皮膚感作性は認められなかった。(参照 37)

## 11. 亜急性毒性試験

### (1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 20 匹: 各群 10 匹については 28 日間混餌投与後 28 日間の回復期間を設けた。) を用いた混餌 (原体: 0、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 9 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 9 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	27.0	92.4	275	979
	雌	28.6	97.1	298	1,040

各投与群で認められた毒性所見は表 10 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群雄及び 300 ppm 以上投与群雌で網状赤血球数増加、脾腫大及び暗赤色化等が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm (27.0 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm 未満であると考えられた。(参照 38)

表 10 28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・尿ウロビリノーゲン陽性例の増加</li> <li>・Ht 減少</li> <li>・MCH 増加</li> <li>・肝比重量<sup>1</sup>増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・食餌効率の低下</li> <li>・尿ウロビリノーゲン陽性例の増加</li> </ul>
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食餌効率の低下</li> <li>・MCV 増加</li> <li>・RBC 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・MCV 増加</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・Hb 及び MCHC 減少</li> <li>・脾比重量増加、腫大、暗赤色化</li> <li>・肝腫大</li> <li>・脾臓のうっ血、色素沈着（ヘモジデリン）、髓外造血亢進</li> <li>・骨髓赤血球産生能亢進、細胞数増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht、Hb 及び RBC 減少</li> <li>・MCH 増加</li> <li>・脾比重量増加</li> <li>・肝腫大</li> <li>・脾臓のうっ血、色素沈着（ヘモジデリン）、髓外造血亢進</li> <li>・骨髓赤血球産生能亢進、細胞数増加</li> </ul>
300 ppm 以上	300 ppm において毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・脾腫大、暗赤色化</li> </ul>

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200、800 及び 3,200 ppm：平均検体摂取量は表 11 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 11 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.89	11.6	46.4	188
	雌	3.27	13.3	53.7	210

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群雌雄で脾暗赤色化及びうっ血等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：2.89 mg/kg 体重/日、雌：3.27 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 39）

表 12 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・尿ウロビリノーゲン陽性例の増加</li> </ul>

<sup>1</sup> 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿ウロビリノーゲン陽性例の増加</li> <li>・MCV、MCH 増加</li> <li>・MCHC 減少</li> <li>・塩基性斑点を有する赤血球</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・脾腫大、被膜（中皮）増生*</li> <li>・腎帯緑色化</li> <li>・肝色素沈着（ヘモジデリン）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MCV、MCH 及び MCHC 増加</li> <li>・塩基性斑点を有する赤血球</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腎比重量増加</li> <li>・脾腫大、被膜（中皮）増生*</li> <li>・肝黄褐色化、色素沈着（ヘモジデリン）</li> </ul>
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Ht 減少</li> <li>・幼若赤血球</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・脾類洞拡張、色素沈着（ヘモジデリン）、髓外造血亢進</li> <li>・腎尿細管上皮色素沈着（ヘモジデリン）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・幼若赤血球</li> <li>・腎/帯緑色化</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・脾類洞拡張、色素沈着（ヘモジデリン）、髓外造血亢進</li> <li>・腎尿細管上皮色素沈着（ヘモジデリン）</li> </ul>
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 減少、網状赤血球数及びメトヘモグロビン増加</li> <li>・脾暗赤色化、うっ血</li> <li>・骨髓赤血球産生能亢進、細胞数増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb、Ht 減少及び網状赤血球数、メトヘモグロビン増加</li> <li>・脾暗赤色化、うっ血</li> <li>・骨髓赤血球産生能亢進、細胞数増加</li> </ul>
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

\*小円形細胞及び細胞浸潤を伴った中皮増生

### (3) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹：各群 10 匹については 28 日間の混餌投与後 28 日間の回復期間を設けた。）を用いた混餌（原体：0、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 13 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	39.4	125	392	1,380
	雌	53.0	169	538	1,660

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

300 ppm 投与群雌で観察された脾暗赤色化は、同群で血液学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査において関連する変化が認められなかったことから、毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群雌雄で髓外造血亢進及び骨髓赤血球産生能亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：39.4 mg/kg 体重/日、雌：53.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 40）

表 14 28 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、RBC 減少及び網状赤血球数増加</li> <li>・ 脾比重量増加</li> </ul>	
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脾暗赤色化、色素沈着（ヘモジデリン）、うっ血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 網状赤血球数増加</li> <li>・ 脾比重量増加、腫大</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脾腫大</li> <li>・ 髓外造血亢進</li> <li>・ 骨髓赤血球産生能亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脾暗赤色化、色素沈着（ヘモジデリン）、うっ血</li> <li>・ 髓外造血亢進</li> <li>・ 骨髓赤血球産生能亢進</li> </ul>
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200、800 及び 3,200 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.25	25.0	98.0	406
	雌	8.13	31.8	124	553

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

200 ppm 投与群雌雄で観察された脾暗赤色化及び同群雌で認められたメトヘモグロビン増加は投与に起因する変化と考えられたが、血液学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査において関連する変化が認められなかったことから、悪影響とは考えられなかった。

本試験において、800 ppm 以上投与群雌雄で脾暗赤色化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：25.0 mg/kg 体重/日、雌：31.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 41）

表 16 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、Hb 減少及び MCH、MCHC 増加</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 骨髓赤血球産生能亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、RBC 減少及び網状赤血球数、MCH、MCHC 増加</li> <li>・ 幼若赤血球</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 骨髓赤血球産生能亢進</li> </ul>

	・肝黄褐色化、色素沈着	・肝黄褐色化、色素沈着
800 ppm 以上	・RBC減少及び網状赤血球数、メトヘモグロビン増加 ・脾色素沈着、うっ血、暗赤色化	・肝絶対及び比重量増加 ・脾色素沈着、うっ血、暗赤色化 ・メトヘモグロビン増加
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (5) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、250 及び 2,500 ppm: 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	250 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.00	9.88	97.5
	雌	1.16	10.3	108

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 投与群雌雄で骨髄暗赤色化・暗褐色化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm (雄: 9.88 mg/kg 体重/日、雌: 10.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 42)

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・網状赤血球数、ハインツ小体、PLT 増加 ・MCHC 減少 ・肝、脾絶対及び比重量増加 ・骨髄暗赤色化・暗褐色化、赤色髄、鉄沈着 ・肝色素沈着(ヘモジデリン)	・RBC、Hb 減少、Ht 減少 ・MCHC 減少 ・網状赤血球数増加 ・ハインツ小体増加 ・MCV 増加 ・PLT 増加 ・脾絶対及び比重量増加、色素沈着(ヘモジデリン) ・骨髄暗赤色化・暗褐色化、赤色髄、鉄沈着 ・腎色素沈着(ヘモジデリン) ・肝色素沈着(ヘモジデリン)
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 6 匹) を用いた経皮 (原体: 0、50 及び 250 mg/kg



体重/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験 (6 時間暴露/日、5 日/週、3 週間) が実施された。

検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、最高用量の 250 mg/kg 体重/日投与群でも投与に関連した毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 44)

### (7) 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、550 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 19 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	550 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.70	67.2	210
	雌	9.62	53.8	276

本試験において、3,000 ppm 投与群雌雄で脾絶対及び比重量増加、550 ppm 以上投与群雌雄で脾腫大及び変色が認められたため、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 6.70 mg/kg 体重/日、雌 : 9.62 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 44)

## 1 2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 6 ヶ月間慢性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、200、800 及び 3,200 ppm : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 6 ヶ月間慢性毒性試験が実施された。

表 20 6 ヶ月間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.44	9.85	40.1	162
	雌	2.95	12.0	46.6	192

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群雌雄で脾腫大及び暗赤色化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄 : 2.44 mg/kg 体重/日、雌 : 2.95 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 45)

表 21 6ヶ月間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>尿ウロビリノーゲン陽性例の増加</li> <li>PLT 減少</li> <li>塩基性斑点を有する赤血球、幼若赤血球、奇形赤血球</li> <li>脾色素沈着（ヘモジデリン）、髓外造血亢進、被膜（中皮）肥厚</li> <li>腎帯緑色化</li> <li>肝腫大、色素沈着（ヘモジデリン）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>尿ウロビリノーゲン陽性例の増加</li> <li>塩基性斑点を有する赤血球、幼若赤血球、奇形赤血球</li> <li>髓外造血亢進、被膜（中皮）肥厚</li> <li>腎帯緑色化、腎比重量増加</li> </ul>
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hb 減少及び網状赤血球数、メトヘモグロビン、MCV 増加</li> <li>肝絶対重量、脾比重量増加、脾臓のうっ血を伴った類洞拡張</li> <li>骨髓赤血球産生能亢進、細胞数増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RBC、Hb、Ht、PLT 減少及び網状赤血球数、MCH、MCV 増加</li> <li>肝比重量、脾絶対及び比重量増加、脾臓のうっ血を伴った類洞拡張、色素沈着（ヘモジデリン）</li> <li>骨髓赤血球産生能亢進、細胞数増加</li> </ul>
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ht、RBC 減少</li> <li>脾絶対重量増加</li> <li>脾腫大、暗赤色化</li> <li>腎色素沈着（ヘモジデリン）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>メトヘモグロビン増加</li> <li>肝絶対重量増加</li> <li>脾腫大、暗赤色化</li> <li>腎色素沈着（ヘモジデリン）</li> </ul>
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 6ヶ月間慢性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200、800 及び 3,200 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 6ヶ月間慢性毒性試験が実施された。

表 22 6ヶ月間慢性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	800 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.52	23.2	83.3	353
	雌	6.87	27.6	115	468

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、800 ppm 以上投与群雄及び 200 ppm 以上投与群雌で脾暗赤色化及び色素沈着等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (23.2 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (6.87 mg/kg 体重/日) であると考えられた。  
(参照 46)

表 23 6ヶ月慢性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht 減少及び網状赤血球数、メトヘモグロビン、MCH、MCHC、MCV 増加</li> <li>・幼若赤血球</li> <li>・奇形赤血球</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・網状赤血球数及び MCH 増加</li> <li>・幼若赤血球</li> <li>・奇形赤血球</li> <li>・脾腫大</li> </ul>
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・塩基性斑点を有する赤血球</li> <li>・脾暗赤色化、色素沈着</li> <li>・骨髄赤血球産生能亢進</li> <li>・肝色素沈着</li> <li>・腎色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・メトヘモグロビン増加</li> <li>・MCHC 増加</li> <li>・塩基性斑点を有する赤血球</li> <li>・脾うっ血、髓外造血亢進</li> <li>・骨髄赤血球産生能亢進</li> <li>・肝色素沈着</li> <li>・腎色素沈着</li> </ul>
200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性所見なし	
50 ppm	毒性所見なし	

(3) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、50、400 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 24 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	400 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.31	11.0	31.0
	雌	1.23	11.3	27.9

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

1,000 ppm 投与群雌雄で、肝臓中の *N*-及び *O*-デメチラーゼ及び CYP の増加、同群雌で肝絶対及び比重量の増加傾向が観察されたが、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において関連する変化が認められないことから、毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群雄で体重増加抑制、雌で RBC 及び Hb 減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm（雄：11.0 mg/kg 体重/日、雌：11.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 47）

表 25 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・体重増加抑制	・RBC 及び Hb 減少

400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし
---------------	--------	--------

#### (4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (1群雌雄各 80 匹、中間と殺群 [各群雌雄 8 匹]: 投与 26、52、78 週) を用いた混餌 (原体: 0、10、100 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 26 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.364	3.65	36.9
	雌	0.447	4.53	45.0

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

100 ppm 投与群雄でメトヘモグロビン増加が 78 週時に観察された。これは、投与に起因する変化と考えられたが、血液学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査においてメトヘモグロビン増加に関連する変化が認められなかったことから、悪影響とは考えられなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群雌雄で脾絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 3.65 mg/kg 体重/日、雌: 4.53 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 48)

表 27 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Ht、Hb 減少及び MCV、メトヘモグロビン増加</li> <li>・脾黒色化・暗調化、</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・脾褐色色素沈着 (ヘモジデリン)、うっ血、髓外造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Ht、Hb 減少及び MCV、MCH、メトヘモグロビン増加</li> <li>・脾黒色化・暗調化、</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・脾褐色色素沈着 (ヘモジデリン)、うっ血、髓外造血亢進</li> <li>・腎尿細管萎縮</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 80 匹、中間と殺群 [各群雌雄 10 例]: 投与 52 週) を用いた混餌 (原体: 0、30、300、3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 28 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.11	29.7	289
	雌	2.77	28.3	275

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 投与群雄で腎絶対及び比重量増加等、雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 29.7 mg/kg 体重/日、雌: 28.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 49)

表 29 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・腎絶対及び比重量増加、メサンギウム肥厚、嚢胞形成	・体重増加抑制
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### 13. 生殖発生毒性試験

#### (1) 2世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 30 2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
平均検体 摂取量 (mg/kg 体 重/日)	P	雄	0.7	7.4	75.0
		雌	1.0	9.8	99.5
	F <sub>1</sub>	雄	0.7	7.0	72.6
		雌	1.0	9.4	97.4
	F <sub>2</sub> *	雄	0.8	8.1	81.3
		雌	0.8	8.1	83.5

\*離乳後 13 週間投与

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

親動物では、1,000 ppm 投与群において、P 雄を除いて各世代の雌雄で体重増加抑制が認められ、P、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> の雌雄で脾絶対及び比重量の増加が認められた。100 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 雌雄で脾褐色色素沈着の頻度増加が観

察された。

児動物では、1,000 ppm 投与群で F<sub>1</sub> 雄の出生時体重の低値、F<sub>2</sub> 雌雄の授乳前体重増加抑制が認められた。

本試験における無毒性量は親動物に対して 10 ppm (P 雄 : 0.7 mg/kg 体重/日、P 雌 : 1.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 0.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 1.0 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄 : 0.8 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌 : 0.8 mg/kg 体重/日)、児動物に対して 100 ppm (P 雄 : 7.4 mg/kg 体重/日、P 雌 : 9.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 7.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 9.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 50)

表 31 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

	投与群	親 : P、児 : F <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>		親 : F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	1,000 ppm	・脾絶対及び 比重量増加	・体重増加抑 制 ・脾絶対及び 比重量増加	・体重増加抑 制 ・脾絶対及び 比重量増加	・体重増加抑 制 ・脾絶対及び 比重量増加	・体重増加抑 制 ・脾絶対及び 比重量増加	・体重増加抑 制 ・脾絶対及び 比重量増加
	100 ppm 以上	100 ppm 以下 毒性所見なし	100 ppm 以下 毒性所見なし	・脾褐色色素 沈着の頻度 増加	・脾褐色色素 沈着の頻度 増加	100 ppm 以下 毒性所見なし	100 ppm 以下 毒性所見なし
	10 ppm			毒性所見なし	毒性所見なし		
児動物	1,000 ppm	・出生時体重 の低値	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑 制	・体重増加抑 制		
	100 ppm 以下	毒性所見なし	し	毒性所見なし	毒性所見なし		

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% CMC) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で、投与期間中摂餌量低下及び体重増加抑制傾向がみられ、200 mg/kg 体重/日以上投与群で脾絶対及び比重量増加が観察された。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で胎児死亡率の上昇及び低体重が認められ、200 mg/kg 体重/日以上投与群において仙尾椎骨化数の低下、内臓変異の尿管拡張の頻度増加がみられた。

本試験における無毒性量は母動物及び胎児とも 40 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 51)

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 15~16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、50、200 及び 800 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児に、投与に関連した影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は母動物及び胎児とも 800 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 52)

### 1 4. 遺伝毒性試験

メフェナセットの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株 (CHL) を用いた染色体異常試験、マウスを用いた優性致死試験及び小核試験が実施された。結果は表 32 に示されているとおり、全て陰性であったことから、遺伝毒性はないものと考えられた。

また、メフェナセットの代謝物 II 及び代謝物でもあり原体混在物でもある III について、細菌を用いた DNA 修復試験と復帰突然変異試験が実施された。結果は表 33 に示されている。いずれの試験においても結果は陰性であった。(参照 53~58)

表 32 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~5,000 µg/disk	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	10~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来線維芽細胞株 (CHL)	$3.3 \times 10^{-6}$ ~ $3.3 \times 10^{-4}$ M (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	優性致死試験	NMRI マウス (一群雄 50 匹、雌 600 匹)	0、10,000 mg/kg 体重 (経口投与)	陰性
	小核試験	NMRI マウス (一群雌雄各 5 匹)	0、10,000 mg/kg 体重 (経口投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下、-S9: 代謝活性化系非存在下

表 33 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

検体	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 II	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	200 µg/disk	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	5~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	200 µg/disk	陰性