

	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	5~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
--	----------	---	--------------------------	----

15. その他の毒性試験

(1) 単回経口投与後のラットにおける血液学的所見

SD ラット(一群雌 6~8 匹)に単回強制経口(原体:0、1,000 及び 5,000 mg/kg 体重)投与し、血液学的所見を確認する試験が実施された。観察期間は 14 日間とし、検査は投与 1 日後、3 日後、7 日後、14 日後に実施された。

一般症状に影響は認められなかった。

血液学的検査において、5,000 mg/kg 体重投与群では RBC、Ht、Hb に統計学的に有意な減少が投与 3 日後と 7 日後に認められた。網状赤血球の有意な増加は、投与 7 日後にみられた。WBC や PLT には有意な変動はいずれの測定日においても認められなかった。赤血球形態検査では、投与 3 日後に軽度の大小不同と奇形赤血球が 4 例中 1 例に、7 日後には軽度の大小不同、奇形赤血球、正赤芽球が全例にみられた。また、赤血球浸透圧試験から、投与 3 日後と 7 日後に赤血球の脆弱性の亢進が認められた。

1,000 mg/kg 体重投与群では血液学的検査において、いずれの項目にも有意な変動は認められなかった。

尿検査では、5,000 mg/kg 体重投与群でビリルビン陽性が投与 3 日後に 1 例、7 日後に 2 例に認められた。ウロビリノーゲン陽性反応は各検査時とも数例に認められた。その他の項目及び 1,000 mg/kg 体重投与群では対照群に比べて有意な差は認められなかった。

肉眼的病理検査では、脾臓の黒赤色化が 5,000 mg/kg 体重投与群では各検査時に数匹に認められた。加えて脾腫が投与 3 日後、7 日後に全例で認められた。1,000 mg/kg 体重投与群では投与後 7 日に脾臓の黒赤色化が認められたが、14 日には回復性がみられた。

脾臓の臓器重量は 5,000 mg/kg 体重投与群で統計学的に有意な増加がみられた。肝重量には変化が認められなかった。

肝臓、腎臓、脾臓および骨髄に対して行われた病理組織学的検査の結果、1,000 mg/kg 体重投与群では変化は認められなかったが、5,000 mg/kg 体重投与群の脾臓では 3 日後及び 7 日後にうっ血を認め、7 日後の脾臓や骨髄には造血機能亢進を示す所見が認められた。

以上のように、メフェナセットは 5,000 mg/kg 体重投与群の用量でラットに強制経口投与を行うことにより、数日後に溶血性貧血を示唆する血液学的所見が認められた。これらの変化は投与 14 日後にはほぼ回復した。(参照 59)

(2) メトヘモグロビン及びスルフヘモグロビン形成作用

SD ラット、ICR マウス及び日本白色種ウサギ（ラット及びマウス一群雄各 4 匹、ウサギ一群雄 3 匹）を用いた単回強制経口（原体：ラット：0、50、150、500 及び 5,000 mg/kg 体重、マウス：0、150、500 及び 5,000 mg/kg 体重、ウサギ：0、500 及び 5,000 mg/kg 体重）投与試験が実施された。

メトヘモグロビン形成はラットで 150 mg/kg 体重以上投与群、マウスで 500 mg/kg 体重以上投与群で明らかであった。ウサギでは最高用量群においてもメトヘモグロビンの有意な増加は見られなかった。

スルフヘモグロビン形成はマウスの 5,000 mg/kg 体重投与群で認められたが、ラット、ウサギでは殆どその形成は見られなかった。

ハインツ小体はラット、マウスの 5,000 mg/kg 体重投与群で見られたが、ウサギでは観察されなかった。

以上のことから、メフェナセットは、他のアニリン系化合物と同様、メトヘモグロビン及びスルフヘモグロビン形成作用を有することがラット、マウスで観察された。（参照 60）

(3) メフェナセットとその類似市販農薬等のメトヘモグロビン形成能の比較検討

SD ラット（一群雄 5 匹）に、メフェナセット、プロパニル、ナプロアニリド、ブタクロール、アセトアニリド及びアニリンをそれぞれ 3.0 mM/kg の投与量で強制経口投与し、メフェナセットとその類似市販農薬等のメトヘモグロビン形成能の比較検討試験が実施された。投与 30 分、1、2、4、8 及び 24 時間後にメトヘモグロビン濃度を測定した。

メトヘモグロビン形成能はアニリン>アセトアニリド>プロパニル>ナプロアニリド>メフェナセットの順であった。なお、ブタクロールにはメトヘモグロビン形成能は認められなかった。（参照 61）

(4) 肝ミクロソーム酵素誘導試験

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経口（原体：0、10、50 及び 250 mg/kg 体重）投与による肝ミクロソーム酵素誘導試験（投与期間 14 日間 [1 日 1 回投与]、回復期間 4 週間）が実施された。

250 mg/kg 体重投与群まで一般症状、体重に影響は認められなかった。肝臓中の *N*-デメチラーゼ、*O*-デメチラーゼ活性及び CYP 量の測定結果から、メフェナセットはラット肝のミクロソーム酵素系を誘導する作用はないことが示唆された。（参照 62）

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「メフェナセット」の食品健康影響評価を実施した。

ラットに投与されたメフェナセットは投与1時間後にC_{max}に達した後、二相性の減衰を示し、48時間以内に98%TAR以上が排出された（尿中排泄率：80%TAR以上）。赤血球におけるβ相のT_{1/2}は、血漿の59.9時間よりはるかに長く、503時間であり、メフェナセット投与による溶血性貧血、メトヘモグロビン血症等の血液毒性や、脾臓に対する毒性発現に関連していることが示唆された。これらの血液毒性は、主要代謝物XXIVや、その中間代謝物であるXVI等のアニリン誘導体に起因するものと推察される。

メフェナセットの水稲における残留性は低く、玄米及び可食部への移行性は低いと考えられた。また、水稲体内における代謝試験から、食品中の暴露評価対象物質をメフェナセットのみと設定した。

各種毒性試験結果から、メフェナセット投与による影響は、主に血液及び脾臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験における無毒性量等は表 34 に示されている。

ラットを用いた 28 日間亜急性毒性試験において、雌の無毒性量が設定出来なかったが、より長期でかつより低用量の濃度を設定した 6 ヶ月間慢性毒性試験等において無毒性量が得られていることから、ラットの雌についての無毒性量は得られていると考えられた。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 2 世代繁殖試験の 0.7 mg/kg 体重/日であったことから、これを安全係数 100 で除した 0.007 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

表 34 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	28 日間亜急性 毒性試験	雄：27.0 雌：—	雄：92.4 雌：28.6	雌雄：網状赤血球数増加、脾腫大 及び暗赤色化等
	90 日間亜急性 毒性試験	雄：2.89 雌：3.27	雄：11.6 雌：13.3	雌雄：脾暗赤色化及びうっ血等
	90 日間亜急性 神経毒性試験	雄：6.70 雌：9.62	雄：67.2 雌：53.8	雌雄：脾腫大及び変色等 (神経毒性は認められない)
	6 ヶ月間慢性 毒性試験	雄：2.44 雌：2.95	雄：9.85 雌：12.0	雌雄：脾腫大及び暗赤色化等

	2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	雄：3.65 雌：4.53	雄：36.9 雌：45.0	雌雄：脾絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)
	2世代繁殖試験	親動物 P雄：0.7 P雌：1.0 F ₁ 雄：0.7 F ₁ 雌：1.0 F ₂ 雄：0.8 F ₂ 雌：0.8 児動物 P雄：7.4 P雌：9.8 F ₁ 雄：7.0 F ₁ 雌：9.4	親動物 P雄：7.4 P雌：9.8 F ₁ 雄：7.0 F ₁ 雌：9.4 F ₂ 雄：8.1 F ₂ 雌：8.1 児動物 P雄：75.0 P雌：99.5 F ₁ 雄：82.6 F ₁ 雌：97.4	親動物 雌雄：脾褐色色素沈着頻度増加 児動物 雌雄：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	母動物：40 胎児：40	母動物：200 胎児：200	母動物：脾絶対及び比重量増加 胎児：仙尾椎骨化数低下等 (催奇形性は認められない)
マウス	28日間亜急性 毒性試験	雄：39.4 雌：53.0	雄：125 雌：169	雌雄：髄外造血亢進及び骨髓赤血 球産生能亢進等
	90日間亜急性 毒性試験	雄：25.0 雌：31.8	雄：98.0 雌：124	雌雄：脾暗赤色化等
	6ヶ月間慢性 毒性試験	雄：23.2 雌：6.87	雄：83.3 雌：27.6	雌雄：脾暗赤色化、色素沈着等
	2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	雄：29.7 雌：28.3	雄：289 雌：275	雄：腎絶対及び比重量増加等 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)
イヌ	90日間亜急性 毒性試験	雄：9.88 雌：10.3	雄：97.5 雌：108	雌雄：骨髓暗赤色化・暗褐色化等
	1年間慢性 毒性試験	雄：11.0 雌：11.3	雄：31.0 雌：27.9	雄：体重増加抑制 雌：RBC及びHb減少
ウサギ	発生毒性試験	母動物：800 胎児：800	母動物：— 胎児：—	毒性所見なし (催奇形性は認められない)

1) 備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

—：無毒性量または最小毒性量は設定できなかった。

ADI	0.007 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
II	BTA	2-(2-ベンゾチアゾリルオキシ)酢酸
III	HBT	2(3 <i>H</i>)-ベンゾチアゾロン
IV	BTA-OH	2-(6-ヒドロキシ-2-ベンゾチアゾリルオキシ)酢酸
V	HBT-OH	6-ヒドロキシ-2(3 <i>H</i>)-ベンゾチアゾロン
VI	DM-MC	2-(2-ベンゾチアゾリルオキシ)-アセトアニリド
VII	DP-MC	2-(2-ベンゾチアゾリルオキシ)- <i>N</i> -メチル-アセトアミド
VIII	BTA-Me	メチル 2-(2-ベンゾチアゾリルオキシ)
IX	ATP	2-アミノチオフェノール
X	HBT-Gl	3-(<i>D</i> -グルコピラノシル)-2-ベンゾチアゾロン
XI	BT-OH	2-(6-メトキシ-2-ベンゾチアゾリルオキシ)- <i>N</i> -メチルアセトアニリド
XIV	HMA	2-ヒドロキシ- <i>N</i> -メチルアセトアニリド
XIV-ald		XIV のアルデヒド体
XIV-acid		XIV のカルボン酸体
XVI	MA	<i>N</i> -メチルアニリン
XXIV	PAP-Ac	(<i>N</i> -アセチル)-4-アミノフェノール
XXVIII	PAP	<i>p</i> -アミノフェノール

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
BCF	生物濃縮係数
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<参照>

- 1 食品安全委員会に対し意見を求められた案件／清涼飲料水：
(URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsho-20.pdf>)
- 2 7月1日付けで厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した事項：第3回食品安全委員会資料
(URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisvousiryoku.pdf>)
- 3 7月1日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第1回食品安全委員会農薬専門調査会資料6
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/nou1-siryoku6.pdf>)
- 4 第1回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/index.html>)
- 5 第6回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai6/index.html>)
- 6 第22回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai22/index.html>)
- 7 農薬抄録メフェナセット（除草剤）：バイエルクロップサイエンス株式会社、2007年
- 8 FOE 1976（メフェナセット）のラットにおける薬物動力学的研究：バイエル社、1983年、未公表
- 9 [アニリン- ^{14}C]メフェナセットのラットの経口投与における代謝：バイエル社、1984年、未公表
- 10 [ベンゾ- ^{14}C -チアゾリル] FOE 1976（メフェナセット）のラットにおける代謝：バイエル社、1982年、未公表
- 11 FOE 1976（メフェナセット）のラットを用いた慢性毒性試験における血液及び臓器中の残留と蓄積：日本特殊農薬製造株式会社、1983年、未公表
- 12 メフェナセット（FOE 1976）の *in vitro* における代謝：日本特殊農薬製造株式会社、1984年、未公表
- 13 ^{14}C -メフェナセット（FOE 1976）の水稲における動態（1報）ベンゾチアゾリル環 ^{14}C 標識体の田面水、土壌及び水稲における消長：日本特殊農薬製造株式会社、理化学研究所、1983年、未公表
- 14 ^{14}C -メフェナセット（FOE 1976）の水稲における動態（2報）ベンゾチアゾリル環 ^{14}C 標識体の水稲における吸収移行及び代謝：日本特殊農薬製造株式会社、理化学研究所、1984年、未公表
- 15 ^{14}C -メフェナセット（FOE 1976）の水稲における動態（4報）ベンゾチアゾリル環 ^{14}C 標識体の穀粒における残留：日本特殊農薬製造株式会社、理化学研究所、1984年、未公表
- 16 ^{14}C -メフェナセット（FOE 1976）の水稲における動態（5報）アニリン環 ^{14}C 標識体の水稲における代謝と残留：日本特殊農薬製造株式会社、理化学研究所

- 所、1984年、未公表
- 17 ¹⁴C-メフェナセット (FOE 1976) の水稲における動態 (7報) 稲における水耕液での吸収移行及び代謝：日本特殊農薬製造株式会社、理化学研究所、1984年、未公表
 - 18 ¹⁴C-メフェナセット (FOE 1976) の水稲における動態 (8報) アニリン環 ¹⁴C 標識体の稲における主代謝物 M-2 の同定：日本特殊農薬製造株式会社、理化学研究所、1985年、未公表
 - 19 ¹⁴C-メフェナセット (FOE 1976) の水稲における動態 (3報) ベンゾチアゾリル環 ¹⁴C 標識体の田面水と土壌における代謝分解：日本特殊農薬製造株式会社、理化学研究所、1984年、未公表
 - 20 ¹⁴C-メフェナセット (FOE 1976) の水稲における動態 (6報) アニリン環 ¹⁴C 標識体の田面水と土壌における代謝分解：日本特殊農薬製造株式会社、理化学研究所、1984年、未公表
 - 21 FOE 1976 (メフェナセット) の土壌中における挙動：Landwirtschaftlichen Untersuchungs und Forschungsanstalt、1984年、未公表
 - 22 FOE 1976 (メフェナセット) の土壌中における吸着及び脱着：日本特殊農薬製造株式会社、1981年、未公表
 - 23 FOE 1976 (メフェナセット) の土壌カラムにおける移動性について：日本特殊農薬製造株式会社、1980年、未公表
 - 24 FOE 1976 (メフェナセット) の加水分解について：日本特殊農薬製造株式会社、1980年、未公表
 - 25 メフェナセットの加水分解について：バイエル社、1983年、未公表
 - 26 メフェナセットの水溶液中における光分解：日本特殊農薬製造株式会社、理化学研究所、1984年、未公表
 - 27 メフェナセットの土壌残留試験成績：日本特殊農薬製造株式会社、1983年、未公表
 - 28 メフェナセットの作物残留試験成績：(財) 日本食品分析センター、日本特殊農薬製造株式会社、1982年、未公表
 - 29 次作物におけるベンゾチアゾリル環 ¹⁴C 標識メフェナセットの吸収移行及び残留：日本特殊農薬製造株式会社、理化学研究所、1984年、未公表
 - 30 FOE1976 の一般薬理試験：日本特殊農薬製造株式会社、1983年、未公表
 - 31 FOE1976 のラットに対する急性毒性試験：昭和大学歯学部、日本特殊農薬製造株式会社、1980年、未公表
 - 32 FOE1976 のマウスに対する急性毒性試験：昭和大学歯学部、日本特殊農薬製造株式会社、1980年、未公表
 - 33 FOE1976 のラットを用いた急性吸入試験：日本特殊農薬製造株式会社、1981年、未公表
 - 34 FOE1976 のラットを用いた5日間連続吸入毒性試験：日本特殊農薬製造株式

- 会社、1981年、未公表
- 35 FOE1976 の代謝産物のラットおよびマウスを用いた急性経口毒性試験：日本特殊農薬製造株式会社、1983年、未公表
- 36 FOE1976 のウサギに対する皮膚および眼一次刺激性試験：日本特殊農薬製造株式会社、1982、未公表
- 37 FOE1976 のモルモットを用いた皮膚感作性試験：日本特殊農薬製造株式会社、1982、未公表
- 38 FOE1976 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：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、1981年、未公表
- 39 FOE1976 ラットを用いた3ヶ月亜急性毒性試験：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、1981年、未公表
- 40 FOE1976 マウスを用いた4週間亜急性毒性試験および4週間回復試験：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、1981年、未公表
- 41 FOE1976 マウスを用いた3ヶ月亜急性毒性試験：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、1981年、未公表
- 42 FOE1976 のイヌの経口暴露による亜急性毒性試験(13週間混餌試験)：バイエル社(ドイツ)、1984年、未公表
- 43 ウサギでの亜急性経皮毒性試験、バイエル社(ドイツ)、1982年、未公表
- 44 メフェナセット(FOE1976) ラットを用いた反復経口投与神経毒性(13週間混餌投与)(GLP対応)、バイエルヘルスケア社(ドイツ)、2005年、未公表
- 45 FOE1976 ラットを用いた6ヶ月亜慢性毒性試験：日本特殊農薬製造株式会社、1983年、未公表
- 46 FOE1976 マウスを用いた6ヶ月亜慢性毒性試験：日本特殊農薬製造株式会社、1983年、未公表
- 47 工業用原体 FOE1976：ビーグル犬における慢性毒性試験：バイエル社、1998年、未公表
- 48 FOE1976 のラットにおける24ヶ月慢性毒性・発がん試験：残留農薬研究所、1985年、未公表
- 49 FOE1976 のマウスにおける24ヶ月慢性毒性・発がん試験：残留農薬研究所、1985年、未公表
- 50 FOE1976 のラットを用いた次世代(2世代)繁殖試験：動物繁殖研究所、残留農薬研究所、1984年、未公表
- 51 FOE1976 のラットを用いた催奇形性試験：動物繁殖研究所、残留農薬研究所、1984年、未公表
- 52 FOE1976 のウサギを用いた催奇形性試験：動物繁殖研究所、残留農薬研究所、1984年、未公表
- 53 FOE1976 の細菌を用いた変異原性試験：残留農薬研究所、1991年、未公表
- 54 FOE1976 微生物における突然変異誘発性試験：日本特殊農薬製造株式会社、

- 1981年、未公表
- 55 FOE1976 チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた染色体異常試験：残留農薬研究所、1986年、未公表
- 56 FOE1976 突然変異誘発作用の評価のための雄マウスにおける優勢致死試験：バイエル社、1984年、未公表
- 57 FOE1976 突然変異誘発作用の評価のためのマウスを用いた小核試験：バイエル社、1983年、未公表
- 58 FOE1976 代謝産物の微生物における変異原性試験：日本特殊農薬製造株式会社、1985年、未公表
- 59 FOE1976 経口投与後のラット血液学所見：日本特殊農薬製造株式会社、1982年、未公表
- 60 FOE1976 のメトヘモグロビンおよびスルフヘモグロビン形成作用：日本特殊農薬製造株式会社、1982年、未公表
- 61 FOE1976 とその類似市販農薬のメトヘモグロビン形成能の比較検討
- 62 FOE1976 の肝ミクロソーム酵素誘導試験：バイエル社、1984年、未公表
- 63 食品健康影響評価について：第208回食品安全委員会資料1-1
(URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai208/dai208kai-siryoul-1.pdf>)
- 64 「プレチラクロール」及び「メフェナセット」の食品安全基本法第24条第1項に基づく食品健康影響評価について：第208回食品安全委員会資料1-2
(URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai208/dai208kai-siryoul-2.pdf>)
- 65 第16回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai16/index.html)
- 66 国民栄養の現状－平成10年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000年
- 67 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001年
- 68 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002年
- 69 第33回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai33/index.html)