

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

(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"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・尿ウロビリノーゲン陽性例の増加 ・MCV、MCH 増加 ・MCHC 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・尿ウロビリノーゲン陽性例の増加 ・MCV、MCH 及び MCHC 増加 ・塩基性斑点を有する赤血球 ・肝絶対及び比重量増加

¹ 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"> ・塩基性斑点を有する赤血球 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾腫大、被膜（中皮）増生* ・腎帯緑色化 ・肝色素沈着（ヘモジデリン） 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎比重量増加 ・脾腫大、被膜（中皮）増生* ・肝黄褐色化、色素沈着（ヘモジデリン）
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Ht 減少 ・幼若赤血球 ・脾絶対及び比重量増加 ・脾類洞拡張、色素沈着（ヘモジデリン）、髓外造血亢進 ・腎尿細管上皮色素沈着（ヘモジデリン） 	<ul style="list-style-type: none"> ・幼若赤血球 ・腎/帯緑色化 ・脾絶対及び比重量増加 ・脾類洞拡張、色素沈着（ヘモジデリン）、髓外造血亢進 ・腎尿細管上皮色素沈着（ヘモジデリン）
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb 減少、網状赤血球数及びメトヘモグロビン増加 ・脾暗赤色化、うっ血 ・骨髓赤血球産生能亢進、細胞数増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb、Ht 減少及び網状赤血球数、メトヘモグロビン増加 ・脾暗赤色化、うっ血 ・骨髓赤血球産生能亢進、細胞数増加
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"> ・ Ht、RBC 減少及び網状赤血球数増加 ・ 脾比重量増加 	
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾暗赤色化、色素沈着(ヘモジデリン)、うっ血 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 網状赤血球数増加 ・ 脾比重量増加、腫大
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾腫大 ・ 髓外造血亢進 ・ 骨髓赤血球産生能亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾暗赤色化、色素沈着 (ヘモジデリン)、うっ血 ・ 髓外造血亢進 ・ 骨髓赤血球産生能亢進
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"> ・ Ht、Hb 減少及び MCH、MCHC 増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 肝比重量増加 ・ 骨髓赤血球産生能亢進 ・ 肝黄褐色化、色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、RBC 減少及び網状赤血球数、MCH、MCHC 増加 ・ 幼若赤血球 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 骨髓赤血球産生能亢進 ・ 肝黄褐色化、色素沈着
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・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) 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 カ月間慢性毒性試験 (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 カ月間慢性毒性試験が実施された。

表 20 6 カ月間慢性毒性試験 (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 カ月間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,200 ppm	・尿ウロビリノーゲン陽性例の増加	・体重増加抑制

	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 減少 ・ 塩基性斑点を有する赤血球、幼若赤血球、奇形赤血球 ・ 脾色素沈着（ヘモジデリン）、髓外造血亢進、被膜（中皮）肥厚 ・ 腎帯緑色化 ・ 肝腫大、色素沈着（ヘモジデリン） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ 尿ウロビリノーゲン陽性例の増加 ・ 塩基性斑点を有する赤血球、幼若赤血球、奇形赤血球 ・ 髓外造血亢進、被膜（中皮）肥厚 ・ 腎帯緑色化、腎比重量増加
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 減少及び網状赤血球数、メトヘモグロビン、MCV 増加 ・ 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 ・ 骨髓赤血球産生能亢進、細胞数増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb、Ht、PLT 減少及び網状赤血球数、MCH、MCV 増加 ・ 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） ・ 骨髓赤血球産生能亢進、細胞数増加
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、RBC 減少 ・ 脾絶対重量増加 ・ 脾腫大、暗赤色化 ・ 腎色素沈着（ヘモジデリン） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ メトヘモグロビン増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 脾腫大、暗赤色化 ・ 腎色素沈着（ヘモジデリン）
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 6 カ月間慢性毒性試験（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 カ月間慢性毒性試験が実施された。

表 22 6 カ月間慢性毒性試験（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 カ月慢性毒性試験（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"> ・ Ht 減少及び網状赤血球数、メトヘモグロビン、MCH、MCHC、MCV 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 網状赤血球数及び MCH 増加 ・ 幼若赤血球 ・ 奇形赤血球

	<ul style="list-style-type: none"> ・幼若赤血球 ・奇形赤血球 	<ul style="list-style-type: none"> ・脾腫大
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・塩基性斑点を有する赤血球 ・脾暗赤色化、色素沈着 ・骨髓赤血球産生能亢進 ・肝色素沈着 ・腎色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・メトヘモグロビン増加 ・MCHC 増加 ・塩基性斑点を有する赤血球 ・脾うっ血、髓外造血亢進 ・骨髓赤血球産生能亢進 ・肝色素沈着 ・腎色素沈着
200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・脾暗赤色化、色素沈着
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"> ・ RBC、Ht、Hb 減少及び MCV、メトヘモグロビン増加 ・ 脾黒色化・暗調化、 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 脾褐色色素沈着（ヘモジデリン）、うっ血、髄外造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Ht、Hb 減少及び MCV、MCH、メトヘモグロビン増加 ・ 脾黒色化・暗調化、 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 脾褐色色素沈着（ヘモジデリン）、うっ血、髄外造血亢進 ・ 腎尿細管萎縮
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 ₁	雄	0.7	7.0	72.6
		雌	1.0	9.4	97.4
	F ₂ *	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、F₁ 及び F₂ 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 F₁ 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 F₁ 雄の出生時体重の低値、F₂ 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、F₁ 雄：0.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：1.0 mg/kg 体重/日、F₂ 雄：0.8 mg/kg 体重/日、F₂ 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、F₁ 雄：7.0 mg/kg 体重/日、F₁ 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 ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		親：F ₂	
		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 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)	$3.3 \times 10^{-6} \sim 3.3 \times 10^{-4}$ 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
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
III	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

1.5. 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)