（案）

農薬評価書

メフェナセット

２００８年１月

食品安全委員会農薬専門調査会

目　次

頁

○　審議の経緯 3
○　食品安全委員会委員名簿 3
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 4
○　要約 5

Ⅰ．評価対象農薬の概要 6
　1.　用途 6
　2.　有効成分の一般名 6
　3.　化学名 6
　4.　分子式 6
　5.　分子量 6
　6.　構造式 6
　7.　開発の経緯 6

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 7
　1.　動物体内運命試験 7
　　(1)　血中濃度推移 7
　　(2)　排泄① 7
　　(3)　排泄② 8
　　(4)　体内分布 8
　　(5)　代謝物同定・定量① 8
　　(6)　代謝物同定・定量② 8
　　(7)　慢性毒性試験供試ラットにおける血液及び臓器中の残留 9
　　(8)　各種臓器 S-9 及びミクロソーム *in vitro* 系における代謝試験 9
　2.　植物体内運命試験 9
　　(1)　水稲① 9
　　(2)　水稲② 10
　　(3)　水稲③ 10
　3.　土壌中運命試験 11
　　(1)　好気的湛水土壌中運命試験① 11
　　(2)　好気的湛水土壌中運命試験② 12
　　(3)　土壌中運命試験（好気的及び嫌気的条件）① 12
　　(4)　土壌中運命試験（好気的及び嫌気的条件）② 12
　　(5)　土壌吸着試験 13
　　(6)　土壌カラムリーチング試験 13
　4.　水中運命試験 13
　　(1)　加水分解試験① 13
　　(2)　加水分解試験② 14

(3)　水中光分解試験 14
5.　土壌残留試験 15
6.　作物等残留試験 15
(1)　作物残留試験 15
(2)　魚介類における最大推定残留値 15
7.　後作物残留試験 16
8.　一般薬理試験 16
9.　急性毒性試験 17
10.　眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 19
11.　亜急性毒性試験 19
(1)　28 日間亜急性毒性試験(ラット) 19
(2)　90 日間亜急性毒性試験(ラット) 20
(3)　28 日間亜急性毒性試験(マウス) 21
(4)　90 日間亜急性毒性試験(マウス) 22
(5)　90 日間亜急性毒性試験(イヌ) 23
(6)　21 日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ) 23
(7)　90 日間亜急性神経毒性試験(ラット) 24
12.　慢性毒性試験及び発がん性試験 24
(1)　6 ヶ月間慢性毒性試験(ラット) 24
(2)　6 ヶ月間慢性毒性試験(マウス) 25
(3)　1 年間慢性毒性試験(イヌ) 26
(4)　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) 26
(5)　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス) 27
13.　生殖発生毒性試験 28
(1)　2 世代繁殖試験(ラット) 28
(2)　発生毒性試験(ラット) 29
(3)　発生毒性試験(ウサギ) 30
14.　遺伝毒性試験 30
15.　その他の毒性試験 30
(1)　単回経口投与後のラットにおける血液学的所見 30
(2)　メトヘモグロビン及びスルフヘモグロビン形成作用 32
(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 32
(4)　肝ミクロソーム酵素誘導試験 32

Ⅲ.　食品健康影響評価 33
・　別紙 1:代謝物/分解物略称 36
・　別紙 2:検査値等略称 37
・　参照 38

＜審議の経緯＞

清涼飲料水関連

1986 年	10 月 28 日	初回農薬登録
2003 年	7 月 1 日	厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0701015 号）（参照 1）
2003 年	7 月 3 日	同接受
2003 年	7 月 18 日	第 3 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 2）
2003 年	10 月 8 日	追加資料受理（参照 3） （メフェナセットを含む要請対象 93 農薬を特定）
2003 年	10 月 27 日	第 1 回農薬専門調査会（参照 4）
2004 年	1 月 28 日	第 6 回農薬専門調査会（参照 5）
2005 年	1 月 12 日	第 22 回農薬専門調査会（参照 6）

魚介類の残留基準設定関連

2007 年	8 月 29 日	農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
2007 年	9 月 25 日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0925002 号）、同接受（参照 7~63）
2007 年	9 月 27 日	第 208 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 64）
2007 年	10 月 19 日	第 16 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 65）
2007 年	12 月 19 日	第 33 回農薬専門調査会幹事会（参照 69）
2008 年	1 月 10 日	第 221 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006 年 6 月 30 日まで）	（2006 年 12 月 20 日まで）	（2006 年 12 月 21 日から）
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上　彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上　彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾　拓
坂本元子	長尾　拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上　彪	本間清一	本間清一

*：2007 年 2 月 1 日から

**：2007 年 4 月 1 日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2006 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林　　真
江馬　眞	津田修治*	平塚　明
太田敏博	津田洋幸	吉田　緑

*：2005 年 10 月 1 日から

（2007 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友惠
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林　　真
赤池昭紀	高木篤也	平塚　明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉　啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬　眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	吉田　緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗　忍
小林裕子	布柴達男	

（2007 年 4 月 1 日から）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	根岸友惠
林　　真（座長代理*）	代田眞理子****	平塚　明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明
石井康雄	玉井郁巳	細川正清
泉　啓介	田村廣人	松本清司
上路雅子	津田修治	柳井徳磨
臼井健二	津田洋幸	山崎浩史
江馬　眞	出川雅邦	山手丈至
大澤貫寿	長尾哲二	與語靖洋
太田敏博	中澤憲一	吉田　緑
大谷　浩	納屋聖人	若栗　忍
小澤正吾	成瀬一郎***	
小林裕子	西川秋佳**	
三枝順三	布柴達男	

*：2007 年 4 月 11 日から

**：2007 年 4 月 25 日から

***：2007 年 6 月 30 日まで

****：2007 年 7 月 1 日から

要　約

酸アミド系除草剤である「メフェナセット」（CAS No. 73250-68-7）について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（稲）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（ラット及びマウス）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット及びマウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

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。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、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、これを根拠として、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。

I. 評価対象農薬の概要

１．用途

除草剤

２．有効成分の一般名

和名：メフェナセット

英名：mefenacet（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：2-ベンゾチアゾール-2-イルオキシ-*N*-メチルアセトアニリド

英名：2-benzothiazol-2-yloxy-*N*-methylacetanilide

CAS（No. 73250-68-7）

和名：2-(2-ベンゾチアゾリルオキシ)-*N*-メチル-*N*-フェニルアセトアミド

英名：2-(2-benzothiazolyloxy)-*N*-methyl-*N*-phenylacetamide

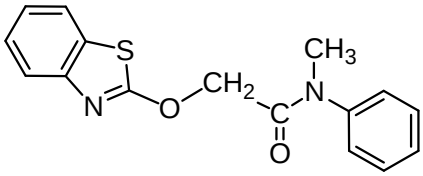
４．分子式

$C_{16}H_{14}N_2O_2S$

５．分子量

298.36

６．構造式



７．開発の経緯

メフェナセットは、1977 年に日本特殊農薬製造株式会社（現バイエルクロップサイエンス株式会社）により開発された酸アミド系除草剤であり、その作用機構は主に根部先端の生長点及び地上部生長点での超長鎖脂肪酸生合成阻害によるものと考えられる。メフェナセットは、海外では韓国及び台湾で登録されている。

我が国では 1986 年に水稲を対象に初回農薬登録されており、今回、魚介類への残留基準の設定が申請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II-1~4）は、メフェナセットのベンゾチアゾール環の炭素を ^{14}C で標識したもの（[bzt-^{14}C]メフェナセット）及びアニリン環の炭素を ^{14}C で標識したもの（[ani-^{14}C]メフェナセット）を用いて実施された。また、植物体内運命試験 [2. (3)]は、代謝物 II のベンゾチアゾール環の炭素を ^{14}C で標識したもの（[bzt-^{14}C]II）及び代謝物 XVI のメチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（[met-^{14}C]XVI）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合メフェナセットに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

１．動物体内運命試験

（１）血中濃度推移

SD ラット（一群雄 5 匹）に[bzt-^{14}C]メフェナセットを高用量（20 mg/kg 体重）で単回経口投与し、血中濃度推移が検討された。

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

メフェナセットは投与 1 時間後に最高濃度（C_{max}）達した後、二相性の減衰を示した。赤血球におけるβ 相の消失半減期（$T_{1/2}$）は、血漿の 59.9 時間よりはるかに長く、503 時間であった。（参照 8）

表 1　血中放射能濃度推移

組織		血漿	赤血球
T_{max}（時間）		1	1
C_{max}（μg/mL）		12.2	4.0
$T_{1/2}$（時間）	α 相	2.0	0.87
	β 相	59.9	503

（２）排泄①

SD ラット（一群雄 4~5 匹）に[bzt-^{14}C]メフェナセットを低用量（2 mg/kg 体重）または高用量で単回経口及び静脈内投与、低用量で単回十二指腸内投与し、同じく SD ラット（一群雌 4 匹）に[bzt-^{14}C]メフェナセットを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

いずれの投与法でも、投与後 48 時間以内に総投与放射能（TAR）の 98%以上が排泄された。単回十二指腸内投与を除く、投与後 48 時間の糞中排泄率は 12.4~18.9%TAR、尿中排泄率は 80.5~87.2%TAR であり、呼気中排出率は 0.1%TAR 未満であった。単回十二指腸投与後 24 時間の糞中排泄率は 1.1%TAR、尿中排泄率は 66.2%TAR、胆汁中排泄率は 32.1%TAR であった。（参照 8）

（３）排泄②

SD ラット（雄）に[ani-^{14}C]メフェナセットを高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 24 時間での糞中排泄率は 8.5%TAR、尿中排泄率は 91.5%TAR であった。投与放射能の大部分が 24 時間以内に尿を介して排泄された。（参照 9）

（４）体内分布

SD ラット（雄）に[bzt-^{14}C]メフェナセットを高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

血中 T_{max} 付近では、腎、肺及び肝に比較的多く分布し、その後経時的に減少した。投与 24 時間後では肝、赤血球及び腎における放射能濃度が比較的高かった。（参照 8）

表 2　主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

T_{max} 付近※	投与 24 時間後
腎(34.0)、肺(22.0)、肝(12.2)、血漿(12.2)、赤血球(4.0)	肝(0.66)、赤血球(0.66)、腎(0.52)、肺(0.2)、腎脂肪(0.18)、副腎(0.13)、血漿(0.12)

※：投与 1 時間後

（５）代謝物同定・定量①

SD ラット（雄）に[bzt-^{14}C]メフェナセットを高用量で単回経口投与し、投与後 8 時間までに採取した尿を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 8 時間までの尿において、メフェナセット、HBT（III）及び DM-MC（VI）が合量で 6.1~6.8%TAR、単離された代謝物として BTA（II）、BTA 抱合体及び HBT-OH（V）抱合体が認められた。

メフェナセットの主要代謝経路は脱 *N*-メチル化による VI の生成、それに続く脱アニリンによる II の生成及び II の抱合と考えられた。他に II の C-O 結合の開裂による III の生成、III の水酸化により V が生成する経路も考えられた。（参照 10）

（６）代謝物同定・定量②

SD ラット（雄）に[ani-^{14}C]メフェナセットを高用量で単回経口投与し、投与後 24 時間までの糞及び尿を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

主要代謝物は PAP-Ac（XXIV）の抱合体であり 79.4%TAR 認められた。

[ani-^{14}C]メフェナセットの主要代謝経路は、ベンゾチアゾリルオキシ基の

脱離による XXIV の生成及びそれに続く抱合体の生成と考えられた。（参照 9）

（７）慢性毒性試験供試ラットにおける血液及び臓器中の残留

非標識メフェナセットを 2 年間連続投与された慢性毒性試験供試 Fischer ラットの最終と殺時の血液、肝臓、腎臓、脾臓、脂肪組織を用いて、血液及び臓器中におけるメフェナセット残留分析試験が実施された。全投与群（10、100 及び 1,000 ppm 投与）雌雄いずれも組織中のメフェナセット残留量は低く、100 ppm 投与群雄の脾臓で 0.04 μg/g、脂肪組織で 0.02 μg/g、雌の脾臓で 0.02 μg/g、また 1,000 ppm 投与群雄の脾臓で 0.08 μg/g、脂肪組織で 0.10 μg/g、雌の脾臓で 0.05 μg/g、脂肪組織で 0.11 μg/g の残留が認められた以外は全て 0.02 μg/g 未満であった。（参照 11）

（８）各種臓器 S-9 及び肝ミクロソーム *in vitro* 系における代謝試験

SD ラット肝臓、腎臓、肺、脾臓の 9,000×*g* 上清画分及び肝ミクロソーム画分［±NADPH］）に非標識メフェナセット 10^{-4} M を加え、37℃で 90 分間インキュベーションする *in vitro* 代謝系試験が実施された。

メフェナセットは肝では約 90%が代謝されたが、他の臓器では代謝は遅く、特に腎臓、肺及び脾臓ではほとんど代謝されず約 80%以上が残存していた。NADPH 添加（93.3%）及び非添加（67.4%）で代謝速度に違いが認められたことから NADPH 依存性が確認された。また NADPH 添加試料に TOCP（Tris-*O*-Cresyl Phosphate：アミダーゼ阻害剤）を添加したところ、添加量に比例して代謝が阻害されたことから、メフェナセットの代謝にアミダーゼが関与していることが示唆された。（参照 12）

２．植物体内運命試験

（１）水稲①

[bzt-^{14}C]メフェナセットを 4%粒剤に製剤化し、水稲（品種：日本晴）に 1 ポット当たり 120 mg（2,400 g ai/ha 相当量）で湛水処理し（2.5 葉期の水稲をポットへ移植後 3 日）、処理 14、42、105 及び 168 日後（収穫期）の葉身、葉鞘及び根を採取して、植物体内運命試験が実施された（168 日後のみ玄米及び籾殻も採取）。

水面に施用した放射能は 1 日後に 80%TAR が水中に溶出し、14 日後では水中に 10%TAR、土壌中に 86%TAR が分布した。その後、試験終了時点までに 80~90%TAR が土壌中に存在した。水稲における放射能は、処理 14 日後で 2.2%TAR、42 日後で 7.4%TAR、105 日後で 10.9%TAR、168 日後で 12.0%TAR となり、経時的に増加した。168 日後の稲体内分布は葉身で 3.5%TAR、葉鞘で 4.8%TAR、根で 3.7%TAR であった。また玄米では

0.09%TAR、籾殻は 0.02%TAR であり、穂への移行は極めて少なかった。

収穫期における葉身及び葉鞘中の残留放射能分布は非抽出画分が約 2/3 を占め、未同定水溶性画分が 20%、有機溶媒可溶性画分が 12%であった。有機溶媒可溶性画分から親化合物、II、III、BTA-OH（IV）、V、VI 及び HBT-Gl（X）が同定された。水溶性画分から II、IV 及び V の抱合体が検出された。特に、III は収穫期には葉身及び葉鞘から約 9%TAR 及び 6%TAR が主に抱合体として検出された。IV は抱合体を含めて 4.2%TAR 検出され、その他の代謝物は 1.2%TAR 以下であった。葉身及び葉鞘中の親化合物は 0.1~0.2%TAR であった。葉身及び葉鞘中の非抽出画分中の放射能の約 70%はリグニン画分に存在した。

玄米には0.1%TAR（メフェナセットとして0.088 mg/kg）の残留放射能が認められ、玄米中放射能の84.6%は非抽出性であり、多くがデンプン中（0.042 mg/kg）に存在した。有機溶媒画分からメフェナセット、III及びXがそれぞれ0.001 mg/kg、0.008 mg/kg及び0.001 mg/kgが検出された。

メフェナセットの水稲における主要代謝経路は、アミド結合の加水分解（II）に引き続いてベンゾチアゾール環の水酸化（IV）、さらにC-O結合の開裂によるベンゾチアゾロン体（V）の生成とその抱合化であると考えられた。（参照13、14、15）

（２）水稲②

[ani-^{14}C]メフェナセットを 4%粒剤に製剤化し、水稲（品種：日本晴）に 1 ポット当たり 120 mg（2,400 g ai/ha 相当量）で湛水処理し（2.5 葉期の水稲をポットへ移植後 3 日）、処理 14、42、105 及び 168 日後の葉身及び葉鞘を採取して、植物体内運命試験が実施された。

処理 1 日後に 89%TAR が水中に溶出し、処理 14 日後では水中に 5.4%TAR、土壌中に 87%TAR が分布し、処理 154 日後に土壌中に 64%TAR が存在した。稲からは処理 154 日後に 4.6%TAR 認められ、そのうち玄米からは 0.1%TAR（0.14 mg/kg）認められた。

処理 154 日後の葉身及び葉鞘には 0.6 mg/kg の残留放射能が認められたが、メフェナセットは認められず、主要代謝物として PAP（XXVIII）とその抱合体が認められ、処理 42 日後には 14.7 及び 12.8%TAR に達したが、その後残留量は減少して収穫期には 0.9 及び 3.8%TAR であった。放射能の大部分（約 82%）は非抽出性であった。玄米中の放射能はその大部分（約 77%）がデンプン中に存在した。（参照 16）

（３）水稲③

[bzt-^{14}C]メフェナセット及び[ani-^{14}C]メフェナセットが1 mg/L含有する水耕液に、3葉期の水稲（品種：クサブエ）の根部を浸漬し、2、6、24及び72時

間後に採取、また、メフェナセットの主要代謝経路を明らかにするために、[bzt-^{14}C] II及び[met-^{14}C] XVIのそれぞれの水耕液に、水稲を5日間浸漬して、植物体内運命試験が実施された。

[ani-^{14}C]メフェナセット処理群の処理 72 時間後の根から検出された親化合物は、総残留放射能（TRR）の 39%に達し、[bzt-^{14}C]メフェナセット処理群の 3.3%TRR よりも著しく高かった。茎葉部への移行は[ani-^{14}C]メフェナセット処理群で 4.4%TRR、[bzt-^{14}C]メフェナセット処理群で 6%TRR であった。

吸収されたメフェナセットは根で II と MA（XVI）に速やかに代謝され、II は容易に根外に流出した。また、II は、水酸化されて IV、V が生成し、これらは主として抱合体として見出された。根では II とその抱合体、IV とその抱合体、V とその抱合体はそれぞれ 11.5%TRR、34.5%TRR 及び 15.7%TRR が検出された。茎葉部ではそれぞれ 32.8%TRR、18.3%TRR 及び 32.8%TRR が検出された。その他に III、IV、BT-OH（XI）が見出されたが、生成量はいずれも 1%TRR 以下であった。

一方、根から検出されたXVIの遊離体が4.5%TRR、非抽出成分が87%TRR、茎葉部では遊離体が1.6%TRR、非抽出成分77%TRRが分布した。IVが根で1.8%TRR、茎葉部で1.2%TRR見出された。

水稲体内においてメフェナセットは、速やかなアミド結合の開裂によるII及びXVI生成を経て、XVIは抱合体あるいは結合性残留物となった。IIはさらに水酸化を受けIVとなり、さらにC-O結合の開裂を受けVとなった。IV及びVは、ほとんどが抱合化された。

水耕栽培条件下であっても稲体中のメフェナセットの代謝経路はポット栽培条件下と同じであった。（参照17、18）

３．土壌中運命試験

（１）好気的湛水土壌中運命試験①

[bzt-^{14}C]メフェナセットを 4%粒剤に製剤化し、沖積・砂壌土（静岡）に乾土あたり 2.4 mg/kg（2.4 kg ai/ha）で添加し、25℃の暗条件下で 168 日間インキュベートする好気的湛水土壌中運命試験が実施された。

処理 14 日後、表面水中に約 10%TAR の放射能が分布した。その 7.6%TAR は II で、親化合物は 1.25%TAR であった。42 日後には水中放射能は 0.2%TAR に減少した。

処理 14 日後に土壌中に 86.4%TAR の放射能が存在し、主として表層 1.5 cm までに分布した。土壌中の放射能は徐々に下層（1.5~15 cm）に移行し、168 日後に表層に 47.3%TAR 及び下層に 28.4%TAR が分布した

土壌中のメフェナセットは処理 14 日後に約 28%TAR（表層：27.5%TAR、下層：0.65%TAR）が分布し、処理 168 日後には約 6%TAR（表層：4.8%TAR、

下層：1.2%TAR）に減衰した。土壌中の分解物 II は処理 14 日後に 4.2%TAR（表層：3.8%TAR、下層：0.4%TAR）から処理 168 日後の 0.26%TAR（表層：0.14%TAR、下層：0.12%TAR）へ、III は 15.6%TAR（表層：12%TAR、下層：3.6%TAR）から約 7%TAR（表層：3.3%TAR、下層：3.6%TAR）へ減少した。いずれも時間の経過とともに下層へ浸透が見られた。その他、VI、DP-MC（VII）、BTA-Me（VIII）、ATP（IX）が 0.2%TAR 以下検出された。

非抽出画分の放射能は処理 168 日後に約 70%TAR に達した。なお、処理 168 日後の非抽出画分から酸性条件での抽出により III が約 12%TAR 抽出された。この III は土壌粒子への結合性残留物を構成していたと考えられた。

メフェナセットの主要分解経路は C-O 結合の開裂（II）、またはアミド結合の開裂（II）、それに続く C-O 結合の開裂（III）であり、III が腐植質等に取り込まれ結合性残留物になる経路と考えられた。（参照 19）

（２）好気的湛水土壌中運命試験②

[ani-^{14}C]メフェナセットを 4%粒剤に製剤化し、沖積・砂壌土（静岡）に乾土あたり 2.4 mg/kg（2.4 kg ai/ha）で添加し、25℃の暗条件下で 154 日間インキュベートする好気的湛水土壌中運命試験が実施された。

粒剤処理 1 日後に 89%TAR が水中に溶解し、速やかに土壌表層（0~1.5 cm）に吸着され、処理 14 日後には土壌中に 72%TAR が分布した。42 日以降は検出されなかった。土壌中の放射能量の表層から下層への移行は少なく、処理 158 日後には表層に 47.8%TAR、下層（1.5~6 cm）に 11%TAR が分布した。処理 158 日後の残留放射能量の 75%が非抽出画分に分布し、特にフルボ酸の画分に 20%が存在した。

同定された放射性化合物は親化合物と VI のみであった。処理 14 日後に親化合物は約 33%TAR 検出されたが、処理 154 日後には 7.5%TAR に減少した。VI は処理 158 日後に 0.05%TAR 検出された。（参照 20）

（３）土壌中運命試験（好気的条件及び嫌気的湛水条件）①

[bzt-^{14}C]メフェナセットを、沖積・砂壌土（宮城）に乾土あたり 2 mg/kg となるように添加し、好気的及び嫌気的湛水条件下で 25℃、92 日間インキュベートし、土壌中運命試験が実施された。

好気条件、嫌気条件ともに試験終了時までには約 50%TAR が $^{14}CO_2$ となった。（参照 21）

（４）土壌中運命試験（好気的条件及び嫌気的湛水条件）②

[bzt-^{14}C]メフェナセットを同様に乾土あたり 2~10 mg/kg となるように混和し、好気的条件及び嫌気的湛水条件下で 25℃、92 日間インキュベートし、

土壌中運命試験が実施された。

メフェナセットの好気的条件下での推定半減期は約 18 日、嫌気的湛水条件下での推定半減期は約 9 日であった。好気条件下での主要分解物は II であり、処理 10 日後に 13.5%TAR で最大となった。その他 III が、処理 34 日後に最高値で 8.1%TAR 認められ、その他の分解物はいずれも 2%TAR 以下であった。嫌気的湛水条件下での主要分解物は III であり、34 日後に 43.5%TAR で最大となった。その他 II が、処理 10 日後に最高値で 26.9%TAR 認められ、その他の分解物はいずれも 4%TAR 以下であった。抽出残渣中の非抽出性放射能は処理 92 日後には、好気的条件下で 30.9%TAR、嫌気的湛水条件下で 36.5%TAR にまで達した。

メフェナセットの主要分解経路は C-O 結合の開裂（III）、またはアミド結合の開裂（II）、それに続く C-O 結合の開裂（III）であった。（参照 21）

（５）土壌吸着試験

8 種類の国内土壌（火山灰・埴壌土：埼玉及び栃木、沖積・埴壌土：東京、高知及び静岡、混合埴壌土：茨城、沖積・砂壌土：神奈川、鉱質・埴土：岐阜）を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 5.37~98.4 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 431~1,850 であった。（参照 22）

（６）土壌カラムリーチング試験

国内土壌を用いて、畑地条件下（火山灰・埴壌土：埼玉、鉱質・埴土：岐阜）及び水田条件下（火山灰・埴壌土：埼玉、沖積・埴壌土：東京、沖積・砂壌土：神奈川、混合埴壌土：茨城）でカラムリーチング試験が実施された。

畑地条件下では土壌表面に 5%粒剤を処理した後、800 mL/日（約 400 mm/日の降雨に相当）で 3 日間水を滴下した。メフェナセットの下方移動は少なく 80%以上が表層 0~1 cm に認められた。また 8 cm 以深には全く認められなかった。水田条件下では土壌表面に 5%粒剤を処理した後、90~120 mL/日（減水深 3 cm/日に相当）で漏水させた。メフェナセットの下方移動はほとんど無く、全ての土壌で表層 0~1 cm に 90%以上が認められた。湛水状態のポット試験では減水がない場合は表層に 90%以上存在したが、2 cm/日で 3 日間減水させて 50 日後のメフェナセットの分布は表層（~1 cm）に 83%、下層（1~2 cm）では 15%認められた。（参照 23）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験①

非標識メフェナセットを pH 0.6（塩酸）、pH 1.2 及び 5.6（Clark-Lubs 緩衝液）、pH 7.3（蒸留水）、pH 8.1（Clark-Lubs 緩衝液）、pH 12.0（Kolthoff

緩衝液）、pH 13.1（水酸化ナトリウム）の各滅菌水溶液等に 4.0 mg/L となるように添加し、pH 5.6~8.1 は 24℃、pH 1.2 及び pH 12.0 は 40℃、pH 0.6 及び 13.1 は 30、40、50 及び 60℃でそれぞれインキュベーションし、メフェナセットの加水分解試験が実施された。

メフェナセットは中性付近の pH で極めて安定であった。pH が酸性あるいはアルカリ性に偏るほど分解速度は速く、特にアルカリ性では酸性条件下より分解速度が速くなった。推定半減期は、pH 0.6 では 0.66~31.5 時間、pH 1.2 では 49.5 時間、pH 5.6 では 161 日、pH 7.3 では 144 日、pH 8.1 では 108 日、pH 12 では 11.2 時間及び pH 13.1 では 0.22~2.28 時間であった。

メフェナセットの主要分解経路は C-O 結合部位の開裂による III 及び HMA（XIV）の生成及びアミド結合の開裂による II 及び XVI の生成であった。（参照 24）

（２）加水分解試験②

非標識メフェナセットを pH 4（クエン酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に 3.0 mg/L となるように添加し、pH 4 及び 7 は 22℃、pH 9 は 70、80 及び 90℃でそれぞれ 7 日間インキュベーションし、メフェナセットの加水分解試験が実施された。

推定半減期は、pH 4 及び pH 7 で 1 年以上、pH 9 で 600 日（22℃相当に外挿した値）であった。

メフェナセットの主要分解経路は C-O 結合部位の開裂による III 及び XIV の生成であり、その後 III の開環による IX の生成、XIV のアミド結合の開裂による XVI の生成と考えられた。（参照 25）

（３）水中光分解試験

[bzt-^{14}C]メフェナセットまたは[ani-^{14}C]メフェナセットを蒸留水及び pH 7.2 の自然水（河川水：埼玉）の各試験液に 1.0 mg/L となるように添加し、7 時間/日で 30 日間自然太陽光を照射する水中光分解試験が実施された。

30 日後の蒸留水ではメフェナセットが 80.2%TAR、主要分解物として[bzt-^{14}C]メフェナセット処理では、III が 9.4%TAR、[ani-^{14}C]メフェナセット処理では、XIV が 7.2%TAR 認められた。その他の分解物はいずれも 2.5%TAR 以下であった。自然水ではメフェナセットが 40.0%TAR、主要分解物として III が 12.5%TAR、XIV が 6.8%TAR 認められた。その他の分解物はいずれも 3.3%TAR 以下であった。[bzt-^{14}C]メフェナセット及び[ani-^{14}C]メフェナセット処理では、ともに二酸化炭素の発生が観察され、30 日間の累積発生量は蒸留水中でそれぞれ 5.8%TAR 及び 1.1%TAR、河川水中で 12.3%TAR 及び 3.2%TAR に達した。アセトンが共存すると 48.6%TAR 及び 21.6%TAR の二酸化炭素が発生した。

メフェナセットは光分解され、推定半減期は蒸留水で 80 日、自然水で 20 日であった。

メフェナセットの主要分解経路はアミド結合の開裂による III 及び XIV の生成と、XIV の酸化による XIV-ald（アルデヒド体）及び XIV-acid（カルボン酸体）の生成であると考えられた。（参照 26）

５．土壌残留試験

火山灰・壌土（茨城）及び沖積・埴壌土（長野）を用いて、メフェナセットを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

推定半減期は表 3 に示されており、容器内で約 10~180 日、圃場で約 7~16 日であった。（参照 27）

表 3　土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度※	土壌	メフェナセット
容器内試験	3.0 mg/kg	火山灰・軽埴土	約 180 日
		沖積・埴壌土	約 10 日
圃場試験	2,400 g ai/ha	火山灰・軽埴土	約 16 日
		沖積・埴壌土	約 7 日

※容器内試験で純品、圃場試験で粒剤を使用

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

水稲を用いて､メフェナセット及び代謝物 III を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は表 4 に示されている。メフェナセット及び代謝物 III のいずれも定量限界未満であった。（参照 28）

表 4　作物残留試験成績

作物名 実施年度	試験 圃場数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						メフェナセット		代謝物III	
						最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 （露地・玄米） 1982年度	2	粒剤	160及び240	2	89 103	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.03 <0.03	<0.03 <0.03
水稲 （露地・稲わら） 1982年度	2	粒剤	160及び240	2	89 103	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.06 <0.06	<0.06 <0.06

注）・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

（２）魚介類における最大推定残留値

メフェナセットの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測

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（μg/人/日）

7．後作物残留試験

ポット栽培の稲に[bzt-^{14}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_{50}（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 1)	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 1)	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 1)	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 1)	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 2)	SD ラット 一群雌雄各 10 匹	LC_{50}（mg/L）		症状及び死亡例なし
		>94.5	>94.5	

注）溶媒として 1)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、2)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_{50}（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	・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	・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	・食餌効率の低下 ・MCV 増加 ・RBC 減少	・肝比重量増加 ・MCV 増加
1,000 ppm 以上	・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 ・骨髄赤血球産生能亢進、細胞数増加	・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 ・骨髄赤血球産生能亢進、細胞数増加
300 ppm 以上	300 ppm において毒性所見なし	・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	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・摂餌量減少 ・尿ウロビリノーゲン陽性例の増加

[1] 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

	・尿ウロビリノーゲン陽性例の増加 ・MCV、MCH 増加 ・MCHC 減少 ・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）	・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 ・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	・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）、髄外造血亢進 ・腎尿細管上皮色素沈着（ヘモジデリン）	・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）、髄外造血亢進 ・腎尿細管上皮色素沈着（ヘモジデリン）
200 ppm 以上	・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 ・骨髄赤血球産生能亢進、細胞数増加	・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 ・骨髄赤血球産生能亢進、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	雄	39.4	125	392	1,380
(mg/kg 体重/日)	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 以上投与群雌雄で髄外造血亢進及び骨髄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	・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	・脾暗赤色化、色素沈着(ヘモジデリン)、うっ血	・網状赤血球数増加 ・脾比重量増加、腫大
1,000 ppm 以上	・脾腫大 ・髄外造血亢進 ・骨髄赤血球産生能亢進	・脾暗赤色化、色素沈着（ヘモジデリン）、うっ血 ・髄外造血亢進 ・骨髄赤血球産生能亢進
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	雄	6.25	25.0	98.0	406
(mg/kg 体重/日)	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	・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 ・骨髄赤血球産生能亢進	・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 ・骨髄赤血球産生能亢進

	・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ので、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	雄	6.70	67.2	210
(mg/kg 体重/日)	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ので、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）

１２．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	雄	2.44	9.85	40.1	162
(mg/kg 体重/日)	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	・尿ウロビリノーゲン陽性例の増加 ・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）、髄外造血亢進、被膜（中皮）肥厚 ・腎帯緑色化 ・肝腫大、色素沈着（ヘモジデリン）	・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 ・塩基性斑点を有する赤血球、幼若赤血球、奇形赤血球 ・髄外造血亢進、被膜（中皮）肥厚 ・腎帯緑色化、腎比重量増加
800 ppm 以上	・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 ・骨髄赤血球産生能亢進、細胞数増加	・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） ・骨髄赤血球産生能亢進、細胞数増加
200 ppm 以上	・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）	・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 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	・Ht 減少及び網状赤血球数、メトヘモグロビン、MCH、MCHC、MCV 増加 ・幼若赤血球 ・奇形赤血球	・網状赤血球数及び MCH 増加 ・幼若赤血球 ・奇形赤血球 ・脾腫大
800 ppm 以上	・塩基性斑点を有する赤血球 ・脾暗赤色化、色素沈着 ・骨髄赤血球産生能亢進 ・肝色素沈着 ・腎色素沈着	・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、髄外造血亢進 ・骨髄赤血球産生能亢進 ・肝色素沈着 ・腎色素沈着
200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性所見なし	・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	・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	・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、F_1 及び F_2 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_1 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_1 雄の出生時体重の低値、F_2 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_1 雄：0.7 mg/kg 体重/日、F_1 雌：1.0 mg/kg 体重/日、F_2 雄：0.8 mg/kg 体重/日、F_2 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_1 雄：7.0 mg/kg 体重/日、F_1 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		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）

１４．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
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* （H17、M45 株）	20~5,000 μg/disk	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* （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）	3.3×10^{-6}~3.3×10^{-4} M （+/-S9）	陰性
in vivo	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	*B. subtilis* （H17、M45 株）	200 μg/disk	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （TA98、TA100 株）	5~5,000 μg/plate（+/-S9）	陰性
	DNA 修復試験	*B. subtilis* （H17、M45 株）	200 μg/disk	陰性

	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （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髄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：骨髄暗赤色化・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*H*)-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*H*)-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)-*N*-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-(D-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)-*N*-メチルアセトアニリド
XIV	HMA	2-ヒドロキシ-*N*-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	*N*-メチルアニリン
XXIV	PAP-Ac	(*N*-アセチル)-4-アミノフェノール
XXVIII	PAP	*p*-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-bunsyo-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-kouseisyousiryou.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-siryou6.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-UL-^{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-UL-^{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、1984 年、未公表
17 ^{14}C-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 ^{14}C-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 ^{14}C 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 ^{14}C-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 ^{14}C 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 ^{14}C-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 ^{14}C 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 ^{14}C 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-siryou1-1.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-siryou1-2.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）