府　食　第　４５２　号
平成 29 年 7 月 4 日

厚生労働大臣
　塩崎　恭久　殿

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 23 年 2 月 8 日付け厚生労働省発食安 0208 第 11 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたデスメディファムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

デスメディファムの一日摂取許容量を 0.032 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.9 mg/kg 体重と設定する。

別　添

農薬評価書

デスメディファム

２０１７年７月

食品安全委員会

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 3
○ 要　約 7

Ⅰ．評価対象農薬の概要 8
１．用途 8
２．有効成分の一般名 8
３．化学名 8
４．分子式 8
５．分子量 8
６．構造式 8
７．開発の経緯 8

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 10
１．動物体内運命試験 10
（１）ラット 10
（２）ウシ ① 14
（３）ウシ ② 15
（４）ニワトリ 15
２．植物体内運命試験 16
（１）てんさい ① 16
（２）てんさい ② 16
（３）てんさい ③ 18
３．土壌中運命試験 19
（１）好気的土壌中運命試験 ① 19
（２）好気的土壌中運命試験 ② 20
（３）嫌気的湛水土壌中運命試験 20
４．水中運命試験 21
５．土壌残留試験 22
６．作物残留試験 22
７．一般薬理試験 22
８．急性毒性試験 24
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 24
１０．亜急性毒性試験 25
（１）13 週間亜急性毒性試験（ラット）① 25

（２）13 週間亜急性毒性試験（ラット）② 25
（３）13 週間亜急性毒性試験（イヌ）① 26
（４）13 週間亜急性毒性試験（イヌ）② 27
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 28
（１）1 年間慢性毒性試験（ラット） 28
（２）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 28
（３）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 30
（４）2 年間発がん性試験（ラット） 31
（５）2 年間発がん性試験（マウス） 31
（６）80 週間発がん性試験（マウス） 32
１２．生殖発生毒性試験 33
（１）2 世代繁殖試験（ラット）① 33
（２）2 世代繁殖試験（ラット）② 34
（３）発生毒性試験（ラット）① 35
（４）発生毒性試験（ラット）② 35
（５）発生毒性試験（ラット）③ 36
（６）発生毒性試験（ウサギ）① 37
（７）発生毒性試験（ウサギ）② 37
１３．遺伝毒性試験 38
１４．その他の試験 39
（１）MetHb に対する影響検討試験（イヌ） 39

Ⅲ．食品健康影響評価 42

・別紙 1：代謝物/分解物略称 53
・別紙 2：検査値等略称 54
・別紙 3：作物残留試験成績 56
・参照 57

＜審議の経緯＞

1998 年	12 月	22 日	初回農薬登録
2005 年	11 月	29 日	残留農薬基準告示（参照 1）
2011 年	2 月	8 日	厚生労働大臣から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 0208 第 11 号）
2011 年	2 月	10 日	関係書類の接受（参照 2～8）
2011 年	2 月	17 日	第 367 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年	3 月	17 日	第 62 回農薬専門調査会評価第二部会
2017 年	4 月	21 日	第 147 回農薬専門調査会幹事会
2017 年	5 月	16 日	第 649 回食品安全委員会（報告）
2017 年	5 月	17 日	から 6 月 15 日まで　国民からの意見・情報の募集
2017 年	6 月	28 日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2017 年	7 月	4 日	第 656 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2012 年 6 月 30 日まで）

小泉直子（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

（2015 年 6 月 30 日まで）

熊谷　進（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）
山添　康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

（2017 年 1 月 6 日まで）

佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
熊谷　進
吉田　緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

*：2011 年 1 月 13 日から

（2017 年 1 月 7 日から）

佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
吉田　緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2012 年 3 月 31 日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩

相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

*：2011 年 3 月 1 日まで

**：2011 年 3 月 1 日から

***：2011 年 6 月 23 日から

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田　清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田　緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗　忍

・評価第二部会

吉田　緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉　啓介	根岸友惠	本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）	小野　敦	永田　清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野　哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*; 座長**）	代田眞理子	森田　健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上　薫**		

*：2013 年 9 月 30 日まで

**：2013 年 10 月 1 日から

（2016 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林　　真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野　哲	永田　清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田　緑*

・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林　　真	堀本政夫
相磯成敏	平塚　明	山崎浩史
浅野　哲	福井義浩	若栗　忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤　洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友惠	吉田　充
桑形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野　敦	永田　清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田　健
井上　薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

*：2015 年 6 月 30 日まで

**：2015 年 9 月 30 日まで

（2016 年 4 月 1 日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林　　真
浅野　哲	清家伸康	本間正充
小野　敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野　哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚　明（座長代理）	佐藤　洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田　健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林　　真	若栗　忍

・評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野　敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友惠	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀	髙橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田　充

＜第 62 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿＞

永田　清	松本清司	

＜第 147 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

赤池昭紀	永田　清	松本清司
上路雅子		

要　約

カルバニラート系除草剤である「デスメディファム」（CAS No.13684-56-5）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、ウシ及びニワトリ）、植物体内運命（てんさい）、作物残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（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）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、デスメディファム投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（溶血性貧血、MetHb 血症）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、母体毒性の認められる用量で胎児に外表異常（小下顎及び口蓋裂）、内臓異常（心室中隔欠損等）及び骨格異常（胸骨欠損、胸骨核非対称等）が認められた。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をデスメディファム（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 3.2 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 0.032 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、デスメディファムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験②の 90 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 0.9 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）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：デスメディファム

英名：desmedipham（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：エチル=3-フェニルカルバモイルオキシカルバニラート

英名：ethyl 3-phenylcarbamoyloxycarbanilate

和名：エチル=3-フェニルカルバモイルオキシフェニルカルバマート

英名：ethyl 3-phenylcarbamoyloxyphenylcarbamate

CAS（No.13684-56-5）

和名：エチル=[3-[[(フェニルアミノ)カルボニル]オキシ]フェニル]カルバマート

英名：ethyl [3-[[(phenylamino)carbonyl]oxy]phenyl]carbamate

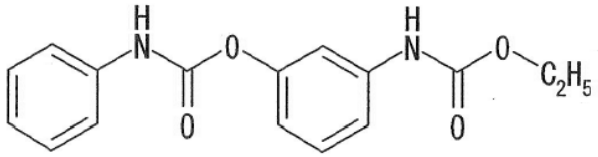
４．分子式

$C_{16}H_{16}N_2O_4$

５．分子量

300.3

６．構造式



７．開発の経緯

デスメディファムはシェーリング社（現バイエルクロップサイエンス社）により開発されたカルバニラート系の除草剤である。非ホルモン型、吸収移行性の光合成阻害剤で、雑草の茎葉部に処理することによって効果を示すと考えられている。

国内では 1998 年に初回農薬登録された。海外では米国、カナダ、EU 等において、てんさい、ほうれんそう等で登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、デスメディファムのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 [phe-^{14}C]デスメディファム」という。）及びアミノフェノキシ環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[amp-^{14}C]デスメディファム」という。）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は比放射能（質量放射能）からデスメディファムの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。

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）ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[phe-^{14}C]デスメディファムを 5 mg/kg 体重（以下［1. (1)］において「低用量」という。）又は 1,000 mg/kg 体重（以下［1. (1)］において「高用量」という。）で単回強制経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。（参照 8）

表 1　薬物動態学的パラメータ

試料	投与量 (mg/kg 体重)	5		1,000	
	性別	雄	雌	雄	雌
全血	T_{max} (hr)	2	2	12	24
	C_{max} (μg/g)	2.60	3.71	166	218
	$T_{1/2}$ (hr)	70.4	110	95.7	116
	$AUC_{0\text{-}168h}$ (hr・μg/g)	114	176	13,600	20,700
血漿	T_{max} (hr)	2	2	12	24
	C_{max} (μg/g)	2.08	2.31	126	192
	$T_{1/2}$ (hr)	39.0	58.6	48.3	40.5
	$AUC_{0\text{-}216h}$ (hr・μg/g)	95.8	122	10,600	13,200

b. 吸収率

排泄試験［1. (1) ④］で得られた投与後 96 時間の尿、ケージ洗浄液及びカーカス [1]の放射能の合計から、デスメディファムの単回経口投与後の吸収率は低用量投与群で 72.3%～91.4%、高用量投与群で 39.3%～51.2%と算出された。（参照 8）

[1] 組織、臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[phe-^{14}C]デスメディファムを低用量又は高用量で単回強制経口投与して、分布試験が実施された。

主要組織の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

低用量投与群では、投与 2 時間後の放射能濃度は肝臓、腎臓、全血、血漿等で高かったが、時間の経過とともに速やかに減衰した。高用量投与群では、低用量投与群と同様の傾向を示し、投与 12 時間後の放射能濃度は全血、血漿、肝臓、腎臓等で高かった。各組織からの消失は速やかで、組織中放射能は低用量投与群では投与後 168 時間で 0.0002%TAR～2.83%TAR、高用量投与群では投与後 216 時間で 0.0001%TAR～1.12%TAR となった。肝臓及び腎臓中の残留放射能の消失半減期は、低用量投与群でそれぞれ 59.4～63.6 時間及び 50.1～73.0 時間、高用量投与群でそれぞれ 69.7～76.1 時間及び 66.3～84.2 時間であった。（参照 8）

表 2　主要組織の残留放射能濃度（μg/g 又はμg/mL）

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T_{max} 付近 (投与 2 又は 12 時間後)[a]	投与 168 又は 216 時間後 [b]
5	雄	腎臓(2.87)、肝臓(2.68)、全血(2.60)、血漿(2.08)、腎周囲脂肪(1.02)、肺(0.90)、心臓(0.86)、脾臓(0.69)、カーカス(0.66)	全血(0.24)、甲状腺(0.08)、血漿(0.08)、肺(0.07)、カーカス(0.07)、肝臓(0.06)、腎臓(0.05)
	雌	肝臓(4.46)、全血(3.71)、腎臓(3.36)、血漿(2.31)、肺(1.35)、脾臓(1.13)、副腎(1.02)、心臓(1.01)、腎周囲脂肪(0.97)、カーカス(0.90)	全血(0.6)、血漿(0.22)、肺(0.19)、甲状腺(0.17)、脾臓(0.15)、腎臓(0.15)、副腎(0.12)、カーカス(0.12)、心臓(0.12)、肝臓(0.10)、卵巣(0.10)、筋肉(0.08)
1,000	雄	全血(166)、血漿(126)、肝臓(95.7)、腎臓(75.5)、肺(59.1)、腎周囲脂肪(55.3)、心臓(50.3)、脾臓(43.6)、カーカス(35.5)	全血(28.9)、カーカス(9.39)、肺(9.13)、血漿(8.33)、甲状腺(7.64)、腎臓(7.52)、心臓(6.96)、脾臓(5.37)、筋肉(4.72)、肝臓(3.58)
	雌	全血(218)、血漿(134)、腎臓(86.8)、肝臓(82.3)、肺(72.7)、カーカス(54.7)	全血(40.6)、肺(12.0)、心臓(10.1)、カーカス(9.30)、腎臓(8.52)、血漿(7.06)、甲状腺(5.64)、筋肉(5.39)、脾臓(5.29)、卵巣(4.60)、肝臓(4.30)

[a]：低用量投与群では投与 2 時間後、高用量投与群では投与 12 時間後。

[b]：低用量投与群では投与 168 時間後、高用量投与群では投与 216 時間後。

③ 代謝

排泄試験［1. (1) ④］で得られた尿及び糞を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の主要代謝物は表 3 に示されている。

未変化のデスメディファムは糞中にのみ認められた。[amp-^{14}C] デスメディファム投与群では、主要代謝物は尿及び糞中ともに B で、ほかに代謝物 D 及び F が認められた。代謝物 B、D 及び F は、糞中の代謝物 B を除き、硫酸又はグルクロン酸抱合体として認められた。[phe-^{14}C] デスメディファム投与群では、主要代謝物は尿中で G、糞中で I であった。代謝物 G は硫酸又はグルクロン酸抱合体として認められた。雌雄による代謝物の種類に違いは認められなかった。

デスメディファムのラットにおける主要代謝経路は、①フェニル環及びアミノフェノキシ環の間のカーバメート結合の加水分解による代謝物 B、E 及び I の生成、②代謝物 B の D 及び F への変換並びに代謝物 E の G への変換、③それらの代謝物の硫酸又はグルクロン酸抱合化と考えられた。（参照 8）

表 3　尿及び糞中の主要代謝物（%TAR）

標識体	投与方法	投与量（mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）	性別	試料	試料採取時間	デスメディファム	代謝物
[amp-^{14}C]デスメディファム	単回	5	雄	尿	30	ND	B (62.3)、F (8.28)、未知物質 4 種 (4.81)
				糞		0.92	B (2.33)、F (0.47)
			雌	尿		ND	B (65.8)、F (10.9)、未知物質 4 種 (6.67)
				糞		0.92	B (2.99)、F (0.42)
		1,000	雄	尿	96	ND	B (24.3)、F (8.44)、D (1.81)、未知物質 3 種(6.46)、極性物質(0.92)
				糞		38.4	B (11.7)、F (0.10)
			雌	尿		ND	B (30.6)、F (7.43)、D (2.16)、未知物質 3 種(4.91)、極性物質(0.72)
				糞		34.3	B (13.2)、F (0.05)
	反復	5	雄	尿	30[a]	ND	B (67.8)、F (7.47)、未知物質 3 種 (6.21)
				糞		0.81	B (4.05)、D (0.06)、F (0.06)、未知物質 2 種(1.16)、極性物質(0.23)
			雌	尿		ND	B (65.7)、F (12.4) 、未知物質 3 種 (7.89)
				糞		0.81	B (2.20)、D (0.07)、 F (0.03)、未知物質 2 種(0.58)、極性物質(0.03)
[phe-^{14}C]デスメディファム	単回	1,000	雄	尿	96	ND	G (10.4)、D (1.55)、E (1.39)、F (0.76)、極性物質(3.40)
				糞		29.0	I (23.2) 、極性物質(1.68)
			雌	尿		ND	G (11.6)、F (1.33)、E (0.99)、D (0.75)、極性物質(8.87)
				糞		31.5	I (18.2)、極性物質(2.13)
	反復	5	雄	尿	96[a]	ND	G (67.6)、極性物質(1.66)
				糞		1.97	I (2.80)、G (0.57)、E (0.10)、D (0.09)、F (0.01)、極性物質(0.68)
			雌	尿		ND	G (52.6)、未知物質(2.92)、極性物質(5.64)
				糞		3.06	I (2.64)、G (0.52)、D (0.48)、F (0.22)、E (0.02)、極性物質(1.6)

ND：検出されず
[a]：最終投与後の時間

④ 排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe-^{14}C]デスメディファム若しくは[amp-^{14}C]デスメディファムを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は非標識デスメディファムを 14 日間反復経口投与後、[phe-^{14}C] デスメディファム若しくは[amp-^{14}C] デスメディファムを低用量で単回経口投与して、排泄試験が

実施された。

投与後 96 時間における尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

投与放射能の排泄は速やかで、投与後 96 時間で尿及び糞中に 83.9%TAR～96.9%TAR 排泄され、低用量の単回投与及び反復投与では主に尿中に、高用量の単回投与では主に糞中に排泄された。いずれの投与群においても、尿及び糞中への排泄率に性差は認められなかった。（参照 8）

表 4　投与後 96 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[amp-^{14}C] デスメディファム						[phe-^{14}C]デスメディファム					
投与方法	単回				反復 [a]		単回				反復 [b]	
投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	5		1,000		5		5		1,000		5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	78.9	86.2	42.1	44.6	81.0	80.0	66.5	67.9	32.7	34.2	79.4	67.7
糞	11.7	10.7	50.6	50.7	9.28	5.20	17.4	17.5	55.7	56.3	12.6	20.1
ケージ洗浄液	6.57	4.41	6.58	6.20	11.0	15.3	3.24	4.19	2.94	3.64	4.56	5.98
カーカス	1.49	0.83	0.40	0.38	0.21	0.46	2.58	3.24	3.63	3.45	1.91	3.53
総回収率	98.6	102	99.8	102	101	101	89.8	92.9	95.0	97.6	98.4	97.3

[a]：投与後 30 時間の尿及び糞中排泄率

[b]：投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率

（2）ウシ ①

泌乳牛（ホルスタイン種、雌 1 頭）に、[phe-^{14}C]デスメディファムを 200 mg/頭/日（10 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 2 回、7 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回、尿及び糞は 1 日 1 回、血液及び組織は最終投与 23 時間後にと殺して採取された。

最終投与 23 時間後には、投与放射能の 81.1%TAR が尿中、18.9%TAR が糞中に認められ、排泄は速やかであった。

乳汁中残留放射能は、初回投与 80 時間後（3.3 日後）以降はほぼ一定（0.132～0.156 μg/mL）となり、蓄積性は認められなかった。組織中残留放射能は、肝臓で最も高く（1.18 μg/g）、次いで血漿（0.671 μg/mL）、腎臓（0.634 μg/g）、全血（0.580 μg/mL）、筋肉（0.067 μg/g）、腎臓周囲脂肪（0.047 μg/g）及び大網脂肪（0.037 μg/g）の順であった。

未変化のデスメディファムは糞中（1.4%TRR）のみに認められた。主要代謝物は G で、尿中に 43.2%TRR、乳汁中に 34.0%TRR、糞中に 14.0%TRR 及び肝臓中に 10.5%TRR 認められた。ほかに糞中に代謝物 D/E、F 及び I が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 8）

（3）ウシ ②

泌乳牛（ホルスタイン種、雌 1 頭）に、[amp-^{14}C]デスメディファムを 10 mg/kg 飼料相当の用量で 1 日 1 回、4 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回、血液は初回投与 0.5～94 時間後まで経時的に、組織は最終投与 22 時間後にと殺して採取された。

全血及び血漿中放射能は、初回投与 8 時間後にいずれも最高値（0.0408～0.0464 μg/g）に達した後減少して、48 時間後にほぼ一定となった。乳汁中残留放射能は、全血及び血漿に比べて高値で推移し、初回投与 53 時間後以降はほぼ一定（0.169～0.185 μg/g）となり、蓄積性は認められなかった。組織中残留放射能は、腎臓で最も高く（0.307 μg/g）、肝臓、腎臓周囲の脂肪、大網脂肪及び心臓では 0.009～0.040 μg/g であった。筋肉及び皮下脂肪では放射能は検出されなかった。

未変化のデスメディファムは腎臓周囲の脂肪及び大網脂肪中に 1.5%TRR～11.2%TRR（0.0004～0.0016 μg/g）認められた。主要代謝物は B で、尿中に 84.5%TRR、腎臓中に 76.7%TRR、乳汁中に 75.1%TRR 及び肝臓中に 13.6%TRR 認められた。ほかに代謝物 F が尿中に、代謝物 D が肝臓中にいずれも 10%TRR を超えて認められた。胆汁中では代謝物 B、D 及び F が少量認められた。

泌乳牛におけるデスメディファムの代謝経路は、ラットと類似していると考えられた。（参照 8）

（4）ニワトリ

産卵鶏（Ross Brown 種、雌 6 羽）に、[amp-^{14}C]デスメディファムを 1.5 mg/羽/日（10 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 1 回、10 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。卵及び排泄物は毎日、組織は最終投与約 20 時間後にと殺して採取された。

投与放射能は、各投与後 24 時間に 85.3%TAR～96.7%TAR が排泄物中に認められ、排泄は速やかであった。

卵黄中の残留放射能は、初回投与 7 日後以降はほぼ一定（0.046～0.057 μg/g）となり蓄積性はなかった。卵白における残留放射能は、初回投与 1 日後からほぼ一定（0.005～0.009 μg/g）となった。

組織中の残留放射能は、未産卵で最も高く（0.053 μg/g）、次いで肝臓（0.0099 μg/g）であった。皮下脂肪、皮膚、胸筋及び大腿筋では定量限界未満であった。

未変化のデスメディファムは、排泄物中に 3.2%TRR～4.8%TRR、卵黄中に 1.0%TRR～1.1%TRR 認められた。主要代謝物は B で、排泄物及び卵黄中にそれぞれ 30.6%TRR～34.0%TRR 及び 22.8%TRR～26.5%TRR 認められたほか、代謝物 D が卵黄中に 39.0%TRR～47.5%TRR 認められた。

産卵鶏におけるデスメディファムの代謝経路は、ラットと類似していると考

えられた。（参照 8）

２．植物体内運命試験

（１）てんさい ①

4 葉期のてんさい（品種不明）の葉部表面に、[amp-^{14}C]デスメディファムを 2.5 μg ai/植物体の用量で滴下処理し、処理 4、7、15 及び 30 日後に茎葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

茎葉部における放射能分布及び代謝物は表 5 に示されている。

表面洗浄液及び有機相中の主要成分は未変化のデスメディファムで、ほかに代謝物 B が認められた。処理 30 日後には表面洗浄液中の未変化のデスメディファムは 4.0%TRR に減少し、原点に滞留する未同定物質が増加した。水相中の主要成分は極性代謝物 K、L、M 及び N で、未変化のデスメディファムは 3.9%TRR～16.6%TRR 認められた。（参照 8）

表 5　てんさいの茎葉部における放射能分布（%TAR）及び代謝物（%TRR）

画分		処理後日数	残留放射能	デスメディファム	代謝物					未同定代謝物 [a]
					B	K	L	M	N	
表面洗浄液		4	9.2	94.4	1.7	－	－	－	－	3.8
		7	5.5	94.6	3.1	－	－	－	－	2.3
		15	1.7	94.6	ND	－	－	－	－	5.4
		30	5.2	4.0	5.5	－	－	－	－	90.6
抽出画分	有機相	4	57.3	91.0	ND	－	－	－	－	9.0
		7	43.8	90.4	ND	－	－	－	－	9.6
		15	25.9	83.3	ND	－	－	－	－	16.7
		30	16.4	66.4	5.1	－	－	－	－	28.5
	水相	4	19.4	16.6	ND	12.9	59.3	2.8	ND	8.4
		7	27.6	13.7	ND	14.5	54.8	2.3	5.8	8.9
		15	43.2	7.8	ND	9.7	56.6	2.9	18.8	4.2
		30	42.2	3.9	5.2	5.2	37.6	8.3	18.1	13.8
抽出残渣		4	12.1	－	－	－	－	－	－	－
		7	15.8	－	－	－	－	－	－	－
		15	17.3	－	－	－	－	－	－	－
		30	22.1	－	－	－	－	－	－	－

[a]：7 種類の未同定代謝物の合算値
ND：検出されず
－：分析せず

（２）てんさい ②

てんさい（品種：Gala）に、[phe-^{14}C]デスメディファム又は[amp-^{14}C]デス

メディファムを1,000 g ai/ha（最大ほ場処理量:1倍量処理区）及び5,000 g ai/ha（5 倍量処理区）の用量で、本葉が 2 枚完全に開いた時点で葉面に 1 回散布処理し、処理 0、7、28 及び 120 日後（成熟期）に茎葉部及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、生成した $^{14}CO_2$ の吸収（再固定）を確認するための同化対照区が設けられた。なお、5 倍量処理区では、初期の育成阻害が認められた。

茎葉部及び根部における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

1 倍量処理区における残留放射能は、処理当日から処理 28 日後まで 99.7%TAR 以上が茎葉部に認められ、処理 120 日後には 79.4%TAR が茎葉部、20.6%TAR が根部に認められた。5 倍量処理区における残留放射能は、処理 28 日後までは 98.4%TAR 以上が茎葉部に認められたが、処理 120 日後には 65.5%TAR が根部に認められた。

同化対照区の残留放射能は 0.006 mg/kg 以下であり、生成した $^{14}CO_2$ の再固定はほとんどないことが確認された。

1 倍量処理区において、茎葉部における主要成分は、未変化のデスメディファムであり、処理 120 日後に 40.4%TRR 認められた。10%TRR を超える代謝物として N（15.5%TRR）が認められた。ほかに代謝物 K、デスメディファムの抱合体及び代謝物 B の抱合体が同定されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。根部では、処理 7 日後にデスメディファムの抱合体が 10%TRR を超えて認められた。成熟期の根部では、残留放射能が不十分であったため代謝物の分析は行われなかった。

5 倍量処理区において、茎葉部における主要成分は、未変化のデスメディファムであり、処理 120 日後に 13.6%TRR 認められた。10%TRR を超える代謝物は認められなかった。成熟期の根部では、未同定化合物 1 種類（18.4%TRR）が認められた。（参照 8）

表 6　茎葉部及び根部における残留放射能濃度（mg/kg）

処理量	組織	分析部位	収穫日			
			処理当日	処理 7 日後	処理 28 日後	処理 120 日後
1 倍量処理区	茎葉部	洗浄液	208	65.5	0.941	0.004
		洗浄後組織	10.2	37.7	5.74	0.157
		合計	218	103	6.68	0.161
		%TAR	99.9	100	99.7	79.4
	根部	洗浄液	0.560	0.069	0.055	0.001
		洗浄後組織	0.262	0.474	0.026	0.010
		合計	0.822	0.543	0.081	0.011
		%TAR	0.12	0.04	0.33	20.6
5 倍量処理区	茎葉部	洗浄液	－	629	3.77	0.008
		洗浄後組織	－	217	11.4	0.257
		合計	－	846	15.2	0.265
		%TAR	－	99.1	98.4	34.5
	根部	洗浄液	－	2.68	0.657	0.009
		洗浄後組織	－	29.5	0.958	0.125
		合計	－	32.2	1.62	0.134
		%TAR	－	0.87	1.57	65.5
同化対照区	茎葉部	洗浄液	－	0.001	0.000	0.000
		洗浄後組織	－	0.002	0.003	0.003
		合計	－	0.003	0.003	0.003
	根部	洗浄液	－	0.000	0.000	0.000
		洗浄後組織	－	0.001	0.006	0.001
		合計	－	0.001	0.006	0.001

－： 採取せず

（3）てんさい ③

てんさい（品種：Kristallina）に、[phe-^{14}C]デスメディファム又は[amp-^{14}C]デスメディファムをそれぞれ 518 又は 494 g ai/ha の用量で、6～8 葉期の植物体に 1 回散布処理し、処理 15 日後（生育期）に茎葉部を、処理 63 日後（収穫期）に茎葉部及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

茎葉部及び根部における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

いずれの標識体処理区においても、処理 63 日後の残留放射能は茎葉部に比べて根部では僅かであった。

表 7　茎葉部及び根部における残留放射能濃度（mg/kg）

標識体	処理量 (g ai/ha)	処理 15 日後	処理 63 日後	
		茎葉部	茎葉部	根部
[phe-^{14}C]デスメディファム	518	10.1	1.50	0.115
[amp-^{14}C]デスメディファム	494	11.3	1.91	0.143

[phe-^{14}C]デスメディファム処理区では、未変化のデスメディファムは処理 15 日後の茎葉部で 3.26 mg/kg（32.4%TRR）、処理 63 日後の茎葉部で 0.021 mg/kg（1.4%TRR）及び根部で 0.002 mg/kg（1.4%TRR）認められた。主要代謝物は Q で、茎葉部では処理 15 及び 63 日後にそれぞれ 39.4%TRR 及び 52.5%TRR、根部では処理 63 日後に 7.5%TRR 認められた。ほかに代謝物 P が茎葉部及び根部で認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

[amp-^{14}C]デスメディファム処理区では、未変化のデスメディファムは処理 15 日後の茎葉部で 1.75 mg/kg（15.5%TRR）、処理 63 日後の茎葉部で 0.036 mg/kg（1.9%TRR）認められたが、根部では検出されなかった。主要代謝物は Q で、茎葉部では処理 15 及び 63 日後にそれぞれ 37.5%TRR 及び 31.9%TRR 認められたが、根部では 7.8%TRR であった。ほかに処理 63 日後の茎葉部で代謝物 B 及び S の合計が 29.1%TRR 認められた。根部において代謝物 L、Q、R 及び S が認められたが、全て 10%TRR 未満であった。（参照 8）

デスメディファムの植物体内における主な代謝経路は、①フェニル環及びアミノフェノキシ環の間のカーバメート結合の加水分解による代謝物 B の生成、②グリコシド及び硫酸抱合による代謝物 Q の生成、③グリコシド及びマロン酸抱合による代謝物 P の生成、④代謝物 B の糖、糖及び硫酸、グリコシド及び二硫酸又はグリコシド及びマロン酸との抱合による代謝物 K、L、R 又は S の生成と考えられた。

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験 ①

砂土（ドイツ）に、[amp-^{14}C]デスメディファムを 5 mg/kg 乾土となるように添加後、15 又は 25℃の暗所で最長 60 日間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。

デスメディファムは徐々に分解し、処理 60 日後には 15℃で 4.8%TAR、25℃で 1.4%TAR まで減少した。$^{14}CO_2$ 及び結合性残留物は徐々に増加し、処理 60 日後にはそれぞれ 13.2%TAR～18.8%TAR 及び 47.1%TAR～49.2%TAR となった。分解物として B が 15℃では処理 14 日後（11.9%TAR）、25℃では処理 7 日後（12.0%TAR）に最大となった。

本試験条件下におけるデスメディファムの推定半減期は、15℃で 12.4 日、

25℃で 5.5 日と算出された。分解物 B については、最大に達してから半減するまでの期間は 15℃で 21 日、25℃で 9 日と算出された。（参照 8）

（２）好気的土壌中運命試験 ②

壌質砂土（ドイツ）に、[amp-^{14}C]デスメディファムを 5 mg/kg 乾土となるように添加後、15 又は 25℃の暗所で最長 90 日間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。

デスメディファムは徐々に分解し、処理 90 日後には 15℃で 4.8%TAR、25℃で 1.2%TAR まで減少した。$^{14}CO_2$ 及び結合性残留物は徐々に増加し、処理 90 日後にはそれぞれ 14.3%TAR～19.2%TAR 及び 64.0%TAR～64.4%TAR となった。分解物として B が 15 及び 25℃いずれにおいても処理 14 日後に最大（それぞれ 11.5%TAR 及び 7.3%TAR）となった。

本試験条件下におけるデスメディファムの推定半減期は、15℃で 20.5 日、25℃で 8.3 日と算出された。分解物 B については、最大に達してから半減するまでの期間は 15℃で 27 日、25℃で 21 日と算出された。（参照 8）

（３）嫌気的湛水土壌中運命試験

壌質砂土（ドイツ）に、[amp-^{14}C]デスメディファム又は[phe-^{14}C]デスメディファムを 5 mg/kg 乾土となるように添加後、蒸留水で湛水し、窒素通気により嫌気的条件とし、24℃の暗所で最長 145 日間インキュベートして、嫌気的湛水土壌中運命試験が実施された。また、分解物を単離・同定する目的で 500 mg/kg 乾土処理区を設け、5 mg/kg 乾土処理区と同条件で 79 日間インキュベートした後試料を採取した。

処理 145 日後において 68.3%TAR～70.7%TAR が抽出され、そのうち残渣に 32.6%TAR～37.9%TAR が認められた。未変化のデスメディファムは、処理 145 日後に 1.6%TAR～1.9%TAR まで減少した。500 mg/kg 乾土処理区において分解物 B、J 及び H が検出された。

本試験条件下におけるデスメディファムの推定半減期は、4.3 日と算出された。（参照 8）

（４）土壌吸着試験

4 種類の海外土壌（砂土、壌質壌土及び 2 種の砂壌土）を用いた土壌吸着試験が実施されたが、デスメディファムはいずれの土壌においても速やかに分解物 B に加水分解されたため、土壌吸着係数は求められなかった。

3 種類の海外土壌（砂土、壌質壌土及び砂壌土）における分解物 B の土壌吸着試験が実施された。

分解物 B の Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 1.62～11.2、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K^{ads}_{oc} は 164～579 であった。（参照 8）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験 ①

pH5（酢酸緩衝液）、pH7（リン酸緩衝液）及び pH9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液にデスメディファムを 7 mg/L となるように添加し、22℃の暗所でインキュベート（期間不明）して、加水分解試験が実施された。

デスメディファムの推定半減期は、pH5、7 及び 9 でそれぞれ約 70 日、19.6 時間及び 10.2 分であった。また、デスメディファムの加水分解物として B、J 及び O が認められた。（参照 8）

（２）加水分解試験 ②

pH4 及び pH5（いずれもクエン酸緩衝液）、pH7（イミダゾール緩衝液）並びに pH9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[amp-^{14}C]デスメディファムを 3.5 mg/L となるように添加し、25±1℃の暗所で最長 720 時間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

各 pH 緩衝液において、経時的に未変化のデスメディファムが減少し、分解物 B の増加が認められた。デスメディファムの分解物 B への加水分解は pH 依存性が認められ、酸性における加水分解は緩やかであり、塩基性においては速やかであった。

デスメディファムの推定半減期は、pH4、5、7 及び 9 でそれぞれ 248 日、39 日、12 時間及び 7 分であった。（参照 8）

（３）水中光分解試験 ①

合成自然水（合成フミン酸水原液を酢酸緩衝液で希釈、pH4）及び滅菌酢酸緩衝液（pH4）にデスメディファムを 3 mg/L となるように添加し、25℃で最長 240 時間、キセノン光（光強度：279 W/m^2、波長：290 nm 未満をカット）を照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

デスメディファムは、光照射 240 時間後に合成自然水中で 0.62 mg/L（21.4%TAR）まで減少したが、滅菌酢酸緩衝液中では光分解されなかった。暗所対照区では、いずれの液中でもデスメディファムは分解されなかった。

合成自然水中におけるデスメディファムの光照射による推定半減期は、107 時間と算出された。（参照 8）

（４）水中光分解試験 ②

滅菌自然水［池水（pH8.2）、英国］に、[amp-^{14}C]デスメディファムを 1 mg/L となるように添加し、25±1℃で最長 97 時間、キセノン光（光強度：57.5 W/m^2、波長：290 nm 未満をカット）を照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

光照射区では、デスメディファムは急速に分解し、処理後 24 時間以内に消失した。分解物 B はデスメディファムの消失に伴って増加し、処理 3 時間後に最大 96.4%TAR となった後減少し、処理 97 時間後には 0.5%TAR となった。揮発性物質として $^{14}CO_2$ が処理 24 時間後から増加し、処理 97 時間後に 32.3%TAR となった。ほかに 10%TAR を超える未同定分解物が 2 種類認められ、そのうち 1 種類は更に 8 成分から構成され、いずれも 10%TAR 未満であった。

暗所対照区では、デスメディファムは処理 3 時間後には全て分解物 B となった。分解物 B は、暗条件下では安定であるが、光照射により分解することが確認された。

光照射による滅菌自然水（pH8.2）中におけるデスメディファム及び分解物 B の推定半減期は、それぞれ 0.17 及び 29.8 時間（春の東京における太陽光換算値でそれぞれ 0.05 及び 9.2 日）であった。（参照 8）

５．土壌残留試験

火山灰土・壌土（北海道）及び沖積土・埴壌土（北海道）を用いて、デスメディファム及び分解物 B を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 8 に示されている。（参照 8）

表 8　土壌残留試験成績

試験	処理量	土壌	推定半減期（日）	
			デスメディファム	デスメディファム+分解物 B
ほ場試験（畑地）	120 g ai/ha[EC]（2 回処理）	火山灰土・壌土	46	50
		沖積土・埴壌土	35	36
容器内試験（畑地状態）	1.2 mg/kg[D]（1 回処理）	火山灰土・壌土	39	63
		沖積土・埴壌土	20	24

[EC]：乳剤、[D]：粉剤

６．作物残留試験

てんさいを用いてデスメディファム及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

デスメディファム及び代謝物 B は全て定量限界未満であった。（参照 8）

７．一般薬理試験

ラット、マウス、モルモ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 9 に示されている。（参照 8）

表 9　一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 (匹/群)	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態観察[d] (Irwin 法)	ICR マウス	雄 5	0、50、500、2,500 (経口)[a]	－	50	2,500 mg/kg 体重：歩行失調及び縮瞳 500 mg/kg 体重以上：運動性低下 50 mg/kg 体重以上：呼吸不規則及び遅延
呼吸・循環器系	呼吸数、血圧、心拍数、心電図、大腿動脈血流	日本白色種ウサギ	雄 5	0、50、500 (腹腔内)[a]	50	500	血圧、心拍数及び大腿動脈血流の低下
自律神経系	ACh、His、$BaCl_2$ 惹起による摘出回腸収縮	Hartley モルモット	雄 5	0、10^{-6}、10^{-5}、10^{-4} g/mL (*in vitro*)[b]	10^{-6} g/mL	10^{-5} g/mL	ACh[e]、His 及び $BaCl_2$[e] による摘出回腸の収縮を抑制
消化器系	小腸輸送能 (炭末移行度)	ICR マウス	雄 8	0、50、500、2,500 (経口)[a]	2,500	－	影響なし
神経筋接合部	横隔膜神経筋接合部標本	Wistar ラット	雄 5	0、10^{-6}、10^{-5}、10^{-4} g/mL (*in vitro*)[b]	神経刺激：10^{-5} g/mL 筋直接刺激：10^{-4} g/mL	神経刺激：10^{-4} g/mL 筋直接刺激：－	神経刺激による筋収縮を増強後に抑制 筋直接刺激による筋収縮には影響なし
血液系	血液凝固 (PT、APTT、TT)	Wistar ラット	雄 5	0、50、500、2,500 (経口)[a]	2,500	－	影響なし
	溶血作用	ウサギ (系統不明)	例数不明	0、0.0007、0.007 mg/mL (*in vitro*)[c]	－	0.0007 mg/mL	溶血率が増加

溶媒として、[a]：0.5%CMC-0.04%Tween80 溶液、[b]：メタノール、[c]：生理食塩液が用いられた。

[d]：マウスを用いた急性経口毒性試験等の他の試験結果を総合的に検討し、急性参照用量の設定には用いなかった。

[e]：ACh 及び $BaCl_2$ による摘出回腸の収縮に対して、10^{-5} g/mL による抑制は統計学的に有意差がなかったが、検体投与による影響と判断した。

－：最大無作用量又は最小作用量は設定されなかった。

８．急性毒性試験

デスメディファム（原体）のラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 10 に示されている。（参照 8）

表 10　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種、動物数	LD_{50} 値（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar (KFM-Han) ラット 雌雄各 5 匹	>5,000[a]	>5,000[a]	投与量：5,000 mg/kg 体重 雌雄：鎮静、呼吸困難、屈曲位、体重減少、粗毛及び蒼白化 死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000[b]	>2,000[b]	投与量：2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>3,500[c]	>3,500[c]	投与量：3,500 mg/kg 体重 雄：症状及び死亡例なし 雌：投与 5 日後に呼吸困難、体温低下、昏睡、切迫と殺(1 例)
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹[e]	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ 雌雄各 3 匹	>4,000[d]	>4,000[d]	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar (KFM-Han)ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}（mg/L）		症状及び死亡例なし
		>7.37	>7.37	

溶媒として、[a]：PEG400 水溶液、[b]：0.5%CMC 水溶液、[c]：0.25%MC 水溶液、[d]：2%CMC 水溶液が用いられた。
[e]：原体純度不明

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験[2]

デスメディファム（原体）の NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。

その結果、眼刺激性試験では、投与 1～48 時間後に結膜の軽微な発赤が認められたが、72 時間後には消失した。皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。

[2] 眼刺激性試験、皮膚刺激性試験及び陰性を示した 2 試験中 1 試験の皮膚感作性試験で用いられた原体の純度は不明であった。

その結果、1 試験で弱い感作性が認められたが、他の 2 試験では感作性は認められなかった。（参照 8）

１０．亜急性毒性試験

（１）13 週間亜急性毒性試験（ラット）①

Wistar（KFM-Han）ラット（主群：一群雌雄各 15 匹、4 週間回復群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、6、30、60 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 11 参照）投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。本試験において総 T_3 及び総 T_4 が測定された。

表 11　13 週間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		6 ppm	30 ppm	60 ppm	300 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.5	2.6	5.2	26
	雌	0.5	2.7	5.6	27

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

300 ppm 投与群の雄で認められた MetHb 及び Ret の増加並びに同投与群の雌で認められた Ret の増加は、4 週間の回復期間後にも認められた。

本試験において、300 ppm 投与群の雌雄で MetHb 及び Ret の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm（雄：5.2 mg/kg 体重/日、雌：5.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8）

表 12　13 週間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 ppm	・MetHb 及び Ret 増加 ・総 T_4 減少 ・脾髄外造血亢進	・MetHb 及び Ret 増加 ・総 T_4 減少
60 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）13 週間亜急性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、160、800 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 13 参照）投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。本試験において MetHb は測定されなかった。

表 13　13 週間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		160 ppm	800 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	10.6	54	275
	雌	12.3	60	339

各投与群でみられた毒性所見は表 14 に示されている。

本試験において、800 ppm 以上投与群の雄で脾臓のうっ血等が、雌で RBC、Ht、Hb 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 160 ppm（雄：10.6 mg/kg 体重/日、雌：12.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8）

表 14　13 週間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	・体表色の蒼白化(投与 15 日以降) ・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少 [a](投与 1 週以降) ・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・MCV 増加 ・PLT 増加 ・多染性赤血球及び赤血球大小不同増加 ・AST 及び ALT 増加 ・脾比重量 [3]増加 ・甲状腺比重量増加 ・腎皮質尿細管褐色色素沈着	・体表色の蒼白化(投与 15 日以降)及び脱毛(投与 79 日以降) ・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・多染性赤血球及び赤血球大小不同増加 ・Alb 減少 ・Glob 増加 ・ALT 及び ALP 増加 ・脾比重量増加 ・甲状腺絶対重量増加 ・脾臓うっ血 ・甲状腺ろ胞細胞肥大
800 ppm 以上	・TP 及び Glob 増加 ・脾臓うっ血 [b] ・甲状腺ろ胞細胞肥大	・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・MCV 及び MCHC 増加 ・PLT 増加 ・脾ヘモジデリン沈着
160 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

[b]：160 ppm 投与群の雄において脾臓のうっ血が認められたが、関連する他の検査値等に影響は認められなかったため、毒性所見としなかった。

（３）13 週間亜急性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、1、5 及び 150 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。本試験において総 T_3、総 T_4、遊離 T_4 及び T_4 結合能が測定された。

表 15　13 週間亜急性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	5 ppm	150 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.035	0.17	4.97
	雌	0.035	0.19	5.50

総 T_3、総 T_4、遊離 T_4 及び T_4 結合能に検体投与による影響は認められなかった。

[3] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

150 ppm 投与群の雌雄で MetHb の増加が認められたが、その程度は僅かであり、ほかの赤血球系には変化がみられず、また、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験[11. (2)]では 300 ppm で MetHb には影響が認められていないことから、毒性所見とは判断しなかった。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 150 ppm（雄：4.97 mg/kg 体重/日、雌：5.50 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8）

（4）13 週間亜急性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。本試験において MetHb は測定されなかった。

表 16　13 週間亜急性毒性試験（イヌ）②の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	3.73	18.6	55.6
	雌	4.22	21.0	62.2

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、1,500 ppm 投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌で甲状腺ろ胞細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm（18.6 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（4.22 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8）

表 17　13 週間亜急性毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着 [a、b]	・Hb 及び MCHC 減少 ・Ret 増加 ・A/G 比低下 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・肝クッパー細胞ヘモジデリン沈着 [a、b] ・脾髄外造血 [a] ・骨髄細胞数増加 [a]
500 ppm 以上	500 ppm 以下 毒性所見なし	・甲状腺ろ胞細胞肥大
100 ppm		毒性所見なし

[a]：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

[b]：ヘモジデリン沈着については鉄染色で確認

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、100、400 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。本試験において MetHb は測定されなかった。

表 18　１年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	1,200 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	6.5	25.2	75.0
	雌	7.9	31.7	97.1

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雄及び 1,200 ppm 投与群の雌で T.Bil 増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm（6.5 mg/kg 体重/日）、雌で 400 ppm（31.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8）

表 19　１年間慢性毒性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,200 ppm	・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・Alb 減少 ・肝クッパー細胞、腎及び脾ヘモジデリン沈着 [a]	・体重増加抑制(投与 5 週以降) ・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・Alb 減少 ・A/G 比低下 ・T.Bil 増加 ・脾補正重量 [4]増加 ・脾ヘモジデリン沈着 [a]
400 ppm 以上	・A/G 比低下 ・T.Bil 及び Cre 増加	400 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

[a]：ヘモジデリン沈着については鉄染色で確認

（２）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬［主群：一群雌雄各 4 匹、中間（13 週間）と殺群：一群雌雄各 2 匹］を用いた混餌（原体：0、300、1,500 及び 7,500/5,000 ppm[5]：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。本試験において総 T_3 及び総 T_4 が測定された。

[4] 最終体重を共変量とし、共分散分析した臓器重量を補正重量という（以下同じ。）。

[5] 投与開始から 28 日まで 7,500 ppm、その後 5,000 ppm に用量を下げた。

表 20　1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,500 ppm	7,500/5,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	9.7	52.5	168
	雌	10.4	57.4	201

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、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で MetHb 増加を特徴とする溶血性貧血等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：9.7 mg/kg 体重/日、雌：10.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8）

表 21　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
7,500/5,000 ppm	・1 例切迫と殺(投与 27 週) ・一般状態の変化[b]（自発運動低下、側・腹臥位姿勢、振戦、運動失調及び間代性痙攣） ・体重減少[a] (投与 1～3 週)/増加抑制[a](投与 4 週以降) ・摂餌量減少[a](投与 1 週以降) ・RBC、Hb 及び MCHC 減少 ・ハインツ小体、MCV、Ret 及び WBC 増加 ・多染性赤血球及び赤血球大小不同増加[a] ・ハウエルジョリー小体増加[a] ・血液尿素窒素減少 ・LDH、γ-Glob 及び T.Chol 増加 ・甲状腺、肝及び腎絶対及び比重量増加 ・脾髄外造血 ・甲状腺ろ胞上皮過形成 ・副腎皮質空胞化	・1 例死亡(投与 51 週)及び 1 例切迫と殺(投与 17 週) ・体重減少[a] (投与 1～4 週)/増加抑制[a,](投与 5 週以降) ・摂餌量減少[a](投与 1 週以降) ・RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・ハインツ小体、MCV 及び Ret 及び WBC 増加 ・多染性赤血球及び赤血球大小不同増加[a] ・ハウエルジョリー小体増加[a] ・LDH 及び ALP 増加 ・γ-Glob 増加 ・甲状腺及び肝絶対及び比重量増加 ・脾髄外造血 ・肝胆汁うっ滞
1,500 ppm 以上	・一般状態の変化（嘔吐、粘液便又は血便及び暗色尿 : 発現時期不明） ・MetHb 及び PLT 増加 ・Ht 減少 ・Alb 及び A/G 比減少 ・総 T_3 減少[c] ・骨髄造血亢進 ・肝ヘモジデリン沈着[d]	・一般状態の変化[b]（自発運動低下、側・腹臥位姿勢、振戦、運動失調及び間代性痙攣、嘔吐、粘液便又は血便、暗色尿：発現時期不明） ・MetHb 増加 ・T.Chol 増加 ・Alb 及び A/G 比減少 ・総 T_3 及び総 T_4 減少 ・骨髄造血亢進[c] ・肝ヘモジデリン沈着[d, e] ・甲状腺ろ胞上皮過形成
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

[b]：投与開始後最短で認められた一般状態の変化は、雄では投与 4 週の振戦、雌では投与 5 週の側・腹臥位姿勢であった。
[c]：7,500/5,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。
[d]：ヘモジデリン沈着については鉄染色で確認。
[e]：1,500 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。300 ppm 投与群の雌において 3/4 例に肝ヘモジデリン沈着が認められたが、そのグレードは 1,500 ppm 投与群以上と比較すると低く、関連する他の検査値等に影響が認められないため、毒性所見としなかった。

（3）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar（KFM-Han）ラット（慢性毒性試験群：一群雌雄各 20 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、60、300 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 22 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。本試験において総 T_3 及び総 T_4 が測定された。

表 22　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			60 ppm	300 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	慢性毒性試験群	雄	3.2	15.7	79.9
		雌	3.9	19.8	101
	発がん性試験群	雄	3.3	16.1	84.0
		雌	4.1	20.2	104

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 23 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で MetHb、Ret 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 60 ppm（雄：3.2 mg/kg 体重/日、雌：3.9 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 8）

表 23　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（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,500 ppm	・体重増加抑制(投与 2 週以降) ・ハインツ小体増加 ・T.Bil 増加 ・総 T_4 減少 ・脾絶対及び比重量増加 ・肺マクロファージ集簇 ・脾髄外造血亢進 ・腎石灰沈着増加	・体重増加抑制(投与 8 週以降) ・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・MCV 及び MCH の増加 ・ハインツ小体増加 ・T.Bil 増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・肺マクロファージ集簇 ・脾髄外造血亢進
300 ppm 以上	・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・MetHb 及び Ret 増加 ・腎尿路上皮過形成	・MetHb 及び Ret 増加 ・総 T_3 及び総 T_4 減少
60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（4）2 年間発がん性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、400 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。本試験において MetHb は測定されなかった。

表 24　2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	1,200 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	5.4	21.6	64.4
	雌	6.8	28.4	86.6

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 24 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雄で肺胞マクロファージの増加、雌で T.Bil 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：5.4 mg/kg 体重/日、雌：6.8 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 8）

表 24　2 年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,200 ppm	・RBC 減少 ・肝クッパー細胞、腎尿細管及び脾ヘモジデリン沈着 [a]	・体重増加抑制(投与 4 週以降) ・尿細管上皮細胞過形成 ・肺胞マクロファージ増加 ・脾ヘモジデリン沈着 [a]
400 ppm 以上	・肺胞マクロファージ増加	・T.Bil 増加
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：ヘモジデリン沈着については鉄染色で確認

（5）2 年間発がん性試験（マウス）

NMRI マウス［発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群（52 週間）：一群雌雄各 10 匹］を用いた混餌（原体：0、30、150 及び 750 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 25　2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	150 ppm	750 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	4.2	21.7	109
	雌	5.8	30.8	145

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 26 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、750 ppm 投与群の雄で MetHb 増加等が、雌で Hb 及び Ht 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 150 ppm（雄：21.7 mg/kg 体重/日、雌：30.8 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 8）

表 26　2 年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
750 ppm	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ハインツ小体増加 ・MetHb 増加	・Hb 及び Ht 減少 ・ハインツ小体増加 ・脾絶対及び比重量増加
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（６）80 週間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、400、1,000 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 80 週間発がん性試験が実施された。本試験において MetHb は測定されなかった。

表 27　80 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	1,000 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	60.8	153	403
	雌	71.9	178	503

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 28 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞壊死等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm（雄：60.8 mg/kg 体重/日、雌：71.9 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 8）

表 28　80 週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・脾髄外造血亢進 ・心室性血栓症 ・心筋線維症	・体重増加抑制(投与 1～52 及び 1～80 週の累積増加量) ・肝絶対及び比重量増加 ・脾髄外造血亢進
1,000 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 1～8、1～13、1～52 及び 1～80[a] 週の累積増加量) ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞壊死	・肝細胞壊死
400 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：投与 1～80 週の体重増加量は 2,500 ppm 投与群のみ有意な抑制

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）①

Wistar（KFM-Han）ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、50、250 及び 1,250 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。なお、病理組織学的検査は、親動物については F_1 世代のみ、児動物については F_2 世代のみ実施された。本試験において MetHb は測定されなかった。

表 29　2 世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群			50 ppm	250 ppm	1,250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	4.0	20.5	106
		雌	4.6	23.3	120
	F_1 世代	雄	4.4	22.5	118
		雌	4.9	25.3	130

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、250 ppm 以上投与群の親動物（F_1）の雌雄で脾ヘモジデリン沈着が、同投与群の児動物で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物とも 50 ppm（P 雄：4.0 mg/kg 体重/日、P 雌：4.6 mg/kg 体重/日、F_1 雄：4.4 mg/kg 体重/日、F_1 雌：4.9 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 8）

表 30　2 世代繁殖試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,250 ppm	・体重増加抑制(投与 4 週以降) ・脾絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 [a](投与 8 日以降)	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・脾絶対及び比重量増加 ・肝ヘモジデリン沈着 [b] 及び髄外造血亢進 [a] ・骨髄造血亢進 [a] ・甲状腺ろ胞過形成 [a]	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・脾絶対及び比重量増加 ・肝ヘモジデリン沈着 [b] 及び髄外造血亢進 [a] ・甲状腺ろ胞過形成 [a]
	250 ppm 以上	250 ppm 以下 毒性所見なし	・脾絶対及び比重量増加	・脾ヘモジデリン沈着及び髄外造血亢進 [a]	・脾ヘモジデリン沈着 [a]
	50 ppm		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,250 ppm			・体重増加抑制	
	250 ppm 以上	・体重増加抑制		250 ppm 以下 毒性所見なし	
	50 ppm	毒性所見なし			

[a]：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。
[b]：肝ヘモジデリン沈着については鉄染色で確認

（2）2 世代繁殖試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 28 匹）を用いた混餌（原体：0、100、400 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。本試験において MetHb は測定されなかった。

表 31　2 世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群			100 ppm	400 ppm	1,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	8.04	32.5	97.0
		雌	9.67	38.8	118
	F_1 世代	雄	9.31	37.6	117
		雌	10.5	42.5	128

本試験において、1,200 ppm 投与群の親動物（P 及び F_1）の雌雄で統計学的有意差は認められないが体重増加抑制（P 雄：投与 6 週以降）及び摂餌量減少（P 雌雄：投与 11 週以降）が、同投与群の児動物で F_1 及び F_2 ともに出生時の低体重及び哺育期間中の体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 400 ppm（P 雄：32.5 mg/kg 体重/日、P 雌：38.8 mg/kg 体重/日、F_1 雄：37.6 mg/kg 体重/日、F_1 雌：42.5 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 8）

（3）発生毒性試験（ラット）①

Wistar（KFM-Han）ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：2%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。本試験において MetHb は測定されなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が、同投与群の胎児で外表異常（口蓋裂及び小下顎）等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児ともに 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に毒性影響の認められる用量で、胎児に外表異常（口蓋裂及び小下顎）及び骨格異常（胸骨欠損、胸骨縦裂及び胸骨部融合）が認められた。（参照 8）

表 32　発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制(妊娠 6～16 日)及び摂餌量減少(妊娠 6～16 日)	・低体重 ・外表異常[a、b](口蓋裂及び小下顎) ・骨格異常(胸骨欠損、胸骨縦裂及び胸骨部融合) ・骨化遅延[a](胸骨分節)
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

[b]：1 例の母動物から同腹児 7 例に認められた。

（4）発生毒性試験（ラット）②

Wistar（KFM-Han）ラット（一群雌 35 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、10、100 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：2%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で MetHb 増加が、500 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に毒性影響が認められる用量で胎児に外表異常（小下顎）が認められた。（参照 8）

表 33　発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
500 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制(妊娠 6～16 日)及び摂餌量減少(妊娠 6～16 日) ・ハインツ小体増加	・低体重 ・外表異常[a](小下顎) ・骨化遅延[b](指骨、踵骨及び胸骨分節)
100 mg/kg 体重/日以上	・MetHb 増加[c]	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

[a]：1 例の胎児で認められた。
[b]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
[c]：10 日間（妊娠 6～15 日）投与後の結果であることから、単回投与により生じた影響とは判断しなかった。

（５）発生毒性試験（ラット）③

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～16 日に強制経口［原体：0、60、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 水溶液（濃度不明）］投与して、発生毒性試験が実施された。本試験において MetHb は測定されなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

本試験において、250 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で脾絶対重量増加が、1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重、外表異常（口蓋裂）等が認められたので、無毒性量は母動物で 60 mg/kg 体重/日、胎児で 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に毒性影響の認められる用量で胎児に外表異常（口蓋裂）、内臓異常（心室中隔欠損及び精巣下降遅延）及び骨格異常（胸骨核非対称）が認められた。（参照 8）

表 34　発生毒性試験（ラット）③で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制[a](妊娠 6～17 日)及び摂餌量減少[a](妊娠 9～16 日)	・低体重[a] ・外表異常[a、b](口蓋裂) ・内臓異常(心室中隔欠損[a、c]及び精巣下降遅延[a、d]) ・骨格異常[a](胸骨核非対称) ・骨化遅延[a](肩甲骨、胸骨)及び未骨化(第 5 中手骨、第 5 中足骨)
250 mg/kg 体重/日以上	・脾絶対重量増加	250 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
60 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

[a]：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。
[b]：1 例の母動物からの同腹児 3 例でみられた。
[c]：1 例の母動物からの同腹児 2 例でみられた。
[d]：1 例の母動物からの同腹児 3 例及び他の 1 例の母動物からの胎児 1 例でみられた。

（６）発生毒性試験（ウサギ）①

チンチラ系雑種ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、50、150 及び 450 mg/kg 体重/日、溶媒：2 %CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。本試験において MetHb は測定されなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、450 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重及び摂餌量減少が、150 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で低体重が認められたので、無毒性量は母動物で 150 mg/kg 体重/日、胎児で 50 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 8）

表 35　発生毒性試験（ウサギ）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
450 mg/kg 体重/日	・体重減少(妊娠 8～13 日)/増加抑制(投与 14 日以降)及び摂餌量減少(妊娠 6～28 日)	・骨化遅延 [a](左右距骨)及び未骨化 [a](後肢指骨及び第 5 胸骨核)
150 mg/kg 体重/日以上	150 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・低体重
50 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

[a]：統計学的検定を実施していないが、検体投与による影響と判断した。

（７）発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口［原体：0、30、90 及び 270 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 水溶液（濃度不明）］投与して、発生毒性試験が実施された。本試験において MetHb は測定されなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、90 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で脾絶対重量増加が、270 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重並びに骨化遅延（胸骨）及び未骨化（指骨）が認められたので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 90 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 8）

表 36　発生毒性試験（ウサギ）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
270 mg/kg 体重/日	・体重減少 [a] (妊娠 6～12 日)/増加抑制 [a] (投与 15 日以降)及び摂餌量減少 [a] (妊娠 6～15 日)	・低体重 ・骨化遅延 [b](胸骨)及び未骨化 [b](指骨)
90 mg/kg 体重/日以上	・脾絶対重量増加 [a]	90 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

[a]：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

[b]：統計学的検定を実施していないが、検体投与による影響と判断した。

１３．遺伝毒性試験

デスメディファム（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来細胞（L5178Y*Tk*$^{+/-}$）及びチャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球及びチャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞（CHO-10 B4）を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 37 に示されている。

マウスリンパ腫由来細胞（L5178Y*Tk*$^{+/-}$）を用いた遺伝子突然変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-10 B4）を用いた染色体異常試験において陽性であった。しかし、復帰突然変異試験及びマウスを用いた小核試験を含む他の試験結果がいずれも陰性であったことから、デスメディファムには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 8）

表 37　遺伝毒性試験概要（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)	609~19,500 μg/ディスク（-S9) 305~9,750 μg/ディスク（+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *Escherichia coli* (WP2*uvr* 株)	10~5,000 μg/プレート（+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験[i]	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	33~10,000 μg/プレート（+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来細胞 (L5178Y*Tk*$^{+/-}$)	① 6.3~200 μg/mL[a] (+/-S9) ② 20~120 μg/mL[b] (+/-S9)	陽性 (+/-S9)
	遺伝子突然変異試験[i]	チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79)（*Hgprt* 遺伝子座）	① 10~320 μg/mL (-S9) ② 25~100 μg/mL (-S9) ③ 25~85 μg/mL (+S9) ④ 10~70 μg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	10~100 μg/mL (+/-S9) (2 時間処理後、24 時間培養後標本作成)	陰性
	染色体異常試験[i]	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO-10 B4)	① 10~80 μg/mL (-S9) 及び 5~40 μg/mL (+S9)[c] (24 時間処理) ② 10~80 μg/mL (+S9)[d] (4 時間処理) ③ 40~80 μg/mL (+S9)[e] (4 時間処理)	陽性[j] (+S9)

			④ 40~100 μg/mL (+S9) (4 時間処理)	
	UDS 試験 [i]	ラット初代培養肝細胞	1.56~200 μg/mL[f] (18～20 時間処理)	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス（骨髄細胞） (一群雌雄各 18 匹)	5,000 mg/kg 体重 [g] (単回経口投与し 24、48 及び 72 時間後に大腿骨骨髄を採取)	陰性
	小核試験 [i]	ICR マウス（骨髄細胞） (一群雌雄各 15 匹)	2,000 mg/kg 体重 [h] (単回経口投与し 24、48 及び 72 時間後に大腿骨骨髄を採取)	陰性

+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
[a]：200 μg/mL では全細胞が生存できず
[b]：120 μg/mL では全細胞が生存できず
[c]：+S9 下で陽性対照による染色体異常の増加が認められなかったため、②の試験を実施
[d]：最高濃度（80 μg/mL）で細胞毒性とともに偽陽性の結果であったため、③の試験を実施
[e]：+S9 下で陽性対照による染色体異常の増加が認められなかったため、④の試験を実施
[f]：100 μg/mL 以上で細胞毒性が認められたため、評価できず
[g]：全動物で投与後 6 時間に鎮静状態が認められた。
[h]：全動物で症状及び死亡例なし
[i]：試験に用いた原体の純度は不明
[j]：細胞毒性を示す濃度において陽性

主として動物及び植物由来の代謝物 B について、細菌を用いた復帰変異性試験が実施された。試験結果は表 38 に示されているとおり陰性であった。（参照 8）

表 38　遺伝毒性試験概要（代謝物 B）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	10~5,000 μg/プレート（+/-S9）	陰性

１４．その他の試験

（１）MetHb に対する影響検討試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹、試験群構成は表 39 参照）を用いた混餌（原体：0、75、150、200、300、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与によるメトヘモグロビンに対する影響検討試験が実施された。本試験では、一般状態、摂餌量、体重、血液学的検査（RBC、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、PLT、有核赤血球、ハインツ小体、MetHb、赤血球形態）、肉眼的病理検査及び骨髄の病理組織学的検査が実施された。血液学的検査は、投与開始前 2 回、投与開始後は 1～4 日後に投与 2、4、6 及び 23 時間後、5 日後に投与 2、4 及び 6 時間後及び 8～78 日後に投与 6 時間後に採血して実施された。

表 39　MetHb 値に対する影響検討試験（イヌ）の試験群構成

群	動物番号		投与期間（日）	投与量（ppm）
	雄	雌		
対照群	1、2	7、8	1～80	0
投与群 A	3、4	9、10	1～21 22～42 43～80	150 200 500
投与群 B	5、6	11、12	1～21 22～40 41～42 43～80	75 300 0 1,500

表 40　MetHb 値に対する影響検討試験（イヌ）の平均検体摂取量

群	投与期間（日）	投与量（ppm）	平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	
			雄	雌
投与群 A	1～21	150	5.1	4.3
	22～42	200	6.5	5.3
	43～80	500	15.5	15.7
投与群 B	1～21	75	2.5	2.5
	22～40	300	9.7	11.1
	41～42	0	0	0
	43～80	1,500	45.0	49.2

MetHb の測定結果は表 41 に示されている。

本試験において、1,500 ppm 群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌で MetHb の増加が認められた。その他の血液学的検査値に影響は認められなかった。一般状態の変化として、500 及び 1,500 ppm に投与量を増加させた後、A 群（500 ppm 投与群）の雄 1/2 例及び雌 2/2 例、B 群（1,500 ppm 投与群）の雌雄各 2 例に暗色尿が認められた。体重及び摂餌量に変化は認められなかった。肉眼的病理検査では、A 群の雌 1 例、B 群の雌雄各 1 例の脾臓でうっ血が認められた。病理組織学的検査では、B 群の雄 1 例の骨髄で赤血球の増加が認められた。なお、MetHb の増加については、投与方法が漸増法であること、増加の程度が弱いことから、急性参照用量の設定根拠としなかった。（参照 8）

表 41　MetHb の測定結果

群		動物番号	試験前の最高値	試験 1～21 日	試験 22～42 日	試験 43～78 日
雄	対照群		投与量	0 ppm	0 ppm	0 ppm
		1	0.1	0.0～0.7 (0.33)	0.0～0.6 (0.31)	0.1～0.7 (0.37)
		2	0.5	0.0～0.6 (0.23)	0.0～0.8 (0.30)	0.0～0.6 (0.19)
	A 群		投与量	150 ppm	200 ppm	500 ppm
		3	0.1	0.0～0.7 (0.27)	0.0～0.8 (0.31)	0.1～0.8 (0.44)
		4	0.2	0.0～0.8 (0.47)	0.2～0.9 (0.57)	0.2～1.0 (0.55)
	B 群		投与量	75 ppm	300 ppm	1,500 ppm
		5	0.3	0.0～0.7 (0.38)	0.1～0.7 (0.37)	0.6～1.1 (0.85)
		6	0.1	0.0～0.8 (0.17)	0.1～0.5 (0.27)	0.4～1.2 (0.85)
雌	対照群		投与量	0 ppm	0 ppm	0 ppm
		7	0.9	0.0～0.8 (0.45)	0.6～0.9 (0.75)	0.3～0.8 (0.56)
		8	0.6	0.0～0.6 (0.26)	0.0～0.6 (0.23)	0.0～0.8 (0.29)
	A 群		投与量	150 ppm	200 ppm	500 ppm
		9	0.2	0.0～0.8 (0.30)	0.0～0.6 (0.37)	0.2～1.4 (0.74)
		10	0.0	0.0～0.5 (0.17)	0.0～0.5 (0.19)	0.2～1.0 (0.55)
	B 群		投与量	75 ppm	300 ppm	1,500 ppm
		11	0.7	0.2～1.0 (0.55)	0.3～0.8 (0.55)	0.6～1.2 (0.93)
		12	0.4	0.0～0.8 (0.39)	0.2～0.5 (0.36)	0.51～1.3 (1.01)

単位：%

(　)内の数値は、当該試験期間中における MetHb の平均値

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「デスメディファム」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したデスメディファムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後の吸収率は、低用量投与群で 72.3%～91.4%、高用量投与群で 39.3%～51.2%と算出された。投与放射能は投与後 96 時間で尿及び糞中に 83.9%TAR～96.9%TAR 排泄され、低用量の単回投与及び反復投与では主に尿中に、高用量の単回投与では主に糞中に排泄された。主要成分は尿及び糞中ともに代謝物 B で、ほかに尿中では代謝物 D、F 及び G、糞中では D、F 及び I が認められ、これらの多くは、硫酸又はグルクロン酸抱合体として認められた。未変化のデスメディファムは糞中のみに僅かに検出された。

^{14}C で標識したデスメディファムの泌乳牛及び産卵鶏を用いた動物体内運命試験の結果、泌乳牛では乳汁、臓器及び組織中に代謝物 B、D 及び G、産卵鶏では卵黄中に代謝物 B 及び D がそれぞれ 10%TRR を超えて認められた。

^{14}C で標識されたデスメディファムの植物体内運命試験の結果、未変化のデスメディファムが認められたほか、10%TRR を超える代謝物として K、L、N、Q 及び B/S が茎葉部で認められ、可食部の根部ではデスメディファムの抱合体が 10%TRR を超えて認められた。

デスメディファム及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、いずれの残留値も定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、デスメディファム投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（溶血性貧血、MetHb 血症）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大）に認められた。

発がん性、繁殖能に対する影響及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、母体毒性が認められる用量で胎児に外表異常（小下顎及び口蓋裂）、内臓異常（心室中隔欠損等）及び骨格異常（胸骨欠損、胸骨核非対称等）が認められた。ウサギの催奇形性は認められなかった。

植物体内運命試験においてデスメディファムの抱合体が可食部で 10%TRR を超えて認められたが、作物残留試験の結果から残留量は僅かと考えられたことから、農産物中の暴露評価対象物質をデスメディファム（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 42 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 43 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 3.2 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 0.032 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、デスメディファムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響

に対する無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験②の 90 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 0.9 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.032 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	3.2 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	0.9 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験②
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 6～15 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	90 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

参考

＜米国、2005 年＞

cRfD	0.04 mg/kg 体重/日
（cRfD 設定根拠資料）	繁殖毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 世代
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	4 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100
aRfD	0.10 mg/kg 体重
（aRfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	妊娠 6～15 日
（投与方法）	経口
（無毒性量）	10 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100

＜EU、2004 年＞

ADI	0.032 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	3.2 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	0.1 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料①）	MetHb に対する影響検討試験
（動物種）	イヌ
（期間）	80 日間
（投与方法）	混餌
（ARfD 設定根拠資料②）	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	妊娠 6～15 日
（投与方法）	経口
（無毒性量）	10 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

（参照 2～6）

表 42　各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量（mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）[a]			
			米国	EU	食品安全委員会	参考（農薬抄録）
ラット	13 週間亜急性毒性試験①	0、6、30、60、300 ppm 雄：0、0.5、2.6、5.2、26 雌：0、0.5、2.7、5.6、27	雄：5.2 雌：5.6 MetHb、Ret 増加等		雄：5.2 雌：5.6 雌雄：MetHb、Ret 増加等	雄：5.2 雌：5.6 雌雄：MetHb 及び Ret 増加、T_4 減少等
	13 週間亜急性毒性試験②	0、160、800、4,000 ppm 雄：0、10.6、54、275 雌：0、12.3、60、339			雄：10.6 雌：12.3 雄：脾臓のうっ血等 雌：RBC、Ht、Hb 減少等	雄：10.6 雌：12.3 雄：脾臓のうっ血、甲状腺ろ胞細胞肥大等 雌：RBC、Ht、Hb 減少等
	1 年間慢性毒性試験	0、100、400、1,200 ppm 雄：0、6.5、25.2、75.0 雌：0、7.9、31.7、97.1			雄：6.5 雌：31.7 雌雄：T.Bil 増加等	雄：6.5 雌：7.9 雌雄：Ht、Hb 減少等
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、60、300、1,500 ppm	雄：3.18 雌：3.86 雄：RBC、Hb 及び Ht 減少、Ret 増加等 雌：Ret 増加、T_3 及	3.2（NOAEL） MetHb 増加、溶血性貧血等	雄：3.2 雌：3.9 雌雄：MetHb、Ret 増加等	雄：3.2 雌：3.9 雌雄：MetHb、Ret 増加等

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）[a]			
			米国	EU	食品安全委員会	参考 （農薬抄録）
		慢性毒性試験群 雄：0、3.2、15.7、79.9 雌：0、3.9、19.8、101 発がん性試験群 雄：0、3.3、16.1、84.0 雌：0、4.1、20.2、104	び T_4 減少等		（発がん性は認められない）	（発がん性は認められない）
	2 年間発がん性試験	0 、100 、400 、1,200 ppm 雄：0、5.4、21.6、64.4 雌：0、6.8、28.4、86.6			雄：5.4 雌：6.8 雄：肺胞マクロファージ増加 雌：T.Bil 増加 （発がん性は認められない）	雄：5.4 雌：6.8 雄：肺胞マクロファージ増加 雌：T.Bil 増加及び脾臓におけるヘモジデリン沈着 （発がん性は認められない）
	2 世代繁殖試験①	0 、50 、250 、1,250 ppm P 雄：0、4.0、20.5、106 P 雌：0、4.6、23.3、120 F_1 雄：0、4.4、22.5、118 F_1 雌：0、4.9、25.3、130	親動物：4.0 児動物：110≦ 親動物：溶血性貧血、脾重量増加等 児動物：毒性所見なし	4 児動物：体重増加抑制等	親動物及び児動物： P 雄：4.0 P 雌：4.6 F_1 雄：4.4 F_1 雌：4.9 親動物： 雌雄：脾ヘモジデリン沈着	親動物及び児動物： P 雄：4.0 P 雌：4.6 F_1 雄：4.4 F_1 雌：4.9 親動物： 雌雄：脾臓におけるヘモジデリン沈着及び髄

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）[a]			
			米国	EU	食品安全委員会	参考 （農薬抄録）
					児動物：体重増加抑制 （繁殖能に対する影響は認められない）	外造血 児動物：体重増加抑制 （繁殖能に対する影響は認められない）
	2 世代繁殖試験②	0 、100 、400 、1,200 ppm P 雄：0、8.04、32.5、97.0 P 雌：0、9.67、38.8、118 F_1 雄：0、9.31、37.6、117 F_1 雌：0、10.5、42.5、128			親動物及び児動物： P 雄：32.5 P 雌：38.8 F_1 雄：37.6 F_1 雌：42.5 親動物： 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少 児動物：低体重（出生時）/体重増加抑制（哺育期間中） （繁殖能に対する影響は認められない）	親動物及び児動物： P 雄：32.5 P 雌：38.8 F_1 雄：37.6 F_1 雌：42.5 親動物： 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少 児動物：出生時低体重及び哺育期間中体重増加抑制 （繁殖能に対する影響は認められない）
	発生毒性試験①	0、10、100、1,000	母動物：100 胎児：100 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：低体重、外表及び骨格異常増加	10 胎児：胸骨骨化遅延	母動物：100 胎児：100 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：外表異常(口蓋裂及び小下顎)等	母動物：100 胎児：10 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児:外表異常(無下顎)

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）[a]			
			米国	EU	食品安全委員会	参考 （農薬抄録）
	発生毒性試験②	0、10、100、500	母動物：10 胎児：100 母動物：MetHb 増加 胎児：骨格異常増加		母動物：10 胎児：100 母動物：MetHb 増加 胎児：低体重等	母動物：10 胎児：100 母動物：MetHb 増加 胎児：低体重 （催奇形性は認められない
	発生毒性試験③	0、60、250、1,000			母動物：60 胎児：250 母動物：脾絶対重量増加 胎児：低体重、外表異常(口蓋裂)等	母動物：60 胎児：250 母動物：脾絶対重量増加 胎児：低体重及び骨化遅延 （催奇形性は認められない）
マウス	2 年間発がん性試験	0、30、150、750 ppm --- 中間と殺群 雄：0、4.24、22.7、141 雌：0、6.25、34.3、187 発がん性試験群 雄：0、4.2、21.7、109 雌：0、5.8、30.8、145	雄：21.7 雌：30.8 雄：MetHb 増加 雌：MetHb 増加、脾絶対及び比重量増加		雄：21.7 雌：30.8 雄：MetHb 増加等 雌：Hb 及び Ht 減少等 （発がん性は認められない）	雄：21.7 雌：30.8 雌雄：体重増加抑制、MetHb 増加、ハインツ小体出現等 雌：Hb 及び Ht 減少、ハインツ小体出現等 （発がん性は認められない）

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）[a]			
			米国	EU	食品安全委員会	参考 （農薬抄録）
	80 週間発がん性試験	0、400、1,000、2,500 ppm 雄：0、60.8、153、403 雌：0、71.9、178、503			雄：60.8 雌：71.9 雌雄：肝細胞壊死等 （発がん性は認められない）	雄：60.8 雌：71.9 雌雄：肝細胞壊死 （発がん性は認められない）
ウサギ	発生毒性試験①	0、50、150、450	母動物：150 胎児：150 母動物：体重増加抑制 胎児：低体重及び骨格異常増加		母動物：150 胎児：50 母動物：体重及び摂餌量減少 胎児：低体重 （催奇形性は認められない）	母動物：150 胎児：50 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：低体重 （催奇形性は認められない）
	発生毒性試験②	0、30、90、270			母動物：30 胎児：90 母動物：脾絶対重量増加 胎児：低体重、骨化遅延（胸骨）及び未骨化（指骨） （催奇形性は認められない）	母動物：30 胎児：90 母動物：脾絶対重量増加 胎児：低体重、骨化遅延 （催奇形性は認められない）
イ	13 週間亜急性毒	0、1、5、150 ppm	雄：0.17	4.3	雄：4.97	雄：4.97

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）[a]			
			米国	EU	食品安全委員会	参考 （農薬抄録）
ヌ	性試験①	雄：0、0.035、0.17、4.97 雌：0、0.035、0.19、5.50	雌：0.19 雄：MetHb 増加 雌：MetHb 増加、下垂体嚢胞	MetHb 増加、溶血性貧血等	雄：4.97 雌：5.50 雌雄：毒性所見なし	雄：4.97 雌：5.50 雌雄：毒性所見なし
	13 週間亜急性毒性試験②	0、100、500、1,500 ppm 雄：0、3.73、18.6、55.6 雌：0、4.22、21.0、62.2			雄：18.6 雌：4.22 雌雄：甲状腺ろ胞細胞肥大等	雄：18.6 雌：4.22 雌雄：甲状腺ろ胞細胞肥大等
	1 年間慢性毒性試験	0、300、1,500、7,500/5,000[b] ppm 雄：0、9.7、52.5、168 雌：0、10.4、57.4、201	雄：－ 雌：－ 雄：MetHb 増加 雌：MetHb 増加、肝ヘモジデリン沈着		雄：9.7 雌：10.4 雌雄：溶血性貧血等	雄：9.7 雌：10.4 雌雄：肝臓ヘモジデリン沈着、甲状腺ろ胞上皮過形成等
	MetHb に対する影響検討試験	0、75、150、200、300、500、1,500 ppm 雄：0、2.5、5.1、6.5、9.7、15.5、45.0 雌：0、2.5、4.3、5.3、11.1、15.7、49.2	雄：5.1 雌：4.3		雄：15.5 雌：11.1	雄：15.5 雌：11.1
ADI			NOAEL：4 UF：100 cRfD：0.04	NOAEL：3.2 SF：100 ADI：0.032	NOAEL：3.2 SF：100 ADI：0.032	NOAEL：3.2 SF：100 ADI：0.032

動物種	試験	投与量（mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）[a]			
			米国	EU	食品安全委員会	参考（農薬抄録）
ADI 設定根拠資料			ラットを用いた 2 世代繁殖試験	ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラットを用いた 1 年間慢性毒性及び 2 年間発がん性併合試験

[a]：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。
[b]：投与開始から 28 日目まで 7,500 ppm、その後 5,000 ppm を投与した。
－：無毒性量は設定できない。
／：試験記載なし。
ADI：一日摂取許容量　cRfD：慢性参照用量　SF：安全係数　UF：不確実係数　NOAEL：無毒性量

表 43　単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント （mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）[a]
ラット	急性毒性試験	5,000	雌雄：－ 雌雄：鎮静、呼吸困難、屈曲位、体重減少、粗毛及び蒼白化
	発生毒性試験①	0、10、100、1,000	母動物：100 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少
	発生毒性試験②	0、10、100、500	母動物：100 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少
	発生毒性試験③	0、60、250、1,000	母動物：250 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少
マウス	急性毒性試験	3,500	雄：3,500 雌：－ 雌：呼吸困難、体温低下、昏睡
ウサギ	発生毒性試験①	0、50、150、450	母動物：150 母動物：体重及び摂餌量減少
	発生毒性試験②	0、30、90、270	母動物：90 母動物：体重及び摂餌量減少
ARfD			NOAEL：90 SF：100 ARfD：0.9
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験②

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
[a]：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。
－：無毒性量は設定されなかった。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	略称	化学名
B	EHPC	N-(-3 ヒドロキシフェニル)エチルカルバマート
D	3-AP AE F51242	3-アミノフェノール
E	4-AP AE 0171358	4-アミノフェノール
F	3-AAP AE F157469	3-アセトアミドフェノール
G	4-AAP AE C426745	4-アセトアミドフェノール
H	PEC	N-(フェニル)エチルカルバマート
I	PMC AE C625221	N-(フェニル)メチルカルバマート
J	DPU	1,3-ジフェニルウレア
K	EHPC の糖抱合体	エチル 3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-フェニルカルバマート
L	EHPC の硫酸化糖抱合体	1-[N-(3-エトキシカルボニルアミノフェノキシ)]-β-D-グルコピラノス-2-イルサルファート
M	DMP の糖抱合体	3-エトキシカルボニルアミノフェニル-N-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-メチルフェニルカルバマート
N	DMP の硫酸化糖抱合体	1-[N-(3-エトキシカルボニルアミノフェノキシカルボニル)-3- メチルフェニルアミノオキシ]-β-D-グルコピラノス-2-イルサルファート
O	アニリン	アミノベンゼン
P	DMP のグリコシド及びマロン酸抱合体	－
Q	DMP の硫酸化グリコシド抱合体-	－
R	EHPC の二硫酸化グリコシド抱合体	－
S	EHPC のグリコシド及びマロン酸抱合体	－

－：未記載

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
ACh	アセチルコリン
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量（active ingredient）
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）］
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）］
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値［＝血中血球容積（PCV）］
LD_{50}	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MC	メチルセルロース
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
MetHb	メトヘモグロビン量
PEG	ポリエチレングリコール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
PTT	部分トロンボプラスチン時間
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球
$T_{1/2}$	消失半減期
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

TT	トロンビン時間
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

＜別紙 3：作物残留試験成績＞

作物名（分析部位）実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験ほ場数	使用回数(回)	PHI (日)	分析結果（ppm）							
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					デスメディファム				代謝物 B			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
てんさい（根部）1996 年度	180[EC]	1	2	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	2	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
てんさい（根部）2003 年度	288[EC]	1	2	62	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01				
		1	2	60	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01				

EC：乳剤

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。

／：試験を実施せず

＜参照＞

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. US EPA: Desmedipham: Revised HED Risk Assessment for the Tolerance Reassessment Eligibility Decision (TRED) Document. 2005.
3. US EPA: Report of the Food Quality Protection Act (FQPA) Tolerance Reassessment Progress and Risk Management (TRED) for Desmedipham. 2005.
4. US EPA: Desmedipham: R.E.D. Facts. 1996.
5. US EPA: Desmedipham: Reregistration Eligibility Decision (RED). 1996.
6. EU: European Commission. Review Report for the Active Substance Desmedipham. 2004.
7. 食品健康影響評価について（2011 年 2 月 8 日付け厚生労働省発食安 0208 第 11 号）
8. 農薬抄録 デスメディファム（除草剤）（平成 22 年 11 月 16 日、平成 27 年 7 月 31 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表