

2. MCPA

1. 品目名：フェノチオール (phenothiol) 、MCP

(注) MCPAは、化学名4-クロロ-2-メチルフェノキシ酢酸を呼ぶものであり、そのチオエチルエステル体がフェノチオールとして、また、MCPAのナトリウム塩及びエチルエステル体がMCPとして国内登録されている。

2. 用途：除草剤 (フェノキシ酸系)

3. 安全性

(1) 単回投与試験

MCPAの急性経口LD₅₀は、マウスで 728~744 mg/kg、ラットで 911~925 mg/kg と考えられる。

ナトリウム塩の急性経口LD₅₀は、マウスで 556 mg/kg (換算)、ラットで 618~865 mg/kg (換算) と考えられる。

エチルエステル体の急性経口LD₅₀は、マウスで 736~823 mg/kg、ラットで 823~913 mg/kg と考えられる。

チオエチルエステル体の急性経口LD₅₀は、マウスで 749~811 mg/kg、ラットで 790~877 mg/kg と考えられる。

(2) 反復投与／発がん性試験

MCPAを用いたICRマウスの混餌 (20、200、1,500 ppm) 投与による104週間の反復投与／発がん性併合試験において、1,500 ppm投与群で体重増加抑制、摂餌量低下、肝の暗調化、肝細胞肥大、腎の尿細管上皮の多核化等が認められる。本試験における無毒性量は 200 ppm (18.0 mg/kg) と考えられる。発がん性は認められない。

チオエチルエステル体を用いたICRマウスの混餌 (30、300、1,500 ppm) 投与による18カ月間の発がん性試験において、1,500 ppm投与群で肝の暗調化、肝クッパー細胞の褐色色素沈着の増加等が、300 ppm以上の投与群で体重増加抑制が認められる。本試験における無毒性量は 30 ppm (2.794 mg/kg、MCPAとして 2.3 mg/kg相当) と考えられる。発がん性は認められない。

MCPAを用いたF344ラットの混餌 (20、200、2,000 ppm) 投与による104週間の反復投与／発がん性併合試験において、2,000 ppm投与群で体重増加抑制、摂餌

量低下、AST及びALT値の増加、腎比重量増加、甲状腺明細胞腺腫の増加等が、200 ppm以上の投与群でアルカリホスファターゼ及びγ-グルタミルトランスアミナーゼ値の増加、副腎重量増加、肝細胞肥大等が認められる。本試験における無毒性量は 20 ppm (0.698 mg/kg) と考えられる。発がん性は認められない。

チオエチルエステル体を用いたF344ラットの混餌 (20、200、2,000 ppm) 投与による24カ月間の反復投与/発がん性併合試験において、2,000 ppm投与群で赤血球数の低下、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下、AST及びALT値の増加、脾のうっ血の増加等が、200 ppm以上の投与群で体重増加抑制、甲状腺及び腎の比重量増加、腎の尿細管上皮の褐色色素沈着の増加が認められる。本試験における無毒性量は 20 ppm (0.8 mg/kg、MCPAとして 0.66 mg/kg相当) と考えられる。発がん性は認められない。

MCPAを用いたビーグル犬の混餌 (6、30、150 ppm) 投与による12カ月間の反復投与試験において、150 ppm投与群で甲状腺比重量増加等が、30 ppm以上の投与群で体重増加抑制、クレアチニン濃度の増加、尿素及びカリウム濃度の増加、腎の暗調化、腎の尿細管上皮の色素沈着の増加等が認められる。本試験における無毒性量は 6 ppm (0.2 mg/kg) と考えられる。

チオエチルエステル体を用いたビーグル犬の混餌 (20、100、500 ppm) 投与による24カ月間の反復投与試験において、500 ppm投与群で体重増加抑制、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下、ALT値の増加、肝の髓外造血巣等が認められる。本試験における無毒性量は 100 ppm (25.9 mg/kg、MCPAとして 21 mg/kg相当) と考えられる。

(3) 繁殖試験

MCPAを用いたSDラットの混餌 (50、200、1,000 ppm) 投与による3世代繁殖試験において、1,000 ppm投与群のF₀親動物で体重増加抑制、F₂親動物で子宮水腫等が、200 ppm以上の投与群のF₁親動物で受精率の低下が、50 ppm以上の投与群のF₁及びF₂子動物で離乳時の低体重が認められる。また、本試験の追加試験として、SDラットを用いた混餌 (20、50、1,000 ppm) 投与による1世代繁殖試験が実施されている。この試験において、1,000 ppm投与群のF₀親動物で体重増加抑制、摂餌量低下、子宮比重量増加、F₁子動物で腎盂拡張、体重増加抑制等が認められる。上記試験とあわせ、SDラットの繁殖試験における無毒性量は 20 ppm (1.34 mg/kg) と考えられる。

チオエチルエステル体を用いたSDラットの混餌 (20、100、500 ppm) 投与による3世代繁殖試験については、交尾率が低い、体重にバラツキが多い等の理由

により、適切な評価を行うことが困難である。

(4) 催奇形性試験

MCPAを用いたICRマウスの強制経口 (30、100、300 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、300 mg/kg投与群で母動物の体重増加抑制、摂餌量低下、胎児動物の死亡率の増加、口蓋裂、胸骨核分離等が、100 mg/kg以上の投与群で胎児動物の低体重、骨化遅延が認められる。母体毒性を現す高用量において催奇形性が認められる。本試験における無毒性量は、母動物 100 mg/kg、胎児動物 30 mg/kg と考えられる。

エチルエステル体を用いたICRマウスの強制経口 (30、100、300 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、300 mg/kg投与群で母動物の体重増加抑制、胎児動物の死亡率の増加、低体重、口蓋裂、骨化遅延等が、100 mg/kg以上の投与群で母動物の死亡、摂餌量低下等が認められる。母体毒性を現す高用量において催奇形性が認められる。本試験における無毒性量は、母動物 30 mg/kg (MCPAとして 26 mg/kg相当)、胎児動物 100 mg/kg (MCPAとして 88 mg/kg相当) と考えられる。

MCPAを用いたWistarラットの強制経口 (25、70、200 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、200 mg/kg投与群で母動物の立毛、胎児動物の死亡率の増加、心室中隔欠損、骨化遅延等が、70 mg/kg以上の投与群で母動物の体重増加抑制、摂餌量低下、胎児動物の低体重が認められる。本試験における無毒性量は、母動物、胎児動物とも 25 mg/kg と考えられる。催奇形性は認められない。

エチルエステル体を用いたWistarラットの強制経口 (25、70、200 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、200 mg/kg投与群で母動物の体重増加抑制、摂餌量低下、胎児動物の死亡率の増加、胸骨核非対称等が、70 mg/kg以上の投与群で胎児動物の低体重、骨化遅延が認められる。本試験における無毒性量は、母動物 70 mg/kg (MCPAとして 61 mg/kg相当)、胎児動物 25 mg/kg (MCPAとして 22 mg/kg相当) と考えられる。催奇形性は認められない。

チオエチルエステル体を用いたWistarラットの強制経口 (10、40、160 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、160 mg/kg投与群で母動物の体重増加抑制、脾比重量増加、胎児動物の低体重、仙椎の化骨数の低下等が認められる。本試験における無毒性量は、母動物 40 mg/kg (MCPAとして 33 mg/kg相当)、胎児動物 40 mg/kg (MCPAとして 33 mg/kg相当) と考えられる。催奇形性は認められない。

MCPAを用いたニュージーランドホワイトウサギの強制経口 (20、50、125 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、125 mg/kg投与群で母動物の死亡、

摂餌量低下、胎児動物の死亡率の増加等が認められる。本試験における無毒性量は、母動物、胎児動物とも 50 mg/kg と考えられる。催奇形性は認められない。

チオエチルエステル体を用いた日本白色ウサギの強制経口 (40、80、160 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、80 mg/kg以上の投与群で母動物の流産、摂餌量低下等が認められる。本試験における無毒性量は、母動物 40 mg/kg (MCPAとして 33 mg/kg相当)、胎児動物 160 mg/kg (MCPAとして 131 mg/kg相当) と考えられる。催奇形性は認められない。

(5) 変異原性試験

MCPAの細菌を用いた復帰変異試験、マウスを用いた宿主経路試験、Rec-assay、CHL培養細胞を用いた染色体異常試験の結果は、いずれも陰性と認められる。

ナトリウム塩の細菌を用いた復帰変異試験、マウスを用いた小核試験の結果は、いずれも陰性と認められる。なお、Rec-assay及びCHL培養細胞を用いた染色体異常試験の結果は、高濃度で陽性と認められる。

エチルエステル体の細菌を用いた復帰変異試験、Rec-assay、マウスを用いた小核試験の結果は、いずれも陰性と認められる。なお、CHL培養細胞を用いた染色体異常試験においては、S9 mixの存在にかかわらず陰性とする報告と、S9 mix存在下で疑陽性とする報告がある。

チオエチルエステル体の細菌を用いた復帰変異試験、マウスを用いた宿主経路試験、Rec-assay、V79培養細胞を用いた染色体異常試験の結果は、いずれも陰性と認められる。

上記の試験成績等から、総体的にみて生体内において変異原性が発現する可能性は低く、特段問題とする程のものではないと考えられる。

(6) その他

上記を含め、別添1に示した試験成績が提出されている。

4. 吸収・分布・代謝・排泄

MCPAを用いたSDラットの経口 (10 mg/kg) 投与による試験において、Tmaxは 1.4~1.6 時間、Cmaxは 51.3~60.2 $\mu\text{g eq./ml}$ 、T_{1/2}は 1.3~1.4 時間と考えられる。投与後24時間までに投与量の 6~8 %が胆汁中に排泄される。また、投与後24時間までに投与量の 93~97 %が尿中に、1~2 %が糞中に排泄される。

尿及び糞中の主要排泄物は未変化体である。投与3時間後における組織内濃度は血漿、腎、血液で比較的高濃度であり、血漿及び肝中の主要化合物は未変化体である。

エチルエステル体を用いたSDラットの経口 (10 mg/kg) 投与による試験において、 T_{max} は 2.4~2.4 時間、 C_{max} は 36.8~40.5 $\mu\text{g eq./ml}$ 、 $T_{1/2}$ は 1.8~2.6 時間と考えられる。血漿及び肝中の主要代謝物はMCPAであり、未変化体は投与量の 0.1 %未満である。

チオエチルエステル体を用いたSDラットの経口 (5 mg/kg) 投与による試験において、投与後1日までに投与量の 97 %が尿中に、1 %が糞中に排泄される。尿及び糞中に未変化体は認められず、排泄物はほとんどMCPAである。本品は、体内においてほとんどが速やかにMCPAに代謝される。投与2時間後における組織内濃度は腎で血液中に比べ高濃度である。

MCPAを用いた水稻の試験において、田面水処理81日後の残留放射能は玄米に処理量の 0.5 %である。玄米において未変化体は認められず、残留放射能の大部分は澱粉画分に認められる。また、葉面に塗布処理7日後の残留放射能は処理葉表面に 15 %、処理葉内部に 38 %であり、主要残留物は未変化体である。主要な代謝反応は、抱合体の生成、MCPAの水酸化体及びその抱合体の生成である。

エチルエステル体を用いた水稻の試験において、根部を浸漬処理後の吸収、移行等は、MCPAを処理した場合とほぼ同様の結果である。根部及び茎葉部における主要残留物はMCPAであり、未変化体は処理量の 0.1 %未満である。吸収されたエチルエステル体は速やかにMCPAに代謝される。

チオエチルエステル体を用いた水稻の試験において、根部を浸漬処理30日後の残留放射能は茎葉部に吸収量の 0.1 %以下である。吸収されたチオエチルエステル体は速やかにMCPAに代謝される。

上記を含め、別添1に示した試験成績が提出されている。

5. ADI の設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

無毒性量

0.2 mg/kg/日

動物種 イヌ

投与量/投与経路 6 ppm/混餌

試験期間 12カ月間

試験の種類 反復投与試験
安全係数 100

以上より、MCPAとして

ADI 0.002 mg/kg/日

6. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。基準値案の上限まで本農薬が残留したすべての農作物を摂食すると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算すると、摂取される農薬の量（理論最大摂取量）のADIに対する比は、41.2%である。

(別添1)

I. フェノチオール

<毒性試験一覧表>

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試生物	試験機関
1	急性毒性 7日間観察	ラット	東 邦 大 学
	急性毒性 7日間観察	マウス	
	急性毒性 7日間観察	ラット	
	急性毒性 7日間観察	マウス	
2	急性毒性 14日間観察	ラット	北興化学工業(株)
3	亜急性毒性 3カ月	ラット	和歌山医科大学
		マウス	
4	慢性毒性/ 発がん性 24カ月	ラット	(財)残留農薬研究所
5	発がん性 18カ月	マウス	(財)残留農薬研究所

資料 No.	試験の種類 ・期間		供試生物	試験機関
6	慢性毒性 24カ月		イヌ	Industrial BIO- TEST Laboratories, Inc.
7	繁殖 3世代		ラット	Industrial BIO- TEST Laboratories, Inc.
8	催奇形性		ラット	(財)動物繁殖研究所 (財)残留農薬研究所
9	催奇形性		ウサギ	臨床医科学研究所
10	変異原性 復帰変異		微生物	(財)残留農薬研究所
	変異原性 宿主経山		マウス 微生物	
	変異原性 DNA修復		微生物	
11	変異原性 染色体異常		ハムスタ ー培養細 胞	(財)日本食品薬品 安全センター 秦野研究所
12	生 体 の 機 能 に 及 ぼ す 影 響	一般症状	マウス	(財)日本食品薬品 安全センター 秦野研究所
		呼吸・血圧 心拍数に与 える影響	イヌ	
		摘出回腸 に対する 影響	モット 摘出回腸	

〈代謝分解試験一覧表〉

資 料 No.	試験の種類	供 試 動 植 物 等	試 験 場 所
13	動物体内に おける代謝	ラ ッ ト	名古屋大学 北興化学工業(株) 開発研究所
	植物体内に おける代謝	イ ネ	
	土壌におけ る運命	鉍質土壌 火山灰土壌	

II. MCP

< 毒性一覧表 >

資料 No.	検体	試験の種類 ・期間	供試生物	試験機関
1	MCP ナトリウム	急性毒性 14日間観察	ラット	Bio/dyn
2	MCP エチル	急性毒性 14日間観察	ラット	ボゾ
3	MCP 酸	急性毒性 14日間観察	ラット	環境研
4	MCP ナトリウム	急性毒性 14日間観察	マウス	Bio/dyn
5	MCP エチル	急性毒性 14日間観察	マウス	ボゾ
6	MCP 酸	急性毒性 14日間観察	マウス	環境研
7	MCP ナトリウム	急性毒性 14日間観察	ラット	Bio/dyn
8	MCP エチル	急性毒性 7日間観察	ラット	慶応医 日実医
9	MCP 酸	亜急性 13週間	ラット	残留研
10	MCP エチル	亜急性 13週間	ラット	残留研
11	MCP 酸	亜急性 13週間	マウス	残留研
12	MCP エチル	亜急性 13週間	マウス	残留研

資料 No.	検体	試験の種類 ・期間	供試生物	試験機関
13	MCP 酸	慢性毒性 ／発癌性 104週間	ラット	残留研
14	MCP 酸	慢性毒性 ／発癌性 104週間	マウス	残留研
15	MCP 酸	繁殖性 3世代	ラット	IBTL
16	MCP 酸	繁殖性 1世代	ラット	残留研

検体	試験の種類 ・期間	供試生物	試験機関
MCPA	反復投与 12ヵ月	イヌ	BASF Abteilung Toxikologie Department of Toxicology

資料 No.	検体	試験の種類 ・期間	供試生物	試験機関
17	MCP 酸	催奇形性	ラット	動繁研
18	MCP エチル	催奇形性	ラット	動繁研
19	MCP 酸	催奇形性	マウス	動繁研
20	MCP エチル	催奇形性	マウス	動繁研
21	MCP 酸	催奇形性	マウス ICR系 C3H/He系 ddY系	動繁研
22	MCP 酸	催奇形性	ウサギ	動繁研

資料 No.	検体	試験の種類 ・期間	供試生物	試験機関
23	MCP トリウム	変異原性 復帰変異	枯草菌:TA100, TA90 TA1535, TA1537 大腸菌:VP2 uvrA	相生研
24	MCP エチル	変異原性 復帰変異	枯草菌:TA100, TA90 TA1535, TA1537 大腸菌:VP2 uvrA	化検協
25	MCP エチル	変異原性 復帰変異	枯草菌:TA100, TA90 TA1535, TA1537 大腸菌:VP2 uvrA	相生研
26	MCP 酸	変異原性 復帰変異	枯草菌:TA100, TA90 TA1535, TA1537 大腸菌:VP2 uvrA	スタン研 残留研
27	MCP トリウム	変異原性 染色体異常	CHL細胞 直接法 代謝活性化法	相生研
28	MCP エチル	変異原性 染色体異常	CHL細胞 直接法 代謝活性化法	化検協
29	MCP エチル	変異原性 染色体異常	CHL細胞 直接法 代謝活性化法	相生研
30	MCP 酸	変異原性 染色体異常	CHL細胞 直接法 代謝活性化法	化検協
31	MCP トリウム	変異原性 DNA修復	枯草菌	相生研
32	MCP エチル	変異原性 DNA修復	大腸菌	化検協
33	MCP エチル	変異原性 DNA修復	大腸菌	相生研
34	MCP 酸	変異原性 DNA修復	枯草菌	残留研
35	MCP 酸	変異原性 宿主経山	マウス	残留研
36	MCP トリウム	変異原性 小核試験	マウス	化検協
37	MCP エチル	変異原性 小核試験	マウス	食農安

資料 No.	検体	試験の種類	供試生物	試験機関
38	MCP 酸	中枢神経系 行動観察	マウス♂	環保研
		体温	ウサギ♂	
		呼吸、循環器系 呼吸、血圧、 心拍数、心電図	ウサギ♂	
		自律神経系 瞳孔径	ウサギ♂	
		摘出回腸の自動 運動	ウサギ♂	
		摘出回腸の各 agonist	ラット♂	
		消化管 炭末輸送能 胃腸粘膜刺激	マウス♂ ラット♂	
39	MCP 酸	血液 血液凝固 溶血性	ラット♂ ウサギ♂	残留研
		骨格筋 坐骨神経腓腹筋	ラット♂	
		中枢神経系 行動観察	ウサギ♂	
		呼吸、循環器系 呼吸、血圧、 心拍数、 心電図	ウサギ♂	

注) 試験機関名として以下の略称を用いた。

Bio/dyn	Bio/dynamics Inc. (米国)
ポソ	株式会社 ポソリサーチセンター
慶応医	慶応義塾大学医学部 薬化学研究所 化学療法部門
日実医	日本実験医学研究所
慶生研	財団法人 日本生物科学研究所
日三医	三重県立大学医学部
三三医	三重大学医学部 解剖学教室
中重協	中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター
残留研	財団法人 残留農薬研究所
研保研	財団法人 動物繁殖研究所 安全性試験研究センター
環境研	株式会社 環境保健生物研究センター
臨医研	株式会社 臨床医科学研究所
IBTL	Industrial Bio-Test Laboratories, Inc.
京府医	京都府立医科大学 解剖学教室
相生研	株式会社 相互生物医学研究所
スタン研	スタンフォード研究所 (米国)
化検協	財団法人 化学品検査協会 化学品安全センター 日田研究所
食農安	財団法人 食品農薬安全性評価センター

代謝分解試験一覧表

資料No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法 処 理 量	試 験 機 関
M-1.1	動物代謝	ラット	^{14}C -MCPA 経口単回 10. 100 mg/Kg.	日 産 生科研
M-1.2			^{14}C -MCPE ^{14}C -MCPA 経口単回 10 mg/Kg	日 産 生科研
M-1.3				日 産 生科研

資料No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法 処 理 量	試 験 機 関
M-2.1	植物代謝	水稻	^{14}C -MCPA 根部処理 1 ppm 水耕液 葉面処理 1 μg /葉	日 産 生科研
			^{14}C -MCPA 田面水処理 40 g/10a 1 回 葉面処理 4 μg /葉	
M-2.2			^{14}C -MCPE ^{14}C -MCPA 根部処理 1 ppm 水耕液	日 産 生科研

資料No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法 処 理 量	試 験 機 関
M-2.3	植物代謝	水稻	¹⁴ C-MCPA 根部処理 1 ppm 水耕液	日 産 生科研
M-2.4	植物体内 分解	イネ及び ダイコン の茎葉部	添加 1 ppm	石原研
M-3.1	土壌代謝	砂壌土 重埴土	¹⁴ C-MCPA 添加 1 ppm 1 回	日 産 生科研
M-3.2	土壌分解	土壌分解	添加 200 ppm	石原研
M-3.3		土壌溶脱	添加 50g/a 相当	石原研
M-3.4		土壌吸着	添加 1.11~ 44.3ppm	石原研

資料No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法 処 理 量	試 験 機 関
M-4.1	加水分解	pH 5.7.9 の蒸留水	添加 1500 μ g	石原研
M-4.2	光 分 解	高圧水銀 灯	添加 5ppm	石原研

注) 日産生科研: 日産化学工業(株)生物科学研究所
石原研: 石原産業(株)中央研究所

食品規格(案)

MCPA	食品規格案 基準値案 ppm	参考基準値	
		登録保留 基準値 ppm	外国 基準値 ppm
米	0.1	0.1	0.1(ア、イ)
小麦	0.1	0.1	0.1(ア)
大麦	0.1	0.1	0.1(ア)
ライ麦	0.1	0.1	0.1(ア)
とうもろこし	0.1	0.1	
そば	0.02		0.02(オ)
上記以外の穀類	0.1	0.1	0.1(ア)
大豆	0.1		0.1(ア)
小豆類(含インゲン、ササゲ、レンズ)	0.1		0.1(ア)
えんどう	0.1		0.1(ア)
そら豆	0.1		0.1(ア)
らっかせい	0.1		0.1(ア)
上記以外の豆類	0.1		0.1(ア)
未成熟えんどう	0.1		0.1(ア)
未成熟いんげん	0.1		0.1(ア)
えだまめ	0.1		0.1(ア)
りんご	0.1		0.1(イ)
西洋なし	0.05		0.05(ス)
いちご	0.05		0.05(ス)
ぶどう	0.1		0.1(イ)
上記以外のオイルシード	0.1		0.1(ア)

注) ア：アメリカ、イ：イタリア、オ：オーストラリア、ス：スペイン