

(案)

農薬評価書

メフェンピルジエチル

2008年10月15日

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..... | 3 |
| ○要約..... | 4 |
| | |
| I. 評価対象農薬の概要..... | 5 |
| 1. 用途..... | 5 |
| 2. 有効成分の一般名..... | 5 |
| 3. 化学名..... | 5 |
| 4. 分子式..... | 5 |
| 5. 分子量..... | 5 |
| 6. 構造式..... | 5 |
| 7. 開発の経緯..... | 5 |
| | |
| II. 安全性に係る試験の概要..... | 6 |
| 1. 動物体内運命試験..... | 6 |
| (1)ラット①(排泄及び代謝物同定・定量)..... | 6 |
| (2)ラット②(排泄及び体内分布)..... | 6 |
| (3)ラット③(フェノキサプロップ P エチルの代謝に及ぼす影響)..... | 7 |
| (4)ラット④(経皮投与による排泄及び体内分布)..... | 8 |
| 2. 植物体内運命試験..... | 8 |
| (1)大麦及びカラスムギ(比較試験)..... | 8 |
| (2)大麦..... | 9 |
| 3. 土壌中運命試験..... | 9 |
| (1)好氣的土壌中運命試験..... | 9 |
| (2)土壌表面光分解試験..... | 10 |
| (3)土壌吸脱着試験..... | 10 |
| 4. 水中運命試験..... | 10 |
| (1)加水分解試験..... | 10 |
| (2)水中光分解試験..... | 11 |
| 5. 土壌残留試験..... | 11 |
| 6. 作物残留試験..... | 11 |
| 7. 一般薬理試験..... | 11 |
| 8. 急性毒性試験..... | 12 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験..... | 12 |
| 10. 亜急性毒性試験..... | 12 |
| (1)90 日間亜急性毒性試験(ラット)..... | 12 |

| | |
|--|----|
| (2)90 日間亜急性毒性試験(マウス) | 13 |
| (3)90 日間亜急性毒性試験(イヌ) | 14 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 14 |
| (1)1 年間慢性毒性試験(イヌ) | 14 |
| (2)2 年(124 週)間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) | 15 |
| (3)18 カ月(87 週)間発がん性試験(マウス) | 15 |
| 12. 生殖発生毒性試験 | 16 |
| (1)2 世代繁殖試験(ラット) | 16 |
| (2)発生毒性試験(ラット)① | 16 |
| (3)発生毒性試験(ラット)② | 17 |
| (4)発生毒性試験(ウサギ) | 17 |
| 13. 遺伝毒性試験 | 17 |
| 14. その他の試験 | 18 |
| (1)光刺激性試験(モルモット) | 18 |
| (2)光感作性試験(モルモット) | 18 |
| | |
| Ⅲ. 食品健康影響評価 | 19 |
| | |
| ・別紙 1:代謝物/分解物略称 | 22 |
| ・別紙 2:検査値等略称 | 23 |
| ・参照 | 24 |

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照1)
2007年 6月 5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0605014号)、関係書類の接受(参照2~4)
2007年 6月 7日 第193回食品安全委員会(要請事項説明)(参照5)
2008年 2月 27日 第12回農薬専門調査会確認評価第三部会(参照6)
2008年 10月 15日 第44回農薬専門調査会幹事会(参照7)

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪(委員長)
小泉直子(委員長代理)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

| | | |
|-----------|---------|------|
| 鈴木勝士(座長) | 佐々木有 | 根岸友恵 |
| 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6月30日まで

** : 2007年7月1日から

要 約

葉害軽減剤であるメフェンピルジエチル (CAS No. 135590-91-9) について、各種評価書 (米国及び豪州) 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 (大麦及びカラスムギ)、土壌中運命、水中運命、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 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (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。

各種毒性試験結果から、メフェンピルジエチル投与による影響は主に肝臓、腎臓及び造血系に認められた。発がん性、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、マウスを用いた 18 ヶ月 (87 週) 間発がん性試験の 2.8 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 0.028 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

薬害軽減剤

2. 有効成分の一般名

和名：メフェンピルジエチル

英名：mefenpyr-diethyl (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：ジエチル(*RS*)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-メチル-2-ピラゾリン-3,5-ジカルボキシレート

英名：diethyl (*RS*)-1-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-2-pyrazoline-3,5-dicarboxylate

CAS (No. 135590-91-9)

和名：ジエチル 1-(2,4-ジクロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-1*H*-ピラゾール-3,5-ジカルボキシレート

英名：diethyl 1-(2,4-dichlorophenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate

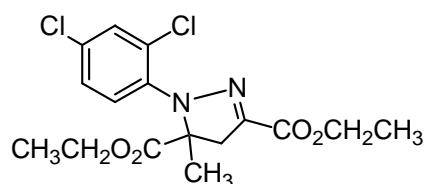
4. 分子式

$C_{16}H_{18}Cl_2N_2O_4$

5. 分子量

373.24

6. 構造式



7. 開発の経緯

メフェンピルジエチルは、ドイツ ヘキスト・シェーリング・アグレボ社（現バイエル社）によって開発された薬害軽減剤であり、麦類作物におけるアシルプロピオン酸系除草剤（フェノキサプロップ等）やスルホニルウレア系除草剤等の代謝を促進することにより、薬害を軽減する。

米国及び豪州で小麦等を対象に登録（申請者：バイエルクロップサイエンス社）されているが、日本では農薬として登録されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国（2002年）及び豪州（1997年）評価書を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

各種運命試験（II. 1～4）は、フェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（[phe- ^{14}C]メフェンピルジエチル）を用いて実施された。標識位置が不明のものは、その旨を示した。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（排泄及び代謝物同定・定量）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe- ^{14}C]メフェンピルジエチルを低用量（1 mg/kg 体重）または高用量（100 mg/kg 体重）で強制経口投与（溶媒：ごま油）し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

排泄は急速であり、投与 48 時間後にはほぼ完全に排泄された。投与量及び性別に係わりなく、主要排泄経路は尿中であつた。総投与放射能（TAR）の 64.5～72.1%が尿中、13.3～25.6%が糞中に排泄されたが、糞中排泄は雌より雄で高かつた。

表 1 投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

| 投与量 | 低用量 | | 高用量 | |
|-----|------|------|------|------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 尿 | 68.0 | 72.1 | 64.6 | 64.5 |
| 糞 | 23.6 | 14.2 | 25.6 | 13.3 |

親化合物の排泄及び代謝には、投与量による差はみられなかつたが、性別による差が明確に認められた。投与後 48 時間の尿中に親化合物は検出されず、主要代謝物は雌雄とも M2（雄：62.0～63.2%TAR、雌：42.1～48.2%TAR）であつたが、M2 の占める割合が高い雄に比べ、雌では M1（雄：0.2～1.9%TAR、雌：13.5～27.6%TAR）の割合が高かつた。他に M3（雌雄とも 2.9%TAR 以下）が認められた。投与後 24 時間の糞中からは、親化合物、M1、M2 及び M3 が認められたが、雄では親化合物（7.8～7.9%TAR）、雌では M2（3.7～5.9%TAR）の割合が最も高かつた。また、M2 は全血及び血漿からも検出された。

ラット体内におけるメフェンピルジエチルの代謝経路は、2 つのカルボン酸エステル基の加水分解、1 つのカルボン酸の脱炭酸、さらにヘテロサイクリック環の芳香族化であると考えられた。（参照 3）

(2) ラット②（排泄及び体内分布）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe- ^{14}C]メフェンピルジエチルを低用量

または高用量で強制経口投与（溶媒：ごま油）し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

雌雄ともに、主要排泄経路は尿中であつた。排泄は急速であり、投与後 48 時間の糞尿中に約 100% TAR が排泄された。また、排泄は二相性であり、生物学的半減期は尿中で 5 及び 27 時間、糞中で 6 及び 35 時間であつた。投与量による違いは認められなかつた。

表 2 投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与量 | 低用量 | | 高用量 | |
|-----|------|------|------|------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 尿 | 76.8 | 88.2 | 67.7 | 79.5 |
| 糞 | 29.6 | 13.6 | 32.1 | 23.9 |

投与 7 日後の臓器及び組織中放射能濃度は、雌では雄の 2~3 倍であつたものの、いずれの濃度も低かつた。体内に残存した放射能は、低用量群では雄で 0.24% TAR、雌で 0.51% TAR、高用量群では雄で 0.073% TAR、雌で 0.20% TAR であつた。最も高い放射能が検出されたのは血漿（低用量群：0.021~0.063 µg/g、高用量群：0.59~1.96 µg/g）であり、全血の約 1.7 倍であつた。次に高かつたのは肺及び脂肪、低かつたのは雌雄とも心臓、肝臓、腎臓及び脾臓、雌ではさらに骨であつた。中枢神経系には検出されなかつた。投与量が 100 倍になったことにより、臓器及び組織の放射能濃度は雄で約 32 倍、雌で約 38 倍になった。揮発性放射能は検出されなかつた。オートラジオグラフィーでも同様の結果が得られたが、これらの結果に加えて筋膜、腸壁及び眼球壁でも放射能が検出された。（参照 3）

(3) ラット③（フェノキサプロップ P エチルの代謝に及ぼす影響）

ラット（一群雌雄各 5 匹）に、¹⁴C-フェノキサプロップ P エチル（標識位置不明）10 mg/kg 体重とメフェンピルジエチル（非標識）10 mg/kg 体重の混合物、または¹⁴C-フェノキサプロップ P エチルのみを 10 mg/kg 体重で強制経口投与（溶媒：ごま油）し、メフェンピルジエチルの有無がフェノキサプロップ P エチルの代謝に及ぼす影響について検討された。

各投与群の尿、糞及びカーカス中の放射能は表 3 に示されている。フェノキサプロップ P エチルの尿及び糞中排泄、代謝に、メフェンピルジエチルによる大きな影響は認められなかつた。代謝物の生成においても、質及び量ともにメフェンピルジエチルの明らかな影響はみられなかつた。尿中からは、雄では 4 種類、雌では 6 種類（うち 4 種類は雄と同じ）の主要代謝物が認められた。糞中からは 2 種類の化合物が認められた。（参照 3）

表 3 尿、糞及びカーカス中の放射能 (%TAR)

| 投与群 | フェノキサプロップ P エチル + メフェンピルジエチル投与 | | フェノキサプロップ P エチル のみ投与 | |
|------|-----------------------------------|------|-------------------------|------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 尿 | 35.2 | 44.0 | 35.4 | 50.8 |
| 糞 | 54.1 | 41.1 | 53.8 | 38.1 |
| カーカス | 4.1 | 4 | 4.0 | 5.2 |

(4) ラット④ (経皮投与による排泄及び体内分布)

Wistar ラット (一群雄 34 匹) の剃毛した背部に、 ^{14}C -メフェンピルジエチル (標識位置不明) 及びフェノキサプロップ P エチルの混合物を経皮 (^{14}C -メフェンピルジエチルとして 0.053、0.53 及び 5.3 mg/匹、以下それぞれ低、中、高用量とする) 投与 (最大 24 時間暴露) し、動物体内運命試験が実施された。

49~84.3%TAR は吸収されなかった。吸収された放射能は、糞尿、カーカス、臓器及び組織から検出された。投与部位の皮膚における放射能が最も高く、4.2~9.3%TAR が存在した。暴露時間と検出された放射能濃度との関連はみられなかった。

吸収された放射能は主に尿中に排泄された。低用量群から順に、24 時間暴露中の尿中に 18.6、12.3 及び 2.9%TAR、糞中に 4.5、7.1 及び 0.9%TAR が排泄された。尿及び糞中への排泄は、いずれの投与群でも投与開始後 2~4 時間は急速であり、その後、中高用量群では大幅に減少したが、低用量群では概ね一定であった。

臓器及び組織で検出された放射能には、投与量及び暴露時間との関連が認められた。最も高い放射能濃度を示した臓器は腎臓 (低用量群から順に 0.0676、1.03 及び 2.12 $\mu\text{g/g}$) であり、次に肝臓であった。皮膚及びカーカス中の放射能濃度は概ね同程度であり、腎臓及び肝臓に比べてかなり低かった。全血中の放射能濃度は、暴露中絶えず上昇し、24 時間暴露後の放射能濃度は、雄の中用量の腎臓における結果を除けば、腎臓、肝臓、皮膚及びカーカスより高かった。

いずれの投与量でも、暴露時間の増加にともなって吸収は増加した。吸収率は、投与量が増えるほど低下し、24 時間暴露後の低用量群から順に 30.9、27.9 及び 6.0%であった。(参照 3)

2. 植物体内運命試験

(1) 大麦及びカラスムギ (比較試験)

大麦 (品種不明) 及びカラスムギに、 ^{14}C -メフェンピルジエチル (標識位置不明) 及び非標識フェノキサプロップ P エチル混用処理 (同時散布) し、メフェンピルジエチルの大麦における葉面吸収及び移行性の経時的変化、大麦及びカラスムギにおける葉面吸収率及び分解率の比較について検討された。

葉面散布された総処理放射能 (TAR) の約 85%が速やかに吸収され、14%TAR が非処理部位 (処理葉より下方にある芽や根) に移行した。しかし、処理 6 日後

では、処理葉より上方にある茎葉部の放射能が増加し、処理葉より下方にある茎葉部及び根部における放射能は減少した。オートラジオグラフィの結果から、第二葉の葉身基部及び上部、処理部より上位の第三葉に放射能が分布していることが示された。

大麦及びカラスムギにおける葉面吸収率に差はないことが示されたが、大麦の方が抽出残渣を多く含んでいた。

大麦及びカラスムギの両方において、メフェンピルジエチルは速やかに代謝され、葉面処理 1 日後には親化合物は検出されなかった。未同定の極性代謝物以外に、M1、M2 及び M3 が検出された。M3 はカラスムギより大麦で多く、M2 は両植物で類似していた。M1 の生成は大麦よりカラスムギで多く、減衰はカラスムギより大麦でより速やかであった。葉からの抽出物中の極性代謝物は、処理 85 日後よりも処理 3 日後により多く認められ、これは代謝物間の植物体内における移行性の違いによるものと考えられた。

メフェンピルジエチルにより、大麦体内ではフェノキサプロップ P エチルの代謝が促進されるが、カラスムギ体内ではされなかった。また、大麦体内では、代謝物である M2 及び M3 もこの代謝促進作用を示すことから、大麦における M3 の緩慢な消失は、この作用の選択性への関与をよく説明していると考えられた。
(参照 3)

(2) 大麦

大麦（品種不明）に、 ^{14}C -メフェンピルジエチル（標識位置不明）及び非標識フェノキサプロップ P エチルを各 90 g ai/ha の施用量で同時散布し、植物体内運命試験が実施された。また、代謝物同定用として、メフェンピルジエチルの 5 倍量処理区についても別途実施された。

処理直後の植物体における総残留放射能（TRR）は 23 mg/kg であった。植物の生育に伴い 3~3.3 mg/kg に減少し、処理 85 日後の乾燥試料では、葉、茎、籾殻及び穀粒でそれぞれ 8.3、0.6、0.1 及び 0.04 mg/kg であった。

葉では 78%TRR が同定され、36%TRR が M1、24%TRR が M2、18%TRR が M3 であった。葉をアルカリ条件下で直接加水分解すると、77%TRR が同定され、68%TRR が M2、9%TRR が M3 であった。この葉の 2 または 15 カ月後の再分析においても残留物の組成は変わらず、保存による影響を受けなかった。

穀粒では、78%TRR が抽出され、この 61%は M3 であった。また、穀粒を水酸化ナトリウムで浸軟及び加水分解した結果、74%TRR が溶離し、M3 として同定された。葉及び穀粒ともに親化合物は検出されなかった。（参照 3）

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

4 種類の土壌（pH 5.0~7.1）に[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]メフェンピルジエチルを 132 mg/kg になるように添加し、最大容水量の 40~60%調整下、10~20°Cでインキュベ-

トする好氣的土壤中運命試験が実施された。

分解は二相性を示し、消失半減期を2つのモデルで推算した結果、消失半減期は1日未満～7日（中央値2～4日）と算出された。主要分解物はM1及びM3であった。M1は最高で45%TAR（処理2～10日後）となり、20℃における推定半減期は10～14日であった。1ヵ月以内に、親化合物及びM1由来の¹⁴Cは6%TAR未満に減少した。M3は最高で72%TAR（処理30～60日後）となり、推定半減期は100～200日であった。M1、M3及び少量の中間分解物であるM2の構造は、親化合物と非常に類似しており、M1とM2の違いは、エステル加水分解（エチル基の脱離）が、一方かあるいは両方かという、ごくわずかな違いであった。さらに、エステル加水分解により生じたカルボキシル基の1つを失い、ヘテロサイクリック環の芳香族化によりM3となった。親化合物の2つの環構造及びその間の結合は保持されていた。他に3種類の未同定分解物が認められ、そのうち1つは、4日後に最高11～12%TAR検出された。非抽出放射能（抽出残渣）は最高で30～65%TAR（処理100～150日後）に達した。二酸化炭素の発生は、約1年後までで10～20%TARであった。（参照2）

（2） 土壌表面光分解試験

メフェンピルジエチルは、光をごくわずかしか吸収しないため、他のエネルギー伝達形態あるいは土壌表面における光増感の有無を確認する目的で、1～3gの土壌（German Standard 2.2）に[phe-¹⁴C]メフェンピルジエチルを7mg/kgとなるように添加後、金属板上に16cm²になるように広げ、最大容水量の40%調整下、12時間ごとに点灯及び消灯を繰り返すキセノンライトを、25±6℃で17日間照射する土壌表面光分解試験が実施された。

光照射による親化合物の分解率への影響は大きくなかったが、生成物の分布パターン及びそれらの減衰率には変化が生じたことが示唆された。主要分解物はM1であり、最大で28%TARを占めた。他に、未同定のM8（親化合物に酸素原子が付加したエポキシドと思われる）が最大10～12%TAR、少量のM3及びM2、数種類の未同定分解物が認められた。非抽出放射能（抽出残渣）は20～30%TARに達し、二酸化炭素及び他の揮発性物質はそれぞれ5及び4%TARであった。（参照2）

（3） 土壌吸脱着試験

5種類の海外土壌を用いた土壌吸脱着試験が実施された。Freundlichの有機炭素含有率により補正した吸着係数Kocは500～800であった。脱着係数は、吸着係数よりわずかに高いだけであり、メフェンピルジエチルの吸着（収着）は可逆的であることが示唆された。（参照2）

4. 水中運命試験

（1） 加水分解試験

メフェンピルジエチル（非標識）を pH 4（クエン酸緩衝液）、5（同）、7（リン酸緩衝液）及び 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に 9 mg/L になるように添加し、暗所下、25℃で最長 30 日間（pH 4、5 及び 7）または 6 日間（pH 9）インキュベートする加水分解試験が実施された。

pH 4 及び 5 の酸性溶液下における非生物的加水分解はほとんどなかった。加水分解率は、pH の上昇にともなって顕著に増加した。pH 7 における推定半減期は、リン酸緩衝液の濃度の違いによって 25～40 日と算出された。

pH 9 における推定半減期は、ホウ酸緩衝液の濃度によらず 0.35 日であった。最も分解の進んだ pH 9 における主要分解物は M1 及び M2 であった。M1 は処理 1～3 日後に最高（75% TAR）となり、その後緩やかに減少した。好氣的土壤中運命試験[3. (1)]の結果から、M1 の生成は微生物が介在して促進されることが示唆された。M2 は絶えず増加して処理 6 日後には 30% TAR となり、減少する兆候はなかった。M1 の互変異性体が処理 1～2 日後に最大（約 10% TAR）となったが、後に緩やかに減少し、M2 になると考えられた。（参照 2）

（2）水中光分解試験

[phe-¹⁴C]メフェンピルジエチルを、pH 5.1 の滅菌緩衝液に 9.3 mg/L となるように添加し、25℃で最長 167 時間、キセノンアークランプ（光強度：太陽光の 2.9 倍または 3.2 倍）照射する水中光分解試験が実施された。

光分解は、水中におけるメフェンピルジエチル消失の主要因ではないと考えられた。しかし、照射によって分解が効果的に行われたと考えられ、太陽光で換算した本試験における推定半減期は、16～17 日と算定された。

10 種類の非揮発性物質が検出された。その 1 つは最大 40% TAR を占める主要分解物であったが、同定できなかった。しかし、これらの構造は親化合物と類似しているか、あるいはより複雑に置換基が付加された生成物であり、単純な分子ではなかった。未同定の揮発性有機物（最大 13～15% TAR）及び二酸化炭素（最大 5～7% TAR）が緩やかに発生したことから、さらに分解が進むことが示唆された。（参照 2）

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

メフェンピルジエチルを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 4 に示されている。(参照 2、3)

表 4 急性毒性試験結果概要

| 投与経路 | 動物種 性別・匹数 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|-------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------|---|
| | | 雄 | 雌 | |
| 経口 ¹⁾ | NMRI マウス 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 自発運動低下、うずくまり、不規則呼吸、腹部緊縮、異常歩行、腹部膨満 |
| | Wistar ラット 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 自発運動低下、腹部膨満、異常歩行、うずくまり、呼吸数増加、腹部緊縮 |
| 経皮 ²⁾ | Wistar ラット 雌雄各 5 匹 | >4,000 | >4,000 | 不規則呼吸、うずくまり 自発運動低下、驚愕反応増加 |
| 腹腔内 ²⁾ | Wistar ラット 雌雄各 5 匹 | 500～ 1,000 | 500～ 1,000 | 死亡例：不規則呼吸、被毛逆立ち、自発運動低下、接触過敏、腹臥位、眼瞼裂狭小化、踏み直り反射減少または消失、角膜反射消失、疼痛反応減少(前肢) 生存例：異常歩行、うずくまり、腹部緊縮 |
| 吸入 | Wistar ラット 雌雄各 5 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 不規則呼吸、非協調性歩行、失調性歩行、うずくまり、被毛粗剛 |
| | | >1.32 | >1.32 | |

溶媒として、1) 2%でんぷん糊、2) ごま油を使用した。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚一次刺激性試験が実施された。眼に対して弱い刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 3)

Pirbright-White モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) の結果、皮膚感作性が認められた。(参照 2、3)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、500、2,500 及び 7,500 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、90 日間投与後 4 週間の回復期間が設定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 5 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で RBC 及び Hb 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄 : 42 mg/kg 体重/日、雌 : 44 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 5 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 |
|--------------|---|---|
| 7,500 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・体重低下 ・Ht 減少、MCV、MCH 及び網状赤血球数増加 ・GGT、カルシウム、クロール及び TP 減少、Cre 及びナトリウム増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重低下 ・Ht 及び MCHC 減少、MCV 及び網状赤血球数増加 ・GGT 増加、Glu、尿素及び TP 減少 ・尿中 LDH 増加、尿浸透圧減少 |
| 2,500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・RBC 及び Hb 減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・RBC 及び Hb 減少 ・ナトリウム増加 |
| 500 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

NMRI マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500、2,500 及び 7,500 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 6 に示されている。

血液学的検査において、WBC が雌雄の全投与群で有意に減少したが、用量相関性はなく、背景データの範囲内であり、骨髄の顆粒球系に対する毒性も認められなかったため、検体投与の影響とは考えられなかった。

100 ppm 以上投与群の雌雄に認められた脾臓の髓外造血亢進及びヘモジデリン沈着増加は、赤血球のターンオーバーに関連した【専門委員より】「毒性学的意義の乏しい」に修文してはどうか。変化であると考えられた。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雄で体重低下等、雌で LDH 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：89 mg/kg 体重/日、雌：105 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3）

表 6 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 |
|--------------|--|--|
| 7,500 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・網状赤血球数増加 ・AST、ALT、ALP 及び LDH 増加 ・尿浸透圧及び比重増加 ・甲状腺絶対・対脳重量比低下、脾対脳重量比及び副腎重量増加 ・肝腫大及び暗褐色化 ・小葉中心性肝細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・Hb 減少 ・リン及び ALP 増加 ・脳重量低下、肝臓、副腎及び脾重量増加 ・肝腫大及び暗褐色化 ・小葉中心性肝細胞肥大 |
| 2,500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重低下 ・MCV 及び MCH 増加 ・腎絶対重量・対脳重量比低下、肝絶対重量増加(2,500 ppm 投与群のみ) | <ul style="list-style-type: none"> ・LDH 増加 |
| 500 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

【専門委員より】表中の「重量増加」は絶対か比重量か？

【事務局より】用いた資料からは不明です。

(3) 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、400、2,000 及び 10,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、90 日間投与後 4 週間の回復期間が設定された。

各投与群に認められた毒性所見は表 7 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対・比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (81mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

表 7 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 |
|--------------|--|--|
| 10,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量低下 ・ MCV 及び MCHC 増加 ・ ALP 増加 ・ 肝絶対・比重量増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重低下 ・ 摂餌量低下 ・ PLT 及び MCV 増加 ・ ALP、LDH、マグネシウム及びクロール増加 ・ 尿量、尿素、尿素窒素及び尿中カリウム減少 ・ 肝絶対・比重量及び対脳重量比増加 |
| 2,000 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験**(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)**

ビーグル犬 (一群雌雄 6 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、60、300、1,500 及び 7,500 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 8 に示されている。

本試験において、7,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対・比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,500 ppm (雌雄 : 55 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

表 8 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 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量低下 ・ MCH、MCV 及び PLT 増加 ・ ALP 増加 ・ 肝絶対・比重量増加 ・ 甲状腺比重量及び左甲状腺絶対・比重量及び対脳重量比増加 ・ 前立腺絶対重量低下 ・ 肝内胆汁うっ滞 | <ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 及び Hb 減少、PLT 増加 ・ 尿素及び Cre 減少、ALP 増加、Alb 減少、β2-Glob 増加、A/G 比減少 ・ 尿中 Cre 減少 ・ 肝絶対・比重量増加 ・ 肝内胆汁うっ滞 |
| 1,500 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

(2) 2 年 (124 週) 間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、40、200、1,000 及び 5,000 ppm) 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。

各投与群に認められた毒性所見は表 9 に示されている。

本試験において、5,000ppm 投与群の雌雄で Hb 及び MCHC 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄 : 48.5 mg/kg 体重/日、雌 : 60 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 2、3)

表 9 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 |
|--------------|--------------------------|---------------------------------------|
| 5,000 ppm | ・ MCHC 及び Hb 減少、網状赤血球数増加 | ・ RBC、Hb、MCHC 及び Ht 減少、MCV 及び網状赤血球数増加 |
| 1,000 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

(3) 18 ヶ月 (87 週) 間発がん性試験 (マウス)

NMRI マウス (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、100、500 及び 2,500 ppm) 投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 10 に示されている。

腫瘍性病変においては、100 ppm 以上投与群の雄、2,500 及び 20 ppm 投与群の雌でハーダー腺の腺癌の発生頻度増加、投与 52 週後の中間と殺時における胃の肉腫の発生頻度増加傾向、2,500 ppm 投与群の雌雄 1 匹ずつに膀胱の癌肉腫及び脳の上皮細胞腫が認められたが、これらの腫瘍の発生は、米国において毒性学的に意味はないと判断された。 →【専門委員より】「これらの腫瘍の発生は偶発的であると判断された」でいかがでしょうか。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄及び 2,500 ppm 投与群の雌で小葉中心性～中間帯肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 20 ppm (2.8 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (92 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 2、3)

【専門委員より】(二重下線部について) 毒性学的に意味はないと判断された根拠は？

【事務局より】用いた資料には、根拠までは記載がなく、不明です。

表 10 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|-----------------------|---|
| 2,500 ppm | ・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対重量増加 | ・ PLT 減少 ・ IgA 増加 ・ 肝絶対重量・対脳比重量増加 ・ 小葉中心性～中間帯肝細胞肥大 |
| 500 ppm 以上 | | 500 ppm 以下毒性所見なし |
| 100 ppm 以上 | ・ 小葉中心性～中間帯肝細胞肥大 | |
| 20 ppm | 毒性所見なし | |

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、1,000 及び 5,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 11 に示されている。

親動物では、5,000 ppm 投与群で心臓及び肝臓 (P 雌雄)、下垂体、卵巣及び子宮 (P 雌)、ならびに脳 (F₁ 雄) の絶対重量低下が認められ、1,000 ppm 投与群では肝絶対重量低下 (P 雌雄) が認められたが、病理組織学的変化は伴っていないかった。

児動物では、5,000 ppm 投与群で低体重及び体重増加抑制が認められた。

本試験において、親動物では 5,000 ppm 投与群の雌雄で脾髄外造血亢進等が認められ、児動物では低体重等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物ともに 1,000 ppm (P 雄 : 76 mg/kg 体重/日、P 雌 : 92 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 74 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 87 mg/kg 体重/日) 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 2、3)

表 11 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 | | |
|-----|--------------------------|---|--|---|---|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | |
| 親動物 | 5,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・脾髄外造血軽度亢進 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・脾絶対重量及び対脳重量比増加 ・脾髄外造血亢進 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・脾髄外造血軽度亢進 | <ul style="list-style-type: none"> ・脾絶対重量及び対脳重量比増加 ・脾髄外造血亢進 |
| | 1,000 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし |
| 児動物 | 5,000 ppm | ・低体重及び体重増加抑制 | | ・低体重及び体重増加抑制 | |
| | 1,000 ppm 以下 | 毒性所見なし | | 毒性所見なし | |

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 7~16 日に強制経口 (原体 : 0 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : でんぷん糊) 投与する発生毒性試験が実施された。

検体投与群の母動物において、体重増加抑制及び食餌効率低下が認められ、さらに、脾絶対・比重量の有意な増加が認められた。胎児には検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は母動物で 1,000 mg/kg 体重/日未満、胎児で 1,000 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 2、3)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 7~16 日に強制経口 (原体: 0 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 2% でんぷん糊) 投与し、自然分娩させて、分娩後 21 日間、児動物を哺乳させる発生毒性試験が実施された。

検体投与群の母動物において、投与期間中に体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率低下が認められた。児動物では、軽度の体重低下が認められたが、生存ならびに身体、機能及び行動の発達に影響は認められなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、児動物で軽度の低体重が認められたことから、無毒性量は母動物及び児動物ともに 1,000 mg/kg 体重/日未満と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

Himalayan ウサギ (一群雌 15~16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、40、100 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒: 2% でんぷん糊) 投与する発生毒性試験が実施された。

250 mg/kg 体重/日投与群の母動物で流産が増加した。さらに、摂餌量及び飲水量低下を伴う排糞量の減少または無排糞の発生頻度が増加し、体重増加抑制が認められた。

胎児に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 250 mg/kg 体重/日投与群で流産増加等が認められ、胎児では検体投与の影響が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 250 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 2、3)

1.3. 遺伝毒性試験

メフェンピルジエチルの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験、ヒト由来細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 12 に示されている。すべての試験で陰性であったことから、本剤に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照)

(豪州 8、63~66 頁、米国 11、14、36~38 頁)

表 12 遺伝毒性試験概要 (原体)

| 試験 | | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|-----------------|----------|--|--|----|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 4~10,000 µg/plate (+/-S9) 4~5,000 µg/plate (+/-S9、確認試験) | 陰性 |

| | | | | |
|----------------|-----------|-------------------------------|---|----|
| | 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(V79) | 5.0~25.0 µg/mL (-S9) 5.0~100 µg/mL (+S9) | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 | チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(V79) | 10~100 µg/mL (-S9) 25~100 µg/mL (+S9) | 陰性 |
| | UDS試験 | ヒト由来培養細胞(A549) | 0.01~100 µg/mL (+/-S9) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹) | 5,000 mg/kg 体重 (2 回経口投与) | 陰性 |

注 1 : +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下。

注 2 : 米国では、UDS 試験において、S9 存在下で細胞毒性または析出が認められるほど十分高用量で実施されていないこと、また、全ての用量群で放射活性が高い(複製 DNA 合成が十分阻止されていないことが示唆される)ことから、試験の感度に問題があるため不採用としている。

1 4. その他の試験

(1) 光刺激性試験 (モルモット)

Pirbright-White モルモット (一群雌 10 匹) を用いて、経皮 (原体 : 0、5、10 及び 20% 溶液、溶媒 : ジエチルアセタミド・アセトン・エタノール混合液 [40:30:30 の割合]) 投与 (1 回) の後、7 分間、光 (波長 : >300 nm) を照射する光毒性試験が実施された。

軽微から中等度の紅斑が 5% 溶液まで、40% から 100% の動物に認められたので、本剤は光刺激性があると考えられた。(参照 3)

(2) 光感作性試験 (モルモット) [1992 年、GLP]

Pirbright-White モルモット (一群雌 20 匹) を用いて、光感作性試験が実施された。

本剤に光感作性は認められなかった。(参照 3)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「メフェンピルジエチル」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたメフェンピルジエチルの排泄は二相性を示したが、急速であり、投与 48 時間後にはほぼ完全に排泄された。投与量及び性別に係わりなく、主要排泄経路は尿中であった。親化合物の排泄及び代謝には、性別による差が明確に認められた。尿中に親化合物は検出されず、雌雄とも M1、M2 及び M3 が認められたが、雄では M2 の占める割合が高く、雌では M1 の割合が高かった。糞中からは、親化合物、M1、M2 及び M3 が認められ、雄では親化合物、雌では M2 の割合が最も高かった。体内への残存は、0.073～0.51% TAR であった。ラット体内における推定代謝経路は、エステル加水分解、カルボキシル基の脱炭酸、さらにヘテロサイクリック環の芳香族化であると考えられた。また、フェノキサプロップ P エチルの尿及び糞中排泄、代謝及び代謝物生成に、メフェンピルジエチルによる大きな影響は認められなかった。

大麦及びカラスムギを用いた植物体内運命試験の結果、メフェンピルジエチルは速やかに代謝され、処理 1 日後には親化合物は検出されなかった。代謝物は M1、M2 及び M3 であった。

各種毒性試験結果から、メフェンピルジエチル投与による影響は主に肝臓、腎臓及び造血系に認められた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒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メフェンピルジエチル（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 13 に示されている。

ラットを用いた発生毒性試験において、無毒性量が設定できなかったが、これは、検体投与が高用量でのみ用量設定されているためであった。

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マウスを用いた 18 ヶ月（87 週）間発がん性試験の 2.8 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 0.028 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

| | |
|--------------|------------------|
| ADI | 0.028 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 発がん性試験 |
| (動物種) | マウス |
| (期間) | 18 ヶ月（87 週）間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 2.8 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。

表 13 各試験における無毒性量の比較

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | |
|--------------|--|--|--|---|---|
| | | | 米国 | 豪州 | 食品安全委員会 農薬専門調査会 |
| ラット | 90 日間 亜急性 毒性試験 | 0、100、500、2,500、7,500 ppm | 雄：207 雌：223 | 雄：42 雌：44 | 雄：42 雌：44 |
| | | 雄：0、8、42、207、661 雌：0、9、44、223、709 | 雌雄：Hb 及び Ht 減少等 | 雌雄：RBC 及び Hb 減少等 | 雌雄：RBC 及び Hb 減少等 |
| | 2 年 (124 週)間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 | 0、40、200、1,000、5,000 ppm | 雄：48.5 雌：60.0 | 雄：9.8 雌：12.1 | 雄：48.5 雌：60 |
| | | 雄：0、1.9、9.8、48.5、252 雌：0、2.4、12.1、60、318 | 雌雄：網状赤血球数 増加 (発がん性は 認められない) | 雄：Hb 減少 雌：尿中酵素(GGT、 LAP 等)の減少等 (発がん性は 認められない) | 雌雄：Hb 及び MCHC 減少等 (発がん性は 認められない) |
| 2 世代 繁殖試験 | 0、200、1,000、5,000 ppm | 親動物 雄：57.3 雌：76.0 | 親動物：約 75 繁殖能：約 18 | 親動物及び児動物： P 雄：76 P 雌：92 F ₁ 雄：74 F ₁ 雌：87 | |
| | | 親動物：体重低下等 児動物：低体重等 (繁殖能に対する影 響は認められない) | 親動物：体重増加抑制 児動物：毒性所見なし | 親動物：脾髄外造血亢 進等 児動物：低体重等 (繁殖能に対する影 響は認められない) | |
| | 0、1,000 | 母動物：— 胎児：1,000 | 母動物：— 胎児：1,000 | 母動物：— 胎児：1,000 | |
| 発生毒性 試験① | | 母動物：体重増加抑制 等 胎 児：毒性所見なし (催奇形性は 認められない) | 母動物：腎盂拡張増加 等 胎 児：毒性所見なし (催奇形性は 認められない) | 母動物：体重増加抑制 等 胎 児：毒性所見なし (催奇形性は 認められない) | |
| 発生毒性 試験② | 0、1,000 | 母動物：— 児動物：— | 母動物：1,000 児動物：— | 母動物：— 児動物：— | |
| | | 母動物：体重増加抑制 等 児動物：低体重等 (催奇形性は 認められない) | 母動物：毒性所見なし 児動物：体重増加抑制 (催奇形性は 認められない) | 母動物：体重増加抑制 等 児動物：低体重 (催奇形性は 認められない) | |
| マウス | 90 日間 亜急性 毒性試験 | 0、100、500、2,500、7,500 ppm | 雄：89.3 雌：105 | 89 (雌雄区別なし) | 雄：89 雌：105 |
| | | 雄：0、18、89、449、1,493 雌：0、21、105、524、1,743 | 雄：体重低下等 雌：T.Bil 及び LDH 減少 | 雄：体重低下等 雌：Hb 減少等 | 雄：体重低下等 雌：LDH 増加 |
| | 18 カ月 (87 週)間 | 0、20、100、500、2,500 ppm | 雄：351 雌：463 | 2.8 (雌雄区別なし) | 雄：2.8 雌：92 |

| | | | | | |
|-------------------|-------------|--|--|--|--|
| | 発がん性試験 | 雄：0、2.8、14.1、70、350 雌：0、3.8、18、92、463 | (発がん性は認められない) | 雌雄： 小葉中心性～中間帯肝細胞肥大等 (発がん性は認められない) | 雌雄： 小葉中心性～中間帯肝細胞肥大等 (発がん性は認められない) |
| ウサギ | 発生毒性試験 | 0、40、100、250 | 母動物：100 発生毒性：100 母動物：流産率増加 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない) | 母動物：100 胎児：250 母動物：流産増加等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない) | 母動物：100 胎児：250 母動物：流産増加等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない) |
| イヌ | 90日間亜急性毒性試験 | 0、400、2,000、10,000 ppm 雌雄：0、15、81、339 | 雄：80.5 雌：81.2 雌雄：軽度貧血等 雌：体重減少等 | 雌雄：15 雄：肝比重量増加 雌：MCV増加 | 雌雄：81 雌雄：肝絶対・比重量増加等 |
| | 1年間慢性毒性試験 | 0、60、300、1,500、7,500 ppm 雌雄：0、2.2、11、55、271 | 雄：51.4 雌：57.6 雌雄：ALP増加等 | 雌雄：11 雄：MCV増加 雌：肝比重量増加 | 雌雄：55 雌雄：肝絶対・比重量増加等 |
| ADI (cRfD) | | | NOAEL：57 UF：100 cRfD：0.57 | NOAEL：2.8 SF：100 ADI：0.028 | NOAEL：2.8 SF：100 ADI：0.028 |
| ADI (cRfD) 設定根拠資料 | | | ラット2世代繁殖試験 | マウス18カ月(87週)間発がん性試験 | マウス18カ月(87週)間発がん性試験 |

－：無毒性量を設定できず。

ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 cRfD：慢性参照用量 SF：安全係数 UF：不確実係数

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

| 記号 | 略称 | 化学名 |
|----|-----------|---|
| M1 | Hoe113225 | 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-ethoxycarbonyl-5-methyl-2-pyrazoline-3-carboxylic acid |
| M2 | Hoe109453 | 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-2-pyrazoline-3,5-dicarboxylic acid |
| M3 | Hoe094270 | 1-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-pyrazole-3-carboxylic acid |

＜別紙 2：検査値等略称＞

| 略称 | 名称 |
|------------------|--|
| A/G | アルブミン/グロブリン比 |
| ai | 有効成分量 |
| Alb | アルブミン |
| ALP | アルカリホスファターゼ |
| ALT | アラニ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)) |
| 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)) |
| Cre | クレアチニン |
| GGT | γ -グルタミルトランスフェラーゼ (= γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP)) |
| Glob | グロブリン |
| Glu | グルコース (血糖) |
| Hb | ヘモグロビン (血色素量) |
| Ht | ヘマトクリット値 |
| IgA | 免疫グロブリン A |
| LC ₅₀ | 半数致死濃度 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| LDH | 乳酸脱水素酵素 |
| 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 |
| PLT | 血小板数 |
| RBC | 赤血球数 |
| TAR | 総投与 (処理) 放射能 |
| TP | 総蛋白質 |
| TRR | 総残留放射能 |
| WBC | 白血球数 |

<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、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA : HED Records Center Series 361 Science Reviews for MEFENPYL-DIETHYL（1998 年及び 2002 年）
- 3 Australia APVMA : JAPANESE POSITIVE LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLS FOR MEFENPYL-DIETHYL（1997 年）
- 4 食品健康影響評価について
（URL ; http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-mefenpyr-diethyl_190605.pdf）
- 5 第 193 回食品安全委員会
（URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai193/index.html>）
- 6 第 12 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会
（URL ; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3_dai12/index.html）
- 7 第 44 回農薬専門調査会幹事会
（URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai44/index.html）