

令和 7 年 6 月 23 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

農薬第二専門調査会

座 長 堀本 政夫

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和 7 年 1 月 29 日付け消食基第 63 号をもって内閣総理大臣から食品安全委員会に意見を求められたメピコートクロリドに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

# 農薬評価書

## メピコートクロリド (第2版)

令和7年（2025年）6月

食品安全委員会農薬第二専門調査会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿.....	7
○ 要約.....	9
I. 評価対象農薬の概要.....	10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	10
5. 分子量.....	10
6. 構造式.....	10
7. 物理的・化学的性状.....	10
8. 開発の経緯.....	11
II. 安全性に係る試験の概要.....	12
1. 土壌中動態試験.....	12
(1) 好氣的土壌中動態試験①.....	12
(2) 好氣的土壌中動態試験②.....	12
(3) 好氣的及び嫌氣的湛水土壌中動態試験.....	12
(4) 土壌表面光分解試験.....	13
(5) 土壌カラムリーチング試験.....	13
(6) 土壌吸着試験.....	13
2. 水中動態試験.....	14
(1) 加水分解試験.....	14
(2) 水中光分解試験.....	14
3. 土壌残留試験.....	14
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	15
(1) 植物代謝試験.....	15
(2) 作物残留試験.....	16
(3) 家畜代謝試験.....	16
5. 動物体内動態試験.....	17
(1) ラット①.....	17
(2) ラット②.....	17
(3) ラット③.....	21

(4) ラット、マウス、イヌ及びヒト肝細胞における代謝比較試験 ( <i>in vitro</i> )	23
6. 急性毒性試験等	23
(1) 急性毒性試験 (経口投与)	23
(2) 一般薬理試験	24
7. 亜急性毒性試験	26
(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	26
(2) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	26
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	27
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	27
(5) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③ (追加試験)	28
(6) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	28
(7) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	29
(8) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	29
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	30
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ①	30
(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ② (追加試験)	30
(3) 2 年間慢性毒性試験 (ラット)	31
(4) 2 年間発がん性試験 (ラット) ①	31
(5) 2 年間発がん性試験 (ラット) ②	32
(6) 2 年間発がん性試験 (マウス) ①	32
(7) 2 年間発がん性試験 (マウス) ②	33
9. 神経毒性試験	33
(1) 急性神経毒性試験 (ラット)	33
(2) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	34
(3) 発達神経毒性試験 (ラット)	34
(4) 発達神経毒性用量設定試験 (ラット) <参考資料>	35
10. 生殖発生毒性試験	35
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	35
(2) 3 世代繁殖試験 (ラット)	37
(3) 発生毒性試験 (ラット) ① <参考資料>	37
(4) 発生毒性試験 (ラット) ②	37
(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	38
(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ② (追加試験)	38
(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ③	39
11. 遺伝毒性試験	39
12. 経皮投与、吸入ばく露等試験	40
(1) 急性毒性試験 (経皮投与及び吸入ばく露)	40
(2) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	41

(3) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	41
13. その他の試験	41
(1) ラット児動物を用いた11日間投与試験	41
(2) <i>In vitro</i> におけるニコチン受容体に対する影響試験	42
(3) <i>In vitro</i> におけるムスカリン受容体に対する親和性試験	42
(4) マウス血漿中薬物濃度測定	43
(5) 内分泌系への影響	43
(6) 28日間免疫毒性試験(ラット)	44
III. 安全性に係る試験の概要(代謝物)	46
1. 急性毒性試験等	46
(1) 急性毒性試験(代謝物B)	46
2. 遺伝毒性試験(代謝物B)	46
3. その他の試験	46
(1) 定量的構造活性相関(QSAR)による毒性評価	46
IV. 食品健康影響評価	47
・別紙1: 代謝物/分解物略称	63
・別紙2: 検査値等略称	64
・別紙3: 作物残留試験成績(国内)	65
・別紙4: 作物残留試験成績(海外)	66
・参照	67

## ＜審議の経緯＞

### －第1版関係－

- 1991年 4月 1日 初回農薬登録  
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）  
2013年 11月 11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1111第9号）  
2013年 11月 14日 関係書類の接受（参照2～5）  
2013年 11月 18日 第494回食品安全委員会（要請事項説明）  
2015年 11月 24日 農林水産大臣から厚生労働大臣へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ぶどう）  
2016年 7月 11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（厚生労働省発生食0711第8号）  
2016年 7月 13日 関係書類の接受（参照6～10）  
2016年 7月 19日 第615回食品安全委員会（要請事項説明）  
2016年 10月 26日 第58回農薬専門調査会評価第一部会  
2016年 11月 30日 第142回農薬専門調査会幹事会  
2016年 12月 13日 第632回食品安全委員会（報告）  
2016年 12月 14日 から2017年1月12日まで 国民からの意見・情報の募集  
2017年 2月 16日 第145回農薬専門調査会幹事会  
2017年 3月 1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 3月 7日 第641回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照11）  
2018年 3月 30日 残留農薬基準告示（参照12）

### －第2版関係－

- 2024年 12月 27日 インポートトレランス設定の要請（綿実）  
2025年 1月 29日 内閣総理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（消食基第63号）、関係書類の接受（参照13～33）  
2025年 2月 4日 第971回食品安全委員会（要請事項説明）  
2025年 5月 14日 第40回農薬第二専門調査会  
2025年 6月 23日 農薬第二専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

## ＜食品安全委員会委員名簿＞

(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)	(2018年6月30日まで)
熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)	熊谷 進	吉田 緑
三森国敏 (委員長代理)	吉田 緑	山本茂貴

石井克枝  
上安平浏子  
村田容常

石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

(2024年7月1日から)

山本茂貴 (委員長)  
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)  
祖父江友孝 (委員長代理 第二順位)  
頭金正博 (委員長代理 第三順位)  
小島登貴子  
杉山久仁子  
松永和紀

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(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)	栞形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	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	根岸友恵	吉田 充
栗形麻樹子		

・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）	栞形麻樹子	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	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳（座長）	加藤美紀	高橋祐次
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

#### <食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿>

（2024年4月1日から）

堀本政夫（座長）	金田勝幸	藤本成明
義澤克彦（座長代理）	佐藤順子	安彦行人
安部賀央里	田中徹也	山折 大
稲見圭子	野村崇人	

#### <第58回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

赤池昭紀	藤本成明
------	------

#### <第142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		

#### <第145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

**<第 40 回農薬第二専門調査会専門参考人名簿>**

篠原厚子（順天堂大学医学部衛生学・公衆衛生学講座（衛生学）客員教授）

清家伸康（国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構農業環境研究部門研究推進部研究推進室長）

平塚 明（東京薬科大学名誉教授）

森田 健（元国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター安全性予測評価部第三室長）

## 要 約

ヘテロ系植物成長調整剤である「メピコートクロリド」(CAS No. 24307-26-4)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。第2版の改訂に当たっては、リスク管理機関から、植物代謝試験(わた)、作物残留試験(海外:綿実)、遺伝毒性試験の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝(わた及びぶどう)、作物残留、家畜代謝(ヤギ及びニワトリ)、動物体内動態(ラット、マウス等)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、急性神経毒性(ラット)、亜急性神経毒性(ラット)、発達神経毒性試験(ラット)、2世代及び3世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、メピコートクロリド投与による影響は、主に体重(増加抑制)、腎臓(遠位尿細管上皮空胞化:イヌ)、一般状態(振戦等)に認められた。発がん性、発達神経毒性、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。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をメピコートクロリド(親化合物のみ)とした。

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発達神経毒性試験の無毒性量 30 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 0.3 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、メピコートクロリド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、ラットを用いた発達神経毒性試験の 30 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 0.3 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

植物成長調整剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：メピコートクロリド

英名：mepiquat chloride (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：1,1-ジメチルピペリジニウム=クロリド

英名：1,1-dimethylpiperidinium chloride

#### CAS (No.24307-26-4)

和名：1,1-ジメチルピペリジニウム=クロリド

英名：1,1-dimethylpiperidinium chloride

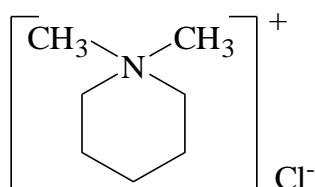
### 4. 分子式

$C_7H_{16}ClN$

### 5. 分子量

149.7

### 6. 構造式



### 7. 物理的・化学的性状

融点	: >300°C
沸点	: 測定不能 (>300°C)
密度	: 1.17 g/cm <sup>3</sup> (室温)
蒸気圧	: <10 <sup>-8</sup> Pa (20°C及び25°C)
外観 (色調及び形状)、臭気	: 白色結晶固体、無臭
水溶解度	: >500 g/L (20°C)
オクタノール/水分配係数	: log P <sub>ow</sub> = -3.45 (脱イオン水、20°C)

	: $\log P_{ow} = -3.20$ (pH 4、20°C)
	: $\log P_{ow} = -3.55$ (pH 7、20°C)
	: $\log P_{ow} = -3.14$ (pH 10、20°C)
解離定数	: 完全に解離

## 8. 開発の経緯

メピコートクロリドは、1971年に BASF 社（ドイツ）により開発されたヘテロ系植物成長調整剤であり、植物体内において主にジベレリンの前駆物質であるゲラニルゲラニルピロリン酸からコパリルピロリン酸になる酵素反応を阻害し、ジベレリンの生合成を阻害することにより成長を抑制すると考えられている。

日本では 1991 年に初めて農薬登録された。海外では米国、豪州等で農薬登録されている。第 2 版ではインポートトレランス設定の要請（綿実）がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験[II. 1、2、4及び5]は、メピコートクロリドのジメチルペリジン環の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの(以下「<sup>14</sup>C-メピコートクロリド」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)からメピコートクロリドの濃度(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. 土壌中動態試験

#### (1) 好氣的土壌中動態試験①

<sup>14</sup>C-メピコートクロリドを用いて、好氣的土壌中動態試験が実施された。試験の概要及び結果については表1に示されている。(参照7)

表1 好氣的土壌中動態試験①の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
0.08又は1 mg/kg 乾土、20±2℃、最長210日間インキュベート	砂質壤土(ドイツ)	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	— <sup>a</sup>
0.1 mg/kg 乾土、25±1℃、最長60日間インキュベート	埴壤土(ドイツ)	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	— <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: 推定半減期は算出されなかった。土壌に処理されたメピコートクロリドは速やかにCO<sub>2</sub>に分解すると考えられた。

#### (2) 好氣的土壌中動態試験②

<sup>14</sup>C-メピコートクロリドを用いて、好氣的土壌中動態試験が実施された。試験の概要及び結果については表2に示されている。(参照7)

表2 好氣的土壌中動態試験②の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
0.265 mg/kg 乾土、25±1℃、暗所、最長30日間インキュベート	壤質砂土(米国)	B、CO <sub>2</sub>	4.2日

#### (3) 好氣的及び嫌氣的湛水土壌中動態試験

<sup>14</sup>C-メピコートクロリドを用いて、好氣的及び嫌氣的湛水土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表3に示されている。(参照7)

表3 好氣的及び嫌氣的湛水土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
1.1 mg/kg 乾土、20±1℃、暗所、好氣的条件下で最長 60 日間インキュベート	壤質砂土 (ドイツ)	ND	— <sup>a</sup>
1.1 mg/kg 乾土、20±1℃、暗所、嫌氣的湛水条件下で最長 60 日間インキュベート	壤質砂土 (ドイツ)	ND	— <sup>a</sup>

ND：検出されず

<sup>a</sup>：推定半減期は算出されなかった。

#### (4) 土壌表面光分解試験

<sup>14</sup>C-メピコートクロリドを用いて、土壌表面光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表4に示されている。(参照7)

表4 土壌表面光分解試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
1 mg/kg 乾土、25℃以下、水銀ランプ(土壌表面で 40,000 lx)で最長 31 日間照射	壤質砂土 (ドイツ)	ND	— <sup>a</sup>

ND：検出されず

<sup>a</sup>：分解しなかったことから、推定半減期は算出されなかった。

#### (5) 土壌カラムリーチング試験

メピコートクロリドを用いて、土壌カラムリーチング試験が実施された。

試験の概要及び結果については表5に示されている。(参照7)

表5 土壌カラムリーチング試験の概要及び結果

試験条件	土壌	溶出水中のメピコートクロリド
375 g ai/ha、カラム(内径 5 cm、土壌層 30 cm)、22~26℃、処理直後、流速約 0.1~0.2 mL/分で 2 日間溶出	砂土、壤質砂土、砂壤土及び壤土 (いずれもドイツ)	ND

ND：検出されず

#### (6) 土壌吸着試験

メピコートクロリドを用いて、土壌吸着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表6に示されている。(参照7)

表6 土壌吸着試験の概要及び結果

供試土壌	Freundlich の吸着係数 $K_{ads,F}$	有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{ads,Foc}$
埴壤土(北海道)、軽埴土(石川)、砂質埴壤土(愛知)、砂土(宮崎)	1.69~47.8	67~4,690

## 2. 水中動態試験

### (1) 加水分解試験

<sup>14</sup>C-メピコートクロリドを用いて、加水分解試験が実施された。  
試験の概要及び結果については表 7 に示されている。(参照 7)

表 7 加水分解試験の概要及び結果

試験条件	緩衝液	認められた分解物	推定半減期
10 mg/L、25±1℃、暗所、最長 30 日間インキュベート	pH 3(滅菌フタル酸緩衝液)	ND	— <sup>a</sup>
	pH 5(滅菌フタル酸緩衝液)	ND	— <sup>a</sup>
	pH 7(滅菌トリス緩衝液)	ND	— <sup>a</sup>
	pH 9(滅菌ホウ酸緩衝液)	ND	— <sup>a</sup>

ND：検出されず

<sup>a</sup>：推定半減期は算出されなかった。

### (2) 水中光分解試験

<sup>14</sup>C-メピコートクロリドを用いて、水中光分解試験が実施された。  
試験の概要及び結果については表 8 に示されている。(参照 7)

表 8 水中光分解試験の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期
1.37 mg/L、20±2℃、高圧水銀灯(光強度：47 W/m <sup>2</sup> )、最長 31 日間連続照射	滅菌蒸留水+アセトン <sup>a</sup>	ND	— <sup>b</sup>
20 mg/L、25±1℃、キセノンランプ(光強度：519 W/m <sup>2</sup> )、最長 24 日間照射	滅菌トリス緩衝液(pH 7)	ND	— <sup>b</sup>
10 mg/L、25±1℃、キセノンランプ(光強度：519 W/m <sup>2</sup> )、最長 24 日間照射	滅菌リン酸緩衝液(pH 7)+アセトン <sup>a</sup>	ND	— <sup>b</sup>
1.0 mg/L、23～25℃、キセノンランプ(光強度：605 W/m <sup>2</sup> )、最長 120 時間照射	滅菌蒸留水(pH 5.8) 滅菌自然水[河川水(神奈川)、pH 6.3]	ND	— <sup>b</sup>

ND：検出されず

<sup>a</sup>：光増感剤として添加。

<sup>b</sup>：推定半減期は算出されなかった。

## 3. 土壌残留試験

メピコートクロリドを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。  
試験の概要及び結果は表 9 に示されている。(参照 7)

表9 土壌残留試験の概要及び結果

試験		濃度 <sup>a</sup>	土壌	推定半減期
容器内試験	畑水分状態	1.84 mg/kg 乾土	沖積土・砂土(秋田)	約 19 日
			火山灰土・埴土(長野)	約 11 日
ほ場試験	畑地	1,320 g ai/ha	沖積土・砂土(秋田)	約 17 日
		1,760 g ai/ha	火山灰土・埴土(長野)	約 18 日

<sup>a</sup> : 容器内試験では純品、ほ場試験では 44%液剤を使用

#### 4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

##### (1) 植物代謝試験

###### ① わたー 1

わた (品種: 不明) の開花開始 1 週間後に、<sup>14</sup>C-メピコートクロリドを約 74 g ai/ha の用量で噴霧処理し、処理 0、1、14 及び 80 日後に植物体を採取して、植物代謝試験が実施された。

茎葉における残留放射能濃度は、処理直後で 4.74 mg/kg、処理 1 日後で 4.09 mg/kg、処理 14 日後で 4.48 mg/kg であった。処理 80 日後の残留放射能濃度は、茎葉で 3.47 mg/kg、綿実で 3.58 mg/kg、リントで 0.11 mg/kg 及び根部で 0.58 mg/kg であり、メピコートクロリドはほとんど消失しなかった。

生育中及び最終収穫時の茎葉並びに綿実においても、未変化のメピコートクロリドのみが検出された。(参照 7)

###### ② わたー 2

わた (品種: Croker 315) の開花期に、<sup>14</sup>C-メピコートクロリドを約 157 g ai/ha の用量で茎葉散布処理し、処理 15 及び 51 日後に葉、葉柄、茎及び蒴果、67 日後 (収穫期) に綿実、リント及び残部植物体 (葉、葉柄、茎及び空の蒴果) を採取して、植物代謝試験が実施された。

収穫期における残留放射能は、綿実に 16.1%TRR (0.955 mg/kg)、残部植物体に 82.8%TRR (0.870 mg/kg)、リントに 1.1%TRR 認められた。試料の酸性メタノール抽出により、処理 15 日後の茎葉で 97.0%TRR、処理 67 日後の綿実で 86.1%TRR、残部植物体で 95.4%TRR が抽出された。いずれの試料も主要成分として未変化のメピコートクロリドが 90%TRR 以上認められ、2%TRR (0.02 mg/kg) を超える代謝物は認められなかった。(参照 14、15、16)

###### ③ ぶどう

ぶどう (品種: Muscadine) に、<sup>14</sup>C-メピコートクロリドを 1,120 g ai/ha の用量で開花期から 28 日間隔で 2 回処理し、2 回目処理 98 日後に果実を採取して、植物代謝試験が実施された。

果実中の残留放射能濃度は 1.06 mg/kg であり、未変化のメピコートクロリドの

みが検出された。(参照 7)

メピコートクロリドは、植物体内において代謝を受けないと考えられた。

## (2) 作物残留試験

国内において、ぶどうを用いてメピコートクロリド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。

メピコートクロリドの最大残留値は、散布 42 日後に収穫されたぶどう (果実) の 2.05 mg/kg であった。

海外において、わた (綿実) を用いてメピコートクロリド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 4 に示されている。

メピコートクロリドの最大残留値は、最終散布 60 日後に収穫されたわた (綿実) の 18 mg/kg であった。(参照 7、8、14、17)

## (3) 家畜代謝試験

### ① ヤギ (原体)

泌乳ヤギ (系統不明) に  $^{14}\text{C}$ -メピコートクロリドを約 20 mg/kg 体重で投与して、家畜代謝試験が実施された。

投与放射能は、尿及び糞中に 76%TAR 排泄され、消化管に 22%TAR、組織に 2%TAR、乳に 0.1%TAR 未満認められた。

主な成分として、未変化のメピコートクロリドが組織で 78%TRR~94%TRR 及び乳汁で 44%TRR 認められた。代謝物として、B が肝臓で 6.9  $\mu\text{g/g}$ 、C が腎臓で 0.5  $\mu\text{g/g}$  認められたほかは、いずれも 0.1  $\mu\text{g/g}$  以下であった。(参照 9)

### ② ニワトリ (原体)

産卵鶏 (系統不明) に  $^{14}\text{C}$ -メピコートクロリドを約 20 mg/kg 体重で投与して、家畜代謝試験が実施された。

投与放射能は、排泄物中に約 90%TAR 認められ、卵及び組織ではいずれも 0.1%TAR 未満であった。腎臓 (2.8  $\mu\text{g/g}$ )、肝臓 (1.3  $\mu\text{g/g}$ )、卵 (1.3  $\mu\text{g/g}$ ) で比較的高く、脂肪及び皮膚 (0.8  $\mu\text{g/g}$ ) 並びに筋肉 (0.3  $\mu\text{g/g}$ ) で比較的低かった。

主な成分として、未変化のメピコートクロリドが、排泄物、卵及び組織で 70%TRR~99%TRR 認められた。代謝物として、C が皮膚及び筋肉で 9%TRR 認められたほか、数種類の代謝物が認められたが、僅かであり同定は行われなかった。(参照 9)

畜産動物で認められた代謝物 B、C 及び D は、ラットでは認められなかったが、代謝物 C 及び D は 10%TRR (0.51  $\mu\text{g/g}$ ) 未満であった。一方、代謝物 B は泌乳ヤギの肝臓において 40%TRR (6.9  $\mu\text{g/g}$ ) 認められた。

## 5. 動物体内動態試験

### (1) ラット①

Wistar ラット (5 匹、性別不明) に  $^{14}\text{C}$ -メピコートクロリドを 25.8 mg/kg 体重/日で 7 日間反復経口投与して、動物体内動態試験が実施された。

#### ① 分布

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 10 に示されている。

最終投与 4 時間後での残留放射能濃度は、主に腎臓、肝臓及び筋肉に認められた。

(参照 7)

表 10 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

試料採取時間	最終投与 4 時間後
残留放射能濃度	腎臓(1.75)、肝臓(1.27)、筋肉(1.08)、心臓(0.444)、脂肪(0.259)、血液(0.162)

#### ② 代謝

組織、尿及び糞中においては未変化のメピコートクロリドのみが検出され、代謝物は検出されなかった。(参照 7)

#### ③ 排泄

尿、糞及び呼気中に、1 日当たり投与量の 48.0%、37.6%及び 0.02%がそれぞれ排泄された。(参照 7)

### (2) ラット②

#### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に  $^{14}\text{C}$ -メピコートクロリドを 1.2 mg/kg 体重 (以下 [5.(2)] において「低用量」という。) 又は 12 mg/kg 体重 (以下 [5.(2)] において「高用量」という。) で単回経口投与して、血中濃度推移が検討された。

薬物動態学的パラメータは表 11 に示されている。

いずれの投与群においても、投与後の吸収は早く、性差は認められなかった。(参照 7)

表 11 薬物動態学的パラメータ

投与量(mg/kg 体重)		1.2		12	
性別		雄	雌	雄	雌
血漿	T <sub>max</sub> (hr)	0.67	0.67	1	1
	C <sub>max</sub> (μg/g)	0.207	0.245	2.37	2.17
	T <sub>1/2</sub> (hr)	0.56	0.60	0.56	0.51
	AUC <sub>0-96</sub> (hr・μg/g)	0.599	0.719	5.81	5.31
全血	T <sub>max</sub> (hr)	0.67	0.67	1	1
	C <sub>max</sub> (μg/g)	0.155	0.197	1.87	1.82
	T <sub>1/2</sub> (hr)	0.59	0.65	0.57	0.55
	AUC <sub>0-96</sub> (hr・μg/g)	0.542	0.687	5.43	5.08

**b. 吸収率**

排泄試験[5.(2)④a.]で得られた尿、ケージ洗浄液、組織・臓器及びカーカス<sup>1</sup>における残留放射能の合計から、経口投与されたメピコートクロリドの投与後 168 時間の吸収率は、低用量で少なくとも 86.0%、高用量で少なくとも 77.3%と算出された。(参照 7)

**② 分布**

**a. 分布-1**

SD ラット (雌雄各 5 匹) に <sup>14</sup>C-メピコートクロリドを 83.4 mg/kg 体重/日 (雄) 又は 85.5 mg/kg 体重/日 (雌) で 7 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 12 に示されている。

臓器及び組織での蓄積は認められなかった。(参照 7)

表 12 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (μg/g)

性別	最終投与 8 時間後	最終投与 96 時間後
雄	腎臓(1.11)、副腎(0.94)、甲状腺(0.91)、カーカス(0.81)、筋肉(0.78)、肝臓(0.65)、膀胱(0.59)、皮膚(0.51)、心臓(0.44)、脾臓(0.43)、精巣(0.33)、肺(0.26)、脂肪(0.20)、血漿(0.05)、全血(0.05)	筋肉(0.15)、カーカス(0.12)、腎臓(0.06)、精巣(0.05)、皮膚(0.05)、肝臓(0.03)、副腎(0.03)、膀胱(0.03)、甲状腺(0.03)、脂肪(0.02)、心臓(0.02)、肺(0.02)、脾臓(0.02)、脳(0.01)、血漿(ND)、全血(ND)
雌	甲状腺(1.85)、腎臓(1.75)、副腎(1.75)、肝臓(1.61)、心臓(1.44)、肺(1.17)、カーカス(0.88)、筋肉(0.76)、膀胱(0.75)、皮膚(0.67)、脾臓(0.55)、子宮(0.54)、脂肪(0.38)、血漿(0.19)、全血(0.15)	皮膚(0.43)、カーカス(0.11)、腎臓(0.10)、筋肉(0.10)、甲状腺(0.08)、副腎(0.06)、肝臓(0.05)、子宮(0.03)、肺(0.03)、膀胱(0.03)、脂肪(0.02)、脾臓(0.02)、全血(0.02)、脳(0.01)、血漿(ND)

ND：検出されず

<sup>1</sup> 組織及び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。)

## b. 分布-2 (全身オートラジオグラフィー)

SD ラット (雄 1 匹) に  $^{14}\text{C}$ -メピコートクロリドを 8.32 mg/kg 体重/日で単回経口投与又は SD ラット (雌雄各 5 匹) に  $^{14}\text{C}$ -メピコートクロリドを 81.3 mg/kg 体重 (雄) 若しくは 85.8 mg/kg 体重/日 (雌) で 7 日間反復経口投与して、全身オートラジオグラフィーによる体内分布試験が実施された。

メピコートクロリドは投与後速やかに体内に分布し、放射能は主に肝臓、腎臓及び唾液腺に認められた。最終投与 48 時間後までに放射能はほとんど検出されなくなった。(参照 7)

## ③ 代謝

尿、糞及び胆汁中排泄試験[5.(2)④a. 及び c.]で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中とも未変化のメピコートクロリドのみが検出され、代謝物は検出されなかった。

メピコートクロリドは、ラット体内において代謝を受けないと考えられた。(参照 7)

## ④ 排泄

### a. 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄 5 匹) に  $^{14}\text{C}$ -メピコートクロリドを低用量若しくは高用量で単回経口投与若しくは単回静脈投与、又は低用量で非標識体を 14 日間反復経口投与後、 $^{14}\text{C}$ -メピコートクロリドを単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率並びに組織・臓器及びカーカス中残存率は、表 13 に示されている。

投与後 168 時間で 92.0%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。尿中への排泄は速やかであり、排泄パターンに、投与量、投与方法及び性別による差は認められなかった。(参照 7)

表 13 投与後 168 時間<sup>a</sup>の尿及び糞中排泄率並びに  
組織・臓器及びカーカス中残存率 (%TAR)

投与方法 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	単回経口				反復経口		単回静脈			
	1.2		12		1.2		1.2		12	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	82.7	79.8	74.2	82.0	87.9	81.3	93.8	90.1	94.6	88.7
糞	15.0	10.6	14.7	13.3	8.16	8.74	2.36	4.12	1.85	5.85
ケージ洗液	3.24	7.71	3.09	2.30	2.21	7.13	2.11	3.29	4.26	6.54
組織・臓器及びカーカス*	0.05	0.16	0.04	0.10	0.08	0.08	0.07	0.16	0.11	0.28
合計	101	98.3	92.0	97.7	98.4	97.3	98.3	97.7	101	101

\*：消化管内容物を含む。

<sup>a</sup>：反復経口投与群では、最終投与後 168 時間

### b. 呼気中排泄

SD ラット (雄 2 匹) に <sup>14</sup>C-メピコートクロリドを高用量で単回経口投与して、呼気中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 14 に示されている。投与後 48 時間に呼気中に 0.20%TAR が排泄された。(参照 7)

表 14 投与後 48 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

試料	排泄率
尿	52.8
糞	48.9
呼気( <sup>14</sup> C-揮発成分)	0.20
合計	102

### c. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雌雄 3 匹) に <sup>14</sup>C-メピコートクロリドを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 24 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は、表 15 に示されている。

性別又は投与量にかかわらず、排泄は速やかで、投与後 24 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は低用量投与群で 58.8%TAR~63.9%TAR、高用量投与群で 54.5%TAR~59.9%TAR であった。

投与後 24 時間の胆汁中排泄率は、低用量投与群で 0.27%TAR~0.31%TAR、高用量投与群で 0.23%TAR~0.24%TAR であった。(参照 7)

表 15 投与後 24 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	1.2		12	
	雄	雌	雄	雌
尿	52.6	44.4	43.5	47.4
糞	11.0	14.1	10.8	12.3
消化管	9.24	17.7	9.39	2.16
胆汁	0.27	0.31	0.24	0.23
カーカス	4.61	4.09	5.36	7.07
合計	77.7	80.6	69.3	69.2

### (3) ラット③

SD ラット (一群雌雄各 8 匹) に  $^{14}\text{C}$ -メピコートクロリドを 1.25 mg/kg 体重又は 12.1 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内動態試験が実施された。

#### ① 分布

投与 40 分後及び 24 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 16 に示されている。

いずれの投与群においても、臓器・組織中の放射能は速やかに減衰した。雌雄とも投与 40 分後では腎臓及び肝臓で残留放射能濃度が高かった。(参照 7)

表 16 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	投与 40 分後	投与 24 時間後
1.25 mg/kg 体重	雄	腎臓(5.81)、肝臓(3.47)、甲状腺(2.60)、肺(1.72)、心臓(1.70)、下垂体(1.52)、副腎(1.18)、カーカス(0.665)、骨髄(0.427)、膵臓(0.414)、骨(0.343)、血漿(0.333)、脾臓(0.311)、全血(0.252)	下垂体(0.059)、筋肉(0.036)、カーカス(0.032)、腎臓(0.025)、精巣(0.012)、副腎(0.011)、肝臓(0.010)、骨髄(0.006)、骨(0.005)、肺(0.005)、甲状腺(0.005)、心臓(0.004)、脾臓(0.003)、膵臓(0.003)、脂肪(0.002)、血漿(0.001)、全血(0.001)
	雌	腎臓(1.82)、肝臓(1.57)、肺(0.934)、甲状腺(0.753)、副腎(0.609)、心臓(0.532)、卵巣(0.451)、下垂体(0.217)、カーカス(0.194)、血漿(0.173)、骨髄(0.156)、脾臓(0.125)、子宮(0.124)、全血(0.121)	筋肉(0.027)、カーカス(0.025)、下垂体(0.011)、腎臓(0.007)、骨(0.006)、骨髄(0.006)、副腎(0.006)、肝臓(0.005)、甲状腺(0.004)、心臓(0.003)、肺(0.003)、卵巣(0.003)、脾臓(0.002)、子宮(0.001)、膵臓(0.001)、全血(0.001) 血漿(0.000)
12.1 mg/kg 体重	雄	腎臓(26.2)、肝臓(21.6)、副腎(5.42)、下垂体(5.07)、甲状腺(4.54)、心臓(3.01)、肺(2.97)、血漿(1.70)、膵臓(1.60)、骨髄(1.52)、全血(1.17)	下垂体(0.381)、筋肉(0.306)、カーカス(0.272)、腎臓(0.150)、精巣(0.111)、副腎(0.102)、肝臓(0.082)、骨(0.056)、骨髄(0.046)、甲状腺(0.046)、心臓(0.033)、肺(0.032)、脾臓(0.020)、膵臓(0.020)、脂肪(0.012)、血漿(0.012)、全血(0.007)
	雌	肝臓(14.2)、腎臓(13.8)、心臓(6.23)、骨髄(5.02)、副腎(4.70)、甲状腺(4.19)、卵巣(4.05)、肺(3.55)、下垂体(2.70)、子宮(1.99)、血漿(1.87)、膵臓(1.62)、脾臓(1.36)、全血(1.35)	筋肉(0.215)、カーカス(0.199)、副腎(0.125)、下垂体(0.098)、腎臓(0.066)、心臓(0.030)、甲状腺(0.029)、卵巣(0.028)、骨(0.027)、骨髄(0.025)、肺(0.025)、子宮(0.018)、脾臓(0.017)、膵臓(0.014)、血漿(0.007)、全血(0.005)

## ② 代謝

投与 40 分後の肝臓及び腎臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

腎臓及び肝臓における代謝物は、表 17 に示されている。

肝臓、腎臓とも未変化のメピコートクロリドのみが検出され、代謝物は検出されなかった。(参照 7)

表 17 腎臓及び肝臓における代謝物(%TAR)

試料	投与量 (mg/kg 体重)	1.25		12.1	
	性別	雄	雌	雄	雌
腎臓	抽出性放射能	10.5	5.53	7.24	4.98
	メピコートクロリド	10.2 (96.9)	4.83 (87.3)	6.57 (90.8)	4.78 (96.0)
肝臓	抽出性放射能	4.00	1.39	1.82	1.04
	メピコートクロリド	3.85 (96.3)	1.40 (101)	1.79 (98.5)	0.97 (93.3)

( )内は%TRR

#### (4) ラット、マウス、イヌ及びヒト肝細胞における代謝比較試験 (*in vitro*)

SD ラット (雌雄)、ICR マウス (雌雄)、ビーグル犬 (雌雄) 及びヒト (男女) の凍結保存肝細胞を <sup>14</sup>C-メピコートクロリド (10 又は 100 µmol/L) 存在下で 3 時間インキュベートして、代謝比較試験が実施された。

ラット、マウス、イヌ及びヒト肝細胞中の放射能は表 18 に示されている。

種間比較では、ラット及びイヌにおいて 100 µmol/L の濃度で水酸化代謝物と同一の RT (4.9 分) に微量の放射能が検出されたが、そのほかに、<sup>14</sup>C-メピコートクロリドの代謝は認められず、ヒト肝細胞に固有の代謝物は認められなかった。(参照 14、18)

表 18 ラット、マウス、イヌ及びヒト肝細胞中の放射能 (%TAR)

	10 µmol/L		100 µmol/L	
	水酸化代謝物	メピコートクロリド	水酸化代謝物	メピコートクロリド
ラット	ND	98.2	BLQ	97.6
マウス	ND	99.9	ND	96.3
イヌ	ND	99.9	0.7 <sup>a</sup>	96.7
ヒト	ND	94.0	ND	97.3

ND : 検出されず、BLQ : 定量限界未満(<0.5%)

・水酸化代謝物は RT = 4.9 分、メピコートクロリドは RT = 16.4 分に認められた。

a : 質量分析では確認されず。

## 6. 急性毒性試験等

### (1) 急性毒性試験 (経口投与)

メピコートクロリド原体又は工業用原液<sup>2</sup>を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 19 に示されている。(参照 7)

<sup>2</sup> 水分を蒸発させ原体とする前の段階のものを「工業用原液」という (以下同じ。)

表 19 急性毒性試験結果概要（経口投与、原体又は工業用原液）

動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
Wistar ラット 雌雄各 5 匹 <sup>a</sup>	約 464	約 464	雌雄：100、200、464、1,470、2,150 mg/kg 体重 2,150 mg/kg 体重：雄；腹臥位(投与 1 時間後) 1,470 mg/kg 体重以上：雌雄；チアノーゼ、雌；攣縮 464 mg/kg 体重以上：雌雄；一般状態の悪化、呼吸困難、無気力、歩行異常、自咬、雄；攣縮(投与直後～投与 1 時間後)  雌雄：464 mg/kg 体重以上で死亡例
NMRI マウス 雌雄各 5 匹 <sup>a</sup>	780	780	雌雄：100、200、464、1,470、2,150 mg/kg 体重 2,150 mg/kg 体重：雌；側臥位及び間代性痙攣(投与直後)、振戦及び立毛(投与 2～4 時間後)、体重増加抑制 1,470 mg/kg 以上：雌雄；腹臥位、攣縮、脱水症状(投与直後～投与 4 時間後)、雄；間代性痙攣(投与直後) 464 mg/kg 体重以上：雌雄；一般状態の悪化、呼吸困難、無気力、歩行異常(投与直後～投与 4 時間後) 464 mg/kg 体重：雄；側臥位(投与直後)  雌雄：464 mg/kg 体重以上で死亡例

<sup>a</sup>：検体は工業用原液を用いて、各濃度の水溶液を 10 mL/kg 体重の用量を投与した。

## (2) 一般薬理試験

メピコートクロリド（原体）のラット、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 20 に示されている。（参照 7）

表 20 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)	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 (Irwin 法)	ddY マウス	雄 3	125、250、500 (経口)	125	250	500 mg/kg 体重：痙攣、筋緊張低下(投与 15 分後) 250 mg/kg 体重以上：発声、運動性低下、挙尾、振戦、姿勢異常、運動失調、眼裂低下、排尿回数増加、体温低下、呼吸低下等(投与 5 分後以降) 500 mg/kg 体重で全例死亡(投与 15~20 分後)
		NZW ウサギ	雄 3	5、15、45 (静脈内)	—	5	45 mg/kg 体重：筋緊張低下、刺激に対する反応消失 15 mg/kg 体重以上：自発運動低下、運動失調、流涎等 5 mg/kg 体重以上：瞳孔散大、呼吸数減少 45 mg/kg 体重で死亡例(投与 5 分後)
呼吸・循環系	呼吸・血圧・心拍数 (麻酔下)	NZW ウサギ	雄 6	0.04、0.2、1 (静脈内)	0.04	0.2	0.2 mg/kg 体重以上：血圧及び心拍数低下 1 mg/kg 体重：呼吸浅薄
自律神経系	摘出回腸 (直接作用)	Hartley モルモット	雄 5	$10^{-7}$ ~ $3 \times 10^{-2}$ g/mL (in vitro)	$3 \times 10^{-7}$ g/mL	$10^{-6}$ g/mL	$10^{-6}$ g/mL 以上：濃度依存的に収縮
血液系	血液凝固作用	Wistar ラット	雄 5~6	0、3、10、30 (腹腔内)	30	—	影響なし
	溶血作用	NZW ウサギ	雄 1	0.2、0.6、2.0 mg/mL (in vitro)	2.0 mg/mL	—	影響なし

溶媒：経口投与；蒸留水、静脈内及び腹腔内投与；生理食塩水  
—：最大無作用量又は最小作用量は設定できなかった

## 7. 亜急性毒性試験

### (1) 28日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌投与（原体：0、250、1,000、2,500 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 21 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。また、回復群（一群雌雄各 10 匹、原体：0 及び 10,000 ppm 混餌投与）を設け、投与終了後 28 日間観察した。

表 21 28 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	1,000 ppm	2,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	27.0	109	268	1,060
	雌	28.3	109	280	1,000

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,500 ppm（雄：268 mg/kg 体重/日、雌：280 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7）

表 22 28 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・鎮静(投与 5～8 日以降)</li> <li>・軟便(投与 2～3 週以降)</li> <li>・毛繕い行動の消失(投与 2～3 週以降)</li> <li>・体重増加抑制(投与 0～28 日間の累計)及び摂餌量減少</li> <li>・血清ヨウ素減少</li> <li>・胃上皮細胞層乳頭状増殖、慢性炎症、水腫及び出血性びらん</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・鎮静(投与 5～8 日以降)</li> <li>・軟便(投与 2～3 週以降)</li> <li>・毛繕い行動の消失(投与 2～3 週以降)</li> <li>・体重増加抑制(投与 0～28 日間の累計)及び摂餌量減少</li> <li>・血清ヨウ素減少</li> <li>・胃上皮細胞層出血性びらん</li> </ul>
2,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (2) 28日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（工業用原液：0、500、2,000 及び 8,000 ppm、平均検体摂取量は表 23 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 28 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	44	175	633
	雌	48	191	688

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、8,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄：175 mg/kg 体重/日、雌：191 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 7)

表 24 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少<sup>§</sup>(投与 7 日以降)</li> <li>・Glu、TP、Alb、Glob 及び TG 減少</li> <li>・T.Chol 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少<sup>§</sup>(投与 7 日以降)</li> </ul>
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：有意差検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌投与 (原体：0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量は表 25 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.2	27.6	91.8	276
	雌	8.9	26.7	91.2	279

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄：91.8 mg/kg 体重/日、雌：91.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 7)

### (4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌投与 (工業用原液：0、145、579、2,320 及び 4,630 ppm、平均検体摂取量は表 26 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群		145 ppm	579 ppm	2,320 ppm	4,630 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10	40	163	319
	雌	12	47	188	372

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 4,630 ppm (雄：319 mg/kg

体重/日、雌：372 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 7)

### (5) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③ (追加試験)

90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ② [7.(4)] において明確な毒性を示す用量を決定できなかったことから、追加試験として Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌投与 (工業用原液: 0 及び 12,000 ppm、平均検体摂取量は表 27 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③の平均検体摂取量

投与群		12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	826
	雌	951

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、12,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 12,000 ppm 未満 (雄: 826 mg/kg 体重/日未満、雌: 951 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 7)

表 28 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 7 日以降)</li> <li>・ 摂餌量減少<sup>§</sup>(投与 7 日以降)</li> <li>・ 腹臥位、側臥位、振戦、不安定歩行、よろめき歩行、神経過敏(一般状態、投与 2 週以降)</li> <li>・ 振戦、運動失調、姿勢異常、呼吸異常、視覚性置き直し反応異常(神経系機能検査)</li> <li>・ 前肢及び後肢握力低下</li> <li>・ PTT 延長</li> <li>・ 血中リン及び T.Bil 増加</li> <li>・ Glu、TP、Alb、Glob 及び TG 減少</li> <li>・ 尿沈査(三リン酸結晶)増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 7 日以降)</li> <li>・ 摂餌量減少<sup>§</sup>(投与 7 日以降)</li> <li>・ 腹臥位、運動失調、振戦、不安定歩行、よろめき歩行、神経過敏(一般状態、投与 2 週以降)</li> <li>・ 振戦、瞳孔径異常、運動失調、姿勢異常、呼吸異常、瞳孔反応異常(神経系機能検査)</li> <li>・ 前肢及び後肢握力低下</li> <li>・ TP、Alb 及び Glob 減少</li> <li>・ 尿中窒素及び亜硝酸塩増加</li> </ul>

<sup>§</sup>: 有意差検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験②及び③ [7.(4)及び(5)] の総合評価として、無毒性量は、雌雄とも 4,630 ppm (雄: 319 mg/kg 体重/日、雌: 372 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

### (6) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌投与 (工業用原液: 0、300、900、2,700 及び 8,100 ppm、平均検体摂取量は表 29 参照) による 90 日間亜急性

毒性試験が実施された。

表 29 90 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	900 ppm	2,700 ppm	8,100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	60	166	526	1,730
	雌	83	265	705	2,420

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,100 ppm（雄：1,730 mg/kg 体重/日、雌：2,420 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7）

### （7）28 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料<sup>3</sup>＞

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いた混餌投与（工業用原液：0、6,000 及び 12,000 ppm、平均検体摂取量は表 30 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 30 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		6,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 <sup>a</sup> (mg/kg 体重/日)	雌雄	185	308

<sup>a</sup>：雌雄の平均値

本試験において、12,000 ppm 投与群の雌で死亡（1 例、投与 1 日後）が、6,000 ppm 投与群の雌雄で流涎（投与 2 時間後）が認められた。（参照 7）

### （8）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量は表 31 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 31 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 <sup>a</sup> (mg/kg 体重/日)	雌雄	3.3	9.8	32.4	95.3

<sup>a</sup>：雌雄の平均値

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことか

<sup>3</sup> 2 用量で実施された試験のため参考資料とした。

ら、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (32.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。  
(参照 7)

表 32 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
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・鎮静(投与 20 分以降)</li> <li>・体重増加抑制(投与 1 週以降)</li> <li>・RBC*、Hb*及び Ht*減少</li> <li>・Ret*増加<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・鎮静(投与 20 分以降)</li> <li>・体重減少(投与 1 週以降)</li> <li>・RBC*、Hb*及び Ht*減少</li> <li>・Ret*増加<sup>a</sup></li> </ul>
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : 統計学有意差は認められないが、検体投与による影響と考えられた。

\* : 雌雄平均の値で評価

## 8. 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) ①

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、200、600 及び 1,800 ppm、平均検体摂取量は表 33 参照) による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 33 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ①の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	600 ppm	1,800 ppm
平均検体摂取量 <sup>a</sup> (mg/kg 体重/日)	雌雄	6.3	19.9	58.4

<sup>a</sup> : 雌雄の平均値

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 1,800 ppm (58.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 7)

### (2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ② (追加試験)

1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ① [8. (1)] において明確な毒性徴候を示す用量を設定できなかったことから、追加試験としてビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0 及び 6,000 ppm、平均検体摂取量は表 34 参照) による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 34 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ②の平均検体摂取量

投与群		6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	166
	雌	173

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、6,000 ppm 投与群の雌雄で流涎等が認められたことから、無毒

性量は雌雄とも 6,000 ppm 未満（雄：166 mg/kg 体重/日未満、雌：173 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 7）

表 35 1 年間慢性毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎(投与 2 時間以降)</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・腎遠位尿細管上皮空胞化<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎(投与 2 時間以降)</li> <li>・MCV、MCH 及び Ret 増加</li> <li>・Glu 増加</li> <li>・腎遠位尿細管上皮空胞化<sup>a</sup></li> </ul>

<sup>a</sup>：有意差検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験①及び② [8.(1)及び(2)] の総合評価として、無毒性量は、雌雄とも 1,800 ppm (58.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

### (3) 2 年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与（工業用原液：0、290、2,320 及び 5,790 ppm、平均検体摂取量は表 36 参照）による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 36 2 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		290 ppm	2,320 ppm	5,790 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13	106	268
	雌	18	146	371

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、5,790 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,320 ppm（雄：106 mg/kg 体重/日、雌：146 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7）

表 37 2 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,790 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与 7 日以降)	・体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与 7 日以降)
2,320 ppm 以下	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）①

SD ラット [主群：一群雌雄各 30～100 匹、中間と殺群（52 週後）：雌雄各 5 匹] を用いた混餌投与（原体：0、100、300、1,000、3,000 及び 9,000 ppm、平均検体摂取量は表 38 参照）による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 38 2年間発がん性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	9,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.4	18.0	62.4	186	684
	雌	7.3	21.0	71.6	212	670

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、9,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm（雄：186 mg/kg 体重/日、雌：212 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 7）

#### （5）2年間発がん性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与（工業用原液：0、290、2,320 及び 5,790 ppm、平均検体摂取量は表 39 参照）による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 39 2年間発がん性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		290 ppm	2,320 ppm	5,790 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13	105	269
	雌	17	141	370

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、5,790 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（投与 7 日以降）及び摂餌量減少が、同投与群の雄で前立腺腺房萎縮が、雌で乳腺分泌物、卵巣囊拡張、舌下腺腺房萎縮、子宮での線維化、扁平上皮過形成及び間質過形成が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,320 ppm（雄：105 mg/kg 体重/日、雌：141 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 7）

#### （6）2年間発がん性試験（マウス）①

NMRI マウス（各投与群雌雄各 50 匹、対照群雌雄各 100 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量は表 40 参照）による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 40 2年間発がん性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.0	48.9	169	514
	雌	21.7	65.3	226	689

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、雌雄ともいずれの投与群においても検体投与による影響は認め

られなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 3,000 ppm (雄 : 514 mg/kg 体重/日、雌 : 689 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 7)

## (7) 2年間発がん性試験 (マウス) ②

B6C3F1 マウス [主群 : 一群雌雄各 50 匹、中間と殺群 (52 週) : 一群雌雄各 10 匹] を用いた混餌投与 (工業用原液 : 0、500、2,000 及び 7,500 ppm、平均検体摂取量は表 41 参照) による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 41 2 年間発がん性試験 (マウス) ②の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	7,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	74	297	1,140
	雌	85	328	1,350

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、雄では 7,500 ppm 投与群で体重増加抑制 (投与 63 日以降) が認められ、雌ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は、雄で 2,000 ppm (297 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 7,500 ppm (1,350 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 7)

## 9. 神経毒性試験

### (1) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口投与 (工業用原液 : 0、58、174 及び 697 mg/kg 体重、溶媒 : 再蒸留水) による急性神経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 42 に示されている。

認められた臨床症状は、投与後 7 日以内に回復し、病理組織学的検査において神経組織に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、697 mg/kg 体重投与群の雌雄で自発運動量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 174 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 7)

表 42 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
697 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(1例)</li> <li>・立毛(一般状態、投与1～3日後)</li> <li>・無抵抗、立毛(FOB)、姿勢異常、眼瞼閉鎖、呼吸異常、振戦、歩行障害、活動低下、瞳孔反射低下(投与2時間後)</li> <li>・立ち上がり回数減少(投与2時間後)</li> <li>・体重増加抑制(投与7日後)</li> <li>・自発運動量減少(投与3.5時間後)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・無抵抗、姿勢異常、眼瞼閉鎖、呼吸異常、振戦、歩行障害、活動低下、瞳孔反射低下(投与2時間後)</li> <li>・立ち上がり回数減少(投与2時間後)</li> <li>・自発運動量減少(投与3.5時間後)</li> </ul>
174 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (2) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（工業用原液：0、943、3,770 及び 7,540 ppm、平均検体摂取量は表 43 参照）による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 43 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		943 ppm	3,770 ppm	7,540 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	65.6	259	517
	雌	79.4	367	617

本試験において、7,540 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少（いずれも投与 1 週以降）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3,770 ppm（雄：259 mg/kg 体重/日、雌：367 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 7）

### (3) 発達神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 40 匹）の妊娠 6 日～哺育 10 日及び児動物の生後 11～21 日に強制経口投与（工業用原液：0、15、30 及び 60 mg/kg 体重/日）して、発達神経毒性試験が実施された。児動物は、離乳後に基礎飼料が給餌され、出生 60～75 日後まで飼育された。

児動物では、生後 62 日の 60 mg/kg 体重/日投与群の雌で脳梁、海馬及び葉状錐体の短縮が認められたが、いずれも背景データの範囲内であったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、母動物ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められず、児動物では 60 mg/kg 体重/日投与群で死亡数増加（224 例中 15 例：生後 11～14 日、7 例：生後 15～21 日）が認められたことから、無毒性量は、母動物で

は本試験の最高用量 60 mg/kg 体重/日、児動物では 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。（参照 7）

（ラット児動物を用いた 11 日間投与試験については [13. (1)] 参照。）

#### （4）発達神経毒性用量設定試験（ラット）＜参考資料<sup>4</sup>＞

Wistar ラット（一群雌各 10 匹）の妊娠 6 日～分娩後 21 日、児動物の生後 11 日～21 日に強制経口投与（0、50、200 及び 300 mg/kg 体重、溶媒：二重蒸留水）して、発達神経毒性用量設定試験が実施された。なお、200 mg/kg 体重以上投与群では、分娩後 11 日以降は親動物については顕著な臨床症状（振戦、腹臥位及び側臥位等）が認められたことから投与が中止され、児動物についても生後 11 日で高い死亡率が認められたことにより発達神経毒性の評価が困難と判断されたことから、いずれも試験が終了された。

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

本試験において、親動物及び児動物とも 200 mg/kg 体重以上の投与群で臨床症状、死亡等が認められた。（参照 19）

表 44 発達神経毒性用量設定試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物
300 mg/kg 体重	死亡、腹臥位、体重増加抑制	
200 mg/kg 体重以上	流涎、振戦	死亡、横臥位 <sup>a</sup>
50 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>：生後 11 日に 1 回投与された児動物（200 mg/kg 体重投与群：7 匹の母動物、300 mg/kg 体重投与群：1 匹の母動物）の所見、他の児動物には投与は行われなかった。

## 10. 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 25 匹）を用いた混餌投与（工業用原液：0、500、1,500 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 45 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

<sup>4</sup> 本試験はラットを用いた発達神経毒性試験 [9. (3)] の用量設定試験として実施された試験であり、使用動物数が不足していることから、参考資料とした。

表 45 2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	51.2	153	499
		雌	54.0	164	530
	F <sub>1</sub> 世代	雄	48.6	147	575
		雌	53.3	162	627

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

本試験において、親動物の雌雄及び児動物とも 5,000 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物とも 1,500 ppm (P 雄 : 153 mg/kg 体重/日、P 雌 : 164 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 147 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 162 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 7)

表 46 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 <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・肝臓脂肪蓄積低下<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・振戦、過敏症及び運動失調(哺育期及び離乳後飼育期)</li> <li>・前肢握力低下(哺育期及び離乳後飼育期)</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・肝臓絶対及び比重量<sup>§</sup>減少</li> <li>・肝臓脂肪蓄積低下<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・後肢握力低下</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・肝臓脂肪蓄積低下<sup>§ §</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・振戦、過敏症及び運動失調</li> <li>・前肢及び後肢握力低下</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・Glob 減少</li> <li>・肝臓絶対及び比重量減少</li> <li>・出産児数減少<sup>§ §</sup></li> <li>・肝臓脂肪蓄積低下<sup>§</sup></li> </ul>
	1,500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生後 4 日生存率低下(F<sub>1a</sub>)</li> <li>・低体重(F<sub>1a</sub>、F<sub>1b</sub>)</li> <li>・体重増加抑制(F<sub>1a</sub>、F<sub>1b</sub>)</li> <li>・耳介開展、耳道開通及び眼瞼開裂遅延(F<sub>1a</sub>、F<sub>1b</sub>)</li> <li>・握り反射及び瞳孔反射低下(F<sub>1b</sub>)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・耳道開通及び眼瞼開裂遅延</li> <li>・握り反射低下</li> </ul>	
	1,500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

§ § : 有意差検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。

<sup>§</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

## (2) 3世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 40 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、300、1,000 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量は表 47 参照) による 3 世代繁殖試験が実施された。また、各世代における第 2 産の母動物のうち 20 匹を妊娠 20 日に帝王切開して、胎児に及ぼす影響が検討された。

表 47 3 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	24.9	83.3	257
		雌	37.1	123	384
	F <sub>1</sub> 世代	雄	26.7	89.1	258
		雌	37.5	127	375
	F <sub>2</sub> 世代	雄	27.0	88.5	272
		雌	37.9	129	380

本試験において、親動物、児動物及び胎児ともいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は親動物及び児動物とも本試験の最高用量 3,000 ppm (P 雄 : 257 mg/kg 体重/日、P 雌 : 384 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 258 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 375 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄 : 272 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌 : 380 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 7)

## (3) 発生毒性試験 (ラット) ①<参考資料<sup>6</sup>>

SD ラット (帝王切開群 : 一群雌 25 匹、自然分娩群 : 一群雌 10 匹) の妊娠 0~20 日に混餌投与 (原体 : 0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量不明) して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児ともいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。(参照 7)

## (4) 発生毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口投与 (工業用原液 : 0、50、150 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒 : 蒸留水) 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 48 に示されている。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められ、胎児では、いずれの投与群においても検体投与による毒性所見は認められな

<sup>6</sup> 混餌投与であり、平均検体摂取量が不明であるため参考資料とした。

ったことから、本試験における無毒性量は、母動物で 150 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 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 7）

表 48 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
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・振戦、不安定歩行、過敏症、立毛及び側腹部の陥入（妊娠 6 日以降）</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少（妊娠 6～8 日以降）</li> </ul>	300 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
150 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

#### （5）発生毒性試験（ウサギ）①

ヒマラヤウサギ（一群雌 21～22 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口投与（原体：0、50、100 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、150 mg/kg 体重/日投与群で死亡（7 例、妊娠 8 日以降）及び体重減少（妊娠 6～12 日以降）、100 mg/kg 体重/日以上投与群で一般状態（振戦、痙攣、下痢及び無関心、妊娠 6 日以降）、流産（150 mg/kg 体重/日投与群：4 例、100 mg/kg 体重/日投与群：6 例）、体重増加抑制及び摂餌量減少（妊娠 6～12 日以降）が認められ、胎児では、150 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び胎盤重量減少が認められたことから、本試験における無毒性量は、母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 100 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 7）

#### （6）発生毒性試験（ウサギ）②（追加試験）

発生毒性試験（ウサギ）① [10.（5）] の追加試験として、ヒマラヤウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口投与（原体：0、75 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で早産が認められ、胎児では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ことから、無毒性量は母動物で 75 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 7）

ウサギを用いた発生毒性試験①及び② [10.（5）及び（6）] の総合評価として、無毒性量は、母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 100 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。

## (7) 発生毒性試験 (ウサギ) ③

ヒマラヤウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口投与 (工業用原液 : 0、50、100 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒 : 蒸留水) して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では、150 mg/kg 体重/日投与群で早産 (1 例)、100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少/体重増加抑制 (150 mg/kg 体重/日投与群 : 妊娠 11~14 日及び 14~16 日で体重減少、100 mg/kg 体重/日投与群 : 妊娠 11~14 日で体重増加抑制) 及び摂餌量減少 (150 mg/kg 体重/日投与群 : 妊娠 8~9 日以降、100 mg/kg 体重/日投与群 : 妊娠 11~12 日以降) が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は、母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 150 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 7)

### 1.1. 遺伝毒性試験

メピコートクロリド (原体又は工業用原液) 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卵巣由来細胞 (CHO) を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験及び優性致死試験が実施された。

結果は表 49 に示されているとおり、全て陰性であったことから、メピコートクロリドに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 7、14、20)

表 49 遺伝毒性試験概要（原体又は工業用原液）

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	1,242～19,870 µg/ディスク(+S9) 2,484～39,740 µg/ディスク(-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	4～2,500 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvr A</i> 株)	156～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 <sup>a</sup>	チャイニーズハムスター卵 巣由来細胞(CHO-K1) ( <i>Hprt</i> 遺伝子)	162～2,600 µg/mL (+/-S9) (4 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵 巣由来細胞(CHO)	2.0～5.0 mg/mL(+/-S9) (-S9: 7.8 時間処理、+S9: 2 時間 処理)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	25.6～3,000 µg/mL (18 時間処理)	陰性
	小核試験	ヒト末梢血リンパ球	①375～1,500 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理) ②375～1,500 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 <sup>a</sup>	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雄各 5 匹)	250、500、750 及び 1,000 mg/kg 体重(24 時間間隔 2 回強 制経口投与、最終投与 24 時間後 に採取)	陰性
	優性致死試験	NMRI マウス (一群雄 20 匹、雌 480 匹)	26.1、78.5、268 及び 802 mg/kg 体重(5 日間混餌投与後、 7 日間隔で 8 週間、異なる雌と 交配)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

<sup>a</sup> : 検体として、工業用原液を用いた。

## 12. 経皮投与、吸入ばく露等試験

### (1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

メピコートクロリド（原体又は工業用原液）のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 50 に示されている。（参照 7）

表 50 急性毒性試験結果概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体又は工業用原液）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮 <sup>a</sup>	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 <sup>b</sup>	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雌雄：0.78、3.11、3.15 mg/L 雌雄：水様又は赤色の涙及び鼻汁、閉眼、異常呼吸、震え、無気力、粗毛等
		>3.2	>3.2	雄：3.15 mg/L で死亡例 雌：3.11 mg/L 以上で死亡例
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>4.89	約 4.89	雌雄：2.59、4.89 mg/L 雌雄：ばく露中で不規則呼吸、呼吸亢進、間欠呼吸、眼瞼閉鎖、喘ぎ呼吸、逃避行動、ばく露後で呼吸亢進、間欠呼吸、呼吸音、腹臥姿勢、蹲り姿勢、強直性間代性痙攣、粗毛等 雌雄：4.89 mg/L で死亡例

a：検体は工業用原液を用いて、24 時間閉塞した。

b：SD ラットを用いた試験では原体を 7 時間ばく露(ミスト)、Wistar ラットを用いた試験では工業用原液を 4 時間ばく露(液体エアロゾル)した。

## (2) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重、6 時間/日、5 日/週、半密閉）による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 14、21）

## (3) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いたメピコートクロリド原体による眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施され、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Pirbright White モルモットを用いたメピコートクロリド原体による皮膚感作性試験（Draize 法）、CBA/CaOlaHsd マウスを用いた皮膚感作性試験（LLNA 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 7、14、22）

## 13. その他の試験

### (1) ラット児動物を用いた 11 日間投与試験

Wistar ラット（対照群及び 120 mg/kg 体重/日以下投与群：一群雌雄計 71～78 匹、200 mg/kg 体重/日投与群：雌雄計 16 匹）の生後 11～21 日に強制経口投与（工業用原液：0、30、60、120 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）する 11 日間

投与試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

本試験において、120 mg/kg 体重/日以上投与群で振戦等が認められたことから、無毒性量は 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 7）

表 51 11 日間投与試験（ラット児動物）で認められた毒性所見

投与群	ラット児動物
120 mg/kg 体重/日以上	・死亡 <sup>a</sup> (投与 1 日以降) ・哺育率減少 ・振戦及び側臥位(投与 1 日以降) ・体重増加抑制 <sup>b</sup> (投与 1~2 日以降)
60 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし

<sup>a</sup> : 200 mg/kg 体重/日投与群では投与 1 日で全例、120 mg/kg 体重/日投与群では投与 1~4 日で 43 例

<sup>b</sup> : 200 mg/kg 体重/日投与群で測定されず

### (2) *In vitro*におけるニコチン受容体に対する影響試験

NMRI マウスの後肢より摘出した骨格筋をコラゲナーゼ処理し、分離・培養した骨格筋細胞を用いて、電気生理学的解析によるニコチン受容体に対する影響試験が実施された。

Cell-attached patch 測定において、検体は濃度依存的なパルスの増加を示し、outside-out patch 測定では、1,000  $\mu\text{mol/L}$  検体処理によるパルスの発生及び検体除去によるパルスの消失が認められた。また、検体により誘起されるニコチン受容体の開放時間は、アセチルコリンによる開放時間の 1/3 程度であった。

メピコートクロリドは、骨格筋のニコチン受容体に対して刺激作用を有すると考えられた。（参照 7）

### (3) *In vitro*におけるムスカリン受容体に対する親和性試験

ウシ大脳皮質並びに SD ラット雄の心臓及び顎下腺から膜画分を調製し、各膜画分に [*N*-methyl-<sup>3</sup>H]-*N*-methylscopolamine とメピコートクロリドが結合置換することを利用して、ムスカリン受容体 M1~M3 との *in vitro* における親和性が検討された。

[*N*-methyl-<sup>3</sup>H]-*N*-methylscopolamine に対する阻害定数は表 52 に示されている。

メピコートクロリドは、ムスカリン受容体に対する親和性は低いものの、高濃度ではムスカリン受容体に結合する可能性があると考えられた。（参照 7）

表 52 [*N*-methyl-<sup>3</sup>H]-*N*-methylscopolamine に対する阻害定数 (Ki 値) (μmol/L)

受容体	組織	Ki 値
M1	ウシ大脳皮質	88
M2	ウシ大脳皮質及びラット心臓	160
M3	ラット顎下腺	200

#### (4) マウス血漿中薬物濃度測定

マウスを用いた *in vivo* 小核試験 [11.] の補完試験として、骨髄のメピコートクロリドのばく露を確認するために以下の試験が実施された。

NMRI マウス (一群雄 4 匹) に <sup>14</sup>C-メピコートクロリド 500 mg/kg 体重を 24 時間間隔で 2 回経口投与して、体内分布試験が実施された。

血球、血漿及び骨髄における残留放射能濃度は表 53 に示されている。

最終投与 1 時間後に、試験物質及び/又はその代謝物の残留放射能はマウスの全身循環及び骨髄に存在することが示された。(参照 14、23)

表 53 血球、血漿及び骨髄における残留放射能濃度 (μg/g)

試料採取時間	最終投与 1 時間後
血球	5.69
血漿	11.1
骨髄	64.6

#### (5) 内分泌系への影響

##### ① アンドロゲン受容体依存性転写活性化試験 (*in vitro*)

メピコートクロリドのアンドロゲン受容体 (AR) に対する、アゴニスト及びアンタゴニスト作用の有無を検討するため、AR-EcoScreen™ 細胞株を用いたレポーター遺伝子アッセイ (処理濃度: AR アゴニストアッセイ 0.001~1,000 μmol/L、AR アンタゴニストアッセイ 0.01~1,000 μmol/L) が実施された。

いずれの濃度においても陰性であり、メピコートクロリドは AR に対してアゴニスト活性及びアンタゴニスト活性を有さないと考えられた。(参照 14、24)

##### ② Hershberger 試験

###### a. アンドロゲン作用

去勢した SD ラット (一群雄 6 匹) にメピコートクロリドを 10 日間強制経口投与 (原体: 0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒: 脱イオン水) し、アンドロゲン作用について検討された。陽性対照として、プロピオン酸テストステロン (0.2 mg/kg 体重/日) が用いられた。

いずれの投与群においてもアンドロゲン依存性器官の重量に検体投与による影響は認められなかったことから、メピコートクロリドはアンドロゲン様作用を有さな

いと考えられた。(参照 14、25)

#### b. 抗アンドロゲン作用

去勢した SD ラット (一群雄 6 匹) にプロピオン酸テストステロンを 0.2 mg/kg 体重/日の用量で皮下投与するとともに、メピコートクロリドを 10 日間強制経口投与 (原体 : 0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒 : 脱イオン水) して、抗アンドロゲン作用が検討された。陽性対照として、フルタミド (3 mg/kg 体重/日) が用いられた。

いずれの投与群においてもアンドロゲン依存性器官の重量に検体投与による影響は認められなかったことから、メピコートクロリドは直接的抗アンドロゲン作用を有さないと考えられた。(参照 14、25)

#### ③ ステロイドホルモン産生に及ぼす影響試験 (*in vitro*)

ヒト副腎皮質癌由来細胞 (H295R) を用いて、メピコートクロリドのステロイドホルモン (テストステロン及び 17 $\beta$ -エストラジオール) 産生に及ぼす影響試験 (処理濃度 : 0.001~1,000  $\mu$ mol/L) が実施された。

いずれの濃度においてもテストステロン及び 17 $\beta$ -エストラジオール産生に検体投与による影響は認められなかった。(参照 14、26、27)

#### ④ アロマターゼ活性阻害試験 (*in vitro*)

メピコートクロリドのアロマターゼ活性阻害作用を検討するため、ヒト組換えミクロソーム (CYP 及び還元酵素を含む。) を用いて、アロマターゼ活性阻害試験 (処理濃度 : 0.0001~1,000  $\mu$ mol/L) が実施された。

いずれの濃度においても酵素活性阻害作用は認められず、メピコートクロリドはアロマターゼ活性阻害物質ではないと考えられた。(参照 14、28)

#### (6) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雄 10 匹) にメピコートクロリドを混餌投与 (0、972、2,980 及び 9,000 ppm : 平均検体摂取量は表 54 参照) し、投与 23 日後にヒツジ赤血球を腹腔内投与する 28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 54 28 日間免疫毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		972 ppm	2,980 ppm	9,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	82	258	744

最高用量の 9,000 ppm 投与群においても、ヒツジ赤血球抗原に対する一次 T 細胞依存性抗体反応等への影響は認められなかった。

本試験において、9,000 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。  
本試験条件下で免疫毒性は認められなかった。（参照 14、29）

### Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（代謝物）

#### 1. 急性毒性試験等

##### （1）急性毒性試験（代謝物 B）

代謝物 B を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 55 に示されている。（参照 7）

表 55 急性毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	観察された症状
			雌	
代謝物 B <sup>a</sup>	経口 <sup>b</sup>	Wistar ラット 雌 3 匹	>464	464 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし

a : メピコートクロリドの 4-ヒドロキシ体が使用された。

b : 溶媒は 0.5%CMC 水溶液

#### 2. 遺伝毒性試験（代謝物 B）

動物及び土壌由来の代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 56 に示されているとおり陰性であった。（参照 7）

表 56 遺伝毒性試験概要（代謝物）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B <sup>a</sup>	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvr A</i> 株)	20~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : メピコートクロリドの 4-ヒドロキシ体が使用された。

#### 3. その他の試験

##### （1）定量的構造活性相関（QSAR）による毒性評価

代謝物 B について、Derek Nexus 6.0.1 による急性毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性等の QSAR 予測が実施された。その結果、食品健康影響評価の観点において、メピコートクロリドと比べて特段の懸念を示す可能性は低いと考えられた。（参照 14、30）

#### IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「メピコートクロリド」の食品健康影響評価を実施した。第2版の改訂に当たっては、リスク管理機関から、植物代謝試験（わた）、作物残留試験（海外：綿実）、遺伝毒性試験の成績等が新たに提出された。

<sup>14</sup>Cで標識したメピコートクロリドを用いた植物代謝試験の結果、主要成分として未変化のメピコートクロリドが認められ、10%TRRを超える代謝物は認められなかった。

メピコートクロリドを分析対象化合物とした国内における作物残留試験の結果、メピコートクロリドの最大残留値は、ぶどう（果実）の2.05 mg/kgであった。メピコートクロリドを分析対象化合物とした海外における作物残留試験の結果、メピコートクロリドの最大残留値はわた（綿実）の18 mg/kgであった。

ヤギ及びニワトリにおける家畜代謝試験の結果、未変化のメピコートクロリドが認められたほか、10%TRRを超える代謝物として、Bが40%TRR（ヤギ、肝臓）認められた。

<sup>14</sup>Cで標識したメピコートクロリドを用いたラットの動物体内動態試験の結果、経口投与されたメピコートクロリドの投与後168時間の吸収率は、低用量で少なくとも86.0%、高用量で少なくとも77.3%と算出された。投与放射能の排泄は速やかで、投与後168時間で92.0%TAR以上が尿及び糞に排泄され、主に尿中に排泄された。尿中の主要成分として未変化のメピコートクロリドが認められ、代謝物は認められなかった。

各種毒性試験結果から、メピコートクロリド投与による影響は、主に体重（増加抑制）、腎臓（遠位尿細管上皮空胞化：イヌ）、一般状態（振戦等）に認められた。発がん性、発達神経毒性、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。

植物代謝試験の結果から、農産物中のばく露評価対象物質をメピコートクロリド（親化合物のみ）とした。

各試験における無毒性量等は表57に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表58に示されている。

食品安全委員会農薬第二専門調査会は、各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発達神経毒性試験の無毒性量30 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0.3 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、メピコートクロリド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、ラットを用いた発達神経毒性試験の30 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0.3 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.3 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発達神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	母動物：妊娠 6 日～哺育 10 日 児動物：生後 11～21 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発達神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	母動物：妊娠 6 日～哺育 10 日 児動物：生後 11～21 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする。

<参考>

<JMPR (2023 年) >

ADI	0.3 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	亜急性毒性試験及び慢性毒性試験の総合評価
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間及び 1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	32.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.6 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	58 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

< EFSA (2024 年) >

ADI	0.065 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験②
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	13 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200 (種差: 10、個体差: 10、最小 毒性量を用いたことによる追 加係数 2)

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発達神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	母動物: 妊娠 6 日～哺育 10 日 児動物: 生後 11～21 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

< 米国 (2017 年) >

cRfD	0.3 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	発達神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	母動物: 妊娠 6 日～哺育 10 日 児動物: 生後 11～21 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

aRfD	0.3 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	発達神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	母動物: 妊娠 6 日～哺育 10 日 児動物: 生後 11～21 日
(投与方法)	強制経口

(無毒性量) 30 mg/kg 体重/日  
(安全係数) 100

(参照 5、9~10、31、32、33)

表 57 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) 1)				
			EFSA	米国	JMPR	食品安全委員会 農薬第二専門調 査会	参考 (農薬抄録)
ラット	28日間 亜急性 毒性試験 ①	0、250、1,000、 2,500、10,000 ppm 雄：0、27.0、 109、268、1,060 雌：0、28.3、 109、280、1,000				雄：268 雌：280  雌雄：体重増加 抑制等	雌雄：109  雌雄：体重増加 抑制及び摂餌量 減少
	28日間 亜急性 毒性試験 ②	0、500、2,000、 8,000 ppm 雄：0、44、175、 633 雌：0、48、191、 688			雌雄：633	雄：175 雌：191  雌雄：体重増加 抑制及び摂餌量 減少等	雄：175 雌：191  雌雄：体重増加 抑制及び摂餌量 減少
	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、100、300、 1,000、3,000 ppm 雄：0、9.2、 27.6、91.8、276 雌：0、8.9、 26.7、91.2、279			雌雄：91.2  雌雄：摂餌量減 少と体重増加抑 制、心臓、肺、 脾臓、腎臓重量 の減少	雄：91.8 雌：91.2  雌雄：体重増加 抑制	雄：91.8 雌：91.2  雌雄：体重増加 抑制
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、145、579、 2,320、4,630 ppm 雄：0、10、40、 163、319		雌雄：346  雌雄：毒性所見 なし	雌雄：319  雌雄：毒性所見 なし	雄：319 雌：372  雌雄：毒性所見 なし	雄：319 雌：372  雌雄：毒性所見 なし

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			EFSA	米国	JMPR	食品安全委員会 農薬第二専門調 査会	参考 (農薬抄録)
		雌：0、12、47、 188、372					
	90日間 亜急性 毒性試験 ③	0、12,000 ppm 雄：0、826 雌：0、951		雌雄：－  雌雄：体重増加 抑制等	雌雄：826  雌雄：行動障 害、振戦、歩行 障害、運動失 調、姿勢異常、 呼吸異常、発声 異常等	雌雄：－  雌雄：体重増加 抑制等	雌雄：－  雌雄：体重増加 抑制等
	90日間亜急性毒性試験②及 び③の総合評価			雌雄：346	雌雄：319	雄：319 雌：372	雄：319 雌：372
	2年間 慢性毒性 試験	0、290、2,320、 5,790 ppm 雄：0、13、106、 268 雌：0、18、146、 371		雄：106 雌：146  雌雄：体重増加 抑制等	雌雄：106  雌雄：摂餌量減 少、体重減少お よび体重増加抑 制、尿結晶増加	雄：106 雌：146  雌雄：体重増加 抑制及び摂餌量 減少	雄：106 雌：146  雌雄：体重増加 抑制及び摂餌量 減少等
	2年間 発がん性 試験①	0、100、300、 1,000、3,000、 9,000 ppm 雄：0、6.4、 18.0、62.4、 186、684 雌：0、7.3、 21.0、71.6、	200  体重増加抑制等  (発がん性は認め られない)		雌雄：186  雌雄：体重減少  (発がん性は認め られない)	雄：186 雌：212  雌雄：体重増加 抑制  (発がん性は認め られない)	雄：186 雌：212  雌雄：体重増加 抑制  (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) <sup>1)</sup>				
			EFSA	米国	JMPR	食品安全委員会 農薬第二専門調 査会	参考 (農薬抄録)
		212、670					
	2年間 発がん性 試験②	0、290、2,320、 5,790 ppm 雄：0、13、105、 269 雌：0、17、141、 370	/	雌雄：105  雌雄：体重増加 抑制等  (発がん性は認め られない)	雌雄：106  雌雄：体重減少  (発がん性は認め られない)	雄：105 雌：141  雌雄：体重増加 抑制及び摂餌量 減少等  (発がん性は認め られない)	雄：105 雌：141  雌雄：体重増加 抑制及び摂餌量 減少  (発がん性は認め られない)
	2年間発がん性試験①と②の 総合評価		/	/	雌雄：186  雌雄：体重減少  (発がん性は認め られない)	/	/
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、943、3,770、 7,540 ppm 雄：0、65.6、 259、517 雌：0、79.4、 367、617	雄：66 雌：79  雌雄：体重増加 抑制  (亜急性神経毒性 は認められない)		雌雄：66  雌雄：体重増加 抑制  (亜急性神経毒性 は認められない)	雄：259 雌：367  雌雄：体重増加 抑制及び摂餌量 減少  (亜急性神経毒性 は認められない)	雄：65.6 雌：79.4  雌雄：体重増加 抑制及び摂餌量 減少  (亜急性神経毒性 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) <sup>1)</sup>				
			EFSA	米国	JMPR	食品安全委員会 農薬第二専門調 査会	参考 (農薬抄録)
	発達神経 毒性試験	0、15、30、60	児動物：30  児動物：死亡  (発達神経毒性は 認められない)	母動物：60 児動物：30  母動物：毒性所 見なし 児動物：側臥 位、振戦及び死 亡	児動物：30  児動物：死亡  (発達神経毒性は 認められない)	母動物：60 児動物：30  母動物：毒性所 見なし 児動物：死亡  (発達神経毒性は 認められない)	母動物：60 児動物：30  母動物：毒性所 見なし 児動物：死亡  (発達神経毒性は 認められない)
	2世代 繁殖試験	0、500、1,500、 5,000 ppm P雄：0、51.2、 153、499 P雌：0、54.0、 164、530 F <sub>1</sub> 雄：0、48.6、 147、575 F <sub>1</sub> 雌：0、53.3、 162、627	/	親動物及び繁殖 能：147  親動物：体重増 加抑制等 繁殖能：発育遅 延	親動物及び児動 物：155  親動物：摂餌量 と体重の減少、 母体の授乳中の 振戦 児動物：体重減 少  (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：153 P雌：164 F <sub>1</sub> 雄：147 F <sub>1</sub> 雌：162  親動物：雌雄： 体重増加抑制等 児動物：体重増 加抑制等  (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：153 P雌：164 F <sub>1</sub> 雄：147 F <sub>1</sub> 雌：162  親動物：雌雄： 体重増加抑制等 児動物：体重増 加抑制等  (繁殖能に対する 影響は認められ ない)
	3世代 繁殖試験	0、300、1,000、 3,000 ppm	/	/	/	親動物及び児動 物	親動物及び児動 物

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			EFSA	米国	JMPR	食品安全委員会 農薬第二専門調 査会	参考 (農薬抄録)
		P 雄 : 0、24.9、 83.3、257 P 雌 : 0、37.1、 123、384 F <sub>1</sub> 雄 : 0、26.7、 89.1、258 F <sub>1</sub> 雌 : 0、37.5、 127、375 F <sub>2</sub> 雄 : 0、27.0、 88.5、272 F <sub>2</sub> 雌 : 0、37.9、 129、380				P 雄 : 257 P 雌 : 384 F <sub>1</sub> 雄 : 258 F <sub>1</sub> 雌 : 375 F <sub>2</sub> 雄 : 272 F <sub>2</sub> 雌 : 380  親動物及び児動 物 毒性所見なし  (繁殖能に対する 影響は認められ ない)	P 雄 : 257 P 雌 : 384 F <sub>1</sub> 雄 : 258 F <sub>1</sub> 雌 : 375 F <sub>2</sub> 雄 : 272 F <sub>2</sub> 雌 : 380  親動物及び児動 物 毒性所見なし  (繁殖能に対する 影響は認められ ない)  (催奇形性は認め られない)
	2 世代繁殖試験と 3 世代繁殖 試験の総合評価		親動物、児動物 及び繁殖能 : 320  親動物 : 生存率 低下等 児動物 : 体重増 加抑制等 繁殖能 : 生存率 低下等				

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			EFSA	米国	JMPR	食品安全委員会 農薬第二専門調 査会	参考 (農薬抄録)
			(繁殖能に対する 影響は認められ ない)				
	発生毒性 試験②	0、50、150、300	母動物：150 胎児：300  母動物：体重増 加抑制及び摂餌 量減少等 胎児：毒性所見 なし  (催奇形性は認め られない)	母動物：150 胎児：300 以上  母動物：体重増 加抑制及び摂餌 量減少等 胎児：毒性所見 なし	母動物：150 胎児：300  母動物：振戦、 立毛、不安定歩 行、過敏症、体 重増加抑制 胎児：毒性所見 なし  (催奇形性は認め られない)	母動物：150 胎児：300  母動物：体重増 加抑制及び摂餌 量減少等 胎児：毒性所見 なし  (催奇形性は認め られない)	母動物：150 胎児：300  母動物：体重増 加抑制及び摂餌 量減少等 胎児：毒性所見 なし  (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、300、900、 2,700、8,100 ppm			雄：1,730  雄：毒性所見な し	雄：1,730 雌：2,420  雌雄：毒性所見 なし	雄：1,730 雌：2,420  雌雄：毒性所見 なし
		雄：0、60、 166、526、1,730 雌：0、83、 265、705、2,420					
	2年間 発がん性 試験①	0、100、300、 1,000、3,000 ppm			雌雄：514  (発がん性は認め られない)	雄：514 雌：689	雄：169 雌：226

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			EFSA	米国	JMPR	食品安全委員会 農薬第二専門調 査会	参考 (農薬抄録)
		雄：0、16.0、 48.9、169、514 雌：0、21.7、 65.3、226、689			られない)	雌雄：毒性所見 なし  (発がん性は認め られない)	雌雄：体重増加 抑制傾向  (発がん性は認め られない)
	2年間 発がん性 試験②	0、500、2,000、 7,500 ppm 雄：0、74、 297、1,140 雌：0、85、 328、1,350	296  体重増加抑制  (発がん性は認め られない)	雌雄：1,140  雌雄：毒性所見 なし  (発がん性は認め られない)	雌雄：297  雌雄：体重増加 抑制  (発がん性は認め られない)	雄：297 雌：1,350  雄：体重増加抑 制 雌：毒性所見な し  (発がん性は認め られない)	雄：297 雌：1,350  雄：体重増加抑 制 雌：毒性所見な し  (発がん性は認め られない)
	2年間発がん性試験①と②の 総合評価				雌雄：514  (発がん性は認め られない)		
ウサギ	発生毒性 試験①	0、50、100、150				母動物：50 胎児：100  母動物：体重増 加抑制等 胎児：低体重等	母動物：－ 胎児：100  母動物：流産 胎児：低体重等  (催奇形性は認め

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				参考 (農薬抄録)
			EFSA	米国	JMPR	食品安全委員会 農薬第二専門調 査会	
						(催奇形性は認められない)	られない)
	発生毒性試験②	0、75、100				母動物：75 胎児：100  母動物：早産 胎児：毒性所見なし	母動物：－ 胎児：－  母動物：摂餌量減少 胎児：体長減少等  (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験①と②の総合評価					母動物：50 胎児：100  (催奇形性は認められない)	
	発生毒性試験③	0、50、100、150	母動物：50 胎児：150  母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少  胎児：毒性所見なし	母動物：100 発生毒性：100  母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 発生毒性：骨格変異	母動物：50 胎児：150  母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認め	母動物：50 胎児：150  母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし	母動物：50 胎児：150  母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			EFSA	米国	JMPR	食品安全委員会 農薬第二専門調 査会	参考 (農薬抄録)
			(催奇形性は認め られない)		られない)	(催奇形性は認め られない)	(催奇形性は認め られない)
	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、300、 1,000、3,000 ppm 雌雄：0、3.3、 9.8、32.4、95.3	30.5	雌雄：32.4  雌雄：体重増加 抑制等	雌雄：32.4  雌雄：周期的な 側臥位および強 直間代性けいれ んへと進行する 鎮静の兆候、体 重増加抑制、 Hb、RBC、Ht の減少	雌雄：32.4  雌雄：体重増加 抑制等	雌雄：32.4  雌雄：体重増加 抑制等
	1年間 慢性毒性 試験①	0、200、600、 1,800 ppm 雌雄：0、6.3、 19.9、58.4	/	雌雄：58.4  雌雄：毒性所見 なし	雌雄：19.9  雌雄：肝及び脾 へモジデリン沈 着	雌雄：58.4  雌雄：毒性所見 なし	雄：19.9 雌：58.4  雄：肝及び脾へ モジデリン沈着 雌：毒性所見な し
	1年間 慢性毒性 試験②	0、6,000 ppm 雄：0、166 雌：0、173	/	雌雄：－  雌雄：腎尿細管 上皮空胞化等	雌雄：－  雌雄：唾液分 泌、血液学的変 化、腎臓、甲状 腺、副腎の重量	雌雄：－  雌雄：流涎、腎 尿細管上皮空胞 化等	雌雄：－  雌雄：流涎、腎 尿細管上皮空胞 化、 雄：脾へモジデ

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>			
			EFSA	米国	JMPR	食品安全委員会 農薬第二専門調 査会
					変化、腎臓と脾臓の組織病理学的所見	リン沈着
	1年間慢性毒性試験①及び②の総合評価	19.9	/	/	雌雄：58.4	雄：19.9 雌：58.4
	90日間亜急性毒性試験並びに1年間慢性毒性試験の総合評価	30.5 腎尿細管上皮空胞化等	雌雄：58.4	雌雄：32.4 雌雄：肝及び脾へモジデリン沈着	/	/
	ADI(cRfD)	NOAEL：19.9 SF：100 ADI：0.2	NOAEL：58.4 UF：300 cRfD：0.195	NOAEL：32.4 SF：100 ADI：0～0.3	NOAEL：30 SF：100 ADI：0.3	NOAEL：19.9 SF：100 ADI：0.20
	ADI 設定根拠資料	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ90日間亜急性毒性試験及び1年間慢性毒性試験の総合評価	イヌ90日間亜急性毒性試験及び1年間慢性毒性試験の総合評価	ラット発達神経毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験

注) -：無毒性量は設定できない。/：試験記載なし。

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数 ADI：許容一日摂取量 cRfD：慢性参照用量

<sup>1)</sup>：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 58 単回経口投与等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 <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雌雄：100、200、464、1,470、2,150	雌雄：200 雌雄：呼吸困難、歩行異常等(投与直後～1時間後)
	急性神経毒性試験	雌雄：0、58、174、697	雌雄：174 雌雄：振戦(投与 2 時間後)、自発運動量減少(投与 3.5 時間後)等
	発生毒性試験②	0、50、150、300	母動物：150 母動物：振戦、不安定歩行(妊娠 6 日以降)、体重増加抑制及び摂餌量減少(妊娠 6～8 日以降)等
	発達神経毒性試験	0、15、30、60	児動物：30 児動物：死亡(生後 11 日以降)
	11 日間投与試験(児動物)	0、15、30、60	児動物：60 児動物：死亡(投与 1 日以降)
マウス	一般薬理試験(一般状態)	雄：125、250、500	雄：125 雄：運動性低下、振戦等(投与 5 分後以降)
	急性毒性試験	雌雄：100、200、464、1,470、2,150	雌雄：200 雌雄：呼吸困難、歩行異常等(投与直後～4時間後)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	雌雄：0、3.3、9.8、32.4、95.3	雌雄：32.4 雌雄：鎮静(投与 20 分以降)
	1 年間慢性毒性試験①	雌雄：0、6.3、19.9、58.4	雌雄：58.4 雌雄：毒性所見なし
	1 年間慢性毒性試験②	雄：0、166 雌：0、173	雌雄：— 雌雄：流涎(投与 2 時間後以降)
	①及び②の総合評価		雌雄：58.4
ARfD			NOAEL：30 SF：100 ARfD：0.3

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 <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ARfD 設定根拠資料			ラット発達神経毒性試験

ARfD：急性参照用量、SF：安全係数、NOAEL：無毒性量

<sup>1)</sup> 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

—：無毒性量は設定できない。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	名称 (略称)	化学名
B	4-OH 体	4-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルピペリジニウムイオン
C	—	メチルピペリジン
D	—	ピペリジン

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
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
AUC	薬物濃度曲線下面積
Ca	カルシウム
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	シトクロム P450 アイソザイム
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
FOB	機能観察総合検査
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 [=血中血球容積 (PVC) ]
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PTT	部分トロンボプラスチン時間
QSAR	定量的構造活性相関
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球
RT	保持時間
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
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
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		私的分析機関	
					メピコートクロリド			
					最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう(大粒種) (露地) (果実) 平成元年度	1	2,200 <sup>L</sup>	1	141	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
	1	880 <sup>L</sup>	1	116	0.10	0.09	<0.05	<0.05
ぶどう(大粒種) (施設) (果実) 平成2年度	1	1,320 <sup>L</sup>	1	100	0.16	0.14	0.51	0.50
			1	111	0.08	0.07	0.14	0.12
ぶどう(小粒種) (施設) (果実) 平成10年度	1	1,320 <sup>L</sup>	1	104	0.19	0.18	<0.05	<0.05
				89	0.40	0.39	0.20	0.20
ぶどう(大粒種) (施設) (果実) 平成24年度	1	1,320 <sup>L</sup>	2	21	1.44	1.42	/	/
				28	0.96	0.96		
				42	1.05	1.04		
				56	0.83	0.82		
ぶどう(大粒種) (施設) (果実) 平成24年度	1	1,320 <sup>L</sup>	1	21	0.11	0.11	/	/
				28	0.13	0.13		
				41	0.50	0.49		
				55	0.64	0.64		
ぶどう(大粒種) (施設) (果実) 平成24年度	1	1,320 <sup>L</sup>	1	21	1.21	1.20	/	/
				28	1.04	1.04		
				42	2.05	2.00		
				56	1.91	1.90		
ぶどう(小粒種) (施設) (果実) 平成25年度	1	825 <sup>L</sup>	1	63	0.18	0.18	/	/
				77	0.15	0.15		
				91	0.08	0.08		
				63	0.88	0.84		
ぶどう(小粒種) (施設) (果実) 平成25年度	1	825 <sup>L</sup>	1	77	0.54	0.53	/	/
				91	0.16	0.16		

注) ・L:液剤 /:実施せず

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	使用回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					メピコートクロリド	
					最高値	平均値
わた (施設) (綿実) 令和3年度	5	50 <sup>L</sup>	10	50	6.8	5.5
				60	7.3	4.9
				70	6.6	5.0
わた (施設) (綿実) 令和3年度	5	50 <sup>L</sup>	10	40	17	11
		500 <sup>L</sup>	1	50	17	12
				60	18	12

注) ・L:液剤

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準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 食品健康影響評価について（平成 25 年 11 月 11 日付け厚生労働省発食安 1111 第 9 号）
- 3 農薬抄録メピコートクロリド（植物成長調整剤）（平成 24 年 6 月 26 日改訂）：BASF ジャパン株式会社、2012 年、一部公表
- 4 EFSA①：Review report for the active substance mepiquat, Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 20 May 2008 in view of the inclusion of mepiquat in Annex I of Directive 91/414/EEC
- 5 EPA①：Reregistration Eligibility Decision (RED) Mepiquat Chloride (1997)
- 6 食品健康影響評価について（平成 28 年 7 月 11 日付け厚生労働省発生食 0711 第 8 号）
- 7 農薬抄録メピコートクロリド（植物成長調整剤）（平成 26 年 11 月 21 日改訂）：BASF ジャパン株式会社、2014 年、一部公表
- 8 メピコートクロリド作物残留性試験成績（ぶどう）：日本曹達株式会社、2014 年、未公表
- 9 EFSA②：Conclusion regarding the peer review of pesticide risk assessment of the active substance mepiquat. EFSA Scientific Report (2008) 146, 1-73.
- 10 EPA②：HED Records Center Series 361 Science Reviews-File R034417 (2003)
- 11 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 29 年 3 月 7 日付け府食第 136 号）
- 12 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成 30 年 3 月 30 日付け平成 30 年厚生労働省告示第 153 号）
- 13 食品健康影響評価について（令和 7 年 1 月 29 日付け消食基第 63 号）
- 14 農薬抄録メピコートクロリド（植物成長調整剤）（令和 6 年 8 月 16 日改訂）：BASF ジャパン株式会社、2024 年、一部公表
- 15 Metabolism of <sup>14</sup>C-mepiquat chloride in Cotton (*Gossypium himutum*) : BASF CORPORATION AGRICULTURAL PRODUCTS（米国）、1992 年、未公表
- 16 Metabolism of <sup>14</sup>C-mepiquat chloride in Cotton (*Gossypium himutum*) : BASF CORPORATION AGRICULTURAL PRODUCTS（米国）、1993 年、未公表
- 17 Residue study of mepiquat chloride in cotton (seeds), after treatment with mepiquat chloride under field conditions in Brazil. : Syntech Research Laboratório Brasil Ltda.（ブラジル）、2022 年、未公表
- 18 Mepiquat chloride: Comparative In Vitro Metabolism using Mouse, Rat, Dog

- and Human Hepatocytes (GLP 対応) : Envigo (英国)、2015年、未公表
- 19 Mepiquat chloride: Range Finding Developmental Neurotoxicity Study in Wistar rats Oral administration to the Dams and Pups (Gavage) (GLP 対応) : BASF Aktiengesellschaft (ドイツ)、2006年、未公表
- 20 Mepiquat chloride technical concentrate: Micronucleus Test in Human Lymphocytes in vitro (GLP 対応) : Covance CRS Research Limited (英国)、2019年、未公表
- 21 Mepiquat chloride techn. Repeated dose dermal toxicity study in Wistar rats Administration for 4 weeks (GLP 対応) : BASF Aktiengesellschaft (ドイツ)、2002年、未公表
- 22 Mepiquat Chloride Skin Sensitisation: Local Lymph Node Assay (GLP 対応) : Envigo CRS GmbH (ドイツ)、2019年、未公表
- 23 <sup>14</sup>C-mepiquat chloride Study on the Kinetics in Mice (GLP 対応) : BASF SE (ドイツ)、2017年、未公表
- 24 Endocrine Disruptor Test: Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity using AR-Ecoscreen cell line with a solution of Mepiquat-Chloride in water (GLP 対応) : Eurofins Biopharma Product Testing Munich GmbH (ドイツ)、2021年、未公表
- 25 A Hershberger Assay of a solution of Mepiquat-chloride in water Administered Orally in Peripubertal Orchdoepididymectomized Rats (GLP 対応) : Charles River Laboratories (米国)、2021年、未公表
- 26 Endocrine Disruptor Test: In vitro Steroidgenesis Assay using Human cell line H295R with a solution of Mepiquat-Chloride in water (GLP 対応) : Eurofins Biopharma Product Testing Munich GmbH (ドイツ)、2021年、未公表
- 27 (Amended) : Endocrine Disruptor Test: In vitro Steroidgenesis Assay using Human cell line H295R with a solution of Mepiquat-Chloride in water (GLP 対応) : Eurofins Biopharma Product Testing Munich GmbH (ドイツ)、2023年、未公表
- 28 Endocrine Disruptor Test: Aromatase Assay (Human Recombinant) with a solution of Mepiquat-Chloride in water (GLP 対応) : Eurofins Biopharma Product Testing Munich GmbH (ドイツ)、2021年、未公表
- 29 Mepiquat chloride Immunotoxicity study in male Wistar rats Administration via the diet for 4 weeks (GLP 対応) : BASF SE (ドイツ)、2013年、未公表
- 30 In silico comparison of the toxicity of mepiquat-chloride and metabolite 4-hydroxy mepiquat-chloride、Exponent International Ltd. (英国)、2019年、未公表

- 31 JMPR : "Mepiquat chloride", Pesticide residues in food 2023. Evaluations Part II-Toxicological. p497-556 (2023)
- 32 EFSA<sup>③</sup> : Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance mepiquat (evaluated variant mepiquat chloride). EFSA Journal 2024; 22: e8923 (2024)
- 33 EPA <sup>③</sup> : Mepiquat and its Salts, Mepiquat Chloride and Mepiquat Pentaborate: Human Health Draft Risk Assessment for Registration Review. (2017)