(案)

農薬評価書

MCPA

(第2版)

2014年7月 食品安全委員会

			日 次		頁
0	審議の経緯			 	 4
0	食品安全委員会	会委員名簿		 	 5
0	食品安全委員会	会農薬専門調査会専門委	員名簿	 	 5
0	要約			 	 8
Ι.	評価対象農薬の	7. フ概要		 	 9
2	2. 有効成分の-	- −般名 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		 	 9
(3. 化学名 · · · ·			 	 9
Ę	5. 分子量····			 	 11
	—				
	13.13.2				
Ι.	安全性に係る言	式験の概要		 	 13
		····· 命試験 ······			
		(MCPA(1)) · · · · · · · · ·			
		(MCPA(2)) · · · · · · · · ·			
		MCPA) ······			
		MCPA) · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			
		· ·J (MCPA) ······			
		(MCPA 及び MCPA エチル)			
		(MCPA-DMA 及び MCPA-EH			
2		·····································			
		MCPA:水耕液処理②)··			
		MCPA:葉塗布処理)····			
		MCPA:ポット栽培①)・・			
		MCPA:ポット栽培②)・・			
		MCPA 及び MCPA エチル)			
		抱合体の加水分解試験)			
		MCPA(1) ······			
		MCPA(2)) ·····			
		iion ハシァ 体ホモジネート中の MCP/			
,		法験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			

(1)好気的及び湛水土壌中運命試験(MCPA)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
(2) 土壌吸着試験 (MCPA) ····································	.7
(3) 土壌吸着試験(MCPA 及びエステル類)・・・・・・・・・・・・・・・・ 2	.7
(4)土壌溶脱性試験(MCPA 及びエステル類)‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥ 2	27
(5) 湛水及び畑地土壌中の MCPA エステルの分解 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	28
4. 水中運命試験 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	28
(1)加水分解試験(MCPA エチル)····································	8.
(2)水中光分解試験(MCPA エチル)・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2	8.
5. 土壌残留試験 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	9
6. 作物等残留試験 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	0
(1)作物残留試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	0
(2)魚介類における最大推定残留値・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	0
7. 一般薬理試験 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	0
8. 急性毒性試験 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	2
(1)急性毒性試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	2
(2) 急性神経毒性試験 (ラット:MCPA) ····································	5
(3)急性神経毒性試験(ラット:MCPA-DMA) · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	6
(4)急性神経毒性試験(ラット:MCPA-EHE) · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	6
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	7
10. 亜急性毒性試験	7
(1)90 日間亜急性毒性試験(ラット:MCPA①)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	7
(2)90 日間亜急性毒性試験(ラット:MCPA②)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	8
(3)90 日間亜急性毒性試験(ラット:MCPA エチル) · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	8
(4) 90 日間亜急性毒性試験(マウス:MCPA)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	9
(5)90 日間亜急性毒性試験(マウス:MCPA エチル) · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	0
(6)90 日間亜急性毒性試験(イヌ:MCPA)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	0
(7)90 日間亜急性毒性試験(イヌ:MCPA-DMA)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	1
(8)90 日間亜急性毒性試験(イヌ:MCPA-EHE)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	2
(9)90 日間亜急性神経毒性試験(ラット:MCPA)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	2
(10)90 日間亜急性神経毒性試験(ラット:MCPA-DMA)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	3
(11)90 日間亜急性神経毒性試験(ラット:MCPA-EHE)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	3
(12) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ:MCPA) ····························	4
(13)21 日間亜急性経皮毒性試験(ラット:MCPA-DMA)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	4
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:MCPA①)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	5
(2)1 年間慢性毒性試験(イヌ:MCPA②)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
(3)2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット:MCPA①) ·················	6
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット: MCPA②) ················	

(5)2年間発がん性試験(マウス:MCPA①)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	47
(6) 2年間発がん性試験(マウス:MCPA②)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
12.生殖発生毒性試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
(1)3世代繁殖試験(ラット:MCPA)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
(2)1 世代繁殖試験(ラット:MCPA)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
(3)2世代繁殖試験(ラット:MCPA)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	· · · · 49
(4)発生毒性試験(ラット:MCPA①) · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
(5)発生毒性試験(ラット:MCPA②) ····································	
(6)発生毒性試験(ラット:MCPA エチル)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
(7)発生毒性試験(ラット:MCPA-DMA) · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
(8)発生毒性試験(ラット:MCPA-EHE) · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
(9)発生毒性試験(マウス:MCPA) · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
(10)発生毒性試験(マウス:MCPA エチル)・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
(11)発生毒性試験(マウス系統間の比較:MCPA) · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
(12)発生毒性試験(ウサギ:MCPA①) · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
(13)発生毒性試験(ウサギ:MCPA②) · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
1 3.遺伝毒性試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	52
Ⅲ. 食品健康影響評価	56
別紙1:代謝物/分解物等略称	67
 別紙2:検査値等略称	
別紙3:作物残留試験成績	
	75

<審議の経緯>

- 一第1版関係一
- 清涼飲料水関連

1958年 11月 25日 初回農薬登録

2003年 7月 1日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康 影響評価について要請(厚生労働省発食安第0701015号)

2003年 7月 3日 関係書類の接受(参照1)

2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会(要請事項説明)

2003年 10月 8日 追加資料受理 (参照 2)

(MCPA を含む要請対象 93 農薬を特定)

2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会

2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会

2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会

・魚介類の残留基準値設定及びポジティブリスト制度関連

2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示 (参照 3)

2008年 7月 30日 農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼(魚介類)

2010年 2月 15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 0215 第79号)

2010年 2月 16日 厚生労働省から関係書類の接受(参照 4~11)

2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会(要請事項説明)

2010年 7月 28日 第1回農薬専門調査会評価第三部会

2010年 9月 8日 第2回農薬専門調査会評価第三部会

2010年 10月 20日 第67回農薬専門調査会幹事会

2011 年 3 月 31 日 第 376 回食品安全委員会 (報告)

2011年 3月 31日 から4月29日まで 国民からの意見・情報の募集

2011年 6月 14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

2011 年 6 月 16 日 第 386 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14)

一第2版関係一

2012 年 10 月 19 日 農林水産省から厚生労働省へ MCPB の残留基準の改正に伴 う残留基準見直し依頼

2014年 3月 20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 0320 第8号)

2014年 3月 25日 関係書類の接受(参照15~17)

2014年 3月 31日 第509回食品安全委員会(要請事項説明)

2014年 7月 29日 第524回食品安全委員会(審議)

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで) (2006年12月20日まで) (2006年12月21日から)

寺田雅昭(委員長) 寺田雅昭(委員長) 見上 彪(委員長)

寺尾允男(委員長代理) 見上 彪(委員長代理) 小泉直子(委員長代理*)

 小泉直子
 長尾 拓

 坂本元子
 長尾 拓
 野村一正

 中村靖彦
 野村一正
 畑江敬子

 本間清一
 畑江敬子
 廣瀬雅雄**

見上 彪 本間清一 本間清一

*: 2007年2月1日から **: 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで) (2012年6月30日まで) (2012年7月1日から)

小泉直子(委員長) 小泉直子(委員長) 熊谷 進(委員長)

 見上
 彪(委員長代理*)
 熊谷
 進(委員長代理*)
 佐藤
 洋(委員長代理)

 長尾
 拓
 山添
 康(委員長代理)

野村一正 野村一正 三森国敏(委員長代理)

 畑江敬子
 畑江敬子
 石井克枝

 廣瀬雅雄
 上安平洌子

 村田容常
 村田容常

*:2009年7月9日から *:2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)小澤正吾出川雅邦廣瀬雅雄 (座長代理)高木篤也長尾哲二石井康雄武田明治林 真江馬 眞津田修治*平塚 明太田敏博津田洋幸吉田 緑

*:2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長) 三枝順三 根岸友惠

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

(2008年3月31日まで)

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

*: 2007年4月11日から **: 2007年4月25日から ***: 2007年6月30日まで ****: 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士	(座長)	佐々木有	平塚	明
林 真	(座長代理)	代田眞理子	藤本成	き明
相磯成敏		高木篤也	細川正	:清
赤池昭紀		玉井郁巳	堀本政	夫
石井康雄		田村廣人	松本清	司

泉 啓介 津田修治 本間正充 今井田克己 津田洋幸 柳井徳磨 上路雅子 長尾哲二 山崎浩史 臼井健二 中濹憲一* 山手丈至 太田敏博 永田 清 與語靖洋 大谷 浩 納屋聖人 義澤克彦** 小澤正吾 西川秋佳 吉田 緑 川合是彰 布柴達男 若栗 忍 小林裕子 根岸友惠 三枝順三*** 根本信雄

> *: 2009年1月19日まで **: 2009年4月10日から ***: 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

三枝順三

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

> *: 2011年3月1日まで **: 2011年3月1日から ***: 2011年6月23日から

フェノキシ系除草剤である「MCPA」(CAS No. 94-74-6)について、農薬抄録、米国資料及び豪州資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、MCPAを分析対象としたMCPBエチルの作物残留試験(水稲、温州みかん等)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、イヌ、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(水稲及び小麦)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、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)、1、2及び3世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット、マウス及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、MCPA 投与による影響は主に体重(増加抑制)、肝臓(肝細胞肥大等)及び腎臓(腎機能障害及びこれに関連した腎病変)に認められた。発がん性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性が発現する用量で胎児に骨格異常及び骨格変異が発現しているが、母動物に毒性が発現しない用量では胎児に対する影響はみられていない。また、マウス及びウサギを用いた発生毒性試験では母動物に毒性が発現する用量においても胎児に対する影響はみられていない。ラットを用いた繁殖試験においても、親動物に毒性が発現しない用量では児動物に対する影響はみられていない。これらのことから、母動物に毒性が発現しない用量では、胎児・出生児に対して影響を及ぼす可能性は少ないと考えられた。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質を MCPA (MCPA、MCPA ナトリウム塩及び MCPA エチルを含む。) と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の0.19 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0.0019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名: MCPA

英名: MCPA (ISO 名)

和名: MCPA ナトリウム塩 英名: MCPA-sodium salt

和名:MCPAナトリウム塩1水化物

英名: MCPA-sodium salt monohydrate

和名: MCPA エチル 英名: MCPA-ethyl

和名: MCPA ジメチルアミン塩¹ 英名: MCPA-dimethylamine salt

和名: MCPA 2-エチルヘキシルエステル1

英名: MCPA 2-ethylhexyl ester

3. 化学名

MCPA

IUPAC

和名:4-クロロ $-\sigma$ トリロキシ酢酸 英名:4-chloro- σ tolyloxyacetic acid

CAS (No. 94-74-6)

和名: 4-クロロ-2-メチルフェノキシ酢酸

英名: (4-chloro-2-methylphenoxy) acetic acid

¹ MCPA-DMA (ジメチルアミン塩) 及び MCPA-EHE (MCPA 2-エチルヘキシルエステル) は、いずれも米国で有効成分として用いられている。

MCPA ナトリウム塩

IUPAC

和名:4-クロローのトリロキシ酢酸ナトリウム 英名:sodium 4-chloro- σ tolyloxyacetic acid

CAS (No. 3653-48-3)

和名:4-クロロ-2-メチルフェノキシ酢酸ナトリウム 英名: sodium (4-chloro-2-methylphenoxy) acetic acid

MCPA ナトリウム塩1水化物

IUPAC

和名:4-クロロ- σ トリロキシ酢酸ナトリウム1水化物

英名: sodium 4-chloro-o-tolyloxyacetic acid monohydrate

CAS

和名:4-クロロ-2-メチルフェノキシ酢酸ナトリウム1水化物

英名: sodium (4-chloro-2-methylphenoxy) acetic acid monohydrate

MCPA エチル

IUPAC

和名:4-クロロ- σ トリロキシ酢酸エチル

英名: ethyl 4-chloro-o-tolyloxyacetate

CAS (No. 2698-38-6)

和名:4-クロロ-2-メチルフェノキシ酢酸エチル

英名: ethyl (4-chloro-2-methylphenoxy) acetate

MCPA ジメチルアミン塩

IUPAC

和名:4-クロロ- σ トリロキシ酢酸 ジメチルアミン塩

英名: dimethylamine 4-chloro-o-tolyloxyacetic acid

CAS (No. 2039-46-5)

和名:4-クロロ-2-メチルフェノキシ酢酸 Nメチルメタンアミン塩

英名: (4-chloro-2-methylphenoxy) acetic acid compound

with N-methylmethanamine(1:1)

MCPA 2-エチルヘキシルエステル

IUPAC

和名: (RS)-2-エチルヘキシル 4-クロロ- σ トリロキシ酢酸

英名: (RS)-2-ethylhexyl 4-chloro- σ -tolyloxyacetic acid

CAS (No. 26450-45-1)

和名:2-エチルヘキシル4-クロロ-2-メチルフェノキシ酢酸

英名: 2-ethylhexyl (4-chloro-2-methylphenoxy) acetate

4. 分子式

 $MCPA: C_9H_9ClO_3$

MCPA ナトリウム塩: C₉ H₈ ClNaO₃

MCPA ナトリウム塩 1 水化物: C₉ H₁₀ ClNaO₄

MCPA エチル: $C_{11}H_{13}O_3Cl$

MCPA ジメチルアミン塩: C₁₁ H₁₆ ClNO₃

MCPA 2-エチルヘキシルエステル: C₁₇ H₂₅ ClO₃

5. 分子量

MCPA: 200.62

MCPA ナトリウム塩: 222.60

MCPA ナトリウム塩 1 水化物: 240.62

MCPA エチル: 228.67

MCPA ジメチルアミン塩:245.7

MCPA 2-エチルヘキシルエステル: 312.5

6. 構造式

$$CH_3$$
 CH_3 CH_2COOH CI $OCH_2COONa \cdot nH_2COONa \cdot nH_2COONa$

MCPA

MCPAナトリウム塩 (n=0)

MCPA エチル

MCPA ナトリウム塩1水物 (n=1)

MCPA ジメチルアミン塩

$$\begin{array}{c} \text{CI} & \text{CH}_3 \\ \text{O-CH}_2 - \text{CO-CH}_2 - \text{CH-CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \end{array}$$

MCPA 2-エチルヘキシルエステル

7. 開発の経緯

MCPA は、日産化学工業(株)及び石原産業(株)が米国 ACP 社(現バイエルクロップサイエンス社)より導入して開発したフェノキシ系除草剤である。合成オーキシンである MCPA が植物組織中に入り細胞に充満すると、体内オーキシンのレベルが無秩序となり、正常な成長のパターンを乱すことによって、除草活性を発揮する。日本では、1958年に初めて農薬登録が取得された。海外では米国等で登録が取得されている。

日本では、MCPAナトリウム塩、MCPAナトリウム塩1水化物及びMCPAエチルが有効成分として用いられている。米国では有効成分として MCPA、MCPA ジメチルアミン塩、MCPAナトリウム塩及び MCPA 2-エチルヘキシルエステルが用いられている。

今回、MCPB の残留基準の見直しに伴う基準値改正が要請されている。

Ⅱ. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録(2010年)、米国資料(2003年)、豪州資料(2009年)等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 $4\sim12$)

各種運命試験 [II. 1~4] は、MCPA のフェニル基の炭素を均一に 14 C で標識したもの(以下 $[^{14}$ C-MCPA」という。)及び MCPA エチルのフェニル基の炭素を均一に 14 C で標識したもの(以下 $[^{14}$ C-MCPA エチル」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 MCPA に換算した値(mg/kg 又は $\mu g/g$)を示した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

各種毒性試験は、主として MCPA を用いて実施されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット (MCPA(1))

①吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット(一群雌雄各 5 匹) に 14 C-MCPA を 10 mg/kg 体重(以下[1.(1)] において「低用量」という。)又は 100 mg/kg 体重(以下[1.(1)]において「高用量」という。)で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。(参照4)

投与量	10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	1.63	1.36	3.51	2.66
C_{max} (µg/mL)	60.2	51.3	386	374
$T_{1/2}$ (hr)	1.44	1.32	3.66	4.21

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1)④b.]における、尿及び胆汁中排泄率並びに肝臓及びカーカス2中残存率の合計より計算された吸収率は、89.3~90.1%であった。(参照 4)

2)分布

SD ラット(一群雌雄各 5 匹)に ¹⁴C-MCPA を低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与3時間後には、いずれの投与群も血漿で放射能濃度が最も高く(低用量群:

² 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ。)。

 $55.0\sim55.7~\mu g/g$ 、高用量群: $308\sim314~\mu g/g$)、次いで血液(低用量群: $36.2\sim37.0~\mu g/g$ 、高用量群: $252\sim263~\mu g/g$)、腎臓(低用量群: $36.1\sim47.1~\mu g/g$ 、高用量群: $145\sim152~\mu g/g$)であった。高用量群では肝臓でも放射能濃度が高かった(低用量群: $11.3\sim8.9~\mu g/g$ 、高用量群: $142\sim171~\mu g/g$)。

投与 120 時間後には、多くの組織で放射能濃度が検出限界又はそれ以下となったが、高用量群の脂肪では 18.1~20.8 µg/g の放射能が検出された。(参照 4)

③代謝

血中濃度推移試験[(1)①a.]における血漿、分布試験[(1)②]で得られた肝臓、尿及び糞中排泄試験[(1)④a.]で得られた尿及び糞並びに胆汁中排泄試験[(1)④b.]で得られた胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料中の代謝物は、表 2 に示されている。いずれの試料中も、主要成分は未変化の MCPA であった。また、尿中に代謝物 K が含まれることも推察された。

ラット体内において、MCPAから代謝物 C、K及びLが生成されると考えられた。 (参照 4)

表 2 投与後 24 時間のラットの尿、糞及び胆汁並びに 投与 3 時間後の血漿及び肝臓中代謝物 (%TAR)

投与量		10 mg/kg 体重						
試料	尿	糞	胆汁	血漿*	肝臓*			
MCPA	82.0~83.3	0.2~0.9	4.3~5.3	97.0~97.6	92.0~93.0			
代謝物 C	7.6~8.6	0.1~0.3	0.2~0.3	0.2	0.5~0.6			
代謝物 L	0.7~1.0	_	0.5~1.1	_	0.4~0.6			
投与量			100 mg/kg 体重					
投与量 試料	尿	粪	100 mg/kg 体重 胆汁	血漿*	肝臓*			
	尿 67.3~80.1	糞 1.2~1.7		血漿* 95.1~96.3	肝臓* 92.0~93.3			
試料								

注) /: 試料なし、-: 検出されず

* : %TRR

4)排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット(一群雌雄各 5 匹)に 14 C-MCPA を低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織中残留率は表 3 に示されている。 性別、投与量にかかわらず、、94.1%TAR 以上が尿中に排泄された。排泄は速 やかであり、投与後 24 時間の尿中排泄は 87.6~96.9%TAR であった。(参照 4)

表 3 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織中残留率 (%TAR)

試料名	10 mg/	kg 体重	100 mg/kg 体重		
武作石	雄	雌	雄	雌	
尿	101	95.2	94.1	101	
糞	2.06	0.98	3.49	2.81	
ケージ洗浄液	0.24	0.58	0.39	0.65	
カーカス	0.74	1.16	3.58	2.99	

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入したSDラット(雄3匹、雌2匹)に¹⁴C-MCPAを低用量で単回経口投与し、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並びに組織中残留率は表 4 に示されている。(参照 4)

表 4 投与後 24 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率並びに組織中残留率 (%TAR)

	雄	雌
尿	80.0	82.1
糞	6.11	3.30
胆汁	8.42	6.21
肝臓	0.19	0.16
消化管(内容物含む)	0.18	0.10
カーカス	0.72	1.62

(2) ラット (MCPA(2))

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に 14 C-MCPA を 5 mg/kg 体重 (以下[1. (2)] において「低用量」という。)若しくは 100 mg/kg 体重 (以下[1. (2)] において「高用量」という。)で単回経口投与し、又は低用量で反復経口投与(14 日間非標識体を投与後に同用量で 14 C-MCPA を投与)して、動物体内運命試験が実施された。

ラットを用いた MCPA の動物体内運命試験①及び② [II.1.(1) 及び(2)] における尿及び糞中排泄並びに組織残留率の比較は表 5 に、MCPA 投与後の体内分布の比較は表 6 に示されている。

いずれの投与群も、血漿中 Tmax は投与 2~4 時間後であった。

低用量単回投与群及び反復投与群では、投与後 96 時間で 96.1~110% TAR が尿及び糞中に排泄された。主に尿中に排泄され、尿中排泄が 75.8~79.8% TAR、ケージ洗浄液中に $16.2\sim24.7\%$ TAR、糞中排泄が $2\sim5\%$ TAR であった。

高用量単回投与群では、投与後 196 時間に排泄された放射能が 102%TAR であっ

た。低用量単回投与群及び反復投与群と同様、尿中排泄が $76.5\sim86.4\%$ TAR、ケージ洗浄液中が $10.6\sim13.9\%$ TAR であった。糞中排泄は雄で 4% TAR、雌で 11.9% TAR であったが、雌で糞中排泄率が高くなったのは、特に糞中排泄率の高い (>20% TAR) 個体が 2 例存在したためであり、排泄に性別、投与量及び投与方法による差はないと考えられた。

いずれの投与群も、標識体投与後24時間に61.9~80.1%TARが排泄されており、 排泄は速やかであると考えられた。また、呼気中に放射能は排泄されなかった。

組織及びカーカスにおける放射能は、試験終了時(低用量単回投与群及び反復投与群で投与 96 時間後、高用量単回投与群で投与 196 時間後)に 2.3%TAR 以下であった。

低用量単回投与群及び反復投与群では、放射能が検出されたのは脂肪(0.025~ $0.107~\mu g/g$)、皮膚(0.055~ $0.091~\mu g/g$)、腎(0.032~ $0.049~\mu g/g$)並びに一部の雌個体における卵巣及び子宮(0.039~ $0.085~\mu g/g$)であった。

100 mg/kg 体重単回投与群では、脂肪 $(7.11\sim16.3 \text{ µg/g})$ 、皮膚 $(2.37\sim3.65 \text{ µg/g})$ 、腎 $(0.64\sim0.74 \text{ µg/g})$ 、卵巣 (8.20 µg/g) 及び子宮 (6.16 µg/g) で放射能濃度が高かった。

尿中代謝物は、投与法、投与量及び性別による差はなかった。尿中の主要成分は MCPA(52.8~68.5%TAR)及び代謝物 C(7.45~12.5%TAR)であった。

ラットにおいて、MCPA は未変化のまま腎から排泄される経路と、MCPA が代謝物 C に酸化され、腎から排泄される経路があると考えられた。また、MCPA がグリシン抱合化された代謝物 L が腎から排泄される経路も、少量ながら存在すると考えられた。それぞれの試験で、顕著な違いは認められなかった。(参照 4、7)

7							
	試験①				試験②		
	10 mg/	kg 体重	100 mg/	/kg 体重	5 mg/kg 体重	100	
	(単回	経口)	(単回	経口)	(単回及び反	mg/kg 体重	
	投与後 120 時間		投与後 1	120 時間	復経口)	(単回経口)	
	雄	雄	雄	雄 雌		投与後168時間	
尿	101	95.2	94.1	101	75.8~79.8	73.5~86.4	
粪	9.00	0.00	2.40	0.01	٥. ٣	雄:4.0	
)	2.06	0.98	3.49	2.81	2~5	雌:11.9*	
ケージ洗浄液	0.24	0.58	0.39	0.65	16.2~24.7	10.6~13.9	
カーカス	0.74	1.16	3.58	2.99			

表 5 尿及び糞中排泄率並びに組織残留率(%TAR)

注) /: データなし(資料に記載なし)

^{*:} 雌では、糞中排泄率の高い (>20%TAR) 個体が 2 例存在した

表 6 MCPA 経口投与後の体内分布(μg/g)

		試験		試験②		
	10 mg/kg 体重 (単回経口)		100 mg/kg 体重 (単回経口)		5 mg/kg 体重 (単回及び反 復経口)	100 mg/kg 体重 (単回経口)
投与後時間	3 時間後	120 時間後	3 時間後	120 時間後	96 時間後	196 時間後
全血	36.2~37.0	1	252~262	0.49~0.58		
血漿	55.0~55.7	0.04~0.06	308~314	0.60~0.80		
腎臓	36.1~47.1	0.09~0.11	145~152	1.26~1.69	0.032~0.049	0.64~0.74
肝臓	8.9~11.3	~0.06	142~171	0.61~1.14		
脂肪	4.21~4.75	_	41.7~81.6	18.1~20.8	0.025~0.107	7.11~16.3
皮膚					0.055~0.091	$2.37 \sim 3.65$
卵巣	13.3	_	109	2.64	0.039~0.085	8.20
子宮	12.0	_	112	0.64	0.000 0.000	6.16

注) -: 検出されず /: データなし(資料に記載なし)

(3) イヌ (MCPA)

ビーグル犬(雄、匹数不明)に 14 C-MCPA を 5 又は 100 mg/kg 体重でカプセル 経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

吸収は速やかであり、血漿中 T_{max} は 5 mg/kg 体重投与群で 4.5 時間、100 mg/kg 体重単回投与群で 4.0 時間であった。

投与後 120 時間で排泄された放射能は 79~85%TAR であった。

5 mg/kg 体重投与群では、、尿中排泄率が 58%TAR、糞中排泄が 17%TAR であり、主に尿中に排泄された。

100 mg/kg 体重投与群では、尿中排泄が 34%TAR、糞中排泄が 49%TAR であり、主に糞中に排泄された。

尿及び糞中代謝物分布は表7に示されている。

イヌでは、ラットより MCPA 排泄が遅いと考えられた。(参照 6、7)

表 7 尿及び糞中代謝物分布 (%TAR)

投与量	5 mg/k	kg 体重	重 100 mg/kg 体重		
試料	尿	糞	尿	糞	
MCPA	14.5	7.5	2.6	19	
代謝物 C	4.2	_	6.7	_	
代謝物 L	28.1	0.9	5.9	2.4	
MCPA タウリン抱合体	8.6	3.1	9.7	8.9	

注) -:検出されず

(4) ヤギ (MCPA)

巡乳期ヤギ(品種及び匹数不明)に ¹⁴C-MCPA を 694 又は 832 ppm (理論上の 一日最大摂取量の 0.85 又は 1 倍相当)を 3 日間経口投与し、体内運命試験が実施 された。結果は表 8 に示されている。

各試料中には、MCPA 及び MCPA のグリシン抱合体 (乳汁のみ) が認められた。 (参照 8)

MCPA グリシン抱合体 総残留放射能 MCPA $(\mu g/g)$ %TRR %TRR μg/g μg/g 乳汁 0.1720.04628.50.08653.9 脂肪 0.1590.042 30.2 筋肉 22.3 0.070 0.022 腎臓 0.899 0.0606.7肝臓 0.4550.0244.9

表 8 各試料中組織濃度及び残留率

-:検出されず

(5) ニワトリ (MCPA)

産卵期ニワトリ (品種及び匹数不明) に ¹⁴C-MCPA を 100 ppm (理論上の一日 最大摂取量の 430 倍相当) を 7 日間経口投与し、体内運命試験が実施された。結果 は表 9 に示されている。

各試料中の主要成分はMCPAであった。(参照8)

	総残留放射能	MCPA	
	$(\mu g/g)$	μg/g	%TRR
卵白	0.032	0.029	90.3
卵黄	0.220	0.127	57.4
脂肪	0.033	0.004	12.0
筋肉 (大腿筋)	0.017	0.006	35.5
筋肉 (胸筋)	0.006	-	-
肝臓	0.085	0.066	78.2

表 9 各試料中組織濃度及び残留率

(6) ラット (MCPA 及び MCPA エチル)

SD ラット(一群雌雄各 6~8 匹) に 14 C-MCPA 又は 14 C-MCPA エチルを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 10 に示されている。14C-MCPA 及び

^{-:}検出されず

14C-MCPA エチルで、血漿中濃度推移に大きな差は認められなかった。

投与後9時間の血漿及び肝臓中の代謝物は表11に示されている。いずれの投与 群及び試料においても、主要成分は MCPA(77.0~99.2%TRR)であり、MCPA エ チルは ¹⁴C-MCPA エチル投与群の肝臓で 0.1%TRR 検出されたのみであった。

以上から、ラットに投与された MCPA エチルは体内で速やかに MCPA に代謝さ れることが示された。(参照4)

投与化合物	¹⁴ C-N	ICPA	¹⁴ C-MCPA エチル		
性別	雄	雌	雄	雌	
C_{max} (µg/mL)	45.7	49.0	36.8	40.5	
$T_{1/2}$ (hr)	3.52	3.23	2.63	1.75	

表 10 血漿中薬物動態学的パラメータ

表 11 投与後 9 時間の血漿及び肝臓中代謝物(%TRR)

試料		<u>í</u> n.	漿			肝	·臓	
投与化合物	¹⁴ C-N	ICPA	¹⁴ C-MCF	Aエチル	¹⁴ C-N	ICPA	¹⁴ C-MCF	Aエチル
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
MCPA	99.2	97.5	98.7	99.1	77.0	93.8	88.5	87.8
MCPA エチル	1	_	_	_	_	_	_	0.1
代謝物 C	0.1	0.4	0.2	0.3	2.7	0.3	0.9	0.7
代謝物 L	_	_	_	_	0.7	0.3	0.5	0.7

-:検出されず 注)

(7)ラット(MCPA-DMA 及び MCPA-EHE)

Wistar ラット (一群雄 5 匹) に、フェニル基の炭素を均一に 14 C で標識した MCPA-DMA 又は MCPA-EHE を 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試 験が実施された。

吸収及び排泄は速やかであり、投与 12 時間後には、両投与群とも 80%TAR 以上 が尿中に排泄された。投与後 168 時間に、尿及び糞中に 102~104%TAR が排泄さ れ、尿中に 89%TAR、ケージ洗浄液中に 10.9~11.4%TAR が排泄された。糞中排 泄は 1.7~4.1% TAR であった。呼気中への排泄は認められなかった。

組織への放射能の蓄積性は認められなかった。投与168時間後に放射能が検出さ れたのは、皮膚、脂肪及び腎臓のみであった。

いずれの投与群も、尿及び糞中代謝物は類似していた。尿中の主要成分は、両投 与群とも MCPA(72.4~78.5%TAR)及び代謝物 C(12.5%TAR)であり、これら は糞中にも存在した(MCPA: $1.5\sim1.7\%$ TAR、代謝物 C: $0.3\sim0.5\%$ TAR)。

また、尿及び糞中に MCPA グリシン抱合体の代謝物 L が僅かに検出されたが、 定量されなかった。両投与群とも、尿又は糞中に MCPA-DMA 又は MCPA-EHE は 検出されなかった。MCPA-DMA 及び MCPA-EHE は、ラット体内において MCPA に代謝され、その後の代謝は、MCPA と同様であると考えられた。(参照 7)

2. 植物体内運命試験

(1) 水稲 (MCPA:水耕液処理①)

14C-MCPA を 1 mg/kg の濃度で添加した水耕液に 2.8 葉期の水稲 (品種:日本晴) を根部浸漬し、温室内で生育させ、浸漬 168 時間後までに採取された植物 (茎葉部、根部及び種もみ) 及び水耕液を試料として、植物体内運命試験が実施された。

水稲及び水耕液試料中の放射能分布は表 12 に示されている。

植物体の各部位における放射能は経時的に増加した。種もみへの移行は少なかった。(参照 4)

我 12								
)目 注n土8目 (n土8目)	(3	4	.8	16	38		
浸漬時間 (時間)	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR		
茎葉	1.26	1.9	5.22	8.0	11.2	21.7		
根	20.0	4.2	67.5	12.7	253	44.2		
種もみ	0.88	0.3	1.94	0.6	7.82	2.3		
水耕液		89.5		70.1		13.1		

表 12 水稲及び水耕液試料中の放射能分布

注) /: データなし

(2) 水稲 (MCPA:水耕液処理(2))

¹⁴C-MCPA を 1 mg/kg の濃度で添加した水耕液に約3 葉期の水稲(品種:日本晴) を根部浸漬して、温室内で生育させ、浸漬24 時間後に当該水稲を MCPA を含まない水耕液に移植して、同様に生育させ、移植168 時間後までに採取された植物(茎葉部、根部及び種もみ)及び水耕液を試料として、植物体内運命試験が実施された。

水稲及び水耕液試料中の放射能分布は表 13 に、水稲試料中の代謝物分布は表 14 に示されている。

植物の各部位のメタノール抽出物を酢酸エチルへ転溶した画分中の主要成分は MCPA であり、代謝物で 5%TRR を超えるものはなかった。

上述のメタノール抽出物をセルラーゼ処理後、酢酸エチルへ転溶させた場合は MCPA 及び代謝物 C の比率がそれぞれ、最大 46 及び 11% TRR 増加したことから、 MCPA 及び C は、植物体中で糖抱合化されていることが示唆された。(参照 4)

表 13 水稲及び水耕液試料中の放射能分布 (%TAR)

移植後時間(時間)	0	6	48	168
茎葉	12.0	17.6	17.4	19.4
根	29.2	26.9	22.7	17.9
種もみ	0.5	2.7	3.2	4.0
浸漬水耕液	54.7	45.2	48.6	54.2
移植水耕液		3.8	0.6	0.2

注) /:データなし

表 14 水稲試料中の代謝物分布(%TRR)

移植後時間		メタノーバ	レ抽出画分			セルラー	ーゼ処理	
彻旭仅时间	0	6	48	168	0	6	48	168
代謝物 F	0.3	0.2	0.2	0.1	0.8	0.4	0.2	0.3
代謝物 G	0.5	0.5	0.1	0.1	0.6	0.6	0.2	0.5
MCPA	44.2	24.0	11.8	2.2	79.4	63.7	57.9	34.2
代謝物 D	1.5	1.1	0.8	0.3	1.4	1.1	1.4	1.3
代謝物 H	3.3	1.8	0.9	0.5	0.7	0.2	0.2	0.3
代謝物 J	1.0	1.2	0.7	0.3	0.5	0.3	0.2	0.4
代謝物 C	3.1	2.8	1.8	0.9	6.1	10.5	10.9	13.7
代謝物 I	4.1	3.6	2.7	2.3	0.6	0.9	0.8	1.7

注) セルラーゼ処理: セルラーゼ処理した植物体試料を用いて、代謝物が分析された。

(3)水稲(MCPA:葉塗布処理)

水耕栽培の約3葉期の水稲(品種:日本晴)の第2葉に、¹⁴C-MCPAを塗布(塗布量1 μg ai/葉)し、168時間後まで採取された植物(処理葉、茎葉部、根部及び種もみ)及び水耕液を試料として、植物体内運命試験が実施された。

水稲及び水耕液試料中の放射能分布は表 15 に示されている。

処理葉から他の茎葉への移行が認められ、根部への移行も僅かながら認められた。 (参照 4)

表 15 水稲及び水耕液試料中の放射能分布

塗布後時間 (時間)	(3	4	8	16	38
空 作 後 時 同 (時 间)	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR
処理葉	49.6	90.4	35.7	66.1	26.4	66.0
茎葉	0.11	0.8	0.87	10.9	0.88	13.2
根	0.12	0.3	0.13	0.4	0.98	1.8
種もみ	0.02	<0.1	0.03	<0.1	0.13	0.3
水耕液		0.1		0.2		0.2

注) /: データなし

(4) 水稲 (MCPA:ポット栽培①)

ポットで栽培された幼穂形成期の水稲(品種:日本晴)に、 14 C-MCPA を 4 ,000 g ai/ha で田面水処理(湛水深 3 cm)し、処理 80 日後に採取した植物体を玄米、もみ殻及び稲わらに分けて試料とする植物体内運命試験が実施された。

水稲試料中の放射能分布は表16に示されている。

玄米中抽出画分の放射能は 5.7% TRR であった。 94.3% TRR が未抽出残渣に存在し、 うち 65.5% TRR がデンプン画分に存在した。

稲わら試料中の代謝物分布は表 17 に示されている。稲わら中の主要成分は未変 化の MCPA であり、その存在比はアセトン/希塩酸抽出物とそのセルラーゼ処理で 差はなかった。(参照 4)

	mg/kg	%TAR
玄米	0.24	0.53
もみ殻	0.17	0.13
稲わら	0.35	2.10

表 16 水稲試料中の放射能分布

表 17 稲わら試料中の代謝物分布 (%TRR)

	抽出画分	セルラーゼ処理
代謝物 F	0.5	1.0
MCPA	20.7	23.9
代謝物 D	0.6	1.5
代謝物 H+J	0.5	0.4
代謝物 C	2.8	5.0
代謝物 I	2.3	2.3
未抽出残渣	42	2.8

注) セルラーゼ処理: セルラーゼ処理した植物体試料を用いて、代謝物が分析された。

(5) 水稲 (MCPA:ポット栽培(2))

ポットで栽培された穂ばらみ期の水稲(品種:日本晴)の止め葉に、 14 C-MCPA を $4.28~\mu g$ /葉で塗布処理し、処理 7~日後までに採取した止め葉を試料とする植物体 内運命試験が実施された。

止め葉のアセトン洗浄液中の放射能は0日の85.3%TARから7日後の14.8%TARに減少し、メタノール抽出物は1日後から7日後までの間約38%TARとほぼ一定であり、処理葉の表面から内部への移行が観察された。処理葉中の未抽出残渣は経時的に増加し、7日後には23.3%TARに達した。

止め葉試料中(アセトン洗浄液+メタノール抽出物中)の代謝物分布は表 18 に示されている。

主要成分は MCPA であり、代謝物はいずれも 2%TAR 未満であった。その他未同 定及び極性生成物が 7日後に 22%TAR 存在した。(参照 4)

処理後日数(日) 0 3 7 代謝物 F 0.7 0.50.4 0.1 72.1 MCPA 97.8 51.0 25.1代謝物 D* 0.41.2 1.5 1.9 代謝物 C 0.4 1.0 1.2 1.4 代謝物I 0.71.6 1.9 0.4その他** 3.8 10.1 17.6 22.2 未抽出残渣 5.711.3 23.3 0.4

表 18 止め葉試料中の代謝物分布 (%TAR)

注)*:代謝物 H 及び J を含む

**: 未同定代謝物及び極性生成物の合計

MCPA の水稲植物体における推定代謝経路は、MCPA の糖抱合化が主要なものであるが、一部は側鎖又はベンゼン環の酸化により代謝物 C、D 及び F が生成され、それらが糖抱合化を受ける経路も考えられた。さらに、極性化合物生成及び非抽出残渣又は玄米の場合のデンプンへの取込みも相当量あった。

(6) 水稲 (MCPA 及び MCPA エチル)

¹⁴C-MCPA 又は ¹⁴C-MCPA エチルが 1 mg/kg の濃度で添加した水耕液に 3 葉期の水稲(品種:日本晴)を根部浸漬し、温室内で生育させ、浸漬 48 時間後までに採取された植物(茎葉部、根部及び種もみ)及び水耕液を試料として、植物体内運命試験が実施された。

 14 C-MCPA エチルを 1 mg/kg で添加し植物体を浸漬しない水耕液中の 14 C-MCPA エチルは、添加直後の 100%TAR から添加 48 時間後には 86.0%TAR へと減少した。 代謝物として 9.4%TAR の MCPA と 4.5%TAR の未同定代謝物が検出された。

水耕液に浸漬した水稲及び水耕液試料中の放射能分布は表 19、水稲試料中の代謝物分布は表 20 に示されている。

水耕液からの植物体への吸収率、植物体各部位での放射能濃度は、¹⁴C-MCPA及び ¹⁴C-MCPA エチル処理区で大きな差はなかった。

 14 C-MCPA及び 14 C-MCPAエチルいずれの処理区でも代謝物の様相は類似していた。いずれの標識体処理区でも、主要成分は MCPA であり、MCPA エチルは 0.2%TAR 以下であった。

セルラーゼ処理後、MCPA 及び代謝物 C が増加し、C は最大 $13.7\sim14.6\%$ TAR 存在したが、セルラーゼ処理をしない場合、代謝物はいずれも 3% TAR 未満であった。 MCPA 及び代謝物 C は、大部分が糖抱合体(それぞれ、最大 $34\sim38\%$ および

12~13% TAR) として存在すると考えられた。

MCPA エチルは水稲植物体中で非常に速やかに MCPA に代謝され、その後の動態は MCPA 処理の場合と同様であると考えられた。(参照 4)

¹⁴C-MCPA ¹⁴C-MCPA エチル 処理化合物 浸漬時間 (時間) 6 2448 6 2448 2.8 11.1 30.8 2.8 11.9 40.5 茎葉 (1.24)(3.76)(10.4)(1.50)(4.87)(12.6)31.2 27.7 4.5 10.3 5.211.4 根 (4.21)(12.7)(41.5)(8.08)(16.5)(33.0)0.6 0.93.3 1.0 1.1 2.6種もみ (1.35)(2.26)(7.91)(2.32)(3.82)(6.14)水耕液 92.274.770.712.725.790.5

表 19 水稲及び水耕液試料中の放射能分布 (%TAR)

注)() 内は放射能濃度(mg/kg)

	表 20 小個試料中071(副初分和(%TAR)								
処理	化合物	¹⁴ C-MCPA			¹⁴ C-MCPA エチル				
浸漬	時間(時間)	6	24	48	6	24	48		
	MCPA エチル	<0.1	< 0.1	< 0.1	0.2	< 0.1	0.1		
!u	代謝物 F	0.1	0.1	< 0.1	< 0.1	0.1	0.1		
抽出物	MCPA	14.0	27.6	9.9	16.1	24.8	10.9		
49	代謝物 D	0.1	0.1	0.1	<0.1	0.1	0.1		
	代謝物 C	0.4	2.4	1.7	0.5	1.9	1.8		
セ	MCPA エチル	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2		
ルラ	代謝物 F	0.2	0.6	0.2	0.1	0.8	0.2		
フーゼ	MCPA	17.2	49.9	44.1	19.9	48.4	48.7		
処	代謝物 D	0.1	0.3	0.9	<0.1	0.4	1.1		
理	代謝物 C	0.5	5.3	13.7	0.5	3.9	14.6		

表 20 水稲試料中の代謝物分布 (%TAR)

注)セルラーゼ処理:セルラーゼ処理された植物体試料を用いて、代謝物が分析された。 代謝物は茎葉及び根部試料を合わせて分析された。

(7) 水稲(抱合体の加水分解試験)

14C-MCPA が 1 mg/kg の濃度で添加された水耕液に 3 葉期の水稲 (品種:日本晴) を根部浸漬して、温室内で生育させ、浸漬 24 時間後には水耕液が吸収された後も MCPA を含まない水耕液を追加して栽培が継続され、3 日後に採取された植物体(茎葉、根及び種もみ)を試料として、植物体内運命試験が実施された。

茎葉及び根の試料よりアセトンで抽出された溶液を、セルラーゼ又は NaOH で 処理し、代謝物を分析した。セルラーゼ処理と NaOH 処理のいずれも、MCPA の

存在比率 (%TAR) はほぼ同等であり、加水分解によって MCPA 抱合体も MCPA として評価されていると考えられた。(参照 4)

(8) 小麦 (MCPA) ①

温室内で栽培された5葉期の小麦(品種:Morph)に、液剤に調製された 14 C-MCPA が577 g ai/ha 相当量で散布され、処理111 日後に採取された植物体(玄麦、もみ 殻及び麦わら)を試料として、植物体内運命試験が実施された。

小麦試料中の放射能分布は表 21 に示されている。玄麦における放射能濃度は 0.003 mg/kg であり、可食部への移行は少ないと考えられた。

玄麦では、未抽出残渣中のデンプン画分に 40.1%TRR の放射能が存在し、MCPA が土壌中で無機化された後、植物体内成分へ取り込まれた可能性が示唆された。

もみ殻及び麦わら中に MCPA が存在したが、それ以外に同定された成分はなかった。もみ殻では、いずれの成分も 2%TRR 未満であった。麦わらでは、11.1%TRR を占める成分が 1 種類存在したが、同定されなかった。それ以外に 7%TRR を超える成分はなかった。(参照 4)

	致 21 · 1 交临初 1 · 0 / 1 / 1 / 1 / 1					
	玄麦		もみ	y 殻	麦科	うら
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
抽出物	6.8	0.003	18.8	0.018	58.4	0.583
うちMCPA	_	_	4.2	0.004	19.3	0.193
未抽出残渣	93.2	0.050	81.2	0.078	41.6	0.416

表 21 小麦試料中の放射能分布

注) -: 分析されず

(9) 小麦 (MCPA) ②

小麦において代謝物 C が生成し、MCPA と合わせてメタノール水抽出画分の 76% を占めた。更なる代謝物として 4-クロロ-2-カルボキシフェノキシ酢酸が同定された。 玄麦中の残留化合物は極めて少なく、4.7%のみがメタノール水抽出された。 (参照9)

小麦における主要代謝経路は、糖抱合化が少ないが、水稲と同様と考えられた。

(10)植物体ホモジネート中の MCPA エステルの分解

MCPA エステル (非標識の MCPA エチル、MCPA アリル又は MCPA ブチル³) を、3 葉期の水稲及び播種 20 日後のはつかだいこん (いずれも品種不明) の植物体ホモジネート (pH 7.6 トリス-塩酸緩衝液) に 1 mg/L の濃度で添加し、30℃でインキュベートする試験が実施された。

25

³ MCPA アリル: allyl 4-chloro-2-methylphenoxyacetate MCPA ブチル: butyl 4-chloro-2-methylphenoxyacetate

被験化合物はいずれもホモジネートの濃度が高いほど分解速度が速く、また、はつかだいこんより水稲ホモジネート中で分解が早かった。水稲の MCPA エチルを除き、半減期は3時間以内であった。主要分解物はMCPA であり、それ以外の分解物は生成されなかった。

以上から、植物体中で MCPA エステルは速やかに MCPA に分解されると考えられた。(参照 4)

3. 土壤中運命試験

(1) 好気的及び湛水土壌中運命試験 (MCPA)

 14 C-MCPA を砂壌土 (群馬) 及び重埴土 (埼玉) に 1 mg/kg 乾土の濃度で添加し、 好気的畑地条件下又は湛水深 1 cm の湛水条件下、25°C、暗所で 56 日間インキュベートする土壌中運命試験が実施された。

土壌抽出物中の MCPA 及び主要分解物は表 22 に示されている。主要分解物はいずれの土壌中も 14 CO $_{2}$ であった。湛水条件の重埴土では、分解物 F が添加 28 日後に最大 16.7%TAR 生成したが、試験終了時には 4.1%TAR に減少した。他の試験区では、分解物は 2%TAR を超えなかった。

土壌中の MCPA の推定半減期は、畑地条件の砂壌土及び重埴土でそれぞれ 3.1 及び 2.1 日、湛水条件の砂壌土及び重埴土でいずれも 4.5 日と算出された。

また、滅菌した土壌を用いて、同条件で試験が実施された。

いずれの土壌中も MCPA の分解は非滅菌土壌より遅く、試験終了時に MCPA は $67.5\sim86.2\%$ TAR 存在した。 14 CO $_2$ の生成量は、最大 0.2% TAR であった。分解物 F が検出されたが、最大で 1% TAR 未満であった。

土壌中における MCPA の主要分解経路は、土壌微生物により、分解物 F 等を経由して、最終的には CO_2 にまで無機化され、又は土壌有機物に取り込まれるものと考えられた。(参照 4)

試験条件 畑地条件 土壌 砂壌土 重埴土 処理後日数(日) 56 0 0 1 14 1 14 56 MCPA 96.1 77.6 4.1 0.594.4 62.51.2 0.4分解物 F 0.3 0.1 0.3 0.20.1 0.3 0.2 0.1 $^{14}CO_2$ 43.9 57.5 42.5 50.2 未抽出残渣 2.7 17.423.8 47.8 51.4 41.0 41.3 5.7 試験条件 湛水条件 十壤 砂壌土 重埴土 処理後日数(日) 0 1 14 56 0 1 56 14

17.4

0.7

35.3

43.1

0.4

0.3

57.6

38.3

98.4

0.6

1.3

95.3

1.4

3.9

23.5

15.6

37.3

29.9

0.5

4.1

51.8

42.9

表 22 土壌抽出物中の MCPA 及び主要分解物 (%TAR)

 未抽出残渣

 注) /: 測定されず

MCPA

 $^{14}CO_2$

分解物 F

(2) 土壤吸着試験 (MCPA)

3種類の国内土壌 [沖積土・軽埴土(新潟)、火山灰土・シルト質埴壌土(茨城)及び砂丘未熟土・シルト質埴壌土(宮崎)]を用いて MCPA の土壌吸着試験が実施された。

各土壌における Freundlich の吸着係数 K^{ads} は $2.10\sim4.68$ 、有機炭素含有率により補正した Koc は $94.2\sim284$ であった。(参照 4)

(3) 土壌吸着試験 (MCPA 及びエステル類)

100

0.6

1.5

87.5

1.0

8.7

2 種類の国内土壌 [沖積土・埴壌土 (滋賀) 及び火山灰土・壌土 (茨城) 、いずれも滅菌土壌] を用いて MCPA、MCPA エチル、MCPA アリル及び MCPA ブチルの土壌吸着試験が実施された。

各土壌における Freundlich の吸着係数 Kads 及び有機炭素含有率により補正した Koc は表 23 に示されている。(参照 4)

被験物質	MCPA	MCPA エチル	MCPA アリル	MCPA ブチル
Kads	3.0~4.9	$26.2 \sim 27.2$	54~67	$114 \sim 127$
Koc	88.1~129	489~1,120	1,210~2,320	2,280~4,890

表 23 MCPA 及び MCPA エステル類の土壌吸着係数

(4)土壌溶脱性試験(MCPA及びエステル類)

2 種類の国内土壌 [沖積土・埴壌土 (滋賀) 及び火山灰土・壌土 (茨城)、いずれも滅菌土壌] をカラム (内径 7.7 cm×高さ 45 cm) に充填し、MCPA、MCPA エチル、MCPA アリル及び MCPA ブチルを混合した土壌をカラム上部に添加して、

土壌溶脱性試験が実施された。

MCPA 以外の被験物質添加区では、溶出液及び土壌中から被験物質はほとんど検出されず、大部分が MCPA に分解されていた。壌土では、溶出液中の MCPA は 0.2 ~0.8%TRR、土壌中の MCPA は 47.3~80.8%TRR であったが、埴壌土では、溶出液中及び土壌中の MCPA はそれぞれ 32.0~77.4%TRR 及び 4.1~8.3%TRR と、土壌の種類によって移動性が大きく異なることが示された。土壌中に MCPA 以外の分解物は検出されなかった。(参照 4)

(5) 湛水及び畑地土壌中の MCPA エステルの分解

2種類の国内土壌 [火山灰土・壌土 (茨城) 及び沖積土・砂壌土 (福岡)] に MCPA エチル、MCPA アリル又は MCPA ブチルを 5 mg/kg 乾土となるように添加し、30 $\mathbb C$ 、暗所でインキュベートする試験が実施された。

MCPA エチル、MCPA アリル及び MCPA ブチルはいずれも速やかに分解され、 半減期は 3 時間以内であった。分解物として MCPA が検出され、それ以外の分解 物は生成されなかったと考えられた。 (参照 4)

4. 水中運命試験

(1)加水分解試験(MCPAエチル)

14C-MCPA エチルを pH 7 (リン酸緩衝液) 及び 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 20 mg/L (MCPA エチルとしての濃度) の濃度で添加し、暗所条件下でインキュベートする加水分解試験が実施された。 pH 4 においては、MCPA エチルがほとんど分解されないことが確認されたため、試験が実施されなかった。加水分解試験の試験条件及び推定半減期は表 24 に示されている。

試験結果をもとに、pH 7、25℃における MCPA エチルの推定半減期は、397 時間と算出された。

いずれの試験条件でも、分解物として検出されたのは MCPA のみであり、生成された MCPA はいずれの pH でも加水分解に対し安定であると考えられた。(参照 4)

pН	温度 (℃)	インキュベート時間(時間)	MCPA エチルの推定半減期(時間)	
	50	36	25.2	
7	60	14	8.94	
	70	7	3.63	
9	25	12	5.1	
9	35	3.5	1.6	

表 24 加水分解試験の試験条件及び推定半減期

(2) 水中光分解試験 (MCPA エチル)

14C-MCPA エチルを、滅菌蒸留水 (pH 7.2) 及び自然水 (河川水、英国、pH 8.1、

滅菌)に 1 mg/L (MCPA エチルとしての濃度)の濃度で添加し、 25 ± 2 ℃で 6 日間キセノンランプ光 [光強度: $44.6~W/m^2$ (蒸留水)及び $43.7~W/m^2$ (自然水)、測定波長: $300\sim400~nm$]を照射する水中光分解試験が実施された。水中光分解試験における主要分解物は表 25 に示されている。

蒸留水中では、10%TAR を超える主要分解物はM(処理2日後に最大15.3%TAR) 及び 14 CO $_2$ (処理 4 日後に最大 $^11.5\%$ TAR) であった。

自然水中では、10%TAR を超える主要分解物は MCPA であり、また極性画分が経時的に増加した。

蒸留水及び自然水中いずれも暗所対照区でも MCPA エチルの分解が認められ、 分解産物は MCPA であった。

MCPA エチル及び MCPA の推定半減期は表 26 に示されている。MCPA エチルは、太陽光換算光照射区より暗所対照区での推定半減期が短く、自然環境中では光分解より加水分解による分解が優先されると考えられた。(参照 4)

水条件 滅菌蒸留水 自然水 光条件 光照射区 暗所対照区 光照射区 暗所対照区 処理後 1 3 1 3 6 1 3 6 6 1 3 6 日数(日) MCPA エチル 78.4 | 36.9 | 27.8 | 84.2 | 64.3 | 36.4 | 33.0 3.5 45.411.6 0.7MCPA 5.28.8 4.811.3 | 34.4 | 63.3 24.917.83.3 53.689.3101 分解物 M 4.27.70.64.4_ 2.0 5.74.23.60.9 $^{14}CO_2$ 0.21.9 9.40.11.66.3極性画分 1.8 19.4 24.5 18.0 56.069.9

表 25 水中の光分解試験における主要分解物 (%TAR)

注) -:検出されず

表 26 推定半減期(日)

		光照射区	暗所対照区	北緯 35 度(東京)、 春の太陽光下換算値
MCPA エチル	蒸留水	3.2	3.9	18.2
MICFA - 1 /V	自然水	0.69	0.98	3.8
MCPA	蒸留水	0.96	_	5.6
MCPA	自然水	1.2	_	7.1

注) -: 算出されず

5. 土壌残留試験

沖積土・埴壌土 (滋賀)、火山灰土・埴壌土 (茨城)、火山灰土・砂壌土 (茨城)、 洪積土・埴壌土 (愛知)、沖積土・砂壌土 (兵庫)、埴壌土 (①農技研、②香川)及 び砂壌土 (岡山)を用い、MCPA (MCPA 及び MCPA エチルの合量値として定量) を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及びほ場)が実施された。推定半減期 は表 27 に示されている。 (参照 4)

推定半減期(日) 濃度* 試験 剤型 十壤 MCPA 沖積土·埴壌土 **MCPA** 1.0 $7 \sim 8$ 湛水状熊 エチル 火山灰土・埴壌土 $7 \sim 8$ mg/kg __ 火山灰土・砂壌土 容器内 2.4 $2\sim3$ _ 洪積土・埴壌土 試験 mg/kg $2 \sim 3$ 畑水分 MCPA 状態 ナトリウム塩 火山灰土・埴壌土 8.0 21沖積土·砂壌土 mg/kg 13 沖積土·埴壌土 $7\sim9$ **MCPA** $540^{\mathrm{G}}\,\mathrm{g}$ 水田 エチル $7 \sim 9$ ai/ha 埴壌土① $5\sim7$ 埴壌土② ほ場 $2,400^{\rm G}{\rm g}$ MCPA $7 \sim 9$ 試験 ai/ha 砂壌土 ナトリウム塩 畑地 火山灰土·埴壌土 9 $7.800^{\rm L}\,{\rm g}$ 1水化物 ai/ha 沖積·砂壌土 13

表 27 土壤残留試験成績

注)*:容器内試験では純品、ほ場試験ではG:粒剤、L:液剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稲、麦類、とうもろこし及び果実を用い、MCPA(MCPA、MCPA ナトリウム塩及び MCPA エチルの合量値)を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。また、MCPA を分析対象化合物とした MCPB エチルの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。

MCPA の可食部における最大残留値は、散布 10 日後に収穫した温州みかん(果皮)の 0.69 mg/kg であった。また、稲わらにおける最大残留値は、最終散布 60 日後の 0.53 mg/kg であった。(参照 4、15、16)

(2) 魚介類における最大推定残留値

MCPA ナトリウム塩及び MCPA エチルの公共用水域における予測濃度である水産 PEC 及び BCF を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

MCPA ナトリウム塩の水産 PEC は $0.29~\mu g/L$ (MCPA 換算)、BCF は 8.6 (MCPA の値:計算値)、魚介類における最大推定残留値は 0.012~m g/k g (MCPA 換算)であった。

MCPA エチルの水産 PEC は $0.61~\mu$ g/L(MCPA 換算)、BCF は 8.6(MCPA:計算値)、魚介類における最大推定残留値は 0.026~mg/kg(MCPA 換算)であった。 (参照 10)

7. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、モルモット及びラットを用いた MCPA (純度 96.8%) の一般薬理 試験が実施された。結果は表 28 に示されている。 (参照 4)

表 28 一般薬理試験概要

	文 20								
	試験の種類	動物種	動物数	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	一般状態 (Irwin 法)	ddY マウス	雄 5	0、100、300、 1,000 (経口)	100	300	1,000 mg/kg 体重: 腹臥位、自発運動低下、警戒 心低下、同側性屈曲反射亢 進、疼痛反応亢進、耳介反射 亢進、感覚機能低下、筋弛 緩、呼吸促拍、体温低下、 、 、 、 、 の の mg/kg 体重: 同側性屈曲反射亢進、軽度 歩行失調、筋弛緩、正向反射 低下		
枢神経系	一般状態 (多元観察法)	日本白色種ウサギ	雄 3	0、6.25、25、 100、400 (静注)	25	100	400 mg/kg 体重: 自発運動低下、四肢筋緊張 亢進、腹筋緊張亢進、瞳孔反 射低下、角膜反射低下、肛門 反射低下、皮膚反射低下、跳 び反射低下、間代性痙攣、強 直性痙攣、瞳孔径低下(縮 瞳)、呼吸数の減少、心拍数 減少、低下粘膜色低下、全例 死亡 100mg/kg 体重:異常歩調		
	体温	日本白色種ウサギ	雄 5	0、100、300、 1,000 (経口)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重: 全例死亡		
	瞳孔径	日本白色種ウサギ	雄 3	0、100、300、 1000 (経口)	300	1,000	瞳孔径:影響なし 1,000 mg/kg 体重: ふらつき歩行、全例死亡		
自律神経	摘出回腸: 自発運動	日本白色種ウサギ	雄 3	0、1×10 ⁻⁷ 、 1×10 ⁻⁶ 、1×10 ⁻⁵ g/mL (in vitro)	1×10 ⁻⁶ g/mL	1×10 ⁻⁵ g/mL	1×10 ⁻⁵ g/mL : 軽度な収縮高の減少		
系	摘出回腸: アゴニストに 対する作用	Hartley モルモット	雄5	0,1×10 ⁻⁷ , 1×10 ⁻⁶ ,1×10 ⁻⁵ g/mL (in vitro)	$10^{-5}\mathrm{g/mL}$	_	単独作用及びアゴニスト (ACh、His、塩化バリウム) に対する作用なし		
呼吸	呼吸・血圧・ 心拍数・ 心電図	日本白色種ウサギ	雄 3	0、100、300、 1,000 (経口)	1,000	_	影響なし		
呼吸・循環器系	呼吸・血圧・心電図	日本白色種ウサギ	雄 3	0、25、100、 200、400 (静注)	呼吸・血圧 25 心電図 100	呼吸・血圧 100 心電図 200	400 mg/kg 体重: 呼吸・血圧・心拍数低下、RR 時間延長、全例死亡 200 mg/kg 体重: 呼吸・血圧・心拍数低下、 TP・RR 時間延長 100 mg/kg 体重: 呼吸・血圧・心拍数低下		

	試験の種類	動物種	動物数	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
消 "	炭末輸送能	ddY マウス	雄 10	0、100、300、 1,000 (経口)	1,000	_	影響なし
化器系	胃粘膜 刺激作用	Wistar ラット	雄 6	0、100、300、 1,000 (経口)	100	300	1,000 mg/kg 体重: 腺胃部のびらん、出血性潰瘍 300 mg/kg 体重: 腺胃部のびらん
ÍI.	血液凝固作用	Wistar ラット	雄 6	0、100、300、 1,000 (経口)	1,000	_	影響なし
液系	溶血作用	日本白色種ウサギ	雄 3	0, 1×10 ^{-6,} 1×10 ⁻⁵ , 1×10 ⁻⁴ (in vitro)	1×10 ⁻⁵ g/mL	1×10 ⁻⁴ g/mL	1×10 ⁻⁴ g/mL : 平均 35%の溶血
骨格筋	坐骨神経 腓腹筋に 対する作用	Wistar ラット	雄 5	0、100、300、 1,000 (経口)	1,000	_	影響なし

注) -:最小作用量を設定できなかった。

検体は、 $in\ vitro$ の試験は DMSO に溶解して培地に加え、経口投与の試験では 0.5% CMC-Na に懸濁して用いた。静脈注射の試験では、検体を NaOH 水溶液で可溶化後、HCl 水溶液で pH 11 に調整して用いた。

8. 急性毒性試験

以下の毒性試験[8.~12.]において、特に断りがない限り、投与量、毒性量等は被験物質(MCPA、MCPA エチル等)の投与量で示した。

(1) 急性毒性試験

MCPA (純度 $92\sim96.8\%$) の急性毒性試験が実施された。結果は表 29 に示されている。 (参照 4、7)

表 29 急性毒性試験結果概要 (MCPA)

投与	新物/補		/kg 体重)	観察された症状	
経路	到沙地	雄	雌	観祭された症状	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	911	925	体重増加抑制、異常歩行、自発運動低下、 腹臥位、横臥位、間代性痙攣、振戦、正向 反射消失、呼吸数減少、流涎、流涙 雄:888 mg/kg 体重以上で死亡例 雌:658 mg/kg 体重以上で死亡例	
	ラット	1,383			

	ICR マウス 雌雄各 5 匹	728	744	異常歩行、後肢麻痺、自発運動低下、腹臥 位、横臥位、振戦、正向反射消失、眼瞼下 垂 雌雄:657 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	ウサギ	>2,000		
吸入	ラット	LC ₅₀ (
/// \	/ / 1	>6.3		

注)空欄:参照した資料に記載なし

MCPA エチル (純品) の急性毒性試験が実施された。結果は表 30 に示されている。 (参照 4)

表 30 急性毒性試験結果概要(MCPA エチル)

投与	*		/kg 体重)	観察された症状	
経路	到沙沙里	雄	雌	観祭された症仏	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	823	913	四肢の攣縮、自発運動低下、腹臥位、呼吸 数減少 雄:680 mg/kg 体重以上で死亡例 雌:880 mg/kg 体重以上で死亡例	
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	736	823	四肢の攣縮、自発運動低下、腹臥位 雌雄:680 mg/kg 体重以上で死亡例	

MCPA エチル (純度 92~96.8%) の急性毒性試験が実施された。結果は表 31 に示されている。 (参照 4)

表 31 急性毒性試験結果概要(MCPA エチル)

投与	動物種	LD50(mg/kg 体重)		観察された症状	
経路	到777年	雄	雌	観奈さ40/こ近4人	
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	1,100	1,260	自発運動低下、うずくまり、間欠的振戦、 横臥位、一過性下痢 雌雄:558 mg/kg 体重以上で死亡例	
経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	$\begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$		自発運動低下、懸垂力低下、腹臥位、横臥 位、よろめき歩行、呼吸緩慢、間欠的全身 振戦、一過性下痢 雌雄:720 mg/kg 体重以上で死亡例	
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>1,190	>1,190	症状及び死亡例なし	
	SD ラット	LC ₅₀ (mg/L)	流涎、自発運動低下、閉眼、努力呼吸、振	
吸入	雌雄各5匹	0.45	0.30	戦、よろめき歩行 雌雄:0.57 mg/L 以上で死亡例	

MCPA ナトリウム塩(製剤、 $19.5\sim23.7\%$ 溶液)の急性毒性試験が実施された。 結果は表 32 に示されている。(参照 4、7)

表 32 急性毒性試験結果概要(MCPA ナトリウム塩製剤)

投与	新州加托	動物種 LD50(mg/kg 体重)		観察された症状
経路	野別物性	雄	雌	観祭された症状
	SD ラット 雌雄各 5 匹	4,200 3,000		運動失調、呼吸障害(湿性ラッセル音、不 規則呼吸、過呼吸、減呼吸)、部分閉眼、 活動低下、振戦、衰弱 雄:3,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌:2,500 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	ラット	3,5	500	
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1 9 700 1 9 700		運動失調、振戦、呼吸障害(呼吸低下、呼吸数増加、呼吸困難、湿性ラッセル音、不規則呼吸)、口からの分泌物、尿着色、低体温、活動低下、部分閉眼、衰弱、鼻周囲排泄物、腹痛様症状 雌雄:3,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	ウサギ	>2,000		
		LC ₅₀ (mg/L)		流涎、眼の局部的閉塞、活動低下、振戦、
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	>3.6 2.3~3.6		よろめき歩行 雄:死亡例なし 雌:2.3 mg/L 以上で死亡例
	ラット	>]	1.6	

注)空欄:参照した資料に記載なし

MCPA-DMA (有効成分 $52\sim52.1\%$) の急性毒性試験が実施された。結果は表 33 に示されている。 (参照 7)

表 33 急性毒性試験結果概要 (MCPA-DMA)

投与 経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 雄 雌		
経口	ラット	1,8	380	
経皮	ウサギ	>2,000		
吸入	ラット	LC ₅₀ (mg/L)	
蚁八	ノツト	>1	.69	

MCPA-EHE (有効成分 44.4~48.6%) の急性毒性試験が実施された。結果は表 34 に示されている。 (参照 7)

投与 LD₅₀(mg/kg 体重) 動物種 経路 ラット 2,240 経口 ウサギ

ラット

>2,000

 LC_{50} (mg/L)

>3.14

表 34 急性毒性試験結果概要(MCPA-EHE)

(2)急性神経毒性試験(ラット:MCPA)

経皮

吸入

Wistar ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた単回強制経口「MCPA (純度 94.2%): 雄:0、200、400 及び 800 mg/kg 体重、雌:0、150、300 及び 600 mg/kg 体重、溶媒 不明〕投与による急性神経毒性試験が実施された。

死亡例はなかった。各投与群で認められた毒性所見は表35に示されている。 神経組織に投与に関連した肉眼的所見及び組織学的所見は認められなかった。

本試験において、400 mg/kg 体重以上投与群の雄で歩行異常等が、300 mg/kg 体 重以上投与群の雌で腹部緊張が認められたので、無毒性量は雄で 200 mg/kg 体重、 雌で 150 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 7)

投与群 雌 800 mg/kg 体重 • 体重增加抑制 • FOB: 覚醒低下、後肢立ち上がり回 数の減少、協調性の消失(正 向反射消失)、被毛変化 · 自発運動低下 600 mg/kg 体重 • FOB: 後肢立ち上がり回数減少(有意 差なし) 自発運動低下 400 mg/kg 体重以上 · 步行異常、活動低下、腹部緊 300 mg/kg 以上 • 腹部緊張 200 mg/kg 体重 毒性所見なし 150 mg/kg 体重 毒性所見なし

表 35 急性神経毒性試験 (ラット: MCPA) で認められた毒性所見

(3) 急性神経毒性試験 (ラット: MCPA-DMA)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 [MCPA-DMA (純度 63.4%) : 0.175.350 及び 700 mg/kg 体重、溶媒 : 蒸留水] 投与による急性神経毒性試験が実施された。

死亡例はなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。神経組織に投与に関連した肉眼的所見及び組織学的所見は認められなかった。

本試験において、350 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 175 mg/kg 体重以上投与群の雌で運動失調が認められたので、無毒性量は雄で 175 mg/kg 体重 (MCPA 換算: 143 mg/kg 体重)、雌で 175 mg/kg 体重未満 (MCPA 換算: 143 mg/kg 体重未満)であると考えられた。 (参照 7)

Z		- HO D 1 C D 12-7/12-0
投与群	雄	雌
700 mg/kg 体重	• 体重增加抑制	・体重増加抑制
	• 腹部緊張	・自発運動低下
	• 自発運動低下	
350 mg/kg 体重	・運動失調	・腹部緊張
175 mg/kg 体重以上	毒性所見なし	・運動失調

表 36 急性神経毒性試験(ラット: MCPA-DMA)で認められた毒性所見

(4) 急性神経毒性試験 (ラット: MCPA-EHE)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 [MCPA-EHE (純度 93.5%): 0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒: CMC-クレモホア EL] 投与による急性神経毒性試験が実施された。

死亡例はなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。神経組織に投与に関連した肉眼的所見及び組織学的所見は認められなかった。本試験において、250 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で歩行異常等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 mg/kg 体重未満 (MCPA 換算: 160 mg/kg 体重未満)であると考えられた。 (参照 7)

表 37	急性神紀	怪毒性試験	(ラッ	► : MCPA	(EHE	で認められた毒性所見
¥			拙			il·l任

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重	•活動低下	• 体重增加抑制
	• 腹臥位	
	• 眼瞼閉鎖	
500 mg/kg 体重以上	• 体重增加抑制	・自発運動低下
	・正向反射消失	
	• 腹部緊張	
250 mg/kg 体重以上	• 歩行異常 (運動失調)	・歩行異常(運動失調)
		・正向反射消失(250 mg/kg 体重投与
		群及び 1,000 mg/kg 体重投与群)
		• 腹部緊張

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

MCPA (純度 92~95.5%) のウサギ (品種不明) を用いた眼及び皮膚刺激性試験が 実施された。その結果、MCPA は眼に重度の刺激性を示したが、皮膚に対し刺激性を 示さなかった。

MCPA (純度 $92\sim95.5\%$) のモルモット (品種不明) を用いた皮膚感作性試験が実施され、結果は陰性であった。

MCPA エチル (純度 98.4%) の Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。

MCPA ナトリウム塩 (純度 $23.2\sim23.7\%$) のウサギ (品種不明) を用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、MCPA ナトリウム塩は眼及び皮膚に軽度の刺激性を示した。

MCPA ナトリウム塩(純度 19.5%、純度 $23.2\sim23.7\%$)の Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization 法)が実施された。結果は陰性であった。(参照 4、7)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット: MCPA(1))

Fischer ラット(一群雌雄各 12 匹)を用いた混餌 [MCPA(純度 96.9%): 0、40、160、640 及び 2,560 ppm、平均検体摂取量: 雄: 0、2.5、10.2、41.4 及び 163 mg/kg 体重/日、雌: 0、2.85、11.5、45.9 及び 186 mg/kg 体重/日] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表38に示されている。

2,560 ppm 投与群の雄で腎近位尿細管好酸性小体減少が認められた。好酸性小体は雄ラットに特異的な $\alpha 2u$ グロブリンと考えられた。

本試験において、640 ppm 以上投与群の雄で腎絶対及び比重量4増加が、2,560 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 160 ppm (10.2 mg/kg 体重/日)、雌で 640 ppm (45.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。 (参照 4)

_

⁴ 体重比重量を比重量という(以下同じ。)。

表 38 90 日間亜急性毒性試験 (ラット: MCPA) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,560 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少、食餌 効率低下 ・PLT、MCHC 減少、MCV 増加 ・TP、Alb、Glob、T.Chol、T.Bil、 クロール減少、リン増加 ・尿中ケトン体増加 ・腎近位尿細管好酸性小体減少	・脱毛 ・体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率低下 ・RBC、Hb、PLT減少、MCV増加 ・T.Chol、T.Bil、クロール減少、Cre、BUN、TG増加 ・尿量増加、尿比重減少、尿淡色化 ・腎比重量増加 ・皮膚毛嚢萎縮
640 ppm 以上	腎絶対及び比重量増加	160 ppm 以下毒性所見なし
160 ppm 以下	毒性所見なし	

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット: MCPA②)

Wistar ラット(一群雌雄各 15 匹)を用いた混餌 [MCPA(純度 94.8%): 0、50、150 及び 450 ppm、平均検体摂取量: \pm : 0, 3.6, 10.9 及び 32.6 mg/kg 体重/日、 \pm : 0, 4.0, 12.0 及び 35.8 mg/kg 体重/日] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

450 ppm 投与群の雌雄で尿結石が、雄で凝血時間の延長、カルシウム濃度及び Chol 減少並びに腎絶対及び比重量の増加が、雌で Cre 増加が認められた。

本試験において、450 ppm 投与群の雌雄で尿結石が認められたので、無毒性量は雌雄とも 150 ppm(雄:10.9 mg/kg 体重/日、雌:12.1 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 7)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット: MCPA エチル)

Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 [MCPA エチル (純度 96.6%): 0、40、160、640 及び 2,560 ppm、平均検体摂取量:雄:0、2.37、9.35、37.5 及び 151 mg/kg 体重/日、雌:0、2.61、10.2、41.7 及び 169 mg/kg 体重/日] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表39に示されている。

2,560 ppm 投与群の雄で腎近位尿細管好酸性小体減少が認められた。好酸性小体は雄ラットに特異的なα2u グロブリンと考えられた。

本試験において、160 ppm 以上投与群の雄で TP、Alb 及び Glob 減少が、640 ppm 以上投与群の雌で脱毛が認められたので、無毒性量は雄で 40 ppm(2.37 mg/kg 体重/日、MCPA 換算:2.08 mg/kg 体重/日)、雌で 160 ppm(10.2 mg/kg 体重/日、MCPA 換算:8.95 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 4)

表 39 90 日間亜急性毒性試験 (ラット: MCPA エチル) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,560 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少	・体重増加抑制、摂餌量減少
	・PLT 減少、MCV 増加	・RBC、Hb、PLT 減少、MCV 増
	・AST 増加、クロール減少	加
	・尿比重減少、尿 pH 上昇	・Cre、BUN、無機リン、カリウム、
	・肝暗調化	ALT、AST、TG 增加、T.Chol、
	• 腎近位尿細管上皮細胞好酸性小体	クロール減少
	減少	・尿量増加
		・腎絶対重量増加
640 ppm 以上	・ALT、Cre 増加	・脱毛
	・Alb 減少	
	腎絶対及び比重量増加	
160 ppm 以上	・TP、T.Chol、Glob 減少	毒性所見なし
40 ppm	毒性所見なし	

(4) 90 日間亜急性毒性試験(マウス: MCPA)

ICR マウス(一群雌雄各 12 匹)を用いた混餌 [MCPA(純度 96.9%): 0、80、250、800 及び 2,560 ppm、平均検体摂取量: 雄: 0、9.15、29.1、91.3 及び 296 mg/kg 体重/日、雌: 0、11.5、36.1、118 及び 368 mg/kg 体重/日] 投与による 90 日間亜急性 毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表40に示されている。

本試験において、2,560 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、800 ppm 以上投与群の雌で PLT 減少、MCV 増加等が認められたので、無毒性量は雄で 800 ppm (91.3 mg/kg 体重/日)、雌で 250 ppm (36.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。 (参照 4)

表 40 90 日間亜急性毒性試験 (マウス: MCPA) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,560 ppm	体重増加抑制、摂餌量減少、食餌	体重増加抑制、摂餌量減少
	効率減少	・RBC、MCHC 減少、MCH 増加
	・TP、Alb、A/G 比増加	・ALT、T.Chol 増加、Glu、TG、
	・肝比重量増加	T.Bil 減少
	• 肝暗調化	肝絶対及び比重量増加
	・小葉中心性肝細胞肥大	• 肝暗調化
	・腎遠位尿細管上皮細胞多核化	・小葉中心性肝細胞肥大
		・肝クッパー細胞内褐色色素沈着
		腎遠位尿細管上皮細胞多核化
800 ppm 以上	800 ppm 以下毒性所見なし	• 食餌効率減少
		・PLT 減少、MCV 増加
250 ppm 以下		毒性所見なし

(5) 90 日間亜急性毒性試験(マウス: MCPA エチル)

ICR マウス(一群雌雄各 12 匹)を用いた混餌 [MCPA エチル(純度 96.6%): 0、80、250、800 及び 2,560 ppm、平均検体摂取量:雄:0、9.05、28.2、92.5 及び 282 mg/kg 体重/日、雌:0、10.8、32.5、103 及び 318 mg/kg 体重/日] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において、800 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制傾向等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm [雄:28.2 mg/kg 体重/日、雌:32.5 mg/kg 体重/日、 (MCPA 換算:雄:24.7 mg/kg 体重/日、雌:28.5 mg/kg 体重/日)]であると考えられた。(参照 4)

12年1 30 日		
投与群		雌
2,560 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少	• 体重増加抑制、摂餌量減少
	・TP、Alb 増加、T.Bil 減少	・Hb、PLT、MCHC 減少
	・尿比重減少	・ALT、T.Chol、Cre 増加、T.Bil 減少
	・肝比重量増加	• 肝比重量増加
	・副腎絶対及び比重量増加	• 暗調化
	・肝腫大、暗調化	小葉中心性肝細胞肥大
	・小葉中心性肝細胞肥大	• 腎遠位尿細管上皮細胞多核化
	腎遠位尿細管上皮細胞多核化	
800 ppm 以上	· 体重增加抑制傾向、食餌効率	• 体重增加抑制傾向、食餌効率減少傾向
	減少傾向	
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 41 90 日間亜急性毒性試験(マウス: MCPA エチル)で認められた毒性所見

(6) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ: MCPA)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験が 2 種類実施された。混餌濃度は、試験①では MCPA(純度 94.8%): 0、77~86、300~342 及び 1,200~1,370 ppm(それぞれ 0、3.0、12.0 及び 48.0 mg/kg 体重/日)、試験②では MCPA(純度 94.8%): 0、7.5、25.0 及び 300 ppm(それぞれ 0、0.3、1.0 及び 12 mg/kg 体重/日)、加えて MCPA(純度 99.3%): 300 ppm(12 mg/kg 体重/日)とされた。

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

試験①では、1,200~1,370 ppm 投与群の雌 1 例が死亡、雌雄各 3 例が瀕死状態で切迫と殺された。これらの個体では、皮膚の丘疹、膿胞及び壊死性病変、巣状口内炎、結膜炎、下痢、黄疸等の症状が認められた。

試験①及び②の結果から、本試験において、 $77\sim86$ ppm 以上投与群の雌雄で腎フェノールレッド保持時間延長が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25.0 ppm (1.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。 (参照 7)

表 42 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ: MCPA) で認められた毒性所見

III. (-, T)/	試馴	\$ (1)	試賜	6 ②
投与群	雄	雌	雄	雌
1,200~1,370 ppm (48 mg/kg 体重/ 日)	 ・切追強度 ・切追強膜化 ・格式 ・地膜化 ・自己性質 <	・死役 ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・	<i>2</i> -уш.	P4L
300~342 ppm 以上 (試験②は 300 ppm) (12 mg/kg 体重/ 日以上)	・体重増加抑制 ・BUN、Cre 増加 加 ・下垂体遠位部 嚢胞	・体重増加抑制 ・BUN、Cre 増 加	 ・BUN、Cre、ALT、OCT 増加 ・腎フェノールレッド保持時間延長 ・胆管増生 ・腎単核炎症細胞巣状浸潤* 	・BUN、Cre、 ALT、OCT 増加 ・腎フェノール レッド保持時間延長 ・腎単核炎症細 胞巣状浸潤*
77~86 ppm 以上 (3 mg/kg 体重/ 日以上)		・腎フェノール レッド保持時間 延長		
25.0 ppm 以下 (1 mg/kg 体重/ 日以下)			毒性所見なし	毒性所見なし

注)試験2の 300 ppm 投与群で認められた所見は、いずれも純度 94.8 及び 99.3%両方の投与群で認められた。

(7) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ: MCPA-DMA)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 [MCPA-DMA (純度 99.9%): 0、

20、80 及び 360 ppm、平均検体摂取量: 雄:0、0.6、2.4 及び 10.9 mg/kg 体重/日、雌:0、0.7、2.9 及び 12.8 mg/kg 体重/日]投与による 90 日間亜急性毒性試験(実際の投与期間は $110\sim118$ 日間)が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

本試験において、80 ppm 以上投与群の雌雄で Cre 及び BUN 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm [雄:0.6 mg/kg 体重/日、雌:0.7 mg/kg 体重/日 (MCPA 換算:雄:0.49 mg/kg 体重/日、雌:0.57 mg/kg 体重/日)] であると考えられた。 (参照 7)

20.000		
投与群	雄	雌
360 ppm	・ALT 増加	・ALT 増加
	・グリソン鞘の炎症細胞浸潤	・グリソン鞘の炎症細胞浸潤
	・PTT 延長	
80 ppm 以上	・Cre、BUN 増加	・Cre、BUN 増加
		・PTT 延長
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 43 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ: MCPA-DMA) で認められた毒性所見

(8) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ: MCPA-EHE)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた混餌 [MCPA-EHE(純度 93.5%): 0、20、80 及び 360 ppm、平均検体摂取量: 雄: 0、0.6、2.5 及び 11.1 mg/kg 体重/日、雌: 0、0.7、2.8 及び 12.7 mg/kg 体重/日] 投与による 90 日間亜急性毒性試験(実際の投与期間は $110\sim118$ 日間)が実施された。

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、80 ppm 以上投与群の雌雄で Cre 及び BUN 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm [雄:0.6 mg/kg 体重/日、雌:0.7 mg/kg 体重/日 (MCPA 換算:雄:0.39 mg/kg 体重/日、雌:0.45 mg/kg 体重/日)] であると考えられた。 (参照 7)

投与群	雄	雌
360 ppm	・PTT 延長	・PTT 延長
	・ALT 増加	・グリソン鞘の炎症細胞浸潤
	・グリソン鞘の炎症細胞浸潤	・甲状腺絶対及び比重量増加
	・甲状腺絶対及び比重量増加	
80 ppm 以上	・Cre、BUN 増加	・Cre、BUN、ALT 増加
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 44 90 日間亜急性毒性試験(イヌ: MCPA-EHE)で認められた毒性所見

(9) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット: MCPA)

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 [MCPA (純度 94.2%): 0、

50、500 及び 2,500 ppm、平均検体摂取量:雄:0、3、34 及び 177 mg/kg 体重/日、雌:0、4、42 及び 188 mg/kg 体重/日] 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

2,500 ppm 投与群の雌 1 例で死亡が認められた。同群の雌雄で蒼白化、体重増加抑制、RBC、Hb 及び Ht 減少、ALT、AST 及び ALP 増加、細胞質好酸性化及び顆粒化を伴う肝細胞好酸性変化、肺泡沫細胞集簇並びに骨髄萎縮が、雄で開脚幅減少、前肢握力低下、精巣重量減少、精巣、精嚢腺及び前立腺萎縮並びに精巣上体の無精子症及び乏精子症が、雌で後肢握力低下が認められた。

本試験における一般毒性及び神経毒性の無毒性量は、雌雄とも 500 ppm (雄: 34 mg/kg 体重/日、雌: 42 mg/kg 体重/日) であると考えられた。 (参照 7)

(10)90 日間亜急性神経毒性試験(ラット:MCPA-DMA)

3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、PLT減少、ALT、AST、ALP 及び Cre 増加、TG減少、肝単細胞壊死並びに肺泡沫細胞が、雄で GGT、Chol、及びマグネシウム増加、精巣萎縮並びに精巣上体の無精子症及び乏精子症が、雌で RBC、Hb、Ht 及び WBC 減少、T.Bil、Glu減少、肝比重量増加、肝細胞質好酸性化、胆管増生並びに骨髄萎縮が認められた。

FOB及び自発運動量に検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 600 ppm [雄: 42 mg/kg 体重/日、雌: 48 mg/kg 体重/日(MCPA 換算: 雄 34.3 mg/kg 体重/日、雌: 39.2 mg/kg 体重/日)] であると考えられた。 (参照 7)

(11)90日間亜急性神経毒性試験(ラット: MCPA-EHE)

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 [MCPA (純度 93.5%) : 0、75、750 及び 3,750 ppm、平均検体摂取量:雄:0、5、54 及び 261 mg/kg 体重/日、雌:0、6、63 及び 296 mg/kg 体重/日] 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

死亡例はなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

750 ppm 投与群の雌雄で骨髄細胞減少等が認められたので、本試験における一般 毒性及び神経毒性の無毒性量は、雌雄とも 75 ppm [雄:5 mg/kg 体重/日、雌:6 mg/kg 体重/日(MCPA 換算:雄:3.2 mg/kg 体重/日、雌:3.8 mg/kg 体重/日)] である と考えられた。(参照 7)

表 45 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット: MCPA-EHE) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,750 ppm	・蒼白化 ・RBC、PLT、WBC 減少、MCV 増加 ・ALT、ALP、Cre 増加、TG、T.Bil、 Glu、TP、Glob、無機リン減少 ・肝細胞好酸性化 ・肝細胞質顆粒化 ・肺泡沫細胞集簇 ・肝、心、脳、腎、精巣及び副腎絶 対重量減少、肝、心及び脳比重量 増加、精巣比重量減少 ・精巣鉱質沈着 ・精巣ライディッヒ細胞過形成 ・精巣ライディッヒ細胞過形成 ・精巣上体乏精子症/無精子症 ・白内障 ・水晶体変性 ・前後肢握力低下 ・後肢開脚幅変化	・着白化 ・体重増加抑制 ・RBC、PLT、Hb減少 ・ALT、AST、ALP、Cre増加、TG、T.Bil、Glu減少 ・肝細胞好酸性化 ・肝細胞質顆粒化 ・肺泡沫細胞集簇 ・副腎絶対及び比重量減少 ・脳、心、肝及び腎比重量増加 ・白内障 ・水晶体線条肥厚(strait thickenings of lens star) ・水晶体変性 ・後肢開脚幅変化 ・自発運動低下
750 ppm 以上	・体重増加抑制・腎比重量増加・精巣萎縮・自発運動低下・骨髄細胞減少(hypocellular marrow)	・骨髄細胞減少(hypocellular marrow)
75 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(12)21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ: MCPA)

NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 [MCPA (純度 94.2%): 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日)投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で腎尿細管鉱質沈着が、雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で過角化症が、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で紅斑、落屑、び漫性棘細胞症が、雌で浮腫が認められたので、皮膚への影響に関する無毒性量は 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。 (参照 7)

(13)21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット: MCPA-DMA)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 [MCPA-DMA (純度 63.4%) : 0、12、120 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日] 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

全身的な所見は認められず、無毒性量は本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日で

あると考えられた。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で局所的皮膚炎、紅斑、棘細胞症及び過角化症が、雌で浮腫が認められたので、皮膚への影響に関する無毒性量は 120 mg/kg 体重/日であると考えられた。 (参照 7)

11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ: MCPA①)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 [MCPA (純度 97.1%):0、

1、3 及び 10 mg/kg 体重/日] 投与による 1 年間慢性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 46 に示されている。

本試験において、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎皮質尿細管色素沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照4)

20 1		
投与群	雄	雌
10 mg/kg 体重/日	・BUN、Cre 増加	・BUN、Cre 増加
3 mg/kg 体重/日	・腎暗褐色化	・腎暗褐色化
以上	• 腎皮質尿細管色素沈着	• 腎皮質尿細管色素沈着
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

表 46 1年間慢性毒性試験(イヌ: MCPA)で認められた毒性所見

(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ: MCPA2)

本試験において、30 ppm 以上投与群の雌雄で近位尿細管上皮細胞色素(リポフスチン)沈着重篤化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 6 ppm (雄:0.19 mg/kg 体重/日、雌:0.19 mg/kg 体重/日) であると考えられた。 (参照 4、7)

2011		
投与群	雄	雌
150 ppm	・腎暗調化 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞限局性過形成(1 例) ・Cre、BUN 増加	・BUN 増加
30 ppm 以上	・体重増加抑制 ・近位尿細管上皮細胞色素(リポ フスチン)沈着重篤化	・Cre、カリウム増加 ・腎暗調化 ・近位尿細管上皮細胞色素(リポフ スチン)沈着重篤化
6 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 47 1年間慢性毒性試験(イヌ: MCPA)で認められた毒性所見

(3)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット: MCPA(1))

Fischer ラット(一群雌雄各 80 匹)を用いた混餌 [MCPA(純度 96.3%): 0、20、200 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量: 雄: 0、0.70、7.11 及び 71.8 mg/kg 体重/日、雌: 0、0.88、8.71 及び 98.6 mg/kg 体重/日] 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。

各投与群で認められた毒性所見は表48に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で小葉周辺性/び漫性肝細胞肥大等が、2,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で20 ppm (0.70 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (8.71 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 4)

表 48 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット: MCPA(1)) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少、食餌 効率減少 ・MCH、MCV減少 ・ALT、AST増加 ・尿タンパク減少 ・肝絶対及び比重量減少 ・腎絶対及び比重量増加 ・皮膚毛嚢拡張	 ・体重増加抑制、摂餌量減少、食餌 効率減少、飲水量増加 ・ALT、ALP 増加 ・T.Chol、カルシウム減少 ・尿比重、尿タンパク減少、尿 pH 上昇 ・腎比重量増加 ・副腎絶対及び比重量増加 ・脱毛 ・小葉周辺性/び漫性肝細胞肥大 ・皮膚毛嚢拡張
200 ppm 以上	・ALP、GGT 増加 ・小葉周辺性/び漫性肝細胞肥大	200 ppm 以下毒性所見なし
20 ppm	毒性所見なし	

(4)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット: MCPA②)

Wistar ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 [MCPA (純度 94.8%): 0、20、80 及び 320 ppm、平均検体摂取量: 雄: 0、1.1、4.4 及び 17.6 mg/kg 体重/日、雌: 0、1.4、5.7 及び 23 mg/kg 体重/日] 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、320 ppm 投与群の雌雄で TG 減少等が、雄で慢性腎症重篤化等が、雌で ALT 及び BUN 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 80 ppm(雄: 4.4 mg/kg 体重/日、雌: 5.7 mg/kg 体重/日)であると考えられた。発がん性は認め

表 49 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット: MCPA②) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
320 ррт	・鼻部、眼及び下腹部の着色、脱毛、腹部膨大、一般状態悪化 ・体重増加抑制 ・TG減少 ・腎表面陥凹及び粒状化 ・慢性腎症重篤化	・腹部膨大、一般状態悪化 ・凝血時間延長 ・TG 減少、ALT、BUN 増加
80 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 2年間発がん性試験 (マウス: MCPA①)

ICR マウス(一群雌雄各 80 匹)を用いた混餌 [MCPA(純度 96.3%): 0、20、200 及び 1,500 ppm、平均検体摂取量: 雄: 0、1.86、18.2 及び 139 mg/kg 体重/日、雌: 0、1.82、18.0 及び 136 mg/kg 体重/日] 投与による 2 年間発がん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50に示されている。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、1,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は、雌雄とも 200 ppm(雄: 18.2 mg/kg 体重/日、雌: 18.0 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 4)

表 50 2 年間発がん性試験 (マウス: MCPA(1)) で認められた毒性所見

7,00 -			
投与群	雄	雌	
1,500 ppm	・削痩、貧血症状	・体重増加抑制、摂餌量減少	
	・体重増加抑制、摂餌量減少	・T.Chol 増加	
	・肝暗調化	・腎絶対及び比重量増加	
	・小葉中心性肝細胞肥大	• 肝暗調化	
	・び漫性肝細胞肥大	· 小葉中心性肝細胞肥大	
	・肝クッパー細胞褐色色素(リポフ	・び漫性肝細胞肥大	
	スチン)沈着	・肝クッパー細胞褐色色素(リポフ	
	·遠位尿細管上皮細胞多核化	スチン)沈着	
		• 遠位尿細管上皮細胞多核化	
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	

(6) 2年間発がん性試験(マウス: MCPA②)

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 [MCPA (純度 94.6%): 0、20、100 及び 500 ppm、平均検体摂取量: 雄: 0、3.2、15.7 及び 79.5 mg/kg 体重/日、雌: 0、3.9、19.5 及び 97.2 mg/kg 体重/日] 投与による 2 年間発がん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 51 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、500 ppm 投与群の雄で腎尿細管上皮限局性過形成等が、100 ppm 以上投与群の雌で腎尿細管上皮限局性過形成が認められたので、無毒性量は、雄で100 ppm (15.7 mg/kg 体重/日)、雌で20 ppm (3.9 mg/kg 体重/日)であると考えられた。発がん性は認められなかった。 (参照7)

投与群	雄	雌	
500 ppm	・腎尿細管鉱質沈着	• 腎重量増加	
	・腎尿細管硝子/タンパク円柱	• 腎尿細管鉱質沈着	
	腎尿細管上皮限局性過形成	・腎尿細管硝子/タンパク円柱	
100 ppm 以上	100 ppm 以下毒性所見なし	腎尿細管上皮限局性過形成	
20 ppm		毒性所見なし	

表 51 2 年間発がん性試験 (マウス: MCPA(2)) で認められた毒性所見

12. 生殖発生毒性試験

(1)3世代繁殖試験(ラット: MCPA)

SD ラット (一群雄 8~10 匹、雌 16~20 匹) を用いた混餌 [MCPA (純度 94.9%): 0、50、200 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量: P 雄: 0、4.2、16.5 及び 85.8 mg/kg 体重/日、P雌: 0、4.6、17.7 及び 89.0 mg/kg 体重/日、 F_1 雄: 0、3.2、13.0 及び 65.2 mg/kg 体重/日、 F_1 雌: 0、3.5、14.1 及び 76.7 mg/kg 体重/日、 F_2 雄: 0、3.4、13.3 及び 69.3 mg/kg 体重/日、 F_2 雌: 0、3.6、14.6 及び 82.7 mg/kg 体重/日] 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、1,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制 (P) が、同投与群の雌で子宮水腫 (F_2) が、200 ppm 以上投与群で受胎率低下 (F_1) が、同投与群の雌で体重増加抑制 (P) が認められた。

児動物では、200 ppm 以上投与群で低体重(F_1 及び F_3)が認められた。 F_{1a} 及び F_{1b} の児動物では 50 ppm 投与群で生存率の低下がみられたが、200 ppm 投与群の F_{1a} 及び F_{1b} の児動物では生存率に変化はないことや、他の世代においても生存率に影響はないことから、用量相関性及び世代間での一貫性が認められなかったため、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験における無毒性量は、親動物、児動物及び繁殖性で雌雄とも 50 ppm (P雄: 4.2 mg/kg 体重/日、P雌: 4.6 mg/kg 体重/日、 F_1 雄: 3.2 mg/kg 体重/日、 F_1 雌: 3.5 mg/kg 体重/日、 F_2 雄: 3.4 mg/kg 体重/日、 F_2 雌: 3.6 mg/kg 体重/日)であると考えられた。 (参照 4)

(2)1世代繁殖試験(ラット:MCPA)

3 世代繁殖試験 [12. (1)] で観察された繁殖能及び児動物の発育に対する影響を確認するために、SD ラット (一群雌雄各 33 匹) を用いた混餌 [MCPA (純度 97.1%): 0、20、50 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量: 雄: 0、1.34、3.28 及び 65.9 mg/kg 体

重/日、雌:0、1.55、3.87 及び 79.0 mg/kg 体重/日] 投与による 1 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、精嚢及び子宮絶対及び比重量増加が認められた。

児動物では、1,000 ppm 投与群で腎盂拡張(胎児)、生後 14 日及び 21 日の低体 重(出生児)が認められた。

本試験における無毒性量は、親動物及び児動物で雌雄とも 50 ppm(雄: 3.28 mg/kg 体重/日、雌: 3.87 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 4)

(3)2世代繁殖試験 (ラット: MCPA)

SD ラット(一群雌雄各 25 匹)を用いた混餌 [MCPA(純度 94.8%): 0、50、150 及び 450 ppm、平均検体摂取量: 0、2.5、7.5 及び 22.5 mg/kg 体重/日] 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、両世代の 450 ppm 投与群の雌で卵巣絶対及び比重量増加(P 及び F_1)が認められた。

児動物では、両世代の 450 ppm 投与群で生後 4~21 日の体重増加抑制が認められた。

本試験における無毒性量は、親動物の雄で本試験の最高用量 450 ppm (22.5 mg/kg 体重/日)、親動物の雌及び児動物の雌雄で 150 ppm (7.5 mg/kg 体重/日)であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。 (参照 7)

(4) 発生毒性試験 (ラット: MCPA①)

Wistar ラット (一群雌 23 匹) の妊娠 $7\sim17$ 日に強制経口 [MCPA (純度 97.1%): 0、25、70 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC] 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、200 mg/kg 体重/日投与群で立毛が、70 mg/kg 体重/日以上投与群で 体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で着床後胚死亡率増加、生存胎児数減少及び骨化遅延が、70 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 25 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 4)

(5) 発生毒性試験 (ラット: MCPA②)

Wistar ラット (雌、匹数不明) の妊娠 $6\sim15$ 日に強制経口 [MCPA (純度 94.2%): 0、15、60 及び 120 mg/kg 体重/日、溶媒不明] 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、120 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ

た。

胎児では、120 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び骨化遅延が認められた。 本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 7)

(6) 発生毒性試験 (ラット: MCPA エチル)

Wistar ラット (一群雌 23 匹) の妊娠 $7\sim17$ 日に強制経口 [MCPA エチル (純度 96.6%): 0、25、70 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC] 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、200 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で着床後胚死亡率増加及び骨化遅延が、70 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 70 mg/kg 体重/日 (MCPA 換算: 61.4 mg/kg 体重/日)、胎児で 25 mg/kg 体重/日 (MCPA 換算: 21.9 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 4)

(7) 発生毒性試験 (ラット: MCPA-DMA)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 $6\sim19$ 日に強制経口 [MCPA-DMA (純度 78.2%): 0、18.5、62 及び 185 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC] 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、185 mg/kg 体重/日投与群の1 例が瀕死状態で切迫と殺された。同群で円背位、泌尿生殖器周辺の黄色着色、異常歩行(よろめく、傾く等)が認められ、これらの症状は切迫と殺された個体でも認められた。また、同群で投与時に口をケージの底にこすりつけるのが観察された。同群では体重増加抑制も認められ、母動物 5 例で一腹全ての胚が死亡していたため、妊娠 20 日に胎児検査ができた動物数は17 匹(対照群は25 匹)であった。

胎児に対する影響では、185 mg/kg 体重/日投与群で胚・胎児死亡の増加、体重低下、骨格異常、骨格変異及び骨化遅延が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 62 mg/kg 体重/日(MCPA 換算: 50 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 7)

(8)発生毒性試験(ラット:MCPA-EHE)

SD ラット(一群雌 25 匹)の妊娠 $6\sim19$ 日に強制経口[MCPA-EHE(純度 99.9%): 0、23.5、62.7 及び 188 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%MC] 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、185 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、185 mg/kg 体重/日投与群で低体重、着床後胚死亡率増加(母動物 2 例で全胚死亡)、水頭症(2 胎児、2 腹)、前肢骨(肩甲骨、上腕骨及び鎖骨)の弯曲(13 胎児、2 腹)には統計学的有意差はなかったが、検体投与の影響と考えられた。肋骨弯曲、胸骨分節未骨化等の骨格変異が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 62.7 mg/kg 体重/日 (MCPA 換算: 40 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 7)

(9)発生毒性試験(マウス:MCPA)

ICR マウス(一群雌 25 匹)の妊娠 $6\sim15$ 日に強制経口 [MCPA(純度 97.1%): 0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%CMC] 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群の2 例で蒼白が、うち1 例で削痩及び膣からの出血が認められた。同群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、300 mg/kg 体重/日投与群で有意差はないものの着床後胚死亡率増加傾 向及び生存胎児数減少傾向が、100 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められた。 本試験における無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 30 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 4)

(10) 発生毒性試験 (マウス: MCPA エチル)

ICR マウス(一群雌 25 匹)の妊娠 $6\sim15$ 日に強制経口 [MCPA エチル(純度 96.6%): 0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%CMC] 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群の 2 例及び 100 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で死亡し、死亡動物では鎮静、腹臥等の症状が認められた。300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が、100 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少が認められた。 胎児では、300 mg/kg 体重/日投与群で着床後胚死亡増加傾向(統計学的有意差なし)、低体重並びに後頭骨及び胸骨分節の骨化遅延が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 30 mg/kg 体重/日 (MCPA 換算: 26.3 mg/kg 体重/日)、胎児で 100 mg/kg 体重/日 (MCPA 換算: 87.7 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 4)

(11)発生毒性試験(マウス系統間の比較: MCPA)

マウスの系統間における MCPA の作用を比較するため、ICR マウス、C3H/He マウス及び ddY マウス (いずれも一群雌 23 匹) の妊娠 $6\sim15$ 日に混餌 [MCPA (純度 96.3%): 0、20、180 及び 1,620 ppm] 投与し、発生毒性試験が実施された。

各系統及び投与群で認められた毒性所見は表52に示されている。

本試験における無毒性量は、ICR マウスでは母動物及び胎児とも $180 \, ppm$ ($33.0 \, mg/kg$ 体重/日)、C3H/He マウスでは母動物で本試験の最高用量 $1,620 \, ppm$ ($322 \, ppm$)

mg/kg 体重/日)、胎児で 180 ppm (35.6 mg/kg 体重/日)、ddY マウスでは母動物及 び胎児とも 180 ppm (32.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。いずれの系統でも催奇形性は認められなかった。(参照 4)

表 52 発生毒性試験(マウス系統間の比較: MCPA)で認められた毒性所見

母動物						
投与群	ICR マウス	C3H/He マウス	ddY マウス			
1,620 ppm	・体重増加抑制、摂餌	1,620 ppm 以下	• 体重增加抑制、摂餌			
	量減少	毒性所見なし	量減少			
180 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし			
		胎児				
投与群	ICR マウス	C3H/He マウス	ddY マウス			
1,620 ppm	• 低体重	• 低体重	・低体重			
	・中手骨及び中足骨の	・14 肋骨増加	・14 肋骨増加			
	骨化遅延	• 中手骨骨化遅延	• 中足骨骨化遅延			
180 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし			

(12) 発生毒性試験 (ウサギ: MCPA①)

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 [MCPA (純度 96.8%): 0、20、50 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%CMC] 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、125 mg/kg 体重/日投与群の 2 例が、鎮静、下痢、皮膚温低下及び後肢麻痺等の症状を示し、切迫と殺された。これらのうち 1 例では剖検時に胃粘膜菲薄化及び潰瘍形成並びに水溶性腸内容物が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 125 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 4)

(13)発生毒性試験(ウサギ: MCPA②)

Himalayan ウサギ(雌、匹数不明)の妊娠 $7\sim19$ 日に強制経口 [MCPA (純度 94.2%): 0、15、30 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒不明] 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、60 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。また、剖検時に胃粘膜潰瘍が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量60 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)

13. 遺伝毒性試験

MCPA 原体の細菌を用いた 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培養細胞(CHO)を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズ ハムスター肺由来細胞(CHL)及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験並びにチャイニーズハムスターを用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換(SCE)試験、マウスを用いた宿主経由試験が実施された。結果は表 53 に示されている。

ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験で陽性が認められたが、細胞毒性 に伴う非特異的な反応と考えられた。また、チャイニーズハムスターを用いた *in vivo* SCE 試験で弱陽性が認められたが、同用量で実施された染色体異常試験では陰性であった。したがって、MCPA に生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 4、6、7、11)

表 53 遺伝毒性試験概要(MCPA)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復 試験	Bacillus subtilis (H-17、M-45 株)	20~2,000 μg/ディスク	陰性
	復帰突然変異 試験	Salmonella typhimurium (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) Escherichia coli (WP2 urvA 株)	1~5,000 μg/7° ν-\ (+/-S9)	陰性
		S. typhimurium (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	~5,000 µg/7° \-\ (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験 (HGPRT 遺伝子座)	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞(CHO)	~1,000 μg/mL (+S9) ~800 μg/mL (-S9)	陰性
	染色体異常 試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(CHL)	①500~2,000 μg/mL (+/-S9) ②250~1,000 μg/mL (-S9、連続処理)	陰性
		ヒトリンパ球	\sim 2,000 µg/mL (+S9) \sim 500 µg/m (-S9)	陽性
in vivo	染色体異常 試験	チャイニーズハムスター(骨髄細胞)(一群雌雄各5匹)	33、200、1,200 mg/kg 体重	陰性
	SCE 試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,200 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	弱陽性

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
宿主経由	ICR マウス (一群雄 6 匹) S. typhimurium (G46 株)	50、200 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

MCPA エチルの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた in vivo 小核試験が実施された。結果は表 54 に示されている。

MCPA エチル (純度 96.0%) の、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験で弱陽性の結果が得られたが、MCPA エチル純品で実施された染色体異常試験を含む他の試験結果は全て陰性であり、遺伝毒性はないものと考えられた。

参考として、MCPA ナトリウム塩(19.5%製剤)、MCPA-DMA(純度 77.3%) 及び MCPA-EHE(純度 93.9%)の遺伝毒性試験結果が示されている。(参照 4、 7、11)

表 54 遺伝毒性試験概要 (MCPA エチル等)

化合物	試験		対象	処理濃度*	結果
	in vitro	DNA 修復 試験	<i>B. subtilis</i> (H-17、M-45 株)	625~10,000 μg/τ \λ/\(\frac{7}{\tau}\) (+/-S9)	陰性
MCPA エチル		復帰突然 変異試験	S. typhimurium (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) E. coli (WP2 urvA 株)	①1~5,000 μg/7° ν-ト (+/-S9) ②157~5,000 μg/7° ν-ト (-S9) 313~5,000 μg/7° ν-ト (+S9)	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(CHL)	①400~1,600 μg/mL(+/-S9) ②25~100 μg/mL (-S9、連続処理)	陰性
	DNA 修復 試験	DNA 修復 試験	B. subtilis (H-17、M-45 株)	50~800 μg/τ (λη (+S9) 500~8,000 μg/τ (λη (-S9)	陰性
MCPA エチル	in vitro	復帰突然変異試験	S. typhimurium (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株) E. coli (WP2 urvA 株)	①50~5,000 μg/プ ν-\ (+/-S9) ②20~1,250 μg/プ ν-\ (-S9) 156~5,000 μg/プ ν-\ (+S9) ③10~156 μg/プ ν-\ (-S9)	陰性
		染色体 異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(CHL)	①100 \sim 400 μg/mL (-S9) ②575 \sim 2,300 μg/mL (+/-S9)	弱 陽性 ¹⁾

化合物	試験		対象	処理濃度*	結果	
	in vivo	小核試験	BDF1 マウス(骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	100、200、400 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (投与 24 時間後と殺)	陰性	
		DNA 修復 試験	B. subtilis (H-17、M-45 株)	500~8,000 μg/ディスク(+/-S9)	陽性	
<参考> MCPA ナトリ ウム塩	in vitro	復帰突然 変異試験	S. typhimurium (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株) E. coli (WP2 urvA 株)	①50~5,000 μg/7° ν-\ (+/-S9) ②156~5,000 μg/7° ν-\ (+/-S9)	陰性	
) Dia		染色体 異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(CHL)	①275~2,200 μg/mL(+/-S9) ②275~2,200 μg/mL(-S9、連 続処理)	陽性	
	in vivo			150、300、600 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (投与 48 時間後と殺)	陰性	
	in vitro	復帰突然 変異試験	S. typhimurium (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	~5,000 μg/7° ν-} (+/-S9)	陰性	
<参考> MCPA- DMA		vitro	遺伝子 突然変異 試験 (HGPRT 遺伝子座)	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞(CHO)	\sim 2,500 µg/mL (+/-S9)	陰性
		染色体 異常試験	ヒトリンパ球	250~2,000 μg/mL (+S9)	陽性 2)	
	in vivo	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (雌雄、匹数不明)	144、288、576 mg/kg 体重	陰性	
		復帰突然 変異試験	S. typhimurium (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株)	~5,000 μg/ブ° ν-\ (+/-S9)	陰性	
<参考> MCPA- EHE	in vitro	遺伝子 突然変異 試験 (HGPRT 遺伝子座)	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞(CHO)	\sim 200 μg/mL (+/-S9)	陰性	
\(\frac{1}{2}\)		染色体 異常試験	ヒトリンパ球	40~320 μg/mL (+S9) 20~160 μg/mL (-S9)	陰性	

注) +/·S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

^{* :} 処理濃度は、それぞれの検体の処理濃度(MCPA に換算せず) 1)代謝活性化系存在下で弱陽性(5%)、非存在下では陰性 2)代謝活性化系存在下で陽性(13.5%)、非存在下では陰性(代謝活性化系非存在下での試験の用 量不明)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「MCPA」の食品健康影響評価を実施した。なお、 今回、MCPA を分析対象とした MCPB エチルの作物残留試験(水稲、温州みかん等) の成績等が新たに提出された。

 14 C で標識した MCPA を用いたラットにおける動物体内運命試験の結果、経口投与された MCPA の吸収率は $89.3\sim90.1\%$ と算出された。血中における $T_{1/2}$ は $1.3\sim4.2$ 時間であり、その後血中濃度は速やかに減少した。体内では血漿中の濃度が最も高く、組織残留性は認められなかった。 投与された MCPA のほとんどが尿中に排泄され、尿中に最も多い成分は未変化体の MCPA($67.3\sim83.3\%$ TAR)であった。その他、尿中及び糞中に代謝物 C が、尿中に代謝物 L が検出された。

¹⁴C で標識した MCPA を用いたイヌにおける動物体内運命試験の結果、イヌではラットよりも MCPA の排泄が遅いことが示唆された。

¹⁴C で標識した MCPA を用いたヤギ及びニワトリにおける動物体内運命試験の結果、 主要成分は MCPA であった。

¹⁴C で標識した MCPA エチル、MCPA-DMA 及び MCPA-EHE を用いたラットに おける動物体内運命試験の結果、これらの化合物はラット体内で速やかに MCPA に 代謝されることが示唆された。

 14 C で標識した MCPA を用いた植物体内運命試験の結果、水稲では試料中の主要成分は MCPA であり、代謝物はいずれも 5%TRR 未満であった。しかし、セルラーゼ処理した試料では代謝物 C が 10%TRR を超え、MCPA の存在量も増加したことから、MCPA 及び代謝物 C は糖抱合化されていることが示唆された。

14Cで標識したMCPA及びMCPAエチルを用いた植物体内運命試験の結果、MCPAエチルを処理した植物においても試料中の主要成分は MCPAであり、植物体内においてMCPAエチルは速やかに MCPAに代謝されると考えられた。

MCPA(MCPA、MCPA ナトリウム塩及び MCPA エチルの合量値)を分析対象化合物として作物残留試験が実施された。MCPA の最大残留値は、温州みかん(果皮)の 0.69~mg/kg であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.026~mg/kg (MCPA 換算)であった。

各種毒性試験結果から、MCPA(MCPA エチル、MCPA-DMA 及び MCPA-EHE を含む)投与による影響は主に体重(増加抑制)、肝臓(肝細胞肥大等)及び腎臓(腎機能障害及びこれに関連した腎病変)に認められた。

発がん性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験が複数実施されている。MCPAでは2試験実施され、そのいずれにも催奇形作用はみられていない。MCPAエチルでは1試験が実施され、催奇形作用はみられていない。MCPA-DMAとMCPA-EHEではそれぞれ1試験が実施され、そのいずれもで母動物に毒性が発現する用量で胎児に骨格異常及び骨格変異が発現しているが、母動物に毒性が発現しない用量では胎児に対する影響はみられていない。また、マウス及びウサギを用いた発生毒性試験では母動物に毒性が発現する

用量においても胎児に対する影響はみられていない。ラットを用いた繁殖試験においても、親動物に毒性が発現しない用量では児動物に対する影響はみられていない。これらのことから、母動物に毒性が発現しない用量では、胎児・出生児に対して影響を及ぼす可能性は少ないと考えられた。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質を MCPA (MCPA、MCPA ナトリウム塩及び MCPA エチルを含む。)と設定した。

各試験における無毒性量等は表55に示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験 (MCPA②) の 0.19 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 0.0019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI 0.0019 mg/kg 体重/日

(ADI 設定根拠資料) 慢性毒性試験

(動物種)イヌ(期間)1年間(投与方法)混餌

(無毒性量) 0.19 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 55 各試験における無毒性量等

動	⇒ N⊞A	投与量		#	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
物種	試験	(mg/kg 体重/日)	米国	豪州	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性毒性 試験 (MCPA①)	0、40、160、640、 2,560 ppm 雄:0、2.5、10.2、 41.4、163 雌:0、2.85、11.5、 45.9、186		(個別の試験 について 記載なし)	雄: 10.2 雌: 45.9 雄: 腎絶対及び比重量 増加 雌: 体重増加抑制等	雄:10.2 雌:11.5 雄:腎絶対及び比重量 増加 雌:脾絶対重量減少等
	90 日間 亜急性毒性 試験 (MCPA②)	0、50、150、450 ppm 雄:0、3.6、10.9、 32.6 雌:0、4.0、12.0、 35.8	雄:10.9 雌:12.1 雌雄:結晶尿		雄:10.9 雌:12.1 雌雄:結晶尿	
	90 日間 亜急性毒性 試験 (MCPA エチル)	0、40、160、640、 2,560 ppm 雄:0、2.37、9.35、 37.5、151 雌:0、2.61、10.2、 41.7、169			雄: 2.37 雌: 10.2 (MCPA 換算: 雄: 2.08 雌: 8.95) 雄: TP、Alb 及び Glob 減少 雌: 脱毛	雄: 2.37 雌: 2.61 雄: TP、Alb 及び Glob 減少 雌: 腎皮髄境界部石灰沈着減少
	90 日間 亜急性 神経毒性試験 (MCPA)	0、50、500、2,500 ppm 雄:0、3、34、177 雌:0、4、42、188	雄:34 雌:42 雌雄:体重増加抑制 等		雄:34 雌:42 雌雄:体重増加抑制等	

動	⇒ N.E.A	投与量		4	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
動物種	試験	(mg/kg 体重/日)	米国	豪州	食品安全委員会	参考資料(農薬抄録)
	90 日間 亜急性 神経毒性試験 (MCPA -DMA)	0、60、600、3,000 ppm 雄:0、4、42、208 雌:0、5、48、252	雄: 42 雌: 48 雌雄: 体重増加抑制		雄:42 雌:48 (MCPA 換算: 雄:34.3 雌:39.2) 雌雄:体重増加抑制等	
	90 日間 亜急性 神経毒性試験 (MCPA -EHE)	0、75、750、3,750 	雄:5 雌:6 (MCPA 換算: 雄:3.2 雌:3.8) 雄:体重増加抑制等 雌:低細胞性骨髄		雄:5 雌:6 (MCPA 換算: 雄:3.2 雌:3.8) 雌雄:骨髓細胞減少等	
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性併合 試験 (MCPA①)	0、20、200、2,000 ppm 雄:0、0.70、7.11、 71.8 雌:0、0.88、8.71、 98.6	此上, 医冰川克门士 自 版U		雄: 0.70 雌: 8.71 雄: 小葉周辺性/び漫性肝細胞 肥大等	雄: 0.70 雌: 0.88 雄: 小葉周辺性又はび漫性肝細 胞肥大等 雌: 体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性併合 試験 (MCPA②)	0、20、80、320 ppm 雄:0、1.1、4.4、17.6 雌:0、1.4、5.7、23	雄:4.4 雌:5.7 雌雄:TG 減少 雄:慢性進行性腎炎増 加 雌:ALT 及び BUN 増加等		雄:4.4 雌:5.7 雌雄:TG 減少等	

動		投与量		4	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
物種	試験	(mg/kg 体重/日)	米国	豪州	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
	3世代 繁殖試験 (MCPA)	0、50、200、1,000 ppm P雄: 0、4.2、16.5、 85.8 P雌: 0、4.6、17.7、 89.0 F1雄: 0、3.2、13.0、 65.2 F1雌: 0、3.5、14.1、 76.7 F2雄: 0、3.4、13.3、 69.3 F2雌: 0、3.6、14.6、 82.7			親動物及び児動物: P雄: 4.2 P雌: 4.6 F1雄: 3.2 F1雌: 3.5 F2雄: 3.4 F2雌: 3.6 親動物: 雌雄: 受胎率低下等 児動物: 低体重	親動物及び児動物: P雄: 4.2 P雌: 4.6 F1雄: 3.2 F1雌: 3.5 F2雄: 3.4 F2雌: 3.6 親動物: 雌雄: 受胎率低下 児動物: 低体重
	1世代 繁殖試験 (MCPA)	0、20、50、1,000 ppm 雄:0、1.34、3.28、 65.9 雌:0、1.55、3.87、 79.0			親動物及び児動物: 雄:3.28 雌:3.87 親動物:体重増加抑制等 児動物:腎盂拡張(胎児)、低 体重(出生児) (繁殖能に対する影響なし)	親動物及び児動物: 雄:3.28 雌:3.87 親動物:体重増加抑制等 児動物:腎盂拡張(胎児)、低 体重(出生児) (繁殖能に対する影響なし)

動	Aπ.4 €	投与量		4	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
物種	試験	(mg/kg 体重/日)	米国	豪州	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
	2世代 繁殖試験 (MCPA)	0、50、150、450 ppm 雌雄:0、2.5、7.5、 22.5	親動物: 雄: 22.5 雌: 7.5 児動物: 7.5 親動物: 雄: 毒性所見なし 雌: 卵巣絶対及び比 重量増加 児動物: 体重増加抑 制 (繁殖能に対する影響なし)		親動物: 雄:22.5 雌:7.5 児動物:7.5 親動物: 雄:毒性所見なし 雌:卵巣絶対及び比重量増加 児動物:体重増加抑制 (繁殖能に対する影響なし)	
	発生毒性試験 (MCPA①)	0,25,70,200			母動物及び胎児:25 母動物:体重増加抑制等 胎児:低体重 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児:25 母動物:体重増加抑制等 胎児:低体重 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験 (MCPA②)	0,15,60,120	母動物及び胎児:60 母動物:体重増加抑制等 胎児:低体重等		母動物及び胎児:60 母動物:体重増加抑制等 胎児:低体重等	

動	AMA E	投与量			無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
動物種	試験	(mg/kg 体重/日)	米国	豪州	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
	発生毒性試験 (MCPA エチル)	0,25,70,200			母動物:70 (MCPA 換算:61.4) 胎児:25 (MCPA 換算:21.9) 母動物:体重増加抑制等 胎児:低体重 (催奇形性は認められない)	母動物:70 胎児:25 母動物:体重増加抑制等 胎児:低体重 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験 (MCPA -DMA)	0,18.5,62,185	母動物及び胎児:62 (MCPA 換算:50) 母動物:体重増加抑 制等 胎児:低体重等		母動物及び胎児: 62 (MCPA 換算: 50) 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 低体重等	
	発生毒性試験 (MCPA -EHE)	0,23.5,62.7,188	母動物及び胎児: 62.7 (MCPA 換算: 40) 母動物:体重増加抑 制等 胎児:低体重等		母動物及び胎児:62.7 (MCPA 換算:40) 母動物:体重増加抑制等 胎児:体重低下等	
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験 (MCPA)	0、80、250、800、 2,560 ppm 雄:0、9.15、29.1、 91.3、296 雌:0、11.5、36.1、 118、368			雄:91.3 雌:36.1 雄:体重増加抑制等 雌:PLT減少、MCV増加等	雄:91.3 雌:36.1 雄:体重増加抑制等 雌:PLT減少及びMCV増加等

動	3.N#A	投与量		4	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
物種	対験 大子里(mg/kg 体重/日		米国	豪州	食品安全委員会	参考資料(農薬抄録)
	90 日間 亜急性 毒性試験 (MCPA エチル)	0、80、250、800、 2,560 ppm 雄:0、9.05、28.2、 92.5、282 雌:0、10.8、32.5、 103、318			雄: 28.2 雌: 32.5 (MCPA 換算: 雄: 24.7 雌: 28.5) 雌雄: 体重増加抑制傾向等	雄: 28.2 雌: 32.5 雌雄: 体重増加抑制
	2年間 発がん性試験 (MCPA①)	0、20、200、1,500 ppm 雄:0、1.86、18.2、 139 雌:0、1.82、18.0、 136			雄:18.2 雌:18.0 雌雄:体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雄: 18.2 雌: 18.0 雌雄: 体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
	2年間 発がん性試験 (MCPA②)	0、20、100、500 ppm 雄:0、3.2、15.7、 79.5 雌:0、3.9、19.5、 97.2	雄:15.7 雌:3.9 雄:体重増加抑制等 雌:腎過形成 (発がん性は認めら れない)		雄:15.7 雌:3.9 雄:腎尿細管上皮限局性過形成等 雌:腎尿細管上皮限局性過形成 (発がん性は認められない)	
	発生毒性試験 (MCPA①)	0,30,100,300			母動物:100 胎児:30 母動物:体重増加抑制等 胎児:低体重 (催奇形性は認められない)	母動物:100 胎児:30 母動物:体重増加抑制等 胎児:低体重 (催奇形性は認められない)

動	⇒ N#A	投与量		2	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
物種	試験	(mg/kg 体重/日)	米国	豪州	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
	発生毒性試験 (MCPA エチル)	0,30,100,300			母動物:30 (MCPA 換算:26.3) 胎児:100 (MCPA 換算:87.7) 母動物:摂餌量減少 胎児:低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物:30 胎児:100 母動物:摂餌量減少 胎児:低体重等 (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験 (MCPA、 系統間比較)	0,20,180,1620 ppm ICR:0,3.7,33.0, 311 C3H/He:0,4.1, 35.6,322 ddY:0,3.5,32.0, 269			ICR マウス 母動物及び胎児:33.0 C3H/He マウス 母動物:322 胎児:35.6 ddY マウス 母動物及び胎児:32.0 母動物:体重増加抑制等 胎児:低体重等 (催奇形性は認められない)	ICR マウス 母動物及び胎児:33.0 C3H/He マウス 母動物:322 胎児:35.6 ddY マウス 母動物及び胎児:32.0 母動物:体重増加抑制等 胎児:低体重等 (催奇形性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験 (MCPA①)	0,20,50,125			母動物:50 胎児:125 母動物:鎮静、下痢等 胎児:毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物:50 胎児:125 母動物:鎮静、下痢、死亡等 胎児:毒性所見なし (催奇形性は認められない)

動物	⇒ N#A	投与量		4	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
物種	試験	(mg/kg 体重/日)	米国	豪州	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
	発生毒性試験 (MCPA②)	0,15,30,60	母動物:30 胎児:60		母動物:30 胎児:60	
			母動物:体重増加抑制等 胎児:毒性所見なし		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)	
			(催奇形性は認めら れない)			
イヌ	90 日間 亜急性毒性 試験 (MCPA)	① 0,77~86, 300~342, 1,200~1,370 ②0,7.5,25.0,300 ppm ①0,3.0,12.0, 48.0 ②0,0.3,1.0,12	雌雄:1.0 雌雄:腎フェノール色 素保持時間延長		雌雄:1.0 雌雄:腎フェノール色素保持時間延長	
	90 日間 亜急性毒性 試験 (MCPA- DMA)	0、20、80、360 ppm 雄:0、0.6、2.4、 10.9 雌:0、0.7、2.9、 12.8	雄: 0.6 雌: 0.7 雌雄: Cre 及び BUN 増加		雄: 0.6 雌: 0.7 (MCPA 換算: 雄: 0.49 雌: 0.57) 雌雄: Cre 及び BUN 増加等	
	90 日間 亜急性毒性 試験 (MCPA- EHE)	0、20、80、360 ppm 雄:0、0.6、2.5、 11.1 雌:0、0.7、2.8、 12.7	雄: 0.6 雌: 0.7 (MCPA 換算: 雄: 0.4 雌: 0.4) 雌雄: Cre 及び BUN 増加等		雄: 0.6 雌: 0.7 (MCPA 換算: 雄: 0.39 雌: 0.45) 雌雄: Cre 及び BUN 増加等	

動	Am4 €	投与量		4	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
物種	試験	(mg/kg 体重/日)	米国	豪州	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)	
	1年間 慢性毒性試験 (MCPA①)	0,1,3,10			雄:1 雌:1 雌雄:腎皮質尿細管色素沈着等	雄:1 雌:1 雌雄:腎皮質尿細管色素沈着等	
	1年間 慢性毒性試験 (MCPA②)	0、6、30、150 ppm 農薬抄録 雄:0、0.19、0.96、 5.0 雌:0、0.19、0.94、 4.34	雄: 0.20 雌: 0.21 雌雄: 腎の肉眼的及び 組織学的変化等		雄: 0.19 雌: 0.19 雌雄: 近位尿細管上皮細胞色素 (リポフスチン) 沈着重篤化等		
ADI	ADI		NOAEL: 4.4 UF: 1000 cRfD: 0.004	NOEL: 1.1 SF: 100 ADI: 0.01	NOAEL: 0.19 SF: 100 ADI: 0.0019		
	設定根拠資料		ラット年間慢性毒性/ 発がん性併合試験 (MCPA②)	(詳細不明)	イヌ1年間慢性毒性試験 (MCPA②)		

ADI: 一日摂取許容量 cRfD: 慢性参照用量 NOAEL: 無毒性量 NOEL: 無影響量 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等を記した。

<別紙1:代謝物/分解物等略称>

記号	略称	化学名
Λ	MCPA エチル	エチル=4-クロロ-2-メチルフェノキシアセタート
A	MCPE	エラル=4-クロロ-2-メラルフェノキンフ ビタート
В	MCPA	4-クロロ-2-メチルフェノキシ酢酸
C	CHMPA	4-クロロ-2-ヒドロキシメチルフェノキシ酢酸
D	5-OH-MCPA	4-クロロ-5-ヒドロキシ-2-メチルフェノキシ酢酸
F	CMP	4-クロロ-2-メチルフェノール
G	CMC	5-クロロ-3-メチルカテコール
Н	MCPA-glc	1-O(4'-クロロ-2'-メチルフェノキシアセチル)-D-グルコピラノース
I	CHMDArglo	1-O(2'-カルボキシメトキシ-5'-クロロベンジル)-D-グルコピラノー
1	CHMPA-glc	ス
J	MCPA-asp	(D,L)- <i>N</i> -(4-クロロ-2-メチル)フェノキシアセチルアスパラギン酸
K	MCDA - also	1- <i>O</i> (2'-カルボキシメトキシ-5'-クロロベンジル)
K	MCPA-glu	-D-グルコピラヌロン酸
L	MCPA-gly	<i>N</i> -(4-クロロ-2-メチル)フェノキシアセチルグリシン
M	MCPER	エチル=2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)アセタート
N	MCPAR	2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)酢酸
	MCPA-DMA	MCPA ジメチルアミン塩*
	MCPA-EHE	MCPA 2-エチルヘキシルエステル*

注) *:米国で用いられている有効成分

<別紙2:検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量(active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALI	[=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
ASI	[=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
BCF	生物濃縮係数
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
CMC	カルボキシルメチルセルロース
C_{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GGI	[=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
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
OCT	オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数

略称	名称
PTT	部分トロンボプラスチン時間
RBC	赤血球数
SCE	姉妹染色分体交換
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高濃度到達時間
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
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3:作物残留試験成績>

作物名	試験	剤型			残留値(mg/kg)			
(分析部位)	は場	角型 使用量		PHI	MCPA*			
実施年度	数数	使用重 (g ai/ha)		(日)	公的分析機関 社内分析機			析機関
天 旭千及	刻	(g al/lia)			最高値	平均値	最高値	平均值
水稲 (玄米) 1972 年度	1	MCPA ナトリウム塩 390 ^L	1	84			<0.004	<0.004
水稲 (玄米) 2007 年度	1	MCPA ナトリウム塩 468 ^L	1	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲	1	MCPA エチル		100			< 0.005	< 0.005
(玄米) 1971 年度	1	540 ^G	1	80			<0.005	<0.005
水稲 (玄米) 2007 年度	1	MCPA エチル 540 ^G	1	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 [§] (玄米)	1	400 ^G \ a	2	133			<0.005	<0.005
1980 年度	1	400 ⁰ a	2	103			< 0.005	<0.005
水稲 [§]	1	2200	2	46 61 76	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
(玄米) 2009 年度	1	$320^{ m G}$	2	45 60 75	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
水稲 (稲わら) 1972 年度	1	MCPA ナトリウム塩 390 ^L	1	84			<0.004	<0.004
水稲 (稲わら) 2007 年度	1	MCPA ナトリウム塩 468 ^L	1	60	0.32	0.32	0.53	0.52
水稲	1	MCPA エチル	1	127			< 0.005	<0.005
(稲わら) 1971 年度	1	$540^{ m G}$	1	79			<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 2007 年度	1	MCPA エチル 540 ^G	1	60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稲 [§]	1	400 ^G \ a	2	133			<0.003	<0.003
(稲わら) 1980 年度	1	400 ^G ` a	2	103			<0.003	<0.003

Made 5	- 5 55	lui mel				残留値((mg/kg)	
作物名	試験	剤型	回数	PHI		MC	PA*	
(分析部位)	ほ場	使用量	(回)	(目)	公的分	析機関	社内分	·析機関
実施年度	数	(g ai/ha)			最高値	平均值	最高値	平均値
				46	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
1.758	1		2	61	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
水稲 [§]		2200		76	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
(稲わら)		$320^{ m G}$		45	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
2009 年度	1		2	60	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
				75	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
大麦	1	MCPA		93	<0.003	<0.003	<0.005	< 0.005
(種子) 1979 年度	1	ナトリウム塩 585 ^L	1	125	<0.003	<0.003	< 0.005	<0.005
大麦	1	MCPA		59	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
(種子)	1	ナトリウム塩	1	45	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
1998 年度	1	$632^{ m L}$		61	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
小麦	1	MCPA		50	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
(玄麦)	1	ナトリウム塩	1	64	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
1998 年度	1	$632^{ m L}$		52	0.018	0.018	0.012	0.012
小麦 (玄麦)	1	MCPA ナトリウム塩 585 ^L	1	45 59	<0.01 0.02	<0.01 0.02	<0.01 0.01	<0.01 0.01
2006 年度	1	MCPA ナトリウム塩 632 ^L	1	45 60	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
小麦	1	MCPA	1	45	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
(玄麦)		ナトリウム塩		60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
2007 年度	1	$585^{ m L}$	1	45	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
				58	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
とうもろこし	1	MCPA	1	107			< 0.005	< 0.005
(子実)	1	ナトリウム塩	1	112			< 0.005	< 0.005
1976 年度	1	$585^{ m L}$	1	105			<0.005	< 0.005
飼料用 とうもろこし	1	MCPA ナトリウム塩	1	102	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
(乾燥子実) 2007 年度	1	テトリウム塩 585 ^L	1	73	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
飼料用 とうもろこし	1	MCPA	1	95	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
(茎葉) 2007 年度	1	ナトリウム塩 585 ^L	1	73	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
未成熟	1	MCPA	1	59	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

11.11.5	試験ほ場	剤型 使用量	回数 (回)	PHI (目)	残留値(mg/kg)			
作物名 (分析部位) 実施年度					MCPA*			
					公的分析機関 社内分析機関			析機関
	数	(g ai/ha)			最高値	平均値	最高値	平均値
とうもろこし (種子) 2007 年度	1	ナトリウム塩 585 ^L	1	63	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
S	1	$400^{ m EW}$	2	10	0.16	0.16	0.14	0.14
				20	0.18	0.18	0.13	0.13
				30	0.25	0.25	0.17	0.17
温州みかん ・				40	0.26	0.26	0.12	0.12
(果肉)			2	10	0.01	0.01	< 0.01	< 0.01
2009 年度				20	0.01	0.01	< 0.01	< 0.01
	1			30	0.02	0.02	< 0.01	< 0.01
				40	0.03	0.03	< 0.01	< 0.01
	1	$400^{ m EW}$	2	10	0.16	0.16	0.10	0.10
				20	0.17	0.17	0.10	0.10
)日.IJI 7.よ.) §				40	0.38	0.37	0.18	0.18
温州みかん ・				60	0.31	0.30	0.13	0.12
(果肉) 2010 年度	1		2	10	0.11	0.10	0.07	0.07
2010 年度				20	0.12	0.12	0.05	0.05
				40	0.12	0.12	0.08	0.08
				60	0.10	0.10	0.05	0.05
	1	$400^{ m EW}$	2	10	< 0.01	< 0.01	0.02	0.02
				20	0.02	0.02	0.02	0.02
+207,401 §				30	0.02	0.02	0.01	0.01
なつみかん [§] (果実全体) 2008 年度				40	0.02	0.02	0.01	0.01
	1		2	10	0.10	0.10	0.09	0.08
				20	0.11	0.11	0.07	0.06
				30	0.07	0.07	0.05	0.04
				40	0.07	0.07	0.06	0.06
なつみかん [§] (果実全体) 2009 年度	1	$400^{ m EW}$	2	10	0.02	0.02	0.01	0.01
				20	0.02	0.02	0.02	0.02
				30	0.03	0.03	0.05	0.05
				40	0.05	0.05	0.03	0.03
	1	1,900 ^{EW} a	2	10	0.10	0.10	0.09	0.09
				20	0.09	0.09	0.09	0.09
				30	0.13	0.12	010	0.10
				40	0.12	0.12	0.12	0.12

作物名	試験	剤型 使用量		PHI (目)	残留値(mg/kg)			
(分析部位)	ほ場		回数(回)		MCPA*			
実施年度	数数	使用重 (g ai/ha)			公的分	公的分析機関 社内分析機関		
天旭十段	剱	(g ai/na)			最高値	平均値	最高値	平均値
なつみかん [§] (果実全体) 2010 年度		400 ^{EW}	2	10	0.03	0.03	0.02	0.02
	1			20	0.02	0.02	0.04	0.04
				40	0.06	0.06	0.06	0.06
				60	0.05	0.05	0.04	0.04
		576 ^{EW} \ a	2	10	0.05	0.05	0.05	0.04
2010 平及	1			20	0.06	0.06	0.05	0.05
				40	0.13	0.13	0.09	0.09
				60	0.10	0.10	0.08	0.08
		1,000 ^{EC} \ a		5^{a}			< 0.005	< 0.005
				10			< 0.005	< 0.005
伊予柑 [§]				20			< 0.005	< 0.005
(果肉) 1980 年度	1	$500^{ m EC}$	1	10			< 0.005	< 0.005
				20			< 0.005	< 0.005
		333^{EC}		10			< 0.005	< 0.005
		333^{10}		20			< 0.005	< 0.005
	1	1,000 ^{EC} \ a	1	5^{a}			0.059	0.057
伊予柑 [§] (果皮) 1980 年度				10			0.031	0.031
				20			0.075	0.068
		$500^{ m EC}$		10			0.007	0.007
				20			0.023	0.022
		333 ^{EC}		10			< 0.005	< 0.005
				20			< 0.005	< 0.005
すだち [§] (果実) 2008 年度	1	$200^{ m EW}$	2	10	/		0.16	0.16
				20			0.15	0.14
				30			0.25	0.24
				40			0.12	0.12
かぼす [§]	1	800 ^{EW} \ a	2	10	/		0.35	0.34
(果実) 2008 年度				20			0.26	0.26
				30			0.46	0.46
2000 平反				40			0.30	0.29
りんご [§] (果実) 1980 年度	1	42 ^{EC} a 18 ^{EC}	2	1 ^a			< 0.007	< 0.007
	1			5^{a}			< 0.007	< 0.007
	1		2	1 ^a			< 0.007	< 0.007
	1			5^{a}			< 0.007	< 0.007
りんご [§] (果実) 2008 年度	1	400 ^{EC}	2	7^{a}	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
				14^{a}	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
				21	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
				28	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

作物名 (分析部位) 実施年度	試験	使用量	回数(回)		残留値(mg/kg)			
				PHI	MCPA*			
	ほ場			(目)	公的分析機関		社内分析機関	
	数	(g ai/ha)			最高値	平均值	最高値	平均値
				7^{a}	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
	1		2	14^{a}	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
				21	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
				28	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
	1	$100^{ m EC}$	1	7	0.03	0.03	0.02	0.02
				14	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
 日本なし [§]				21	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
(果実)				28	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
2008 年度				7	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
2006 平度	1		1	14	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
	1			21	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
				28	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
	1	$400^{ m EW}$	2	10	0.69	0.68	0.41	0.40
				20	0.54	0.53	0.31	0.30
 温州みかん [§]				30	0.23	0.23	0.16	0.16
(果皮)				40	0.21	0.21	0.12	0.12
2009 年度	1		2	10	0.19	0.19	0.08	0.08
				20	0.10	0.10	0.06	0.06
				30	0.17	0.17	0.06	0.06
				40	0.13	0.13	0.05	0.04
温州みかん [§] (果皮) 2010 年度	1	- 400 ^{EW} · 滅剤 - G · 粉剂 - T	2	10	0.52	0.52	0.29	0.28
				20	0.47	0.46	0.21	0.20
				40	0.30	0.30	0.14	0.14
				60	0.28	0.28	0.15	0.15
	1		2	10	0.48	0.46	0.23	0.22
				20	0.28	0.28	0.14	0.14
				40	0.14	0.14	0.06	0.06
				60 エチルに	0.08	0.08	0.04	0.04

注)試験には MCPA は L: 液剤、G: 粒剤、MCPB エチルは G: 粒剤、EC: 乳剤及び EW: 乳剤を用いた。

[・]作物名に \S を付したものは、MCPB エチルの作物残留試験における MCPA 残留値を示す。またその場合、使用量は農薬 MCPB エチルの使用量を示す。

^{・*:} MCPA、MCPA ナトリウム塩及び MCPA エステルの合量として定量。

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

[・]農薬の使用量及びPHI が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合には、使用量及びPHI に a を付した。

^{・/:}該当なし

く参照>

- 1 諮問書(平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号)
- 2 7月1日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の 改正について:第1回食品安全委員会農薬専門調査会資料6及び参考資料1~6
- 3 食品、添加物等の規格基準(昭和 34 年厚生省告示第 370 号)の一部を改正する件(平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号)
- 4 農薬抄録 MCPA (除草剤) (平成 22 年 3 月 11 日改訂): 2,4-D 協議会、日産 化学工業株式会社、石原産業株式会社、一部公表
- 5 US EPA: Reregistration Eligibility Decision for MCPA(2004)
- 6 US EPA: MCPA-Corrected First Report of the Hazard Identification Assessment Review(2003)
- 7 US EPA: MCPA: Toxicology Chapter for RED(2003)
- 8 US EPA:MCPA. List A Reregistration Case 0017. Chemical No. 030501, 030502, 030516, 030564. Revised Product and Residue Chemistry Chapters for the Reregistration Eligibility Decision. DP Barcode: D307890.(2004)
- 9 Australia APVMA: JAPANESE POSITIVE LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLs FOR: MCPA(2009)
- 10 MCPA の魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 11 食品健康影響評価について (平成 22 年 2 月 15 日付け厚生労働省発食安 0215 第 79 号)
- 12 Review of the genotoxicity of 4-chloro-2-methylphenoxyacetic acid : Mutagenesis vol.20 no.1 pp.3-13,2005
- 13 Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis :Int J Cancer. 2008 Oct 1;123(7):pp1657-63.
- 14 食品健康影響評価の結果の通知について(平成 23 年 6 月 16 日付け府食第 498 号)
- 15 農薬抄録 MCPB (除草剤) (平成 23 年 12 月 12 日改訂) : 日本化薬株式会社、一部公表予定
- 16 MCPB 乳剤の作物残留試験成績報告書、アグロ カネショウ株式会社、未公表
- 17 食品健康影響評価について (平成 26 年 3 月 20 日付け厚生労働省発食安 0320 第 8 号)