

農薬評価書

メピコートクロリド

2017年3月

食品安全委員会

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 | 4 |
| ○ 要約 | 8 |
| | |
| I. 評価対象農薬の概要 | 9 |
| 1. 用途 | 9 |
| 2. 有効成分の一般名 | 9 |
| 3. 化学名 | 9 |
| 4. 分子式 | 9 |
| 5. 分子量 | 9 |
| 6. 構造式 | 9 |
| 7. 開発の経緯 | 9 |
| | |
| II. 安全性に係る試験の概要 | 10 |
| 1. 動物体内運命試験 | 10 |
| (1) ラット① | 10 |
| (2) ラット② | 10 |
| (3) ラット③ | 14 |
| (4) 畜産動物（ヤギ及びニワトリ） | 16 |
| 2. 植物体内運命試験 | 16 |
| (1) わた | 16 |
| (2) ぶどう | 17 |
| 3. 土壌中運命試験 | 17 |
| (1) 好氣的土壌中運命試験① | 17 |
| (2) 好氣的土壌中運命試験② | 17 |
| (3) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験 | 18 |
| (4) 土壌表面光分解試験 | 18 |
| (5) 土壌カラムリーチング試験 | 18 |
| (6) 土壌吸着試験 | 18 |
| 4. 水中運命試験 | 19 |
| (1) 加水分解試験 | 19 |
| (2) 水中光分解試験（蒸留水） | 19 |
| (3) 水中光分解試験（緩衝液） | 19 |
| (4) 水中光分解試験（蒸留水/自然水） | 19 |
| 5. 土壌残留試験 | 19 |

| | |
|---|----|
| 6. 作物残留試験 | 20 |
| 7. 一般薬理試験 | 20 |
| 8. 急性毒性試験 | 22 |
| (1) 急性毒性試験 | 22 |
| (2) 急性神経毒性試験 (ラット) | 23 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 | 24 |
| 10. 亜急性毒性試験 | 24 |
| (1) 28日間亜急性毒性試験 (ラット) ① | 24 |
| (2) 28日間亜急性毒性試験 (ラット) ② | 25 |
| (3) 28日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料> | 25 |
| (4) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ① | 26 |
| (5) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ② | 26 |
| (6) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ③ (追加試験) | 27 |
| (7) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) | 27 |
| (8) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) | 28 |
| (9) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット) | 28 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 29 |
| (1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ① | 29 |
| (2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ② (追加試験) | 29 |
| (3) 2年間慢性毒性試験 (ラット) | 30 |
| (4) 2年間発がん性試験 (ラット) ① | 30 |
| (5) 2年間発がん性試験 (ラット) ② | 31 |
| (6) 2年間発がん性試験 (マウス) ① | 31 |
| (7) 2年間発がん性試験 (マウス) ② | 32 |
| 12. 生殖発生毒性試験 | 32 |
| (1) 2世代繁殖試験 (ラット) | 32 |
| (2) 3世代繁殖試験 (ラット) | 33 |
| (3) 発生毒性試験 (ラット) ①<参考資料> | 34 |
| (4) 発生毒性試験 (ラット) ② | 34 |
| (5) 発生毒性試験 (ウサギ) ① | 35 |
| (6) 発生毒性試験 (ウサギ) ② | 35 |
| (7) 発生毒性試験 (ウサギ) ③ | 35 |
| (8) 発達神経毒性試験 (ラット) | 36 |
| 13. 遺伝毒性試験 | 36 |
| 14. その他の試験 | 37 |
| (1) ラット新生児を用いた11日間投与試験 | 37 |
| (2) <i>In vitro</i> におけるニコチン受容体に対する影響試験 | 38 |
| (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 | 38 |

| | |
|------------------------|----|
| III. 食品健康影響評估 | 40 |
| ▪ 別紙 1：代謝物/分解物略称 | 53 |
| ▪ 別紙 2：検査値等略称 | 54 |
| ▪ 別紙 3：作物残留試験成績 | 55 |
| ▪ 参照 | 56 |

＜審議の経緯＞

- 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）

＜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) | (2017年1月7日から) |
|----------------|---------------|---------------|
| 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 | 石井克枝 | 石井克枝 |
| 上安平冽子 | 堀口逸子 | 堀口逸子 |
| 村田容常 | 村田容常 | 村田容常 |

＜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) | 桑形麻樹子 | 藤本成明 |
| 松本清司 (座長代理) | 腰岡政二 | 細川正清 |
| 泉 啓介 | 根岸友恵 | 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 |
| 桑形麻樹子 | | |
| ・評価第三部会 | | |
| 三枝順三 (座長) | 高木篤也 | 中山真義 |
| 納屋聖人 (座長代理) | 田村廣人 | 八田稔久 |
| 太田敏博 | 中島美紀 | 増村健一 |
| 小野 敦 | 永田 清 | 義澤克彦 |
| ・評価第四部会 | | |
| 西川秋佳 (座長) | 佐々木有 | 本多一郎 |
| 長野嘉介 (座長代理) | 代田眞理子 | 森田 健 |
| 井上 薫** | 玉井郁巳 | 山手丈至 |
| 加藤美紀 | 中塚敏夫 | 與語靖洋 |
| | | * : 2015年6月30日まで |
| | | ** : 2015年9月30日まで |

(2016年4月1日から)

| | | |
|-------------|-------|-------|
| ・幹事会 | | |
| 西川秋佳 (座長) | 三枝順三 | 長野嘉介 |
| 納屋聖人 (座長代理) | 代田眞理子 | 林 真 |
| 浅野 哲 | 清家伸康 | 本間正充 |
| 小野 敦 | 中島美紀 | 與語靖洋 |
| ・評価第一部会 | | |
| 浅野 哲 (座長) | 桑形麻樹子 | 平林容子 |
| 平塚 明 (座長代理) | 佐藤 洋 | 本多一郎 |
| 堀本政夫 (座長代理) | 清家伸康 | 森田 健 |
| 相磯成敏 | 豊田武士 | 山本雅子 |
| 小澤正吾 | 林 真 | 若栗 忍 |
| ・評価第二部会 | | |
| 三枝順三 (座長) | 高木篤也 | 八田稔久 |
| 小野 敦 (座長代理) | 中島美紀 | 福井義浩 |
| 納屋聖人 (座長代理) | 中島裕司 | 本間正充 |
| 腰岡政二 | 中山真義 | 美谷島克宏 |
| 杉原数美 | 根岸友恵 | 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
太田敏博

篠原厚子
代田眞理子

増村健一
吉田 充

<第 58 回農業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 回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀
上路雅子

永田 清

松本清司

<第 145 回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀
上路雅子

永田 清

松本清司

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。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(わた及びぶどう)、作物残留、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(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、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)、発達神経毒性(ラット)、遺伝毒性等の試験成績である。

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、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメピコートクロリド(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 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/日を一日摂取許容量(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

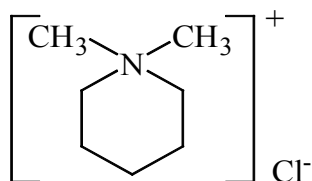
4. 分子式

$C_7H_{16}ClN$

5. 分子量

149.7

6. 構造式



7. 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ピロリン酸からコパ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。ポジティブリスト導入制度に伴う暫定基準が設定されており、今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ぶどう）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]は、メピコートクロリドのジメチルピペリジン環の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}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 $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

Wistar ラット（5 匹、性別不明）に ^{14}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、動物体内運命試験が実施された。

① 分布

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 1 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 1 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}C -メピコートクロリドを 1.2 mg/kg 体重（以下 [1. (2)] において「低用量」という。）又は 12 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 2 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 2 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 _{max} (hr) | 0.67 | 0.67 | 1 | 1 |
| | C _{max} (μg/g) | 0.207 | 0.245 | 2.37 | 2.17 |
| | T _{1/2} (hr) | 0.56 | 0.60 | 0.56 | 0.51 |
| | AUC ₀₋₉₆ (hr・μg/g) | 0.599 | 0.719 | 5.81 | 5.31 |
| 全血 | T _{max} (hr) | 0.67 | 0.67 | 1 | 1 |
| | C _{max} (μg/g) | 0.155 | 0.197 | 1.87 | 1.82 |
| | T _{1/2} (hr) | 0.59 | 0.65 | 0.57 | 0.55 |
| | AUC ₀₋₉₆ (hr・μg/g) | 0.542 | 0.687 | 5.43 | 5.08 |

b. 吸収率

排泄試験[1. (2) ④a.] で得られた尿、ケージ洗浄液、組織・臓器及びカーカス¹ 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 ¹⁴C-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 3 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 3 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

¹ 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}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}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[1. (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}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}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 4 に示されている。

投与後 168 時間で 89.1%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 4 投与後 168 時間^a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 投与量 (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。

^a : 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 ¹⁴C-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 5 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 5 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 (¹⁴ 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 ¹⁴C-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 6 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 6 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}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、動物体内運命試験が実施された。

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 7 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 7 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 8 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 8 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) 畜産動物 (ヤギ及びニワトリ)

泌乳ヤギ(系統不明)に¹⁴C-メピコートクロリドを約 20 mg/kg 体重で投与して、動物体内運命試験が実施された。

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 µg/g、C が腎臓で 0.5 µg/g 認められたほかは、いずれも 0.1 µg/g 以下であった。

産卵鶏(系統不明)に¹⁴C-メピコートクロリドを約 20 mg/kg 体重で投与して、動物体内運命試験が実施された。

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 µg/g)、肝臓(1.3 µg/g)、卵(1.3 µg/g)で比較的高く、脂肪及び皮膚(0.8 µg/g)並びに筋肉(0.3 µg/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。

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 µg/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 µg/g) 認められた。(参照 9)

2. 植物体内運命試験

(1) わた

わた(品種:不明)の開花開始1週間後に、¹⁴C-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、植物体内運命試験が実施された。

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、種子で 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種子においても、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）ぶどう

ぶどう（品種：Muscadine）に、 ^{14}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、植物体内運命試験が実施された。

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。

3. 土壌中運命試験

（1）好氣的土壌中運命試験①

砂質壤土（ドイツ）に ^{14}C -メピコートクロリドを 0.08 mg/kg 土壌若しくは 1 mg/kg 土壌となるように混和し、好氣的条件下、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ で最長 210 日間インキュベート又は埴壤土（ドイツ）に 0.1 mg/kg 土壌となるように混和して、好氣的条件下、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ で 60 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

砂質壤土及び埴壤土において、土壌中の残留放射能は処理 30 日後には 34%TAR ~ 38%TAR に減少し、処理 60 日後には 26%TAR ~ 32%TAR に減少した。土壌抽出液には未変化のメピコートクロリドのみが認められ、処理 30 日後には 8%TAR ~ 16%TAR、処理 60 日後には 6%TAR ~ 9%TAR であった。処理直後から $^{14}\text{CO}_2$ が発生し、処理後 30 日までに 70%TAR に達した。

1 mg/kg 土壌で処理した砂質壤土における処理 210 日後の抽出残渣は 13%TAR であり、土壌に処理されたメピコートクロリドは速やかに CO_2 に分解すると考えられた。（参照 7）

（2）好氣的土壌中運命試験②

壤質砂土（米国）に ^{14}C -メピコートクロリドを 0.265 mg/kg 土壌となるように添加し、好氣的条件下、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の暗所で 30 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌抽出液中の残留放射能は、試験開始直後の 89.2%TAR (0.236 mg/kg) から、試験終了時には 23.8%TAR (0.063 mg/kg) に減少した。

土壌抽出液中には主に未変化のメピコートクロリドが認められ、試験終了時には 10.4%TAR (0.028 mg/kg) 検出された。 $^{14}\text{CO}_2$ が処理後 30 日に 69.2%TAR 認められたほかに、分解物 B が最大 1.57%TAR (0.004 mg/kg) 認められた。

メピコートクロリドの半減期は、4.2 日と推定された。（参照 7）

（3）好氣的及び嫌氣的湛水土壌中運命試験

壤質砂土（ドイツ）に、 ^{14}C -メピコートクロリドを 1.1 mg/kg 乾土となるように添加し、好氣的条件下又は約 1 cm 湛水し、窒素通気して暗所下、 $20\pm 1^\circ\text{C}$ で 60 日間インキュベートして好氣的及び嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。また、好氣的条件下において滅菌区が設けられた。

好氣的条件下において、残留放射能は処理 60 日後には 43%TAR に減少した一方、嫌氣的湛水土壌及び滅菌土壌においては、残留放射能の減少は認められなかった。土壌抽出物には、未変化のメピコートクロリドのみが認められた。（参照 7）

（4）土壌表面光分解試験

壤質砂土（ドイツ）に ^{14}C -メピコートクロリドを 1 mg/kg 土壌となるように添加し、 25°C 以下、水銀ランプ（土壌表面で 40,000 lx）で 31 日間照射して、土壌表面光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設けられた。

未変化のメピコートクロリドは、照射 31 日後でも減少せず、メピコートクロリドは土壌表面上で光分解しないと考えられた。（参照 7）

（5）土壌カラムリーチング試験

砂土、壤質砂土、砂壤土及び壤土（いずれもドイツ）をカラムに充填し、メピコートクロリドを 375 g ai/ha の用量で添加し、降雨 200 mm 相当の脱イオン水を加え、 $22\sim 26^\circ\text{C}$ 、流速約 0.1~0.2 mL/分で溶出し、溶脱水を採取して、土壌カラムリーチング試験が実施された。

溶脱水中にメピコートクロリドは認められなかった。（参照 7）

（6）土壌吸着試験

4 種類の国内土壌〔埴壤土（北海道）、軽埴土（石川）、砂質埴壤土（愛知）及び砂土（宮崎）〕を用いた土壌吸着試験が実施された。

各土壌における吸着係数は表 9 に示されている。（参照 7）

表 9 各土壌における吸着係数

| 供試土壌 | K_{ads_F} | $K_{\text{ads}_{F_{OC}}}$ |
|-------|--------------------|---------------------------|
| 埴壤土 | 1.71 | 67 |
| 軽埴土 | 47.8 | 4,690 |
| 砂質埴壤土 | 5.49 | 722 |
| 砂土 | 1.69 | 113 |

K_{ads_F} ：Freundlich の吸着係数

$K_{\text{ads}_{F_{OC}}}$ ：有機炭素含有率により補正した吸着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 3 (フタル酸緩衝液)、pH 5 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (トリス緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、 ^{14}C -メピコートクロリドを 10 mg/L となるように添加し、 $25\pm 1^\circ\text{C}$ の暗所で 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

いずれの pH においても、メピコートクロリドの分解は認められず、pH 3~9 の緩衝液中で、メピコートクロリドは加水分解しないと考えられた。(参照 7)

(2) 水中光分解試験 (蒸留水)

光増感剤としてアセトンを添加した蒸留水に、 ^{14}C -メピコートクロリドを 1.37 mg/L となるように添加し、 $20\pm 2^\circ\text{C}$ で、31 日間高圧水銀灯 (光強度: 47 W/m²、測定波長: 200~600 nm) を照射して、水中光分解試験が実施された。

試験期間中にメピコートクロリドの分解は認められず、メピコートクロリドは本試験条件下で安定であると考えられた。(参照 7)

(3) 水中光分解試験 (緩衝液)

pH 7 のトリス緩衝液に ^{14}C -メピコートクロリドを 20 mg/L となるよう添加、又は光増感剤としてアセトンを添加した pH 7 のリン酸緩衝液に ^{14}C -メピコートクロリドを 10 mg/L となるように添加し、 $25\pm 1^\circ\text{C}$ で、最長 24 日間キセノン光 (光強度: 519 W/m²、波長: 290 nm 未満をフィルターでカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。暗所対照区が設定された。

各抽出画分における放射能の合計は、試験期間を通じて増感剤無添加区で 97.7% TAR 以上、増感剤添加区で 94.0% TAR 以上であり、メピコートクロリド以外の分解物はいずれの試験区においても検出されなかった。

メピコートクロリドの水中光分解はほとんどなく、安定であると考えられた。(参照 7)

(4) 水中光分解試験 (蒸留水/自然水)

滅菌蒸留水及び滅菌自然水 (神奈川) に ^{14}C -メピコートクロリドを 1.0 mg/L となるように添加し、 $23\sim 25^\circ\text{C}$ で、120 時間キセノンランプ (光強度: 605 W/m²、波長: 290 nm 以下をフィルターでカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水及び滅菌自然水中のメピコートクロリドは、試験期間を通じて光照射により分解せず安定であった。(参照 7)

5. 土壌残留試験

沖積土・砂土 (秋田) 及び火山灰土・埴土 (長野) を用いて、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（容器及びほ場）が実施された。結果は表 10 に示されている。（参照 7）

表 10 土壌残留試験成績

| 試験 | 濃度* | 土壌 | 推定半減期(日) |
|-----|---------------|---------|----------|
| 容器内 | 1.84 mg/kg 乾土 | 沖積土・砂土 | 約 19 |
| | | 火山灰土・埴土 | 約 11 |
| ほ場 | 1,320 g ai/ha | 沖積土・砂土 | 約 17 |
| | 1,760 g ai/ha | 火山灰土・埴土 | 約 18 |

*：容器内試験では純品、ほ場試験では 44%液剤を使用

6. 作物残留試験

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、最終散布 42 日後に収穫されたぶどう（果実）の 2.05 mg/kg であった。（参照 7、8）

7. 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 11 に示されている。（参照 7）

表 11 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} ～ 3×10^{-2} g/mL (<i>in vitro</i>) | 3×10^{-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 (<i>in vitro</i>) | 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

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

メピコートクロリド原体又は工業用原液²を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 12 に示されている。(参照 7)

表 12 急性毒性試験結果概要 (原体又は工業用原液)

| 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------|---|
| | | 雄 | 雌 | |
| 経口 ^a | Wistar ラット 雌雄各 5 匹 | 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 | 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 |
| 経皮 ^b | Wistar ラット 雌雄各 5 匹 | >2,000 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |
| 吸入 ^c | SD ラット 雌雄各 10 匹 (7 時間暴露) | LC ₅₀ (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 |
| | Wistar ラット 雌雄各 5 匹 (4 時間暴露) | >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 時間暴露) | >4.89 | 約 4.89 | 雌雄：2.59、4.89 mg/L 雌雄：暴露中で不規則呼吸、呼吸亢進、間欠呼 吸、眼瞼閉鎖、喘ぎ呼吸、逃避行動、暴露後で 呼吸亢進、間欠呼吸、呼吸音、腹臥姿勢、蹲り |

² 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。)

| 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|------|-----|-----------------------------|---|--------------------------------------|
| | | 雄 | 雌 | |
| | | | | 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、各濃度の水溶液を 10 mL/kg 体重の用量を投与した。

b：検体は工業用原液を用いて、24 時間閉塞した。

c：SD ラットを用いた試験では原体を、Wistar ラットを用いた試験では工業用原液を、それぞれ鼻部暴露した。

代謝物 B を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 7)

表 13 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

| 被験物質 | 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | 観察された症状 |
|--------------------|-----------------|---------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | | | 雌 | |
| 代謝物 B ^a | 経口 ^b | 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) 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 (工業用原液：0、58、174 及び 697 mg/kg 体重、溶媒：再蒸留水) 投与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 14 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ので、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 14 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"> ・死亡（1例） ・立毛（一般状態、投与1～3日後） ・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） ・立ち上がり回数減少（投与2時間後） ・体重増加抑制（投与7日後） ・自発運動量減少（投与3.5時間後） | <ul style="list-style-type: none"> ・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） ・立ち上がり回数減少（投与2時間後） ・自発運動量減少（投与3.5時間後） |
| 174 mg/kg 体重以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた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）が実施され、結果は陰性であった。（参照 7）

10. 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（原体：0、250、1,000、2,500 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 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 15 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 16 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ので、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 16 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"> ・鎮静（投与 5～8 日以降） ・軟便（投与 2～3 週以降） ・毛繕い行動の消失（投与 2～3 週以降） ・体重増加抑制（投与 0～28 日間の累計）及び摂餌量減少 ・血清ヨウ素減少 ・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 | <ul style="list-style-type: none"> ・鎮静（投与 5～8 日以降） ・軟便（投与 2～3 週以降） ・毛繕い行動の消失（投与 2～3 週以降） ・体重増加抑制（投与 0～28 日間の累計）及び摂餌量減少 ・血清ヨウ素減少 ・胃上皮細胞層出血性びらん |
| 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（工業用原液：0、500、2,000 及び 8,000 ppm、平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 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 18 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ので、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 18 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"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少[§]（投与 7 日以降） ・Glu、TP、Alb、Glob 及び TG 減少 ・T.Chol 増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少[§]（投与 7 日以降） |
| 2,000 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

[§]：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）28 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料³＞

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いた混餌（工業用原液：0、6,000 及び 12,000 ppm、平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施され

³ 2 用量で実施された試験のため参考資料とした。

た。

表 19 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 ^a (mg/kg 体重/日) | 雌雄 | 185 | 308 |

^a : 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）

（4）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（原体：0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 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ので、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）

（5）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（工業用原液：0、145、579、2,320 及び 4,630 ppm、平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 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ため、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）

(6) 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 [10. (5)] において明確な毒性を示す用量を決定できなかったため、追加試験としてWistarラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（工業用原液：0及び12,000 ppm、平均検体摂取量は表22参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表22 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23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ため、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23 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"> ・体重増加抑制（投与7日以降） ・摂餌量減少[§]（投与7日以降） ・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） ・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） ・前肢及び後肢握力低下 ・PTT 延長 ・血中リン及びT.Bil 増加 ・Glu、TP、Alb、Glob 及びTG 減少 ・尿沈査（三リン酸結晶）増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与7日以降） ・摂餌量減少[§]（投与7日以降） ・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） ・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） ・前肢及び後肢握力低下 ・TP、Alb 及びGlob 減少 ・尿中窒素及び亜硝酸塩増加 |

[§]：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 [10. (5) 及び(6)] 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。

(7) 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（工業用原液：0、300、900、2,700 及び8,100 ppm、平均検体摂取量は表24参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 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ため、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）

（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（原体：0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 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（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 ^a (mg/kg 体重/日) | 雌雄 | 3.3 | 9.8 | 32.4 | 95.3 |

^a：雌雄の平均値

各投与群で認められた毒性所見は表 26 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ため、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 26 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"> ・鎮静（投与 20 分以降） ・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・RBC*、Hb* 及び Ht* 減少 ・Ret* 増加^a | <ul style="list-style-type: none"> ・鎮静（投与 20 分以降） ・体重減少（投与 1 週以降） ・RBC*、Hb* 及び Ht* 減少 ・Ret* 増加^a |
| 1,000 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

^a：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

（9）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（工業用原液：0、943、3,770 及び 7,540 ppm、平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 27 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）が認められたので、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）

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）①

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、200、600 及び 1,800 ppm、平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 28 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 ^a (mg/kg 体重/日) | 雌雄 | 6.3 | 19.9 | 58.4 |

^a：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ため、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 [11. (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ため、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（原体：0 及び 6,000 ppm、平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 29 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 30 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ため、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 30 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"> ・流涎 (投与 2 時間以降) ・ALP 増加 ・腎遠位尿細管上皮空胞化^a | <ul style="list-style-type: none"> ・流涎 (投与 2 時間以降) ・MCV、MCH 及び Ret 増加 ・Glu 増加 ・腎遠位尿細管上皮空胞化^a |

^a: 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 [11. (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 (工業用原液 : 0、290、2,320 及び 5,790 ppm、平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 31 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 32 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等が認められたので、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 32 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 (原体 : 0、100、300、1,000、3,000 及び 9,000 ppm、平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 33 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ので、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（工業用原液：0、290、2,320 及び 5,790 ppm、平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 34 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胞萎縮が、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ので、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（原体：0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 35 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ため、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（工業用原液：0、500、2,000 及び 7,500 ppm、平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 36 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ため、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）

12. 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（工業用原液：0、500、1,500 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 37 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 ₁ 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 38 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ため、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、F₁雄：147 mg/kg 体重/日、F₁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 38 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

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

(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 (原体：0、300、1,000 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量は表 39 参照) 投与による 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。

⁴ 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

表 39 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 ₁ 世代 | 雄 | 26.7 | 89.1 | 258 |
| | | 雌 | 37.5 | 127 | 375 |
| | F ₂ 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ため、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、F₁ 雄：258 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：375 mg/kg 体重/日、F₂ 雄：272 mg/kg 体重/日、F₂ 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⁵>

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（原体：0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量不明）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、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（工業用原液：0、50、150 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 40 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かったため、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）

⁵ 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。

表 40 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"> ・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) ・体重増加抑制及び摂餌量減少(妊娠 6～8 日以降) | 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（原体：0、50、100 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）投与して、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ので、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 [12. (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（原体：0、75 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）投与して、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ので、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 [12. (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（工業用原液：0、50、100 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）投与して、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ため、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)

(8) 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(工業用原液:0、15、30 及び 60 mg/kg 体重/日)投与して、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)が認められたため、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 [14. (1)] 参照。)

13. 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 41 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)

表 41 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) | 156.3～5,000 μg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 ^a | チャイニーズハムスター卵 巣由来細胞(CHO-K1) (<i>Hprt</i> 遺伝子座) | 162.5～2,600 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) | 陰性 |
| | UDS 試験 | ラット初代培養肝細胞 | 25.6～3,000 μg/mL | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 ^a | 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

^a : 検体として、工業用原液を用いた。

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 42 に示されているとおり陰性であった。（参照 7）

表 42 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 ^a | <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。

14. 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（工業用原液：0、30、60、120 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：蒸留水）投与する 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 43 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ので、無毒性量は 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 7）

表 43 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 |
|------------------|--|
| 200 mg/kg 体重/日 | |
| 120 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・死亡^a（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^b（投与 1～2 日以降） |
| 60 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし |

^a：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

^b：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 μ M 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-³H]-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-³H]-N-methylscopolamine に対する阻害定数は表 44 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 44 [N-methyl-³H]-N-methylscopolamine に対する阻害定数 (Ki 値) (μM)

| 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 |

III. 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。

¹⁴C 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運命試験の結果、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 89.1%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。

泌乳ヤギ及び産卵鶏における動物体内運命試験の結果、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（泌乳ヤギ、肝臓）認められた。

¹⁴C で標識したメピコートクロリドを用いた植物体内運命試験の結果、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。

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、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

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

各試験における無毒性量等は表 45 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 46 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量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 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/日を一日摂取許容量（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 |

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

参考

<EFSA (2008 年) >

| | |
|--------------|-----------------------|
| ADI | 0.2 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) | 19.9 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 |

<米国 (2003 年) >

| | |
|-------------|-------------------------|
| cRfD | 0.195 mg/kg 体重/日 |
|-------------|-------------------------|

| | |
|---------------|--------------------------------------|
| (cRfD 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) | 58.4 mg/kg 体重/日 |
| (不確実係数) | 300 (発達神経毒性試験がないことにより不確実係数 3 を追加) |

| | |
|---------------|--------------------------------------|
| aRfD | 0.195 mg/kg 体重 |
| (aRfD 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) | 58.4 mg/kg 体重/日 |
| (不確実係数) | 300 (発達神経毒性試験がないことにより不確実係数 3 を追加) |

(参照 5、9～10)

表 45 各試験における無毒性量の比較

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | |
|-----|---------------------------|--|--------------------------------|------|--|--|
| | | | EFSA | 米国 | 食品安全委員会 (農薬抄録) | 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：268 雌：280 雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少 | 雌雄：109 雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少 |
| | | 雄：0、27.0、109、268、 1,060 雌：0、28.3、109、280、 1,000 | | | 雄：175 雌：191 雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少 | 雄：175 雌：191 雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少 |
| | | 0、500、2,000、8,000 ppm | | | 雄：0、44、175、633 雌：0、48、191、688 | 雄：91.8 雌：91.2 雌雄：体重増加抑制 及び摂餌量減少 |
| ラット | 90 日間 亜急性 毒性試験 ① | 0、100、300、1,000、 3,000 ppm | / | / | 雄：319 雌：372 雌雄：尿沈査増加 雌：毒性所見なし | 雄：319 雌：372 雌雄：毒性所見なし |
| | | 雄：0、9.2、27.6、91.8、 276 雌：0、8.9、26.7、91.2、 279 | | | 雄：346 雌雄：毒性所見なし | 雄：319 雌：372 雌雄：尿沈査増加 雌：毒性所見なし |
| | | 0、145、579、2,320、 4,630 ppm | | | 雄：0、10、40、163、 319 雌：0、12、47、188、 372 | 雌雄：毒性所見なし |
| ラット | 90 日間 | 0、12,000 ppm | / | 雌雄：— | 雌雄：— | 雌雄：— |

| 無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | | | |
|--------------------------------|---------------------------|--|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | EFSA | 米国 | 食品安全委員会 参考 (農薬抄録) |
| 動物種 | 亜急性 毒性試験 ③ | 雄：0、826 雌：0、951 | | 雌雄：体重増加抑制等 | 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 | 雄：319 雌：372 |
| 動物種 | 90日間 亜急性 神経毒性 試験 | 0、943、3、770、7、540 ppm | 雄：66 雌：79 | / | 雄：65.6 雌：79.4 |
| | | 雄：0、65.6、259、517 雌：0、79.4、367、617 | 雌雄： 体重増加抑制 (亜急性神経毒性は認められない) | / | 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 | 2年間 慢性毒性 試験 | 0、290、2、320、5、790 ppm | / | 雄：106 雌：146 | 雄：106 雌：146 |
| | | 雄：0、13、106、268 雌：0、18、146、371 | 雌雄：体重増加抑制等 | 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少等 | 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少等 |
| 動物種 | 2年間 発がん性 試験① | 0、100、300、1、000、 3、000、9、000 ppm | 200 | / | 雄：186 雌：212 |
| | | 雄：0、6.4、18.0、62.4、 186、684 雌：0、7.3、21.0、71.6、 212、670 | 体重増加抑制等 (発がん性は認められない) | 雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない) | 雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない) |
| 動物種 | 2年間 発がん性 | 0、290、2、320、5、790 ppm | / | 雌雄：105 | 雄：105 雌：141 |
| | | | | | |

| 無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | | | | |
|--------------------------------|-------------|--|------|---|---|---|
| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | EFSA | 米国 | 食品安全委員会 | 参考 (農薬抄録) |
| | 試験② | 雄：0、13、105、269 雌：0、17、141、370 | | 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない) | 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) | 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 ₁ 雄：0、48.6、147、575 F ₁ 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 | 親動物及び子供動物 P雄：153 P雌：164 F ₁ 雄：147 F ₁ 雌：162 親動物：雌雄：体重増加抑制等 子供動物：体重増加抑制等 | 親動物及び子供動物 P雄：153 P雌：164 F ₁ 雄：147 F ₁ 雌：162 親動物：雌雄：体重増加抑制等 子供動物：体重増加抑制等 |
| | 3世代 繁殖試験 | 0、300、1,000、3,000 ppm P雄：0、24.9、83.3、257 P雌：0、37.1、123、384 F ₁ 雄：0、26.7、89.1、258 F ₁ 雌：0、37.5、127、272 | | | (繁殖能に対する影響は認められない) 親動物及び子供動物 P雄：257 P雌：384 F ₁ 雄：258 F ₁ 雌：375 F ₂ 雄：272 F ₂ 雌：380 | (繁殖能に対する影響は認められない) 親動物及び子供動物 P雄：257 P雌：384 F ₁ 雄：258 F ₁ 雌：375 F ₂ 雄：272 F ₂ 雌：380 |

| 無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | | | | |
|--------------------------------|--------------------------|--|---|--|---|---|
| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | EFSA | 米国 | 食品安全委員会 | 参考 (農薬抄録) |
| | | 375 F ₂ 雄：0、27.0、88.5、 272 F ₂ 雌：0、37.9、129、 380 | | | 親動物及び子供動物 毒性所見なし (繁殖能に対する影響 は認められない) | 親動物及び子供動物 毒性所見なし (繁殖能に対する影響 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、子供動物及び繁殖能：320 親動物：生存率低下等 子供動物：体重増加抑制 等 繁殖能：生存率低下等 (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：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) |

| 無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | | | |
|--------------------------------|---------------------|---|---|-------------------------------------|---|
| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | EFSA | 米国 | 食品安全委員会 参考 (農薬抄録) |
| | 発達神経 毒性試験 | 0、15、30、60 | 見動物：30 見動物：死亡 (発達神経毒性は認め られない) | | 母動物：60 見動物：30 母動物：毒性所見なし 見動物：死亡 (発達神経毒性は認め 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：0、60、166、526、 1,730 雌：0、83、265、705、 2,420 | | | 雄：1,730 雌：2,420 雌雄：毒性所見なし |
| | 2年間 発がん性 試験① | 0、100、300、1,000、 3,000 ppm 雄：0、16.0、48.9、169、 514 雌：0、21.7、65.3、226、 689 | | | 雄：169 雌：226 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 | 雌雄：1,140 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められ | 雄：297 雌：1,350 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし |

| 無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | | | | |
|--------------------------------|----------------|---------------------|------------------|---------------------|---|---|
| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | EFSA | 米国 | 食品安全委員会 | 参考 (農薬抄録) |
| ウサギ | 発生毒性 試験① | 0、50、100、150 | ない | ない | (発がん性は認められ ない) | (発がん性は認められ ない) |
| | | | | | 母動物：50 胎児：100 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) | 母動物：－ 胎児：100 母動物：流産 胎児：低体重等 (催奇形性は認めら 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：100 発生毒性：100 | 母動物：50 胎児：150 | 母動物：50 胎児：150 |

| 無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | | | |
|--------------------------------|---------------------|---|---|------------------------------------|---|
| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | EFSA | 米国 | 食品安全委員会 参考 (農薬抄録) |
| | | | 母動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない) | 母動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 発生毒性：骨格変異 | 母動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない) |
| イヌ | 28日間 亜急性 毒性試験 | 0, 6,000, 12,000 ppm 雌雄：0, 185, 308 | / | / | 雌雄：－ |
| | | 0, 100, 300, 1,000, 3,000 ppm 雌雄：0, 3.3, 9.8, 32.4, 95.3 | | | 雌雄：流涎等 雌雄：32.4 |
| | 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 | 30.5 | 雌雄：58.4 雌雄：体重増加抑制等 | 雌雄：体重増加抑制等 雌雄：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 |
| | | 0, 6,000 ppm 雄：0, 166 雌：0, 173 | | 雌雄：－ 雌雄：腎尿管上皮空 胞化等 | 雌雄：－ 雌雄：流涎、腎尿管 上皮空胞化、 雄：脾へモジデリン沈 着 |

| 無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | | | | | |
|--------------------------------|-----------------------------|---------------------|---------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | EFSA | 米国 | 食品安全委員会 | 参考 (農薬抄録) |
| | 1年間慢性毒性試験①及び②の総合評価 | 19.9 | 19.9 | 雌雄：58.4 | 雌雄：58.4 | 雄：19.9 雌：58.4 |
| | 90日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 | 腎尿管上皮空胞化等 | 雌雄：58.4 | | |
| | ADI (cRfD) | | NOAEL：19.9 SF：100 ADI：0.2 | NOAEL：58.4 UF：300 cRfD：0.195 | 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) ー：無毒性量は設定できない。斜線：試験記載なし。

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

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。

表 46 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 ¹⁾ (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 ¹⁾ (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

¹⁾ 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 _{max} | 最高濃度 |
| CMC | カルボキシメチルセルロース |
| Crea | クレアチニン |
| FOB | 機能観察総合検査 |
| Glob | グロブリン |
| Glu | グルコース |
| Hb | ヘモグロビン量 |
| 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 |
| 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 |
| RBC | 赤血球数 |
| Ret | 網状赤血球 |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| TAR | 総処理放射能 |
| 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 |
| TLC | 薄層クロマトグラフィー |
| T _{max} | 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 |
| Urea | 尿素 |
| WBC | 白血球数 |

<別紙3：作物残留試験成績>

| 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 ^{L, a} | 1 | 141 | <0.04 | <0.04 | <0.05 | <0.05 |
| | 1 | 880 ^L | 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 ^L | 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 ^L | 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 ^L | 2 | 21 | 1.44 | 1.42 | / | / |
| | | | | 28 | 0.96 | 0.96 | | |
| | | | | 42 | 1.05 | 1.04 | | |
| | | | | 56 | 0.83 | 0.82 | | |
| | | | | 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 ^L | 1 | 21 | 1.21 | 1.20 | / | / |
| | | | | 28 | 1.04 | 1.04 | | |
| | | | | 42 | 2.05 | 2.00 | | |
| | | | | 56 | 1.91 | 1.90 | | |
| | | | | 21 | 0.47 | 0.46 | | |
| | | | | 28 | 0.52 | 0.51 | | |
| | | | | 41 | 0.23 | 0.23 | | |
| | | | | 55 | 0.27 | 0.26 | | |
| ぶどう(小粒種) (施設) (果実) 平成25年度 | 1 | 825 ^L | 1 | 63 | 0.18 | 0.18 | / | / |
| | | | | 77 | 0.15 | 0.15 | | |
| | | | | 91 | 0.08 | 0.08 | | |
| | | | | 63 | 0.88 | 0.84 | | |
| | | | | 77 | 0.54 | 0.53 | | |
| | | | | 91 | 0.16 | 0.16 | | |

注) ・L：液剤 /：実施せず
 ・使用量が登録された使用方法から逸脱している場合は、使用量にaを付した。

<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 EFSA : 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 US EPA : 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 EFSA : Conclusion regarding the peer review of pesticide risk assessment of the active substance mepiquat. EFSA Scientific Report (2008) 146, 1-73.
- 10 US EPA : HED Records Center Series 361 Science Reviews-File R034417 (2003)

メピコートクロリドに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成28年12月14日～平成29年1月12日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

| 頂いた意見・情報※ | 食品安全委員会の回答 |
|---|---|
| <p>(意見)</p> <p>【意見1】 ADIとARfD0.3mg/kg体重/日に反対である。 [理由] ADIは、EUの値0.2mg/kg体重/日より高く、ARfDはアメリカの0.195mg/kg体重より高い。 2、ADIとARfDが同じラットの発生神経毒性試験の無毒性量を根拠に0.3mg/kg体重としているが、同試験の詳細データが示されていない。 3、短期摂取量が推定されておらず、ESTIとARfD比も示されていない。</p> <p>【意見2】 60の農作物の残留基準はすべて、2ppmとされているにも拘わらず、残留試験データはブドウの7事例が掲載されているだけで、他の食品の残留データが不明なままである。パブコメ意見募集をやり直すべきである。 [理由] 1、残留基準があるにもかかわらず、摂取量が推算されておらず、TMDIとADI比も示されていない。</p> | <p>(回答)</p> <p>【意見1及び2について】 食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量の最小値が発達神経毒性試験の30mg/kg体重/日であったことから、これを安全係数100で除した0.3mg/kg体重/日をメピコートクロリドの一日許容摂取量(ADI)と設定しました。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、同試験での30mg/kg体重であったことから、これを安全係数100で除した0.3mg/kg体重を急性参照用量(ARfD)と設定しました。 なお、食品安全委員会では、海外の評価機関による評価書等も参照していますが、原則として農林水産省の定めたテストガイドラインに沿って実施され、申請者から提出された試験成績を用いて食品健康影響評価を行っています。 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会で審議された剤のうち、公開で審議された農薬の審議資料(農薬抄録等)は食品安全委員会農薬専門調査会幹事会終了後に食品安全委員会事務局内において</p> |

て閲覧可能となっており、メピコートクロリドについても閲覧できます。

なお、当該農薬抄録は、公にすることにより試験成績所有者の権利、競争上の地位その他正当な利益を害する恐れのある部分については、非公開としております。

メピコートクロリドについては、今後、食品安全委員会の食品健康影響評価結果を踏まえ、厚生労働省において暫定基準値の見直しが行われる予定です。食品安全委員会では、メピコートクロリドの暴露量について、厚生労働省が暫定基準値の見直しを行う際に、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づき確認することとしています。

※頂いたものをそのまま掲載しています。