

分科会報告品目（農薬関係）

・ メフェンピルジエチル（暫定基準の見直し）	1
・ ピコリナフェン（暫定基準の見直し）	43
・ アシフルオルフェン（暫定基準の見直し）	87
・ ラクトフェン（暫定基準の見直し）	135
・ フェンチオン（暫定基準の見直し＋魚介類）	169
・ ペンディメタリン（暫定基準の見直し＋適用拡大）	249
・ ジチアノン（暫定基準の見直し＋適用拡大＋IT申請）	329

各剤について

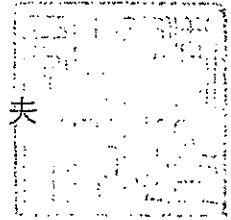
- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員長から厚生労働大臣へ）

と2文書がございます。

厚生労働省発食安0203第6号
平成23年2月3日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 細川 律夫



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

メフェンピルジエチル

平成23年2月23日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成23年2月3日付け厚生労働省発食安0203第6号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくメフェンピルジエチルに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

メフェンピルジエチル

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：メフェンピルジエチル [Mefenpyr-diethyl (ISO)]

(2) 用途：薬害軽減剤

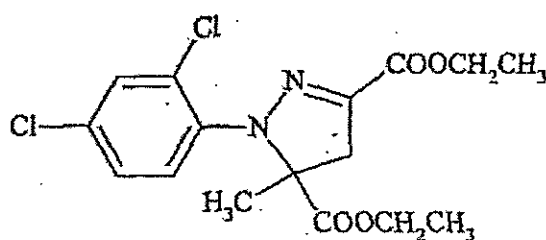
麦類作物におけるアリルプロピオン酸系除草剤（フェノキサプロップ等）やスルホニルウレア系除草剤の代謝を促進することにより、除草剤の有害作用から作物を保護する。

(3) 化学名

Diethyl (*RS*)-1-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-2-pyrazoline-3,5-dicarboxylate (IUPAC)

Diethyl-1-(2,4-dichlorophenyl)-4,5-dihydro-5-methyl-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{16}H_{18}Cl_2N_2O_4$

分子量 373.24

水溶解度 20 mg/L (pH6.2, 20°C)

分配係数 $\log_{10}Pow = 3.83$

(米国評価書より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は国内では農薬登録がなされていない。

海外での適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 豪州

①メフェンピルジエチル 21g/L, フェノキサプロップ-P-エチル 76g/L 乳剤

作物名	適用雑草	使用量	使用時期・方法
小麦 ライ麦 その他穀物	Wild oats (<i>Avena</i> spp.)	450mL/ha	播種後 3~4 週間まで (本葉 2~5 葉)
		500mL/ha	播種後 3~6 週間まで (若齡雑草本葉 5 葉)
		600mL/ha	播種後 10 週間まで (雑草生育半ば)
	Annual phalaris (<i>Phalaris</i> <i>minor</i> , <i>P. paradoxa</i>)	600mL/ha	播種後 3~4 週間まで (本葉 2~5 葉) (若齡雑草 (発育初期) 本葉 4 葉)
		700mL/ha	播種後 4~6 週間まで (若齡雑草 (発育初期) 本葉 5 葉)

②メフェンピルジエチル 30g/L, フェノキサプロップ-P-エチル 110g/L 乳剤

作物名	適用雑草	使用量	使用時期・方法
小麦 ライ麦 その他穀物	Wild oats (<i>Avena</i> spp.)	300mL/ha	播種後 3~4 週間まで (本葉 2~5 葉)
		350mL/ha	播種後 3~6 週間まで (若齡雑草本葉 5 葉)
		400mL/ha	播種後 10 週間まで (雑草生育半ば)
	Annual phalaris (<i>Phalaris</i> <i>minor</i> , <i>P. paradoxa</i>)	400mL/ha	播種後 3~4 週間まで (本葉 2~5 葉) (若齡雑草 (発育初期) 本葉 4 葉)
		500mL/ha	播種後 4~6 週間まで (若齡雑草 (発育初期) 本葉 5 葉)

③メフェンピルジエチル 300g/L, イオドスルフロメチル 100g/L 液剤

作物名	適用雑草	使用量	使用時期・方法	
			雑草の成長段階	小麦/大麦
小麦	Annual ryegrass (<i>Lolium rigidum</i>)	75mL/ha	1~3 葉まで	播種後 4~7 週間まで / 小麦は少なくとも 3 葉以上、第 5 分げつ以内
		100mL/ha	分げつ初期	
	Wild oats (<i>Avena</i> spp.)	75mL/ha	1~3 葉まで	
	Annual phalaris Paradoxa grass (<i>Phalaris paradoxa</i> のみ)	100mL/ha		
	Charlock (<i>Sinapis arvensis</i>)	75mL/ha	子葉から 8 葉まで	
	Clover (<i>Trifolium</i> spp.)	100mL/ha	子葉から 6 葉まで	

作物名	適用雑草	使用量	使用時期・方法	
			雑草の成長段階	小麦/大麦
小麦	Deadnettle (<i>Lamium amplexicaule</i>)	100mL/ha	子葉から4葉まで	
	Doublegee, spiny emex Three corner jack (<i>Emex australis</i>)			
	Fumitory, denseflower (<i>Fumaria densiflora</i>) Fumitory, wall (<i>Fumaria muralis</i>)	75mL/ha	2~6葉まで	
	Indian hedge mustard (<i>Sisymbrium orientale</i>)			
	Lupins(自生) (<i>Lupinus angustifolius</i>)			
	Medic (<i>Medicago</i> spp.)	100mL/ha	2~6葉まで	
	Paterson's curse riverina Bluebell salvation jane (<i>Echium plantagineum</i>)			
	Shepherd's purse (<i>Capsella bursa-pastoris</i>)	75mL/ha	2~8葉まで	
	Turnip weed (<i>Rapistrum rugosum</i>)	100mL/ha	子葉から6葉まで	
	Wild radish (<i>Raphanus raphanistrum</i>)			
	Wire weed, Hogweed (<i>Polygonum aviculare</i>) Tree hogweed (<i>Polygonum patulum</i>)	75mL/ha	子葉から4葉まで	
	Bedstraw (<i>Galium tricornutum</i>)	100mL/ha	子葉から4輪生体まで	
	Black bindweed (<i>Fallopia convolvulus</i>)	75mL/ha	2~6葉まで	
	Peas(自生) (<i>Pisum sativum</i>)	100mL/ha	子葉から4葉まで	
	Sheepweed, white ironweed Corn gromwell (<i>Buglossoides arvensis</i>)			
	Sowthistle (<i>Sonchus oleraceus</i>)			
	Stonecrop (<i>Crassula sieberaceus</i>)	75mL/ha	2~4葉まで	
	Tares, Wild vetch (<i>Vicia sativa</i>)			
	Toadrush (<i>Juncus bufonius</i>)			

作物名	適用雑草	使用量	使用時期・方法	
			雑草の成長段階	小麦/大麦
大麦	Annual ryegrass (<i>Lolium rigidum</i>)	75mL/ha	1~3葉まで	播種後 5~7 週間まで/ 大麦は少なくとも 4 葉以上、第 5 分 げつ以内
大麦	Annual ryegrass (<i>Lolium rigidum</i>)	100mL/ha	分けつ初期	
	Wild oats (<i>Avena</i> spp.)		1~3葉まで	
	Annual phalaris Paradoxa grass (<i>Phalaris paradoxa</i> のみ)	100mL/ha		
		75mL/ha		

(2) 米国

メフェンピルジエチル他 88.47%, フェノキサプロップ-P-エチル 11.53% 乳剤

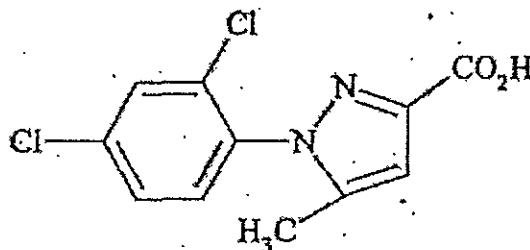
作物名	適用雑草	使用時期・量	使用方法
小麦	Blackgrss, Windgrass を含む一年生雑草	収穫 60 日または 70 日前まで (州により異なる) 5.3~10.6 fl oz/A	散布
大麦		発芽から 5 葉期まで 収穫 57 日前まで 5.3~10.6 fl oz/A	

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・メフェンピルジエチル
- ・1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-メチル-ピラゾール-3-カルボン酸
(以下、代謝物 M3 という。)



代謝物 M3

②分析法の概要

試料からアセトン又は酸性のアセトン・水（1：2）混液で抽出し、ジクロロメタンに転溶する。ジアゾメタンにより代謝物 M3 をメチル化し、シリカゲルカラム又はアミノカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ・質量分析計（GC-MS）を用いて定量する。

定量限界：メフェンピルジエチル 0.01ppm
代謝物 M3 0.01ppm

（2）作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

4. 動物飼養試験（家畜残留試験）

動物飼養試験は行われていないが、別途、泌乳山羊及び産卵鶏における代謝試験が実施されている。

（1）泌乳山羊

最大理論的飼料由来負荷（MTDB）の 20～25 倍となる 11.23ppm に相当する量の ¹⁴C 標識メフェンピルジエチルをゼラチンカプセルに入れて、1日1回7日間経口投与した。乳については、1日2回採取し、8日後に屠殺した後、組織を採取した。結果を表 1 に示す。

表 1. 組織中の残留放射能（ppm）

腎臓	肝臓	心臓	筋肉	脂肪	乳
0.170	0.061	0.011	0.003～0.004	0.010～0.016	<0.001

なお、豪州においては、泌乳山羊を用いたメフェンピルジエチルの代謝試験より、推定残留量をそれぞれ食用部分<0.0001～0.0002ppm、脂肪 0.0006ppm、乳 0.00002ppm と評価している。

（2）産卵鶏

最大理論的飼料由来負荷（MTDB）の 260 倍となる 13.19ppm に相当する量の ¹⁴C 標識メフェンピルジエチルをゼラチンカプセルに入れて、1日1回14日間経口投与した。卵については、1日2回採取し、15日後に屠殺した後、組織を採取した。結果を表 2 に示す。

表 2. 組織中の残留放射能（ppm）

肝臓	皮膚	筋肉	脂肪	卵
0.011～0.015	0.008～0.011	0.001～0.003	0.014～0.016	<0.001～0.027

5. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたメフェンピルジエチルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：2.8 mg/kg 体重/日（発がん性は認められなかった）

（動物種） マウス

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 発がん性試験

（期間） 18 ヶ月

安全係数：100

ADI：0.028 mg/kg 体重/day

6. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国において小麦、大麦、畜産物等に、豪州において穀類、畜産物に基準が設定されている。

7. 基準値案

（1）残留の規制対象

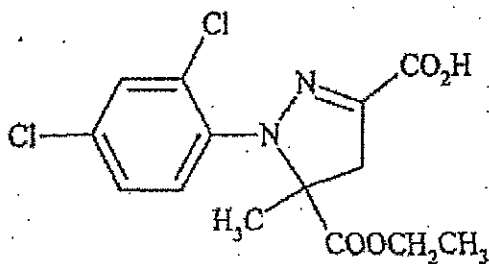
メフェンピルジエチルとする。

米国及び豪州においては規制対象物質を以下のように定めている。

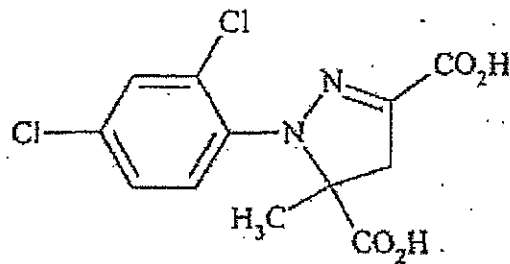
米国：メフェンピルジエチル、代謝物 M1、M2 及び M3

豪州：（農作物に対して）メフェンピルジエチル、代謝物 M2 及び M3

（畜産物に対して）メフェンピルジエチル及び代謝物 M1



（代謝物 M1）



（代謝物 M2）

代謝物 M1：1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-エトキシカルボニル-5-メチル-2-ピラゾリン-3-カルボン酸

代謝物 M2：1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-メチル-ピラゾール-3-カルボン酸

作物残留試験及び家畜代謝試験が行われているが、親化合物及び代謝物共に残留量は

少ないことから、残留の規制対象をメフェンピルジエチルのみとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、食品中の暴露評価対象物質としてメフェンピルジエチル（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

なお、畜産物については、家畜代謝試験の結果、残留性が認められなかったことから基準値を設定しないこととした。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までメフェンピルジエチルが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3を参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	0.4
幼小児（1～6歳）	0.9
妊婦	0.4
高齢者（65歳以上）	0.3

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

海外作物残留試験一覧

(豪州)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm) 【メフェンピルジエチル】
		剤型	部位	使用量・使用方法	経過日数	
小麦	2	乳剤	穀粒	25, 50 g ai/ha	28, 56, 112日	圃場A, B: <0.01 (n=2) (#) ^{注2)}
大麦	7	液剤		30~45 g/ha	—	圃場A, B: <0.01 (n=2) (#)
						圃場C~F: <0.02 (n=4) (#)
						圃場G: <0.04 (#)
小麦	16					圃場A~K: <0.01 (n=11) (#)
ライ麦	3					圃場L~P: <0.02 (n=5) (#)
ライ小麦	1	圃場A: <0.01 (#)				

(米国)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 【メフェンピルジエチル/ 代謝物M3】
		剤型	部位	使用量・使用方法	経過日数	
大麦	12	乳剤	穀粒	100g/ha (0.089 lb/A)	53~65	圃場A~L: <0.01/<0.01~ 0.03 (n=12) (#)
小麦	22					圃場A~W: <0.01/<0.01~ 0.012 (n=22) (#)

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

注2) (#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.01				
小麦	0.05	0.03			0.05 アメリカ	【<0.01(n=22)(#)(米国)】
大麦	0.05	0.03			0.05 アメリカ	【<0.01(n=12)(#)(米国)】
ライ麦	0.01	0.01			0.01 オーストラリア	【<0.01(n=3)(#)(豪州)】
とうもろこし	0.01	0.01			0.01 オーストラリア	【豪州小麦、大麦、ライ麦、ライ小麦参照】
そば	0.01	0.01			0.01 オーストラリア	【豪州小麦、大麦、ライ麦、ライ小麦参照】
その他の穀類	0.01	0.01			0.01 オーストラリア	【<0.01(#)(豪州:ライ小麦)】
牛の筋肉		0.05				
豚の筋肉		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.05				
牛の脂肪		0.05				
豚の脂肪		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.05				
牛の肝臓		0.08				
豚の肝臓		0.08				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.08				
牛の腎臓		0.08				
豚の腎臓		0.08				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.08				
牛の食用部分		0.08				
豚の食用部分		0.08				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.08				
乳		0.01				
鶏の筋肉		0.05				
その他の家きんの筋肉		0.05				
鶏の脂肪		0.05				
その他の家きんの脂肪		0.05				
鶏の肝臓		0.05				
その他の家きんの肝臓		0.05				
鶏の腎臓		0.05				
その他の家きんの腎臓		0.05				
鶏の食用部分		0.05				
その他の家きんの食用部分		0.05				
鶏の卵		0.01				
その他の家きんの卵		0.01				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

メフェンピルジエチル推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.05	5.8	4.1	6.2	4.2
大麦	0.05	0.3	0.0	0.0	0.2
ライ麦	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
そば	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の穀類	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
計		6.2	4.2	6.2	4.4
ADI比 (%)		0.4	0.9	0.4	0.3

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成19年 6月 5日 厚生労働大臣より食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年12月18日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成23年 2月3日 薬事・食品衛生審議会への諮問
平成23年 2月10日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉衛生研究所食品部門専門研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐藤 清 | 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究官 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター医薬品部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授 |
| 吉成 浩一 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○：部会長)

答申（案）

メフェンピルジエチル

食品名	残留基準値 ppm
小麦	0.05
大麦	0.05
ライ麦	0.01
とうもろこし	0.01
そば	0.01
その他の穀類 ^{注1)}	0.01

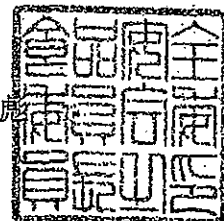
注1) 「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。



府食第 1367 号
平成 20 年 12 月 18 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 虎



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 6 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0605014 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたメフェンピルジエチルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

メフェンピルジエチルの一日摂取許容量を 0.028 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

メフェンピルジエチル

2008年12月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) ラット①(排泄及び代謝物同定・定量)	7
(2) ラット②(排泄及び体内分布)	8
(3) ラット③(フェノキサプロップP エチルの代謝に及ぼす影響)	8
(4) ラット④(経皮投与による排泄及び体内分布)	9
2. 植物体内運命試験	9
(1) 大麦及びカラスムギ(比較試験)	9
(2) 大麦	10
3. 土壌中運命試験	11
(1) 好氣的土壌中運命試験	11
(2) 土壌表面光分解試験	11
(3) 土壌吸脱着試験	11
4. 水中運命試験	12
(1) 加水分解試験	12
(2) 水中光分解試験	12
5. 土壌残留試験	12
6. 作物残留試験	12
7. 一般薬理試験	12
8. 急性毒性試験	13
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	13
10. 亜急性毒性試験	13
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	13

(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	14
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	15
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	15
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	15
(2) 2年(124週)間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	16
(3) 18カ月(87週)間発がん性試験(マウス)	16
1 2. 生殖発生毒性試験	17
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	17
(2) 発生毒性試験(ラット)①	17
(3) 発生毒性試験(ラット)②	18
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	18
1 3. 遺伝毒性試験	18
1 4. その他の試験	19
(1) 光刺激性試験(モルモット)	19
(2) 光感作性試験(モルモット)	19
III. 食品健康影響評価	20
・別紙1: 代謝物/分解物略称	23
・別紙2: 検査値等略称	24
・参照	25

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
2007年 6月 5日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第 0605014 号)、関係書類の接受 (参照 2~4)
2007年 6月 7日 第 193 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 5)
2008年 2月 27日 第 12 回農薬専門調査会確認評価第三部会 (参照 6)
2008年 10月 15日 第 44 回農薬専門調査会幹事会 (参照 7)
2008年 11月 13日 第 262 回食品安全委員会 (報告)
2008年 11月 13日 より 12月 12日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 12月 17日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008年 12月 18日 第 267 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>

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

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

* : 2007年6月30日まで

** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

佐々木有

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

要 約

薬害軽減剤であるメフェンピルジエチル (CAS No. 135590-91-9) について、各種資料 (米国及び豪州) を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット)、植物体内運命 (大麦及びカラスムギ)、土壌中運命、水中運命、急性毒性 (ラット及びマウス)、亜急性毒性 (ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、メフェンピルジエチル投与による影響は主に肝臓、腎臓及び造血系に認められた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、マウスを用いた 18 カ月 (87 週) 間発がん性試験の 2.8 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.028 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

薬害軽減剤

2. 有効成分の一般名

和名：メフェンピルジエチル

英名：mefenpyr-diethyl (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No. 135590-91-9)

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

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

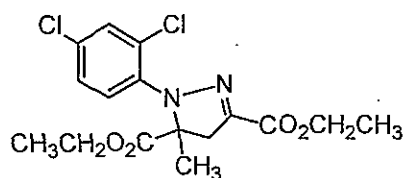
4. 分子式

$C_{16}H_{18}Cl_2N_2O_4$

5. 分子量

373.24

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

米国及び豪州で小麦等を対象に登録されているが、日本では農薬として登録されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国資料（1998 及び 2002 年）及び豪州資料（1997 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

各種運命試験（II.1~4）は、フェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（[phe- ^{14}C]メフェンピルジエチル）を用いて実施された。標識位置が不明のものは、その旨を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①（排泄及び代謝物同定・定量）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe- ^{14}C]メフェンピルジエチルを 1 mg/kg 体重（以下、[1. (1) 及び (2)]において「低用量」という。）または 100 mg/kg 体重（以下、[1. (1) 及び (2)]において「高用量」という。）で強制経口投与（溶媒：ごま油）し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

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

吸収率は、少なくとも 65~72%であると考えられた。

表 1 投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	68.0	72.1	64.6	64.5
糞	23.6	14.2	25.6	13.3

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

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

(2) ラット② (排泄及び体内分布)

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

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

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

吸収率は、少なくとも 68~88% であると考えられた。

表 2 投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	76.8	88.2	67.7	79.5
糞	29.6	13.6	32.1	23.9

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

(3) ラット③ (フェノキサプロップ P エチルの代謝に及ぼす影響)

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

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

種類の化合物が認められた。(参照 3)

表 3 尿、糞及びカーカス中の放射能 (%TAR)

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

(4) ラット④ (経皮投与による排泄及び体内分布)

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

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

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

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

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

2. 植物体内運命試験

(1) 大麦及びカラスムギ (比較試験)

大麦 (品種不明) 及びカラスムギに、¹⁴C-メフェンピルジエチル (標識位置不明) 及び非標識フェノキサプロップPエチルを混用処理 (同時散布) し、メフェンピルジエチルの大麦における葉面吸収及び移行性の経時的変化、大麦及びカラ

スムギにおける葉面吸収率及び分解率の比較について検討された。

葉面散布された総処理放射能 (TAR) の約 85% が速やかに吸収され、14% TAR が非処理部位 (処理葉より下方にある芽や根) に移行した。しかし、処理 6 日後では、処理葉より上方にある茎葉部の放射能が増加し、処理葉より下方にある茎葉部及び根部における放射能は減少した。オートラジオグラフィの結果から、第二葉の葉身基部及び上部、処理部より上位の第三葉に放射能が分布していることが示された。

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

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

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

(2) 大麦

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

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

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

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

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

4種類の土壌 (pH 5.0~7.1) に[phe-¹⁴C]メフェンピルジエチルを 132 mg/kg になるように添加し、最大容水量の 40~60%調整下、10~20°Cでインキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

分解は二相性を示し、消失半減期を2つのモデルで推算した結果、消失半減期は7日以下(中央値2~4日)と算出された。主要分解物はM1及びM3であった。M1は最高で45%TAR(処理2~10日後)となり、20°Cにおける推定半減期は10~14日であった。1カ月以内に、親化合物及びM1由来の¹⁴Cは6%TAR未満に減少した。M3は最高で72%TAR(処理30~60日後)となり、推定半減期は100~200日であった。M1、M3及び少量の中間分解物であるM2の構造は、親化合物と非常に類似しており、M1とM2の違いは、エステル加水分解(エチル基の脱離)が、一方かあるいは両方かという、ごくわずかな違いであった。さらに、エステル加水分解により生じたカルボキシル基の1つを失い、ヘテロサイクリック環の芳香族化によりM3となった。親化合物の2つの環構造及びその間の結合は保持されていた。他に3種類の未同定分解物が認められ、そのうち1つは、4日後に最高11~12%TAR検出された。非抽出放射能(抽出残渣)は最高で30~65%TAR(処理100~150日後)に達した。CO₂の発生は、約1年後までで10~20%TARであった。(参照2)

(2) 土壌表面光分解試験

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

光照射による親化合物の分解率への影響は大きくなかったが、生成物の分布パターン及びそれらの減衰率には変化が生じたことが示唆された。主要分解物はM1であり、最大で28%TARを占めた。他に、未同定のM8(親化合物に酸素原子が付加したエポキシドと思われる)が最大10~12%TAR、少量のM3及びM2、数種類の未同定分解物が認められた。非抽出放射能(抽出残渣)は20~30%TARに達し、CO₂及び他の揮発性物質はそれぞれ5及び4%TARであった。(参照2)

(3) 土壌吸脱着試験

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

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

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

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

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

(2) 水中光分解試験

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

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

10 種類の非揮発性物質が検出された。その 1 つは最大 40% TAR を占める主要分解物であったが、同定できなかった。しかし、これらの構造は親化合物と類似しているか、あるいはより複雑に置換基が付加された生成物であり、単純な分子ではなかった。未同定の揮発性有機物（最大 13～15% TAR）及び CO₂（最大 5～7% TAR）が緩やかに発生したことから、さらに分解が進むことが示唆された。（参照 2）

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

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

表4 急性毒性試験結果概要

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

溶媒として、1) 2%デンプン糊、2) ごま油を使用した。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)

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

各投与群で認められた毒性所見は表5に示されている。

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

表5 90日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

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

各投与群に認められた毒性所見は表 6 に示されている。

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

脾臓の髓外造血亢進及びヘモジリン沈着増加については、500 ppm 以下の投与群でも雌雄ともに認められた。しかし、これらの投与群では赤血球系の指標には影響がみられず、さらに、同系統のマウスを用いたより長期の試験[11. (3)]では同様の所見が得られていないことから、500 ppm 以下の投与群でみられたこれらの変化については毒性学的意義の乏しい変化であると考えられた。

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

表6 90日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・網状赤血球数増加 ・AST、ALT、ALP 及び LDH 増加 ・尿浸透圧及び比重増加 ・甲状腺絶対及び対脳重量比低下、脾対脳重量比及び副腎重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb 減少 ・リン及び ALP 増加 ・脳重量低下、肝臓、副腎及び脾重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・MCV 及び MCH 増加 ・腎絶対重量及び対脳重量比低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・LDH 増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体: 0、400、2,000 及び 10,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、90 日間投与後 4 週間の回復期間が設定された。

各投与群に認められた毒性所見は表 7 に示されている。

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

表 7 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

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

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

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

各投与群に認められた毒性所見は表 8 に示されている。

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

表 8 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量低下 ・ MCH、MCV 及び PLT 増加 ・ ALP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺比重量、左甲状腺絶対及び比重量、対脳重量比増加 ・ 前立腺絶対重量低下 ・ 肝内胆汁うっ滞 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 及び Hb 減少、PLT 増加 ・ Ure 及び Cre 減少、ALP 増加、Alb 減少、β2-Glob 増加、A/G 比減少 ・ 尿中 Cre 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝内胆汁うっ滞
1,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年(124週)間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各80匹)を用いた混餌(原体:0、40、200、1,000及び5,000 ppm)投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表9に示されている。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄でHb及びMCHC減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも1,000 ppm(雄:48.5 mg/kg 体重/日、雌:60 mg/kg 体重/日)であると考えられた。発がん性は認められなかった(参照2、3)

表9 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・MCHC及びHb減少、網状赤血球数増加	・RBC、Hb、MCHC及びHt減少、MCV及び網状赤血球数増加
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18カ月(87週)間発がん性試験(マウス)

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

各投与群に認められた毒性所見は表10に示されている。

腫瘍性病変においては、100 ppm以上投与群の雄、2,500及び20 ppm投与群の雌でハーダー腺の腺癌の発生頻度増加、投与52週後の中間と殺時における胃の肉腫の発生頻度増加傾向、2,500 ppm投与群の雌雄1例ずつに膀胱の癌肉腫及び脳の上皮細胞腫が認められたが、これらの腫瘍の発生は偶発的であると判断された。

本試験において、100 ppm以上投与群の雄及び2,500 ppm投与群の雌で小葉中心性~中間帯肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で20 ppm(2.8 mg/kg 体重/日)、雌で500 ppm(92 mg/kg 体重/日)であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照2、3)

表10 18カ月間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見

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

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)

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

各投与群に認められた毒性所見は表 11 に示されている。

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

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

本試験において、親動物では 5,000 ppm 投与群の雌雄で脾髄外造血亢進等が認められ、児動物では低体重等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物ともに 1,000 ppm (P 雄: 76 mg/kg 体重/日、P 雌: 92 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 74 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 87 mg/kg 体重/日) と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、3)

表 11 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下 ・ 脾髄外造血軽度亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下 ・ 脾絶対重量及び対脳重量比増加 ・ 脾髄外造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下 ・ 脾髄外造血軽度亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾絶対重量及び対脳重量比増加 ・ 脾髄外造血亢進
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	5,000 ppm	・ 低体重及び体重増加抑制		・ 低体重及び体重増加抑制	
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

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

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

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は母動物で 1,000 mg/kg 体重/日未満、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ②

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

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

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

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

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

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

胎児に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 250 mg/kg 体重/日投与群で流産増加等が認められ、胎児では検体投与の影響が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3)

1.3. 遺伝毒性試験

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

試験結果は表 12 に示されている。すべての試験で陰性であったことから、本剤に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、3)

表 12 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	4~10,000 µg/7° 4~5,000 µg/7°	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (V79)	5.0~25.0 µg/mL (-S9) 5.0~100 µg/mL (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (V79)	10~100 µg/mL (-S9) 25~100 µg/mL (+S9)	陰性
	UDS 試験	ヒト由来培養細胞 (A549)	0.01~100 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	5,000 mg/kg 体重 (2 回経口投与)	陰性

注 1 : +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下。

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

14. その他の試験

(1) 光刺激性試験 (モルモット)

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

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

(2) 光感作性試験 (モルモット)

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

本剤に光感作性は認められなかった。(参照 3)

III. 食品健康影響評価

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

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

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

各種毒性試験結果から、メフェンピルジエチル投与による影響は主に肝臓、腎臓及び造血系に認められた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかつた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメフェンピルジエチル（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 13 に示されている。

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

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がマウスを用いた 18 カ月（87 週）間発がん性試験の 2.8 mg/kg 体重/日であつたことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.028 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.028 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	18 カ月（87 週）間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.8 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 13. 各試験における無毒性量

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

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

一：無毒性量を設定できず。

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

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

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

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
Cre	クレアチニン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP))
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
IgA	免疫グロブリン A
LAP	ロイシンアミノペプチダーゼ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA : HED Records Center Series 361 Science Reviews for MEFENPYL-DIETHYL（1998 及び 2002 年）
- 3 Australia APVMA : JAPANESE POSITIVE LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLS FOR MEFENPYL-DIETHYL（1997 年）
- 4 食品健康影響評価について
（URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-mefenpyr-diethyl_190605.pdf）
- 5 第 193 回食品安全委員会
（URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai193/index.html>）
- 6 第 12 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会
（URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3_dai12/index.html）
- 7 第 44 回農薬専門調査会幹事会
（URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai44/index.html）

