

(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 <sup>注1)</sup>	0.01

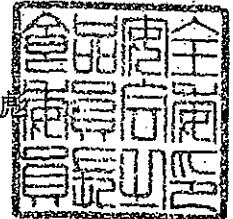
注1) 「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。



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)	代田眞理子**	平塚 明
赤池昭紀	高木篤也	藤本成明
石井康雄	玉井郁巳	細川正清
泉 啓介	田村廣人	松本清司
上路雅子	津田修治	柳井徳磨
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

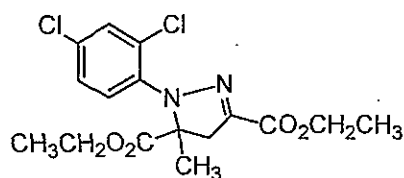
### 4. 分子式

$C_{16}H_{18}Cl_2N_2O_4$

### 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  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（[phe- $^{14}\text{C}$ ]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- $^{14}\text{C}$ ]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-<sup>14</sup>C] メフェンピルジエチルを低用量または高用量で強制経口投与 (溶媒: ごま油) し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

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

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、<sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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、<sup>14</sup>C-メフェンピルジエチル (標識位置不明) 及びフェノキサプロップPエチルの混合物を経皮 (<sup>14</sup>C-メフェンピルジエチルとして 0.053、0.53 及び 5.3 mg/匹、以下、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、<sup>14</sup>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、 $^{14}\text{C}$ -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)