

## メパニピリム

1. 品目名：メパニピリム (mepanipyrim)

2. 用途：殺菌剤（ピリミジン系）

3. 安全性

(1) 単回投与試験

急性経口 LD<sub>50</sub>は、マウス、ラットともに 5,000 mg/kg 超と考えられる。

(2) 反復投与/発がん性試験

B6C3F1 マウスを用いた混餌（70, 350, 3,500, 7,000 ppm）投与による 104 週間の発がん性試験において、7,000 ppm 投与群で体重増加抑制、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下等が、3,500 ppm 以上の投与群で肝比重量増加、肝細胞増殖巣の増加、肝細胞腺腫及び肝細胞がんの増加等が認められる。3,500 ppm 以上の投与群で認められた肝細胞腺腫及び肝細胞がんの増加は、肝酵素誘導試験成績、変異原性試験成績等から非遺伝子傷害性の作用によるものと考えられる。また、肝細胞性腫瘍発生の早期化は認められない。本試

験における無毒性量は 350 ppm (56 mg/kg) と考えられる。

F 344 ラットを用いた混餌 (50, 150, 2,000, 4,000 ppm) 投与による 104 週間の反復投与/発がん性併合試験において、4,000 ppm 投与群で肝細胞増殖巣の増加、雌に肝細胞腺腫の増加等が、2,000 ppm 以上の投与群で死亡率の増加、体重増加抑制、クレアチニンの増加、肝比重量増加、肝の小葉周辺性脂肪変性、腎盂移行上皮増生の増加等が、150 ppm 以上の投与群で中性脂肪の低下、アルブミンの増加、腎比重量増加等が認められる。肝細胞腺腫の増加が認められたのは 4,000 ppm の高用量投与群のみであり、悪性化及び発生の早期化は認められない。また、肝酵素誘導試験成績、変異原性試験成績等から非遺伝子傷害性の作用によるものと考えられる。本試験における無毒性量 50 ppm (2.45 mg/kg) と考えられる。

ビーグル犬を用いた強制経口 (2.5, 7.5, 50 mg/kg) 投与による 52 週間の反復投与試験において、50 mg/kg 投与群で体重増加抑制、アルカリホスファターゼ値及び ALT 値の増加、肝比重量増加、肝細胞肥大等が認められる。本試験における無毒性量は 7.5 mg/kg と考えられる。

### (3) 繁殖試験

SD ラットを用いた混餌 (150, 1,000, 2,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験において、2,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 子動物で体重増加抑制が、1,000 ppm 以上の投与群の F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 親動物で体重増加抑制、肝比重量増加、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 子動物で体重増加抑制等が、150 ppm 以上の投与群の F<sub>1</sub> 親動物で肝脂肪空胞形成の増加、F<sub>2</sub> 子動物で肝比重量増加が認められる。また、本試験の追加試験として、SD ラットを用いた混餌 (50, 150 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施されている。この試験において、150 ppm 投与群の F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 親動物で肝脂肪空胞形成の増加、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 子動物で肝比重量増加等が認められる。上記試験とあわせ、SD ラットの 2 世代繁殖試験における無毒性量は 50 ppm (3.62 mg/kg) と考えられる。

### (4) 催奇形性試験

SD ラットを用いた強制経口 (30, 150, 750 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、150 mg/kg 以上の投与群で母動物の体重増加抑制が認められる。胎児動物においては、検体投与に起因した影響は認められない。本試験における無毒性量は、母動物 30 mg/kg、胎児動物 750 mg/kg と考えられる。催奇形性は認められない。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口 (10, 30, 90 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、90 mg/kg 投与群で母動物の流産、摂餌量

低下、全胚吸収が認められる。胎児動物においては、検体投与に起因した影響は認められない。本試験における無毒性量は、母動物 30 mg/kg、胎児動物 90 mg/kg と考えられる。催奇形性は認められない。

(5) 変異原性試験

細菌を用いた復帰変異試験、大腸菌を用いた DNA 損傷試験、CHO 培養細胞を用いた染色体異常試験、V 79 培養細胞を用いた前進突然変異試験、ラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験の結果は、いずれも陰性と認められる。

(6) その他

上記を含め、別添 1 (省略) に示した試験成績が提出されている。

4. 吸収・分布・代謝・排泄

F 344 ラットを用いた経口 (5 mg/kg) 投与による試験において、Tmax は 1～8 時間、Cmax は 0.5  $\mu\text{g eq./ml}$ 、 $T_{1/2}$  は 67.8～70.5 時間と考えられる。投与後 48 時間までに投与量の 48～72 % が胆汁中に排泄される。また、投与後 120 時間までに 26～31 % が尿中に、57～62 % が糞中に排泄される。主要な代謝反応はベンゼン環パラ位の水酸化、ピリミジン環 4 位メチル基の水酸化及び 6 位プロピニル基の変換である。投与後 Tmax 時における組織内濃度は肝、脂肪等で血液中に比べ高濃度である。

トマトを用いた試験において、最終散布 35 日後における果実の残留放射能は処理後 0 日目に比べて、4.7～9.5 分の 1 に減少し、主要残留物は未変化体である。

リンゴを用いた試験において、最終散布 31 日後における果実の残留放射能は処理後 15 日目に比べて、1.4～1.9 分の 1 に減少し、主要残留物は未変化体である。

ブドウを用いた試験において、主要残留物は未変化体及びプロピニル基が 2-ヒドロキシプロピル化したプロパノール体である。

上記を含め、別添 1 (省略) に示した試験成績が提出されている。

5. ADI の設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

無毒性量	2.45 mg/kg/日
動物種	ラット
投与量/投与経路	50 ppm/混餌

試験期間	104 週間
試験の種類	反復投与/発がん性併合試験
安全係数	100
ADI	0.024 mg/kg/日

## 6. 基準値案

別添 2 の基準値案のとおりである。基準値案の上限まで本農薬が残留したすべての農作物を摂食すると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算すると、摂取される農薬の量（理論最大摂取量）の ADI に対する比は、22.5%である。

(別添 2)

## 食品規格（案）

メパニピリム	食品規格案	参考基準値
	基準値案 ppm	登録保留 基準値 ppm
小豆類(含いんげん, ささげ, レンズ)	0.5	0.5
トマト	5	5
なす	5	5
きゅうり(含ガーキン)	2	5
未成熟いんげん	2	2
みかん	0.2	0.2
なつみかんの果実全体	2	2
レモン	2	2
オレンジ(含ネーブルオレンジ)	2	2
グレープフルーツ	2	2
ライム	2	2
上記以外のかんきつ類果実	2	2
りんご	2	2
日本なし	2	2
西洋なし	2	2
もも	2	2
いちご	10	15
ぶどう	15	15