
MCPA

1. 品目名：フェノチオール (phenothiol), MCP

(注) MCPA は、化学名 4-クロロ-2-メチルフェノキシ酢酸を呼ぶものであり、そのチオエチルエステル体がフェノチオールとして、また、MCPA のナトリウム塩及びエチルエステル体が MCP として国内登録されている。

2. 用途：除草剤 (フェノキシ酸系)

3. 安全性

(1) 単回投与試験

MCPA の急性経口 LD₅₀ は、マウスで 728~744 mg/kg, ラットで 911~925 mg/kg と考えられる。

ナトリウム塩の急性経口 LD₅₀ は、マウスで 556 mg/kg (換算), ラットで 618~865 mg/kg (換算) と考えられる。

エチルエステル体の急性経口 LD₅₀ は、マウスで 736~823 mg/kg, ラットで 823~913 mg/kg と考えられる。

チオエチルエステル体の急性経口 LD₅₀ は、マウスで 749~811 mg/kg, ラットで 790~877 mg/kg と考えられる。

(2) 反復投与/発がん性試験

MCPA を用いた ICR マウスの混餌 (20, 200, 1,500 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、1,500 ppm 投与群で体重増加抑制、摂餌量低下、肝の暗調化、肝細胞肥大、腎の尿細管上皮の多核化等が認められる。本試験における無毒性量は 200 ppm (18.0 mg/kg) と考えられる。発がん性は認められない。

チオエチルエステル体を用いた ICR マウスの混餌 (30, 300, 1,500 ppm) 投与による 18 カ月間の発がん性試験において、1,500 ppm 投与群で肝の暗調化、肝クッパー細胞の褐色色素沈着の増加等が、300 ppm 以上の投与群で体重増加抑制が認められる。本試験における無毒性量は 30 ppm (2.794 mg/kg, MCPA として 2.3 mg/kg 相当) と考えられる。発がん性は認められない。

MCPA を用いた F 344 ラットの混餌 (20, 200, 2,000 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、2,000 ppm 投与群で体重増加抑制、摂餌量低下、AST 及び ALT 値の増加、腎比重量増加、甲状腺明細胞腺腫の増加等が、200 ppm 以上の投与群でアルカリホスファターゼ及び γ -グルタミルトランスペプチダーゼ値の増加、副腎重量増加、肝細胞肥大等が認められる。本試験における無毒性量は 20 ppm (0.698 mg/kg) と考えられる。発がん性は認められない。

チオエチルエステル体を用いた F 344 ラットの混餌 (20, 200, 2,000 ppm) 投与による 24 カ月間の反復投与/発がん性併合試験において、2,000 ppm 投与群で赤血球数の低下、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下、AST 及び ALT 値の増加、脾のうっ血の増加等が、200 ppm 以上の投与群で体重増加抑制、甲状腺及び腎の比重量増加、腎の尿細管上皮の褐色色素沈着の増加が認められる。本試験における無毒性量は 20 ppm (0.8 mg/kg, MCPA として 0.66 mg/kg 相当) と考えられる。発がん性は認められない。

MCPA を用いたビーグル犬の混餌 (6, 30, 150 ppm) 投与による 12 カ月間の反復投与試験において、150 ppm 投与群で甲状腺比重量増加等が、30 ppm 以上の投与群で体重増加抑制、クレアチニン濃度の増加、尿素及びカリウム濃度の増加、腎の暗調化、腎の尿細管上皮の色素沈着の増加等が認められる。本試験における無毒性量は 6 ppm (0.2 mg/kg) と考えられる。

チオエチルエステル体を用いたビーグル犬の混餌 (20, 100, 500 ppm) 投与による 24 カ月間の反復投与試験において、500 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、ALT 値の増加、肝の髄外造血巣等が認められる。本試験における無毒性量は 100 ppm (25.9 mg/kg, MCPA として 21 mg/kg 相当) と考えられる。

(3) 繁殖試験

MCPA を用いた SD ラットの混餌 (50, 200, 1,000 ppm) 投与による 3 世代繁殖試験において、1,000 ppm 投与群の F₀ 親動物で体重増加抑制、F₂ 親動物で子宮水腫等が、200 ppm 以上の投与群の F₁ 親動物で受精率の低下が、50 ppm 以上の投与群の F₁ 及び F₃ 子動物で離乳時の低体重が認められる。また、本試験の追加試験として、SD ラットを用いた混餌 (20, 50, 1,000 ppm) 投与による 1 世代繁殖試験が実施されている。この試験において、1,000 ppm 投与群の F₀ 親動物で体重増加抑制、摂餌量低下、子宮比重量増加、F₁ 子動物で腎盂拡張、体重増加抑制等が認められる。上記試験とあわせ、SD ラットの繁殖試験における無毒性量は 20 ppm (1.34 mg/kg) と考えられる。

チオエチルエステル体を用いた SD ラットの混餌 (20, 100, 500 ppm) 投与による 3 世代繁殖試験については、交尾率が低い、体重にバラツキが多い等の理由により、適切な評価を行うことが困難である。

(4) 催奇形性試験

MCPA を用いた ICR マウスの強制経口 (30, 100, 300 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、300 mg/kg 投与群で母動物の体重増加抑制、摂餌量低下、胎児動物の死亡率の増加、口蓋裂、胸骨核分離等が、100 mg/kg 以上の投与群で胎児動物の低体重、骨化遅延が認められる。母体毒性を現す高用量において催奇形性が認められる。本試験における無毒性量は、母動物 100 mg/kg、胎児動物 30 mg/kg と考えられる。

エチルエステル体を用いた ICR マウスの強制経口 (30, 100, 300 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、300 mg/kg 投与群で母動物の体重増加抑制、胎児動物の死亡率の増加、低体重、口蓋裂、骨化遅延等が、100 mg/kg 以上の投与群で母動物の死亡、摂餌量低下等が認められる。母体毒性を現す高用量において催奇形性が認められる。本試験における無毒性量は、母動物 30 mg/kg (MCPA として 26 mg/kg 相当)、胎児動物 100 mg/kg (MCPA として 88 mg/kg 相当) と考えられる。

MCPA を用いた Wistar ラットの強制経口 (25, 70, 200 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、200 mg/kg 投与群で母動物の立毛、胎児動物の死亡率の増加、心室中隔欠損、骨化遅延等が、70 mg/kg 以上の投与群で母動物の体重増加抑制、摂餌量低下、胎児動物の低体重が認められる。本試験における無毒性量は、母動物、胎児動物とも 25 mg/kg と考えられる。催奇形性は認められない。

エチルエステル体を用いた Wistar ラットの強制経口 (25, 70, 200 mg/

kg) 投与による催奇形性試験において、200 mg/kg 投与群で母動物の体重増加抑制、摂餌量低下、胎児動物の死亡率の増加、胸骨核非対称等が、70 mg/kg 以上の投与群で胎児動物の低体重、骨化遅延が認められる。本試験における無毒性量は、母動物 70 mg/kg (MCPA として 61 mg/kg 相当)、胎児動物 25 mg/kg (MCPA として 22 mg/kg 相当) と考えられる。催奇形性は認められない。

チオエチルエステル体を用いた Wistar ラットの強制経口 (10, 40, 160 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、160 mg/kg 投与群で母動物の体重増加抑制、脾比重量増加、胎児動物の低体重、仙椎の化骨数の低下等が認められる。本試験における無毒性量は、母動物 40 mg/kg (MCPA として 33 mg/kg 相当)、胎児動物 40 mg/kg (MCPA として 33 mg/kg 相当) と考えられる。催奇形性は認められない。

MCPA を用いたニュージーランドホワイトウサギの強制経口 (20, 50, 125 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、125 mg/kg 投与群で母動物の死亡、摂餌量低下、胎児動物の死亡率の増加等が認められる。本試験における無毒性量は、母動物、胎児動物とも 50 mg/kg と考えられる。催奇形性は認められない。

チオエチルエステル体を用いた日本白色ウサギの強制経口 (40, 80, 160 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、80 mg/kg 以上の投与群で母動物の流産、摂餌量低下等が認められる。本試験における無毒性量は、母動物 40 mg/kg (MCPA として 33 mg/kg 相当)、胎児動物 160 mg/kg (MCPA として 131 mg/kg 相当) と考えられる。催奇形性は認められない。

(5) 変異原性試験

MCPA の細菌を用いた復帰変異試験、マウスを用いた宿主経路試験、Rec-assay, CHL 培養細胞を用いた染色体異常試験の結果は、いずれも陰性と認められる。

ナトリウム塩の細菌を用いた復帰変異試験、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。なお、Rec-assay 及び CHL 培養細胞を用いた染色体異常試験の結果は、高濃度で陽性と認められる。

エチルエステル体の細菌を用いた復帰変異試験、Rec-assay, 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。なお、CHL 培養細胞を用いた染色体異常試験においては、S9 mix の存在にかかわらず陰性とする報告と、S9 mix 存在下で疑陽性とする報告がある。

チオエチルエステル体の細菌を用いた復帰変異試験、マウスを用いた宿主経

由試験, Rec-assay, V 79 培養細胞を用いた染色体異常試験の結果は, いずれも陰性と認められる。

上記の試験成績等から, 総合的にみて生体内において変異原性が発現する可能性は低く, 特段問題とする程のものではないと考えられる。

(6) その他

上記を含め, 別添 1 (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

MCPA を用いた SD ラットの経口 (10 mg/kg) 投与による試験において, T_{max} は 1.4~1.6 時間, C_{max} は 51.3~60.2 $\mu\text{g eq./ml}$, $T_{1/2}$ は 1.3~1.4 時間と考えられる。投与後 24 時間までに投与量の 6~8 % が胆汁中に排泄される。また, 投与後 24 時間までに投与量の 93~97 % が尿中に, 1~2 % が糞中に排泄される。尿及び糞中の主要排泄物は未変化体である。投与 3 時間後における組織内濃度は血漿, 腎, 血液で比較的高濃度であり, 血漿及び肝中の主要化合物は未変化体である。

エチルエステル体を用いた SD ラットの経口 (10 mg/kg) 投与による試験において, T_{max} は 2.4~2.4 時間, C_{max} は 36.8~40.5 $\mu\text{g eq./ml}$, $T_{1/2}$ は 1.8~2.6 時間と考えられる。血漿及び肝中の主要代謝物は MCPA であり, 未変化体は投与量の 0.1 % 未満である。

チオエチルエステル体を用いた SD ラットの経口 (5 mg/kg) 投与による試験において, 投与後 1 日までに投与量の 97 % が尿中に, 1 % が糞中に排泄される。尿及び糞中に未変化体は認められず, 排泄物はほとんど MCPA である。本品は, 体内においてほとんどが速やかに MCPA に代謝される。投与 2 時間後における組織内濃度は腎で血液中に比べ高濃度である。

MCPA を用いた水稻の試験において, 田面水処理 81 日後の残留放射能は玄米に処理量の 0.5 % である。玄米において未変化体は認められず, 残留放射能の大部分は澱粉画分に認められる。また, 葉面に塗布処理 7 日後の残留放射能は処理葉表面に 15 %, 処理葉内部に 38 % であり, 主要残留物は未変化体である。主要な代謝反応は, 抱合体の生成, MCPA の水酸化体及びその抱合体の生成である。

エチルエステル体を用いた水稻の試験において, 根部を浸漬処理後の吸収, 移行等は, MCPA を処理した場合とほぼ同様の結果である。根部及び茎葉部における主要残留物は MCPA であり, 未変化体は処理量の 0.1 % 未満である。吸収されたエチルエステル体は速やかに MCPA に代謝される。

チオエチルエステル体を用いた水稻の試験において、根部を浸漬処理 30 日後の残留放射能は茎葉部に吸収量の 0.1% 以下である。吸収されたチオエチルエステル体は速やかに MCPA に代謝される。

上記を含め、別添 1 (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	0.2 mg/kg/日
動物種	イヌ
投与量/投与経路	6 ppm/混餌
試験期間	12 カ月間
試験の種類	反復投与試験

安全係数 100

以上より、MCPA として

ADI 0.002 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、41.2% である。

(別添2)

食品規格(案)

MCPA	食品規格案 基準値案 ppm	参考基準値	
		登録保留 基準値 ppm	外国 基準値 ppm
米	0.1	0.1	0.1(ア,イ)
小麦	0.1	0.1	0.1(ア)
大麦	0.1	0.1	0.1(ア)
ライ麦	0.1	0.1	0.1(ア)
とうもろこし	0.1	0.1	
そば	0.02		0.02(オ)
上記以外の穀類	0.1	0.1	0.1(ア)
大豆	0.1		0.1(ア)
小豆類(含いんげん, ささげ, レンズ)	0.1		0.1(ア)
えんどう	0.1		0.1(ア)
そらまめ	0.1		0.1(ア)
らっかせい	0.1		0.1(ア)
上記以外の豆類	0.1		0.1(ア)
未成熟えんどう	0.1		0.1(ア)
未成熟いんげん	0.1		0.1(ア)
えだまめ	0.1		0.1(ア)
りんご	0.1		0.1(イ)
西洋なし	0.05		0.05(ス)
いちご	0.05		0.05(ス)
ぶどう	0.1		0.1(イ)
上記以外のオイルシード	0.1		0.1(ア)

注) ア:アメリカ, イ:イタリア, オ:オーストラリア, ス:スペイン