

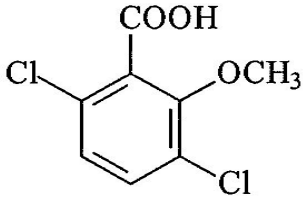
水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する安全性評価資料

MDBA、MDBAジメチルアミン塩及びMDBAカリウム塩

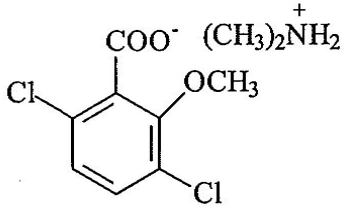
. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

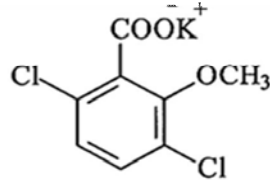
MDBA (別名ジカンバ)

化学名	2 - メトキシ - 3 , 6 - ジクロロ安息香酸				
分子式	$C_8H_6Cl_2O_3$	分子量	221.0	CAS No.	1918-00-9
構造式					

MDBA ジメチルアミン塩 (別名ジカンバジメチルアミン塩)

化学名	2 - メトキシ - 3 , 6 - ジクロロ安息香酸ジメチルアミン				
分子式	$C_{10}H_{13}Cl_2NO_3$	分子量	266.1	CAS No.	2300-66-5
構造式					

MDBA カリウム塩 (別名ジカンバカリウム塩)

化学名	2 - メトキシ - 3 , 6 - ジクロロ安息香酸カリウム				
分子式	$C_8H_5Cl_2KO_3$	分子量	259.1	CAS No.	10007-85-9
構造式					

2. 開発の経緯等

MDBA は、オーキシンの植物ホルモン作用を有し、細胞分裂を阻害することにより枯死させる安息香酸系のホルモン型除草剤であり、1966 年に本邦において初めて農薬登録がなされ、現在は MDBA[酸]¹⁾及び MDBA ジメチルアミン塩が登録されている。

平成 20 年 1 月に MDBA カリウム塩について農薬取締法に基づく新規登録申請（適用作物：樹木等）がなされている。

1) 本資料中においては、酸体と塩との区別を明確にするため、MDBA[酸]と表記することとする。また、MDBA[酸]の原体の表記についても、同様に MDBA 原体[酸]と表記することとする。（MDBA ジメチルアミン塩については、原体を用いた試験が 1 試験のみ実施されており、その他の原体を用いた試験は、MDBA[酸]を用いて実施されている。なお、MDBA カリウム塩については、原体を用いた試験は実施されていない。）

3. 各種物性

MDBA[酸]の各種物性を表 1 に示した。

表 1 MDBA[酸]の物理化学的性状

外観・臭気	白色固体（粉末） 僅かに刺激のある芳香	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}_{oc}} = 21.44 \sim 34.48$ (25)
密度	1.484 g/cm ³ (25)	オクタノール / 水分配係数	logP _{ow} = -1.8 (25 、 pH 6.8)
融点	114 ~ 116		
沸点	測定不能 (約 230 で分解)	生物濃縮性	-
蒸気圧	1.666×10^{-3} Pa (25)	水溶解度	6.069×10^3 mg/L (25 、 pH 6.49)

・試験結果概要

MDBA[酸]、MDBA ジメチルアミン塩及び MDBA カリウム塩の農薬登録申請資料を用いて試験結果の概要を整理した。

1. 動物体内運命試験

MDBA 原体[酸]について、ラット、マウス、ウサギ、イヌ及び泌乳ヤギを用いた動物体内運命試験が実施された。また、MDBA（原体[酸]、ジメチルアミン塩、イソプロピルアミン塩、ジグリコールアミン塩）について、ラットを用いた動物体内運命試験が実施された。

(1) MDBA 原体[酸] (ラット)

吸収

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に MDBA[酸] の ¹⁴C フェニル環標識体を 0.5 mg/kg 体重（以下、[(1)]において「低用量」という。）又は 200 mg/kg 体重（以下、[(1)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度及び吸収について検討された。

a. 血中濃度推移

血中放射能濃度推移は表 2 の通りである。約 0.5 時間後に第一ピーク (C_{max1}) を示し、その 1

時間後程度で約半分に減少後、再び上昇し第二ピーク(Cmax2)を示したことから、腸肝循環の関与が考えられた。

表2 血中放射能濃度推移

投与群	0.5 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
Tmax1 (時間)	0.5	0.5	0.5	0.5
Tmax2 (時間)	2	4	4	4
Cmax1 (ppm)	0.106	0.132	67.6	50.5
Cmax2 (ppm) (MDBA[酸]換算量)	0.049	0.077	32.9	30.7
T _{1/2} (時間) (Cmax2)	7	7	7	10

b. 吸収率

尿、呼気、組織中残留及びケージ洗浄液の合計から、MDBA 原体[酸]の吸収率は低用量群で 90.5 ~ 97.9 %TAR、高用量群で 97.9 ~ 99.7 %TAR であり、消化管からほぼ全て吸収された。

分布

Wistar ラット（一群雌雄各 16 匹）に MDBA[酸] の ¹⁴C フェニル環標識体を低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。各投与群の主要組織における残留放射能濃度は表 3 の通りである。単回経口投与後の組織中濃度は低用量群及び高用量群のいずれにおいても腎臓で最も高い値を示した。組織中半減期は、低用量群で 2 ~ 3 時間、高用量群で 2 ~ 4 時間であり、168 時間後には検出限界に近い値あるいはそれ以下に減少した。

表3 主要組織における残留放射能濃度（ppm；MDBA[酸]換算量）

投与条件		投与 4 時間後	投与 8 時間後	投与 12 時間後	投与 16 時間後	投与 168 時間後
0.5 mg/kg 体重	雄	血漿(0.075)	血漿(0.018)	血漿(0.003)	血漿(0.003)	血漿(< LOQ ²⁾)
		腎臓(0.200)	腎臓(0.067)	腎臓(0.008)	腎臓(0.005)	腎臓(< LOD ¹⁾)
	雌	血漿(0.149)	血漿(0.029)	血漿(0.007)	血漿(0.001)	血漿(< LOQ ²⁾)
		腎臓(0.329)	腎臓(0.053)	腎臓(0.016)	腎臓(0.005)	腎臓(LOD ¹⁾)
200 mg/kg 体重	雄	子宮(0.061)	子宮(0.013)	子宮(0.003)	子宮(0.001)	子宮(< LOD ¹⁾)
		血漿(34.95)	血漿(21.33)	血漿(5.279)	血漿(1.120)	血漿(0.011)
	腎臓(86.88)	腎臓(59.31)	腎臓(18.44)	腎臓(4.429)	腎臓(0.020)	
	雌	血漿(39.57)	血漿(26.52)	血漿(5.976)	血漿(1.045)	血漿(0.025)
		腎臓(68.57)	腎臓(66.07)	腎臓(15.32)	腎臓(3.876)	腎臓(0.034)
	子宮(16.01)	子宮(10.13)	子宮(2.137)	子宮(0.655)	子宮(0.016)	

¹⁾ LOD：検出限界

²⁾ LOQ：定量限界；0.0004-0.005 ppm（血漿）、0.0007-0.0013 ppm（子宮）

代謝物同定・定量

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に MDBA[酸] の ¹⁴C フェニル環標識体を低用量又は高用量で単回経口投与し、尿、糞、肝臓及び腎臓における MDBA[酸]の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、肝臓及び腎臓における主要な代謝物は表4及び表5の通りである。経口投与されたMDBA[酸]は、投与量や性別に関係なく大部分が親化合物のまま尿中排泄された。代謝物としては、尿中にメトキシ基の脱メチル化によるNOA414746[B]及びカルボキシル基へのグルクロン酸抱合体M1[E]、糞中にNOA414746[B]が若干検出された。また、肝臓及び腎臓中においても検出されたものは大部分が親化合物であった。

主要代謝経路は、メトキシ基の脱メチル化（NOA414746[B]）、カルボキシル基へのグルクロン酸抱合であると推定された。

表4 尿及び糞における主要代謝物（%TAR；MDBA[酸]換算量）

投与群	0.5 mg/kg 体重				200 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
親化合物	95.64	0.45	84.20	1.32	95.70	0.18	96.71	0.37
NOA414746[B]	0.29	0.03	0.16	0.01	0.16	0.03	0.18	0.01
M1[E]	0.50	n.d. ¹⁾	0.63	n.d. ¹⁾	0.39	n.d. ¹⁾	0.54	n.d. ¹⁾

¹⁾ n.d.：検出されず。

表5 肝臓及び腎臓における主要代謝物（%TRR¹⁾；MDBA[酸]換算量）

投与群	200 mg/kg 体重			
	雄		雌	
試料	肝臓	腎臓	肝臓	腎臓
親化合物	84.1	90.8	90.0	84.0
NOA414746[B]	n.d. ²⁾	n.d. ²⁾	n.d. ²⁾	n.d. ²⁾
M1[E]	n.d. ²⁾	0.4	n.d. ²⁾	0.9

¹⁾ 肝臓中代謝物については肝臓中総残留放射能に対する割合、腎臓中代謝物については腎臓中総残留放射能に対する割合を示す。

²⁾ n.d.：検出されず。

尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各4匹）にMDBA[酸]の¹⁴Cフェニル環標識体を低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。各投与群の投与後168時間における尿及び糞中排泄率は表6の通りである。排泄はほとんど尿中排泄で、糞中排泄は2%以下であった。また、投与量や性別に関係なく、尿中において速やかに排泄された（24時間後で84.5～98.3%TAR）。

表6 尿及び糞中排泄率（%TAR；MDBA[酸]換算量）

投与群	性別	0.5 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
		雄	雌	雄	雌
尿	0-6 時間	76.21	64.57	73.17	62.25
	6-12 時間	18.49	17.14	21.72	33.22
	12-24 時間	1.94	2.78	1.99	2.84
	24-168 時間	0.80	2.75	0.78	1.10
	小計	97.44	87.25	97.65	99.41
糞	0-24 時間	0.60	1.26	0.29	0.32

	24-48 時間	0.07	0.28	0.06	0.27
	48-168 時間	0.08	0.17	0.15	0.10
	小計	0.75	1.72	0.49	0.69
	呼気 ¹⁾	-	-	< 0.01	< 0.01

¹⁾ 呼気については、200 mg/kg 体重群のみ測定した。

(2) MDBA 原体[酸] (ラット、マウス、ウサギ及びイヌ)

血中濃度推移

SD ラット (雌 1 匹) 及びビーグル犬 (雌 1 匹) に MDBA[酸] の ¹⁴C フェニル環標識体をそれぞれ 102 mg/kg 体重、88.2 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度変化について検討された。ラット、イヌともに血液中における放射能濃度は急速に増加し、投与後 1 時間以内に最高値に達した。また、半減期はラットで 1.1 時間、イヌで 2.1 時間であった。

分布

SD ラット (雌 5 匹)、Swiss マウス (雌 4 匹)、NZW ウサギ (雌 4 匹) 及びビーグル犬 (雌 5 匹) に MDBA[酸] の ¹⁴C フェニル環標識体をそれぞれ、102 mg/kg 体重、89 mg/kg 体重、100 mg/kg 体重、88.2 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。各種動物の主要組織における残留放射能濃度は表 7 の通りである。単回経口投与後の組織中濃度は、マウスでは卵巣が最も高かったが、他の動物種では腎臓で最も高い値を示した。また、投与 96 時間後では、いずれの組織でも残留放射能濃度は、0.15 ppm 以下に低下した。

表 7 各種動物の主要組織における残留放射能濃度 (ppm ; MDBA[酸]換算量)

投与後時間	16	96
ラット	血液(1.062)、腎臓(4.540)、 卵巣(0.564)	血液(0.039)、腎臓(0.138)、 卵巣(< 0.02)
マウス	血液(0.943)、腎臓(0.400)、 卵巣(1.660)	血液(0.079)、腎臓(0.035)、 卵巣(< 0.02)
ウサギ	血液(0.560)、腎臓(3.355)、 卵巣(2.841)	血液(0.025)、腎臓(0.145)、 卵巣(< 0.02)
イヌ	血液(1.495)、腎臓(2.915)、 卵巣(1.045)	血液(0.085)、腎臓(0.120)、 卵巣(0.085)

代謝物同定・定量

SD ラット (雌 5 匹)、Swiss マウス (雌 4 匹)、NZW ウサギ (雌 4 匹) 及びビーグル犬 (雌 5 匹) に MDBA[酸] の ¹⁴C フェニル環標識体をそれぞれ、102 mg/kg 体重、89 mg/kg 体重、100 mg/kg 体重、88.2 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿及び糞における MDBA[酸]の代謝物同定・定量試験が実施された。各種動物の尿及び糞中における主要代謝物は表 8 の通りである。いずれの動物種においても、尿中排泄物及び糞中排泄物の大部分が親化合物であった。

表 8 各種動物の尿及び糞における主要代謝物（%TRR¹⁾）

動物種	ラット		マウス		ウサギ		イヌ	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
親化合物	98.92	92.95	98.06	88.70	96.81	77.78	97.39	70.00
NOA414746[B]	0.10	0	0.09	2.26	0.80	0	0.18	0

¹⁾ 尿中代謝物については尿中総残留放射能に対する割合、糞中代謝物については糞中総残留放射能に対する割合を示す。

尿及び糞中排泄

SD ラット（雌 5 匹）、Swiss マウス（雌 4 匹）、NZW ウサギ（雌 4 匹）及びビーグル犬（雌 5 匹）に MDBA[酸] の ¹⁴C フェニル環標識体をそれぞれ、102 mg/kg 体重、89 mg/kg 体重、100 mg/kg 体重、88.2 mg/kg 体重で単回経口投与し、排泄試験が実施された。各種動物の尿及び糞中排泄率は表 9 の通りである。いずれの動物種においても投与後 24 時間以内に投与した放射性物質の大部分が尿中に排泄された。尿中への排泄の半減期は、ラットで 7.0 時間、ウサギで 7.4 時間、イヌで 5.4 時間、マウスで 10.2 時間であった。

表 9 尿及び糞中排泄率（%TAR）

動物種		ラット	マウス	ウサギ	イヌ
尿	0-24 時間	92.9	72.6	82.6	82.6
	24-48 時間	2.7	11.2	5.5	1.9
	48-72 時間	1.0	3.1	1.0	0.2
	72-96 時間	0.4	- ¹⁾	0.0	0.0
	合計	96.9	86.9	89.1	84.7
糞	0-24 時間	2.1	3.3	0.0	0.5
	24-48 時間	0.6	5.2	0.8	0.1
	48-72 時間	0.1	1.0	1.0	0.0
	72-96 時間	0.0	- ¹⁾	0.7	0.0
	合計	2.8	9.4	2.5	0.6

¹⁾ - : 測定を行っていない。

（3）MDBA 原体[酸]（泌乳ヤギ）

代謝物同定・定量

泌乳ヤギ（雌 1 匹）に MDBA[酸] の ¹⁴C フェニル環標識体を 40 mg/kg 体重/日で 4 日間連続経口投与し、尿、糞、肝臓及び腎臓における MDBA[酸]の代謝物同定・定量試験が実施された。尿、糞、肝臓、腎臓及び脂肪における主要な代謝物は表 10 の通りである。尿、糞及び各組織中において検出されたものは大部分が親化合物であり、主要代謝物としてメトキシ基の脱メチル化による NOA414746[B]が若干検出された。また、尿中に芳香環の 5 位水酸化体 NOA405873[C]が極微量検出された。

主要代謝経路は、メトキシ基の脱メチル化（NOA414746[B]）及び芳香環の水酸化であると推定された。

表 10 尿、糞、肝臓、腎臓及び脂肪における主要代謝物（%TRR¹⁾）

試料	尿	糞	肝臓	腎臓	脂肪
親化合物	93.30	88.37	68.03	92.82	63.28
NOA414746[B]	5.43	6.09	11.77	10.55	1.23
NOA405873[C]	0.006	n.d. ²⁾	n.d. ²⁾	n.d. ²⁾	n.d. ²⁾

¹⁾ 尿中代謝物については尿中総残留放射能に対する割合、糞中代謝物については糞中総残留放射能に対する割合、肝臓、腎臓及び脂肪中代謝物については、各組織中総残留放射能に対する割合を示す。

²⁾ n.d.：検出されず。

排泄

泌乳ヤギ（雌 1 匹）に MDBA[酸] の ¹⁴C フェニル環標識体を 0.4 mg/kg 体重/日で 4 日間連続経口投与し、排泄試験が実施された。最終投与 1 日後には、尿中に 83.2 %TAR、糞中に 8.5 %TAR が排泄され、ミルク中には 0.019 %TAR が排泄された。組織中放射能は腎臓、肝臓、脂肪及び筋肉でそれぞれ 0.014、0.023、0.033、0.124 %TAR と組織残留性は低かった。

（４）MDBA 原体[酸]及びアミン塩類（ラット）

SD ラット（一群雄各 5 匹）に MDBA[酸]、MDBA ジメチルアミン塩、MDBA イソプロピルアミン塩及び MDBA ジグリコールアミン塩 の ¹⁴C フェニル環標識体を 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿及び糞における代謝物同定・定量試験及び排泄試験が実施された。

代謝物同定・定量

各投与群の尿及び糞における主要な代謝物は表 11 の通りである。いずれの投与群においても、尿中及び糞中では大部分が親化合物のまま排泄された。また、尿中及び糞中 MDBA[酸]量はともに投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。

表 11 尿及び糞における主要代謝物（%TRR¹⁾）

投与群 試料	MDBA[酸]		MDBA ジメチルアミン塩		MDBA イソプロピルアミン塩		MDBA ジグリコールアミン塩	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
親化合物	94.29	74.91	94.10	79.01	94.42	80.30	92.35	75.23
NOA414746[B]	0.57	4.03	0.63	4.39	0.53	3.12	0.60	2.55

¹⁾ 尿中代謝物については尿中総残留放射能に対する割合、糞中代謝物については糞中総残留放射能に対する割合を示す。

排泄

各投与群の尿及び糞中排泄率並びに血液残留率は表 12 の通りである。いずれの投与群においても、主な排泄経路は尿であった。また、尿、糞及び血液中にいずれにおいても、投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。

表 12 尿及び糞中排泄率並びに血液残留率（%TAR）

投与群	MDBA[酸]	MDBA ジメチル アミン塩	MDBA イソプ ロピルアミン塩	MDBA ジグリ コールアミン塩
尿	96.59	94.72	97.35	96.19
糞	2.40	5.21	2.94	3.03
血液	0.019	0.020	0.018	0.017

2. 環境中運命試験

MDBA[酸]の¹⁴C 標識体について、各種の環境中運命試験が実施された。本試験の結果は表 13 の通りである。MDBA[酸]は土壌中で速やかに分解（DT₅₀ = 3.6～6.0 日）し、主要代謝分解物として NOA414746[B]（最大 14.4～39.0 %TAR）が検出された。NOA414746[B]も速やかに分解された（DT₅₀ = 1.7～10.1 日）。

表 13 MDBA[酸]の環境中運命試験概要

試験項目	試験条件		DT ₅₀	主な代謝分解物と 最大検出量 ¹⁾	
好氣的土壌 中運命試験	スイス土壌（壤土）		3.6 日 （1.7 日） ²⁾	NOA414746[B]： 14.8 %TAR（4 日後）	
	スイス土壌（砂壤土）		4.5 日 （1.8 日） ²⁾	NOA414746[B]： 14.4 %TAR（8 日後）	
	ドイツ土壌（壤質砂土）		6 日 （10.1 日） ²⁾	NOA414746[B]： 39.0 %TAR（16 日後）	
加水分解運 命試験	予備試験： 50、14 日間	pH 4	いずれの条件においても MDBA[酸]の 分解は認められない。		
		pH 5			
		pH 7			
		pH 9			
	確認試験： 25、31 日間	pH 5			いずれの条件においても MDBA[酸]の 分解は認められない。
		pH 7			
pH 9					
水中光分解 運命試験	光強度： 770.4 W/m ² 波長(測定範囲)： 300～800 nm	pH 7 緩衝液	296.9 日 ³⁾	代謝分解物（未同定）： 7.72 %TAR（30 日後）	
	光強度： 33.2 W/m ² 波長(測定範囲)： 300～400 nm	pH 7.6 滅菌 河川水	46.1 日 ³⁾	代謝分解物（未同定）： 10.95 %TAR（19 日後）	

¹⁾ 炭酸ガス（CO₂）を除く。

²⁾ 括弧内の DT₅₀ は、NOA414746[B]の推定半減期を示す。

³⁾ 水中光分解運命試験における DT₅₀ は、北緯 35 度（東京）、春（4 月～6 月）の太陽光下における

推定半減期を示す。

3. 土壤残留性試験

火山灰土壌・壤土及び沖積土壌・埴壤土を用いて MDBA 原体[酸]について、土壤残留性試験が実施された。推定半減期は表 14 の通りである。

表 14 MDBA[酸]の土壤残留性試験概要

試験条件		推定半減期	
畑地	圃場試験	火山灰土壌、壤土(那須、北海道)	約 7~9 日
		火山灰土壌、壤土(埼玉)	約 25 日 ¹⁾
		沖積土壌、埴壤土(関西)	約 4 日 ¹⁾
		沖積土壌、埴壤土(北海道)	約 1 日 ¹⁾
	容器内試験	火山灰土壌、壤土(那須、北海道)	約 4~5 日
		火山灰土壌、壤土(埼玉)	約 32 日 ¹⁾
		沖積土壌、埴壤土(関西)	約 16 日 ¹⁾
		沖積土壌、埴壤土(北海道)	約 19 日 ¹⁾

¹⁾ MDBA[酸]及び NOA414746[B]の測定値(MDBA[酸]に換算した値)の合計値について算出された推定半減期を示す。

4. 毒性試験

(1) 一般薬理試験

MDBA 原体[酸]について、ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。本試験の結果は表 15 の通りである。

表 15 MDBA[酸]の一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	投与経路	無作用量 (作用量) (mg/kg 体重)	観察された作用
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス (一群雄 4 匹)	経口	- (50)	自発運動量の低下、無関心、警戒性の低下、音に対する反応の低下、歩行の異常歩行、接触反応の低下、カタレプシー、体緊張の低下又は亢進、握力低下、麻痺
血液系	血液凝固時間	SD ラット (一群雄 8 匹)	経口	- (20)	血液凝固時間の短縮
呼吸・循環器系	血圧 心拍数 呼吸 心電図	Wistar ラット (雄 2 匹)	静脈内	- (4)	血圧上昇、心拍数低下、呼吸の深さのわずかな増大。500 mg/kg 体重投与群で死亡。
骨格筋	握力	ICR マウス (一群雄 5 匹)	経口	150 (500)	筋弛緩

- : 無作用量は設定できなかった。

(2) 急性毒性試験

急性毒性試験

MDBA（原体[酸]、[酸]製剤、カリウム塩製剤）について、ラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験（経口、経皮、吸入、皮下、腹腔）が実施された。本試験の結果は表 16 の通りである。

表 16 急性毒性試験概要

検体種別	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (mg/m ³)	
			雄	雌
MDBA 原体[酸]	経口	Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹)	5276	4567
		SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	1879	1581
		ICR マウス (一群雌雄各 10 匹)	2900.3	2773.7
	経皮	Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹)	> 3000	
		ICR マウス (一群雌雄各 10 匹)	> 3000	
		NZW ウサギ (雌雄各 2 匹)	> 2000	
	吸入(ダスト)	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	> 9600	
			3300	3500
	皮下	Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹)	3786	3731
		ICR マウス (一群雌雄各 10 匹)	1329.8	1161.2
	腹腔内	Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹)	816	707
		ICR マウス (一群雌雄各 10 匹)	1318.4	1302.4
MDBA[酸]製剤 (48.2 ~ 50 % 液剤)	経口	CFLP マウス (一群雌雄各 5 匹)	> 5000	
		SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	2155	3083
	経皮	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	> 2000	
		NZW ウサギ (雌雄各 2 匹)	> 2000	

検体種別	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (mg/m ³)	
			雄	雌
	吸入(ミスト)	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	> 200 × 10 ³	
MDBA[酸]製剤 (2.5 % 粒剤)	経口	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	> 5000	
		ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	> 5000	
	経皮	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	> 2000	
MDBA カリウム塩製剤 (25 % 液剤)	経口	SD ラット (一群雌 5 匹)	> 2000	
	経皮	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	> 2000	

急性神経毒性試験(ラット)

MDBA原体[酸]について、SDラット(一群雌雄各10匹)を用いた単回強制経口(原体:0、300、600及び1200 mg/kg体重)投与による急性神経毒性試験が実施されている。各投与群において認められた毒性所見は表17の通りである。認められた神経行動学的作用は、刺激誘発性又はストレス誘発性の筋緊張(硬直)であり、投与1.5時間後に見られた所見は投与7日あるいは14日までには全て回復した。灌流処理した1200 mg/kg体重群、対照群及び陽性対照群(一群雌雄各6匹)について実施された中枢及び末梢神経系の神経病理学的検査では、1200 mg/kg 体重投与群の雌雄に投与の影響は認められなかった。本試験において、300 mg/kg体重以上投与群の雌雄で神経行動学的影響が認められたので、無毒性量は雌雄ともに300 mg/kg体重未満であると考えられた。

表 17 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
1200 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(1匹) ・体重及び摂餌量の低下 ・聴覚驚愕反応の減衰 	<ul style="list-style-type: none"> ・聴覚驚愕反応の減衰
600 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・取扱時の筋緊張(硬直)、過度の開脚姿勢 ・尾刺激回避時間(Tail-Flick 潜時)の延長 ・自発運動量の低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・呼吸障害 ・自発運動量の低下
300 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・接触反応(筋緊張及び強度)、呼吸障害、歩行異常¹⁾、覚醒低下、正向反射消失、立ち上がり回数減少 ・前肢の握力低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・取扱時の筋緊張(硬直)、接触反応(筋緊張及び強度)、過度の開脚姿勢、歩行異常¹⁾、覚醒低下、正向反射消失

¹⁾ 300 mg/kg 体重投与群では軽度の歩行異常を示した。

（３）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

MDBA（原体[酸]、[酸]製剤、カリウム塩製剤）について、ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験、並びにモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。本試験の結果は表 18 の通りである。

表 18 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験概要

検体種別	試験の種類	動物種	試験の結果
MDBA 原体[酸]	皮膚刺激性	NZW ウサギ (雌雄各 3 匹)	軽度の刺激性あり
			軽度の刺激性あり
	眼刺激性	NZW ウサギ (5 分後洗眼群 5 匹、 24 時間後洗眼群 3 匹)	重度の刺激性あり
			NZW ウサギ (洗眼群 6 匹、非洗眼群 3 匹)
皮膚感作性 (Maximization 法)	Himalayan モルモット (感作群雌 20 匹、対照群雌 10 匹)	感作性なし(陰性)	
MDBA[酸]製剤 (48.2 ~ 50 % 液剤)	皮膚刺激性	NZW ウサギ (雌雄各 3 匹)	刺激性なし
	眼刺激性	NZW ウサギ (雌雄各 4 匹)	軽度の刺激性あり
	皮膚感作性 (Buehler 法)	Hartley モルモット (感作群雌 10 匹、対照群雌 5 匹)	感作性なし(陰性)
MDBA[酸]製剤 (2.5 %粒剤)	皮膚刺激性	NZW ウサギ (雌雄各 3 匹)	軽度の刺激性あり
	眼刺激性	NZW ウサギ (洗眼群 3 匹、非洗眼群 6 匹)	中程度の刺激性あり
	皮膚感作性 (Buehler 法)	Hartley モルモット (感作群雌 20 匹、対照群雌 10 匹)	感作性なし(陰性)
MDBA カリウ ム塩製剤(25 % 液剤)	皮膚刺激性	NZW ウサギ(雄 3 匹)	刺激性なし
	眼刺激性	NZW ウサギ (洗眼群雄 3 匹、非洗眼群雄 3 匹)	軽度の刺激性あり
	皮膚感作性 (Buehler 法)	Hartley モルモット (感作群雌 20 匹、対照群雌 10 匹)	感作性なし(陰性)

（４）亜急性毒性試験

MDBA 原体[酸]について、ラット及びイヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

90日間反復経口投与毒性試験（ラット）（A）

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、1000、5000 及び 10000 ppm）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施されている。各投与群において認められた毒性所見は表 19 の通りである。本試験において、10000 ppm 投与群の雌雄で摂餌量の低下、ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雄雌ともに 5000 ppm（雄：342 mg/kg 体重/日、雌：392 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

表 19 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重及び摂餌量の低下 ・ Hb 及び Ht の低下 ・ Glu 低下 ・ ALP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量の低下 ・ Glu 低下 ・ ALP 増加
5000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

13週間反復経口投与毒性試験（ラット）（B）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500、3000、6000 及び 12000 ppm）投与による 13 週間反復経口投与毒性試験が実施された。なお、対照群と 12000 ppm 群では雌雄各 10 匹については、投与終了後、4 週間の回復性試験が設けられた。各投与群において認められた毒性所見は表 20 の通りである。4 週間の回復期間後にはこれらの変化は概ね観察されなかった。6000 ppm 投与群の雄で ALT が増加したが、用量相関性がなく、その他の検査項目においても肝への影響を示唆する所見が認められなかったことから、この増加は投与に関連しない可能性が高いと考えられた。本試験において、12000 ppm 投与群の雌雄で体重及び摂餌量の低下、肝比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄雌ともに 6000 ppm（雄：479.3 mg/kg 体重/日、雌：535.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

表 20 13 週間反復経口投与毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 活動性低下、動作緩慢、体温低下 ・ 体重増加抑制及び摂餌量の低下 ・ 血小板数、APTT 及び単球数の低下 ・ リンパ球数の増加 ・ ALP、ALT、AST、γ-GTP 及び尿素窒素の増加 ・ TP、Glob、TG、T-Cho 及び Glu の低下 ・ 尿中三リン酸塩結晶の増加 ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 活動性低下、動作緩慢、体温低下 ・ 体重増加抑制及び摂餌量の低下 ・ 網膜血管の菲薄化 ・ 血小板数、APTT、Hb、RBC 及び MCHC の減少 ・ リンパ球数及び WBC の増加 ・ ALP、ALT、AST、γ-GTP、TG、T-Cho、CR、ALP、ALT、AST、γ-GTP、TG、T-Cho、CRN 及び P の増加 ・ TP 及び Glob の低下 ・ 尿中尿酸結晶の増加 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞色素沈着、小葉中心性肝細

		胞肥大
6000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

90日間反復経口投与神経毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0、3000、6000及び12000 ppm）投与による90日間反復経口投与神経毒性試験が実施された。12000 ppm投与群において、雄雌に体重増加抑制、取扱時の筋緊張、軽度歩行障害、正向反射異常（体側面着地、背面着地）、警戒の低下が認められた。本試験における無毒性量は雄雌ともに6000 ppm（雄：401.5 mg/kg 体重/日、雌：472.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

90日間反復経口投与毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いたゼラチンカプセルによる強制経口（原体：0、10、50及び300 mg/kg 体重/日）投与による90日間反復経口投与毒性試験が実施された。なお、投与終了後、4週間の回復性試験が設けられた。各投与群において認められた毒性所見は表21の通りである。4週間の回復期間後にはこれらの変化は概ね観察されなかった。本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で運動失調、摂餌量の低下、体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄雌ともに50 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表21 90日間反復経口投与毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・運動失調（全動物）振戦（1匹） ・くんくん鳴く（whimpering）及び流涎、水様便、粘液又は飼料の嘔吐 ・摂餌量の低下及び体重増加抑制 ・RBC、Hb及びHtの低下 ・APTTの増加 ・T-Cho及びリン脂質の低下 ・脾臓実重量及び相対重量の低下 ・歩行/行動/自発運動の異常、後肢着地反応及び跳び直り反応/筋力の低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・運動失調（全動物）振戦（2匹） ・くんくん鳴く（whimpering）及び流涎、水様便、粘液又は飼料の嘔吐 ・摂餌量の低下及び体重増加抑制 ・RBC、Hb及びHtの低下 ・APTTの増加 ・T-Choの低下 ・腎臓実重量の増加 ・歩行/行動/自発運動の異常、後肢着地反応及び跳び直り反応/筋力の低下
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（5）慢性毒性試験及び発がん性試験

MDBA 原体[酸]について、イヌを用いた1年間及び2年間反復経口投与毒性試験、ラットを用いた2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験並びにマウスを用いた2年間発がん性試験が実施された。

2年間反復経口投与毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各3匹）を用いた混餌（原体：0、5、25及び50 ppm）投与による2年間反復経口投与毒性試験が実施された。雌雄ともにいずれの投与群においても影響は認められず、本

試験における無毒性量は雌雄ともに 50 ppm(1.25 mg/kg 体重/日、換算値¹⁾)であると考えられた。

¹⁾ INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY : Environmental Health Criteria 104 : Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food (1990)を参照した(以下同じ)。

1 年間反復経口投与毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌(原体:0、100、500及び2500 ppm)投与による1年間反復経口投与毒性試験が実施された。雌雄ともにいずれの投与群においても影響は認められず、本試験における無毒性量は雌雄ともに2500 ppm(雄:58.5 mg/kg 体重/日、雌:52.2 mg/kg 体重/日)であると考えられた。

2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SDラット(一群雌雄各60匹)を用いた混餌(原体:0、50、250及び2500 ppm)投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験が実施された。雌雄ともにいずれの投与群においても影響は認められず、本試験における無毒性量は雌雄ともに2500 ppm(雄:107 mg/kg 体重/日、雌:127 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。

2 年間発がん性試験 (マウス)

ICRマウス(一群雌雄各52匹)を用いた混餌(原体:0、50、150、1000及び3000 ppm)投与(雄:89週間、雌:104週間)による2年間発がん性試験が実施された。3000 ppm投与群において、雌に体重増加抑制(有意差なし)が認められたが、雄にはいずれの投与群においても影響は認められなかった。本試験における無毒性量は雄で3000 ppm(358 mg/kg 体重/日)、雌で1000 ppm(121 mg/kg 体重/日)と考えられた。発がん性は認められなかった。

(6) 生殖発生毒性試験

MDBA 原体[酸]について、ラットを用いた3世代及び2世代繁殖試験、ラット及びウサギを用いた催奇形性試験が実施された。

3 世代繁殖試験 (ラット)

SDラット(一群雄10匹、雌20匹)を用いた混餌(原体:0、50、125、250及び500 ppm)投与による3世代繁殖試験が実施された。各投与群ともに各世代に影響は認められず、本試験における無毒性量は親動物及び児動物の雌雄で500 ppm(25 mg/kg 体重/日、換算値)と考えられた。

2 世代繁殖試験 (ラット)

SDラット(P:一群雌雄各32匹、F₁:一群雌雄各28匹)を用いた混餌(原体:0、500、1500及び5000 ppm:平均検体摂取量は表22参照)投与による2世代繁殖試験が実施された。

表22 2世代繁殖試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群			500 ppm	1500 ppm	5000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P世代	雄	35.1	105	347
		雌	41.1	125	390
	F ₁ 世代	雄	40.6	121	432
		雌	44.2	135	458

各投与群において認められた毒性所見は表 23 の通りである。本試験において、親動物では 1500 ppm 投与群の F₁ 雌で妊娠期間中の体重増加抑制、5000 ppm 投与群の F₁ 雄で体重増加抑制及び肝臓重量の増加、児動物では 1500 ppm 投与群の F₂ 雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は親動物では雄で 1500 ppm (P 雄：105 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：121 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (P 雌：41.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：44.2 mg/kg 体重/日)、児動物では雌雄ともに 500 ppm (P 雄：35.1 mg/kg 体重/日、P 雌：41.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：40.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：44.2 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。

表 23 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親動物：P 児動物：F ₁		親動物：F ₁ 児動物：F _{2a} 、F _{2b} ¹⁾	
		雄	雌	雄	雌
		親動物	5000 ppm	毒性所見なし	・妊娠期間中の体重増加抑制 ・肝臓重量の増加
1500 ppm	1500 ppm以下 毒性所見なし		毒性所見なし	・妊娠期間中の体重増加抑制	
500 ppm			毒性所見なし		
児動物	5000 ppm	・生後 8 日低体重 ・性成熟の遅延 ・肝臓重量の増加	・生後 8 日低体重 ・肝臓重量の増加	・生後 8 日低体重 ・肝臓重量の増加	・生後 8 日低体重 ・肝臓重量の増加
	1500 ppm	1500 ppm以下 毒性所見なし		・生後 21 日低体重	・生後 21 日低体重
	500 ppm			毒性所見なし	

¹⁾ F₁ 世代の第 1 産 (F_{2a}) で対照群を含む全群で妊娠率が低かったため、評価の信頼を高めるため第 2 産 (F_{2b}) を得た。

催奇形性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、64、160 及び 400 mg/kg 体重/日）投与した催奇形性試験が実施された。母動物では 400 mg/kg 体重/日投与群において死亡（3 匹）、一般状態の変化（運動失調、取扱い時の身体硬直、自発運動低下、呼吸数減少、尿による被毛の汚れ、流涎）、体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた。胎児ではいずれの投与群においても影響は認められなかった。本試験における無毒性量は母動物に対して 160 mg/kg 体重/日、胎児に対して 400 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

催奇形性試験（ウサギ）(A) (参考データ)

NZW ウサギ（一群雌 31～35 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：1.0、3.0 及び 10.0 mg/kg 体重/日）投与した催奇形性試験が実施された。母動物では 10.0 mg/kg 体重/日投与群において体重

増加抑制が認められた。胎児ではいずれの投与群においても影響は認められなかった。本試験における無毒性量は母動物に対して 3.0 mg/kg 体重/日、胎児に対して 10.0 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。

なお、EPA では、不健康なウサギを使用していること、妊娠動物数が不適當であること、GLP に準拠していないこと、GLP に準拠した 1992 年の NZW ウサギを用いた催奇形性試験において、30 mg/kg 体重/日投与群で母動物及び胎児ともに毒性所見が認められなかったこと等から、本試験は cRfD 設定に不適當であると評価している。¹⁾

¹⁾ Dicamba-Human Health and Ecological Risk Assessment-Final Report (prepared for : USDA, Forest ServiceI, November 24, 2004)

催奇形性試験（ウサギ）（B）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、30、150 及び 300 mg/kg 体重/日）投与した催奇形性試験が実施された。各投与群において認められた毒性所見は表 24 の通りである。本試験において、150 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で流産、失調性歩行等が認められたことから、無毒性量は、母動物に対して 30 mg/kg 体重/日、胎児に対して 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。

なお、NZW ウサギ（一群雌 5 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、62.5、125、250 及び 500 mg/kg 体重/日）投与した用量設定試験が実施されており、62.5 mg/kg 体重/日投与群で母動物及び胎児に毒性所見が認められなかった。

表 24 催奇形性試験（ウサギ）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"> ・ラ音、運動性低下、呼吸困難、乾燥糞、鼻部周囲の赤色の汚れ等(ラ音以外は有意差なし) ・体重増加抑制 ・摂餌量の低下 	毒性所見なし
150 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・流産(150 mg/kg 体重/日：1 匹(有意差なし)、300 mg/kg 体重/日：4 匹) ・失調性歩行 	
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

（7）遺伝毒性試験

MDBA 原体[酸]について、細菌を用いた復帰変異試験、マウスリンホーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、枯草菌を用いた DNA 修復試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験が実施された。本試験の結果は表 25 の通りである。枯草菌及び大腸菌を用いた DNA 修復試験において陽性が認められたとの報告例があるが、陽性反応が最高濃度の 5000 µg/disk のみであること、その他 *in vivo* を含めたすべての試験で陰性であったことから、MDBA[酸]には生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

表 25 MDBA[酸]の遺伝毒性試験概要

試験の種類	供試動物・細菌	処理濃度・投与量	結果
復帰変異試験	サルモネラ菌 TA100、TA98	1 ~ 1000 µg/plate (+/- S9-Mix)	陰性
	サルモネラ菌 TA100、TA1535、TA102、 TA98、TA1537	8 ~ 5000 µg/plate (+/- S9-Mix)	陰性
	サルモネラ菌 ¹⁾ TA100、TA1535、 TA98、TA1537、TA1538	1 ~ 5000 µg/plate (+/- S9-Mix)	陰性
	大腸菌 ¹⁾	1 ~ 5000 µg/plate (+/- S9-Mix)	陰性
遺伝子突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	マウスリンホーマ細胞	250 ~ 2210 µg/mL (+/- S9-Mix)	陰性
	酵母 ¹⁾	0.1 ~ 1.0 % (+/- S9-Mix)	陰性
DNA 修復試験	枯草菌	20 ~ 2000 µg/disk	陰性
	枯草菌 ¹⁾	10 ~ 5000 µg/disk	陽性 ²⁾
	大腸菌 ¹⁾	10 ~ 5000 µg/disk	陽性 ²⁾
不定期 DNA 合成試験	ヒト線維芽細胞 ¹⁾	0.1 ~ 1000 µg/mL	陰性
染色体異常試験(<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター	300 ~ 2330 µg/mL (+/- S9-Mix)	陰性
小核試験(<i>in vivo</i>)	マウス	1300 mg/kg 体重 × 2 回経口投与	陰性

S9-Mix：ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系。

¹⁾ 公表文献（EPA で実施された試験）。

²⁾ 5000 µg/disk でのみ阻止帯差が生じた。

・総合評価

本剤の安全性評価にあたっては、各種試験の多くが塩ではなく MDBA[酸]を用いて実施されていること、また、MDBA[酸]及びアミン塩類を用いた動物体内運命試験において、排泄及び代謝に塩の差が認められなかったことから、MDBA カリウム塩と MDBA[酸]は毒性学的に同等であると考え、MDBA[酸]について暫定 ADI を設定することとし、それぞれの塩類に対する暫定 ADI は設定しないこととする。

¹⁴C で標識した MDBA[酸]の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 MDBA[酸]は速やかに吸収され、血液、腎臓及び子宮に多く分布したが、投与 168 時間後には組織中放射能濃度はほとんど消失し、組織残留性及び組織蓄積性は認められなかった。排泄は速やかで、投与後 24 時間で 84.5～98.3 %TAR が尿中に排泄され、糞中では微量であった。尿及び糞中においては、主要代謝物として NOA414746[B]が検出されたが、大部分が親化合物のまま排泄された。主要代謝経路は、メトキシ基の脱メチル化、カルボキシル基へのグルクロン酸抱合であると考えられた。

各種毒性試験の結果から、MDBA[酸]の投与による影響は、主に肝臓及び血液に見られた。また、ラット及びビヌにおいて神経毒性症状が認められた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

MDBA[酸]を用いた動物体内運命試験において、大部分が親化合物のまま排泄されたこと、また、好氣的土壌中運命試験において、主要代謝分解物として NOA414746[B] が最大 14.4～39.0 %TAR 検出されたが、当該代謝分解物の半減期が 1.7～10.1 日と速やかに分解されたことから、暴露評価対象物質は MDBA[酸]（親化合物）のみとする。

各毒性試験における無毒性量及び最小毒性量並びに最小毒性量で認められた所見を表 26 に示す。

表 26 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）(mg/kg 体重/日)	
		最小毒性量で認められた所見	（参考）H9 食衛調、H20EPA 評価及び H19EU 評価
ラット	急性神経毒性試験	雄： - （300） 雌： - （300） 雄：接触反応（筋緊張及び強度）、呼吸障害、歩行異常（軽度）、覚醒低下、正向反射消失、立ち上がり回数減少、前肢の握力低下 雌：取扱時の筋緊張（硬直）、接触反応（筋緊張及び強度）、過度の開脚姿勢、歩行異常（軽度）、覚醒低下、正向反射消失	EPA： 雄： - （300） 雌： - （300） EU： - （300）
	90 日間反復経口投与毒性試験	雄：342（682） 雌：392（751） 雄：体重及び摂餌量の低下、Hb 及び Ht の低下、Glu 低下、ALP 増加 雌：摂餌量の低下、Glu 低下、ALP 増加	

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）(mg/kg 体重/日)	
		最小毒性量で認められた所見	（参考）H9 食衛調、 H20EPA 評価及び H19EU 評価
	13週間反復経口 投与毒性試験	雄：479.3（1000.0） 雌：535.6（1065.3） 雄：一般状態の変化、体重増加抑制及び摂餌量の低下、血小板数、単球数及びAPTTの低下、リンパ球数の増加、ALP、ALT、AST、-GTP及び尿素窒素の増加、TP、Glob、TG、T-Cho及びGluの低下、尿中三リン酸塩結晶の増加、肝比重量増加 雌：一般状態の変化、網膜血管の菲薄化、体重増加抑制及び摂餌量の低下、血小板数、APTT、Hb、RBC及びMCHCの減少、リンパ球数及びWBCの増加、ALP、ALT、AST、-GTP、TG、T-Cho、CRN及びPの増加、TP及びGlobの低下、尿中尿酸結晶の増加、肝比重量増加、肝細胞色素沈着、小葉中心性肝細胞肥大	EPA： 雄：479.4（1000.0） 雌：535.6（1065.3） EU： 雄：479 （12000 ppm） 雌：535 （12000 ppm）
ラット	90日間反復経口 投与神経毒性試験	雄：401.5（767.9） 雌：472.0（1028.9） 雌雄：体重増加抑制、取扱時の筋緊張、軽度歩行障害、正向反射異常、警戒の低下	EPA： 雄：401.4（767.9） 雌：472.0（1028.9） EU： 雄：402 （12000 ppm） 雌：472 （12000 ppm）
	2年間反復経口 投与毒性/発がん 性併合試験	雄：107（-） 雌：127（-） 雌雄：- （発がん性は認められない）	食衛調： 107（-） EPA： 雄：107（-） 雌：127（-） EU： 107（-）
	3世代繁殖試験	親動物及び児動物： 雄：25（-） 雌：25（-） 親動物及び児動物：-	

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）(mg/kg 体重/日)	
		最小毒性量で認められた所見	（参考）H9 食衛調、 H20EPA 評価及び H19EU 評価
	2 世代繁殖試験	<p>親動物：</p> <p>P 雄：105（347） P 雌：41.1（125） F₁ 雄：121（432） F₁ 雌：44.2（135）</p> <p>児動物：</p> <p>P 雄：35.1（105） P 雌：41.1（125） F₁ 雄：40.6（121） F₁ 雌：44.2（135）</p> <p>親動物</p> <p>雄：体重増加抑制（F₁） 摂餌量の低下（F₁） 肝臓重量の増加（F₁） 雌：妊娠期間中の体重増加抑制（F₁）</p> <p>児動物</p> <p>雌雄：生後 21 日低体重（F₂） （繁殖能に対する影響は認められない）</p>	<p>食衛調：</p> <p>40（1500 ppm）</p> <p>EPA：</p> <p>親動物</p> <p>雄：122（419） 雌：136（450）</p> <p>繁殖毒性</p> <p>122（419）</p> <p>発達毒性</p> <p>45（136）</p> <p>EU：</p> <p>親動物</p> <p>105（350）</p> <p>繁殖毒性</p> <p>350（-）</p> <p>発達毒性</p> <p>35（105）</p>
ラット	催奇形性試験	<p>母動物：160（400） 胎 児：400（-） 母動物：死亡、一般状態の変化、体重増加抑制 及び摂餌量の低下 胎 児：- （催奇形性は認められない）</p>	<p>食衛調：</p> <p>母動物：160（400） 胎 児：400（-）</p> <p>EPA：</p> <p>母動物：160（400） 胎 児：400（-）</p> <p>EU：</p> <p>母動物：160（400） 胎 児：400（-）</p>
マウス	発がん性試験	<p>雄：358（-） 雌：121（364） 雄：- 雌：体重増加抑制 （発がん性は認められない）</p>	<p>食衛調：</p> <p>108（3000 ppm）</p> <p>EPA：</p> <p>雄：358（-） 雌：354（-）</p> <p>EU：</p> <p>121（364）</p>
ウサギ	催奇形性試験	<p>母動物：30（150） 胎 児：300（-） 母動物：流産、失調性歩行 胎 児：- （催奇形性は認められない）</p>	<p>食衛調：</p> <p>母動物：30（150） 胎 児：150（300）</p> <p>EPA：</p> <p>母動物：62.5（150）</p>

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）(mg/kg 体重/日)	
		最小毒性量で認められた所見	（参考）H9 食衛調、 H20EPA 評価及び H19EU 評価
			胎児：62.5（150） EU： 母動物：30（150） 胎児：300（-）
イヌ	90日間反復経口 投与毒性試験	雄：50（300） 雌：50（300） 雄：一般状態の変化、摂餌量及び体重増加抑制、 RBC、Hb 及び Ht の低下、APTT 増加、T-Cho 及びリン脂質の低下、脾臓実重量及び相対 重量の低下、歩行 / 行動 / 自発運動異常等 の神経毒性症状 雌：一般状態の変化、摂餌量の低下及び体重増 加抑制、RBC、Hb 及び Ht の低下、APTT 増加、T-Cho 低下、腎臓実重量の増加、歩 行 / 行動 / 自発運動異常等の神経毒性症 状	EU： 50（300）
	2年間反復経口 投与毒性試験	雄：1.25（-） 雌：1.25（-） 雌雄：-	
	2年間慢性毒性 試験	雄：58.5（-） 雌：52.2（-） 雌雄：-	食衛調： 52（-） EPA： 52（-） EU： 52（-）

-：最小毒性量は設定できなかった。

各試験（ただし、最小毒性量が求められなかったものを除く。）で得られた無毒性量の最小値はウサギを用いた催奇形性試験の 30 mg/kg 体重/日であったが、別途実施された用量設定試験において、62.5 mg/kg 体重/日群で毒性所見が認められなかったこと、また、より長期の投与による毒性を評価したラットを用いた 2 世代繁殖試験では無毒性量が 35.1 mg/kg 体重/日であり、最小毒性量と無毒性量の差がより小さいため、ラットを用いた 2 世代繁殖試験を暫定 ADI の根拠とすることが適当と考えられた。

以上の結果を踏まえ、MDBA[酸]に対する暫定 ADI を次のように評価する。

暫定 ADI	0.35 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	2 世代繁殖試験
動物種	ラット
期間	2 世代
投与方法	混餌投与
無毒性量	35.1 mg/kg 体重/日
安全係数	100

< 参考 1 > 食品衛生調査会評価結果(H9.5.12)

ADI	0.4 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	2 世代繁殖試験
動物種	ラット
期間	2 世代
投与方法	混餌投与
無毒性量	40 mg/kg 体重/日
安全係数	100

< 参考 2 > EPA 評価結果(H20.3.6)

cRfD (ADI)	0.45 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	2 世代繁殖試験
動物種	ラット
期間	2 世代
投与方法	混餌投与
無毒性量	45 mg/kg 体重/日
安全係数	100

< 参考 3 > EU 評価結果(H19.2)

ADI	0.3 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	2 世代繁殖試験
動物種	ラット
期間	2 世代
投与方法	混餌投与
無毒性量	35 mg/kg 体重/日
安全係数	100

< 参考 4 > Australian Government ADI List (H20.12.31)

ADI	0.03 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	催奇形性試験
動物種	ウサギ
期間	妊娠 6 ~ 29 日
投与方法	強制経口投与
無毒性量	3 mg/kg 体重/日
安全係数	100

<別紙 1> 代謝物 / 分解物等略称

記号	名称	化学名
B	NOA414746	3,6-dichloro-2-hydroxy- benzoic acid
C	NOA405873	2,5-dichloro-3-hydroxy-6-methoxy-benzoic acid
E	M1	3,6-dichloro-2-methoxybezoyl- α,β -D-glucopyranosiduronic acid

<別紙2> 検査値等略称

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (= GPT)
ALP	アルカリフォスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
C	炭素
Cl	塩素
cRfD	Chronic Reference Dose
CRN	クレアチニン
DT ₅₀	消失半減期
Glob	グロブリン
Glu	グルコース
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット
K _F ^{ads} _{oc}	有機炭素含有率で補正したフロイントリッヒの土壌吸着係数
LC ₅₀	50%致死濃度
LD ₅₀	50%致死量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
P	無機リン
RBC	赤血球数
T _{1/2}	血漿中濃度半減期
TAR	総処理（投与）放射能
T-Bil	総ビリルビン
T-Cho	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	血漿中最高濃度到達時間
TG	総タンパク質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

< 参考資料 >

【審議の経緯】

- | | |
|------------------|-----------------------------------|
| 平成 20 年 1 月 24 日 | 「MDBA カリウム塩」農薬登録申請（新規：樹木等） |
| 平成 21 年 7 月 15 日 | 非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（平成 21 年度第 1 回） |
| 平成 21 年 8 月 21 日 | 中央環境審議会土壤農薬部会農薬小委員会（第 17 回） |

【非食用農作物専用農薬安全性評価検討会委員名簿】

- | | |
|------|----------------------------------|
| 石井邦雄 | 北里大学薬学部教授 |
| 井上 達 | 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長 |
| 上路雅子 | （社）日本植物防疫協会技術顧問 |
| 太田敏博 | 東京薬科大学生命科学部教授 |
| 長尾哲二 | 近畿大学工学部生命科学科教授 |
| 平塚 明 | 東京薬科大学薬学部長 |
| 吉田 緑 | 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部第二室長 |
| 鰐淵英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科教授 |