

## MCPA イソプロピルアミン塩の安全性評価について

### 1. これまでの検討経緯について

MCPA イソプロピルアミン塩については、平成24年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（以下、「非食検討会」とする。）（第3回）において、食品安全委員会で設定されたMCPAのADI（0.0019 mg/kg 体重/day）を、MCPA イソプロピルアミン塩の水質汚濁に係る農薬登録基準（水濁基準値）の設定に活用することとした。（参考資料3）

今般、MCPA イソプロピルアミン塩を有効成分とする農薬が後発剤として新規登録申請され、試験成績が提出されたことから、非食検討会において、食品安全委員会で設定されたADIを活用することについて、見直しの要否を検討することとなった。

当該成分の安全性評価については、令和3年度非食検討会（第1回、書面開催）及び令和4年度非食検討会（第1回）において審議された結果、評価に必要な考察や試験データが不十分であったため、申請者に対し考察及び再試験を求めたところ。

### 2. ご審議いただきたい点

申請者に対し、以下のとおり考察及び再試験を求め、それぞれ提出されたので、その内容が妥当であるかご確認いただきたい。（資料2-2）

- ① ラットを用いた90日間反復経口投与毒性及び神経毒性併合試験における120 mg/kg 体重/日群の雄1例で認められた腎芽腫について、被験物質投与との関連を含めて考察すること。
- ② 細菌を用いた復帰突然変異試験及び *in vitro* 染色体異常試験を新たに実施し、それらの試験成績を提出すること。

また、本検討会での審議の結果、今般提出されたMCPA イソプロピルアミン塩の再試験結果及び考察について妥当と判断された場合、食品安全委員会で設定されたMCPAのADI（0.0019 mg/kg 体重/day）を、MCPA イソプロピルアミン塩の水質汚濁に係る農薬登録基準（水濁基準値）の設定に活用することが適切かどうか、改めてご確認いただきたい。

**安全性評価資料**  
**MCPAイソプロピルアミン塩**

2023年7月  
環境省水・大気環境局環境管理課農薬環境管理室

目次

	頁
I. 評価対象農薬の概要.....	1
1. 物質概要.....	1
2. 作用機構等.....	1
3. 各種物性.....	2
II. 試験結果概要.....	3
1. 動物体内運命試験.....	3
(1) ラット.....	3
① 吸収.....	3
② 体内分布.....	3
③ 代謝.....	6
④ 排泄.....	7
2. 環境中運命試験.....	8
3. 土壌残留性.....	9
4. 毒性試験.....	10
(1) 一般薬理試験.....	10
(2) 急性毒性試験.....	11
① 急性毒性試験.....	11
② 急性神経毒性試験（ラット）.....	11
(3) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	12
(4) 亜急性毒性試験.....	12
① 90日間反復経口投与毒性及び神経毒性併合試験（ラット）.....	13
(5) 生殖発生毒性試験.....	13
① 発生毒性試験（ラット）.....	14
② 発生毒性試験（ウサギ）.....	14
(6) 遺伝毒性試験.....	15
III. 総合評価.....	17
<参考1> 海外等での評価状況.....	19
<別紙1> 検査値等略称.....	20

< 検討経緯 >

- 2021年8月16日 令和3年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（第1回）（書面開催）  
～8月23日  
2022年6月28日 令和4年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（第1回）  
2023年7月7日 令和5年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（第1回）

< 非食用農作物安全性評価検討会名簿 >

（2021年8月16日から）

鱒淵 英機（座長）

平林 容子（座長代理）

太田 敏博

加藤 美紀

佐藤 洋

坂本 謙司

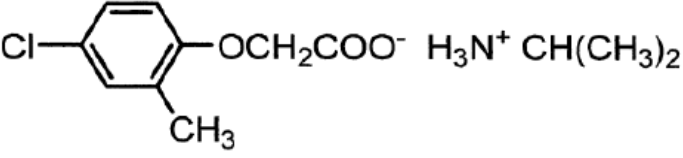
代田 真理子

清家 伸康

水質汚濁に係る農薬登録基準の設定に関する安全性評価資料  
MCPAイソプロピルアミン塩

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	4-クロロ- <i>o</i> -トリルオキシ酢酸イソプロピルアンモニウム				
分子式	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>3</sub>	分子量	259.7	CAS No.	34596-68-4
構造式					

2. 作用機構等

MCPA は、ホルモン型除草剤であり、その作用機構は植物体内に吸収されると移行して、インドール酢酸様作用により様々な生理的異常を生じさせるものである。

MCPA イソプロピルアミン塩の原体生産量は0.2t（元年度<sup>※</sup>）であり、令和2年度及び令和3年度は生産がなかった。

初年度登録は1994年である。製剤は液剤が、適用農作物等は、芝、樹木等がある。

※年度は農薬年度（前年10月～当年9月）出典：農薬要覧2022

<注（別添参照）>

MCPA イソプロピルアミン塩は、水中での解離や土壌中での代謝により、環境中ではMCPAのイオンとして存在するため、各種物性及び毒性試験においては、MCPAのデータを用いることとし、ADIもMCPAとして設定することとする。

### 3. 各種物性

MCPA の各種物性を表1に示した。

**表1 MCPA の物理化学的性状**

外観・臭気	白色結晶、 イソプロピルアミン臭	土壌吸着係数	$K_r^{ads_{OC}} = 14 - 130 \text{ mL/g}$ (20°C)
融点	118-120°C	オクタノール ／水分配係数	$\log Pow = 1.6$ (20°C、pH4) $\log Pow = -0.7$ (20°C、pH7) $\log Pow = -1.0$ (20°C、pH10)
沸点	308.1°C	生物濃縮性	—
蒸気圧	$2.3 \times 10^{-2} \text{ Pa}$ (20°C)	密度	$1.4 \text{ g/cm}^3$ (20°C)
加水分解性	5日間安定 (50°C、pH4、7、9)	水溶解度	純水 : $590 \text{ mg/L}$ (20°C) 緩衝液 pH4 : $3.7 \text{ g/L}$ (20°C)
水中光分解性	半減期 1.1日 (東京春季太陽光換算 5.8日) (滅菌純水、pH7.37、25°C、 $40.0 \text{ W/m}^2$ 、300-400 nm) 1.1日 (東京春季太陽光換算 5.5日) (滅菌自然水、pH7.37-8.41、25°C、 $39.9 \text{ W/m}^2$ 、300-400 nm)		

## II. 試験結果概要

MCPA 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

MCPA 原体について、ラットを用いた動物体内運命試験が実施された。MCPA のフェニル環を  $^{14}\text{C}$  標識した  $^{14}\text{C}$ -MCPA（以下「標識体」という）を単回経口投与し、単回経口投与後の吸収、代謝及び排泄を調べた。

#### (1) ラット

##### ① 吸収

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）に標識体（純度： $>97\%$ ）を 10 mg/kg 体重（以下、〔1〕において「低用量」という）又は 100 mg/kg 体重（以下、〔1〕において「高用量」という）で単回強制経口投与し、経時的な血中放射能濃度推移について調べられた。

##### a. 血中濃度推移

血中放射能濃度推移は表 2 のとおりである。低用量群の全血中  $T_{\max}$  は雄で投与後 6 時間、雌で 2 時間、血漿では雄で投与後 4 時間、雌で 2 時間であった。高用量群の全血中  $T_{\max}$  は雌雄共に 2 時間、血漿中  $T_{\max}$  は雌雄共に 4 時間であった。

低用量群における  $T_{1/2}$  は、全血では雄で 9.0 時間、雌で 8.7 時間、血漿では雄で 27.6 時間、雌で 30.8 時間であった。高用量群の全血では雄で 20.0 時間、雌で 42.2 時間、血漿では雄で 19.2 時間、雌で 35.1 時間であった。

全血及び血漿のいずれにおいても、 $C_{\max}$  は用量の増加に伴い増加したが、用量の増加の割合ほどではなかった。一方、全血及び血漿の AUC は、用量の増加以上に増加し、雌雄ともに 1.5 倍高かった。

表 2 血中放射能濃度推移

パラメータ	10 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重			
	血漿		全血		血漿		全血	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (hr)	4	2	6	2	4	4	2	2
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g eq/g}$ )	44.6	56.4	28.4	32.1	312	364	211	284
$T_{1/2}$ (hr)	27.6	30.8	9.0*	8.7*	19.2*	35.1*	20.0*	42.2*
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr eq/g}$ )	548	594	337*	350*	8,050*	9,000*	5,230*	6,310*

\*：この値は、「データ処理」で定義された許容基準を満たしていないため、注意して取り扱う必要がある。

##### b. 吸収率（推定）

④ 排泄（a. 尿、糞及び呼気）のデータから、尿+ケージ洗浄液の放射能を吸収されたものと見なすと MCPA の投与後 120 時間の吸収率は低用量群では雄、雌それぞれ少なくとも 97.8 及び 97.9%、高用量群では雄、雌それぞれ少なくとも 95.6 及び 96.9%であった。

##### ② 体内分布

ラット（一群雌雄各 4 匹）に標識体を低用量又は高用量で単回強制経口投与

し、投与後 120 時間後の体内分布について調べた。また、ラット（雌雄各 9 匹）に標識体を低用量又は高用量で単回強制経口投与し、低用量群について 2（雌）、4（雄）、12、24 時間後、高用量群については 4、24、48 時間後の体内分布についても調べた。

各投与群の主要臓器及び組織中の残留放射能濃度及び投与放射能に対する割合はそれぞれ表 3、表 4 のとおりである。

雌雄における、組織中の放射能濃度は類似しており、組織における放射能濃度は雌雄、低用量及び高用量群ともに腎臓及び血漿中で最も大きかった。組織中の放射能濃度は時間とともに減少した。単回投与後 120 時間における組織への蓄積は、低用量群では、雌雄ともに 1.0%以下であり、高用量群では雄で 2.20%、雌で 0.74%であった。

**表 3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（単位：μg Eq/g）**

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 2 時間 後	投与 4 時間 後	投与 12 時 間後	投与 24 時 間後	投与 48 時 間後	投与 120 時 間後
10	雄	—	血液：28.1 血漿：45.0 腎臓：37.4	血液：8.15 血漿：12.6 腎臓：13.2	血液：1.82 血漿：3.00 腎臓：3.60	—	血液： 0.007 血漿： 0.009 腎臓： 0.088 肝臓： 0.104 精巣上部： 0.027 腹部脂肪： 0.025 カーカス： 0.021
	雌	血液：34.5 血漿：58.2 腎臓：37.9	—	血液：11.5 血漿：18.5 腎臓：14.9	血液：1.03 血漿：2.46 腎臓：1.60	—	血液： 0.008 血漿： 0.010 腎臓： 0.098 肝臓： 0.068 腹部脂肪： 0.016 カーカス： 0.062
100	雄	—	血液：208 血漿：262	—	血液：70.5 血漿：106 腎臓：73.4	血液：4.06 血漿：6.19 腎臓：9.81 肝臓：4.78 脾臓：5.12 副腎：6.15	血液： 0.273 血漿： 0.332 腎臓： 0.843 肝臓：1.47



投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与2時間 後	投与4時間 後	投与12時 間後	投与24時 間後	投与48時 間後	投与120時 間後
						精巢上体： 17.4 腹部脂肪： 52.4	肺：0.340 脾臓：1.64 副腎：1.46 精巢上体： 5.20 腹部脂肪： 23.3 消化器系 (内容 物)：0.556 カーカス： 1.47
	雌	—	血液：275 血漿：349	—	血液：69.1 血漿：102	血液：2.32 血漿：3.55 腎臓：4.49 肝臓：2.69 脾臓：6.87 副腎：4.70 卵巢：7.89 子宮：5.06 腹部脂肪： 63.4 消化器系 (内容 物)：2.95	血液： 0.204 血漿： 0.265 腎臓： 0.782 肝臓：1.09 肺：0.206 脾臓： 0.465 副腎： 0.314 脳下垂体： 0.413 卵巢：1.38 子宮： 0.433 骨髓： 0.293 腹部脂肪： 8.59 カーカス： 1.01

**表4 主要臓器及び組織における残留放射能の投与放射能に対する割合（%TAR）**

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与2時間 後	投与4時間 後	投与12時 間後	投与24時 間後	投与48時 間後	投与120時 間後
10	雄	—	血液：19.4 カーカス： 42.7	血液：5.68 カーカス： 14.0	血液：1.26 カーカス： 3.47	—	血液：0.01 肝臓：0.06 腹部脂肪： 0.02 カーカス： 0.18
	雌	血液：24.0 カーカス： 46.7	—	血液：8.00 カーカス： 17.7	血液：0.72 血漿：0.98 骨格筋肉： 0.75 カーカス： 3.15	—	血液：0.01 肝臓：0.03 カーカス： 0.47
100	雄	—	血液：14.5 骨格筋肉： 20.9 消化器系 (内容 物)：35.3 カーカス： 41.4	—	血液：5.05 カーカス： 13.9	血液：0.31 腹部脂肪： 4.01 骨格筋肉： 0.54 カーカス： 2.79	血液：0.02 肝臓：0.08 腹部脂肪： 1.89 骨格筋肉： 0.09 消化器系 (内容 物)：0.08 カーカス： 1.23
	雌	—	血液：18.9 骨格筋肉： 25.5 カーカス： 53.7	—	血液：4.66 カーカス： 10.3	血液：0.17 腹部脂肪： 4.64 骨格筋肉： 0.27 消化器系 (内容 物)：0.28 カーカス： 4.79	血液：0.02 肝臓：0.05 腹部脂肪： 0.62 骨格筋肉： 0.03 カーカス： 0.76

### ③ 代謝

#### a.尿、糞中代謝物同定

ラット（一群雌雄各4匹）に標識体を低用量又は高用量で単回強制経口投与し、尿について0～6、6～24、24時間毎に120時間まで、糞について24時間毎に120時間まで、呼気について24時間毎に投与量の1%未満になるまでサンプリングし、代謝物の同定を行った。また、ラット（一群雌雄各9匹）に標識体を低用量又は高用量で単回強制経口投与し、肝臓、腎臓、血漿中の代謝物同定を行うとともに、高用量群についてはこれらに加えて脂肪中の代謝物の同定を行った。尿では88.6～94.3%の放射性物質が抽出された。

代謝物プロファイルは、投与量又は性別に関係なく、ほとんど差異はなか

った。尿中では主に未変化 MCPA が同定され、その量は尿において低用量では 68.7～73.6%、高用量では 52.3～61.4%であった。雄及び雌ともに MCPA は主要代謝物である 2-ヒドロキシ-MCPA に代謝され、その濃度は高用量で最大 26.0%であった。

主要代謝経路は水酸化であると推定された。

**表 7 尿中の主要代謝物 (%TAR)**

投与量 (mg/kg 体重)	性別	親化合物	2-ヒドロキシ-MCPA [代謝物 3]	代謝物 B	MCPA グリシン抱合体 [代謝物 2]
1	雄	68.7	15.8	2.4	3.9
	雌	73.6	14.9	1.2	1.6
10	雄	52.3	26.0	2.2	3.5
	雌	61.4	18.1	1.4	2.5

**b.組織中代謝物同定**

ラット（一群雌雄各 9 匹）に標識体を低用量又は高用量で単回強制経口投与し、肝臓、腎臓、血漿中の代謝物同定を行うとともに、高用量群についてはこれらに加えて脂肪中の代謝物の同定を行った。

血漿における Tmax 時の組織中主要代謝物の抽出試料に対する割合は表 8 のとおりである。

**表 8 血漿における Tmax 時の組織中の主要代謝物（対抽出試料%）**

投与量 (mg/kg 体重)	性別	抽出試料	親化合物	2-ヒドロキシ-MCPA [代謝物 3]	代謝物 D
1	雄	肝臓	95.1	0.5	0.9
		腎臓	95.9	1.9	—
		血漿	99.1	0.1	—
	雌	肝臓	96.0	—	0.5
		腎臓	95.2	1.8	—
		血漿	99.5	—	—
10	雄	肝臓	91.3	1.2	1.7
		腎臓	89.6	5.6	—
		血漿	97.3	0.8	—
		脂肪	89.7	1.8	—
	雌	肝臓	94.7	0.7	0.8
		腎臓	94.7	3.0	—
		血漿	98.2	0.5	—
		脂肪	87.5	0.7	—

**④ 排泄**

**a.尿、糞及び呼吸**

SD ラット（低用量群、高用量とも雌雄各 4 匹）に標識体を低用量又は高用量で単回強制経口投与し、尿について 0～6、6～24、24 時間毎に 120 時間ま

で、糞について24時間毎に120時間まで、呼気について24時間毎に<1%投与量になるまで採取した排泄試験が実施された。

120時間後の各排泄経路の排泄率は表9のとおりである。

低用量群及び高用量群ともに、尿が主要な排泄経路であった。低用量群では24時間以内に、高用量群では48時間以内に90%以上が排泄され、120時間後では、投与量の89.6~94.9%が排泄された。糞中には0.52~3.23%が排泄された。大部分の放射能は10mg/kg投与群では0~24時間以内に排出された。呼気への排泄は無視できるほどであった。

**表9 排泄経路及び排泄率（%TAR）**

投与用量 (mg/kg)	性別	測定項目（%TAR）			
		尿	尿+ケージ洗浄	糞	総回収率
1	雄	94.4	97.8	0.93	99.0
	雌	94.9	97.9	0.52	98.9
10	雄	89.6	95.6	3.23	100
	雌	92.5	96.9	2.82	101

## 2. 環境中運命試験

標識体（放射化学的純度：99.0%）について、各種の環境中動態試験が実施された。本試験の結果の概要は表10のとおりである。

好氣的土壤中動態試験において、無機化は処理終了後速やかに開始され、MCPAの半減期は11.6日であった。分解物として4-chloro-2-methylphenol[代謝物-4]が検出された。その他の代謝生成物は検出されなかった。

水中光分解試験では、暗所対照区では分解は認められなかったが、光照射下では分解し、純水中での半減期は1.1日、北緯35度（東京）春季太陽光換算値として5.8日、自然水中での半減期は1.1日、北緯35度（東京）春季太陽光換算値として5.5日であった。主要光分解物として4-chloro-2-methylphenol[代謝物-4]、4-hydroxy-2-methyl-phenoxy acetic acid[代謝物-5]が同定された。

**表10 MCPAの環境中動態試験概要**

試験項目	試験条件		DT <sub>50</sub>	主な代謝分解物と最大検出量 <sup>1)</sup>
好氣的土壤中動態試験	Lufa 土壌（ドイツ）（砂壤土）		11.6日	4-chloro-2-methylphenol[代謝物-4]：3.6%TAR（21日後）
加水分解試験（予備試験のみ）	50℃ 5日間 暗条件	pH4（フタル酸水素カリウム緩衝液）	— （安定）	—
		pH7（リン酸カリウム緩衝液）	— （安定）	—
		pH9（ホウ酸緩衝液）	— （安定）	—

試験項目	試験条件		DT <sub>50</sub>	主な代謝分解物と最大検出量 <sup>1)</sup>
水中光分解試験	光強度：40.0 W/m <sup>2</sup> 波長（測定範囲）： 300～400 nm 4日間照射	滅菌純水 (pH7.37) (25℃)	1.1日 (5.8日) <sup>2)</sup>	4-chloro-2-methylphenol[代謝物-4]：1.8%TAR（48、96時間後） 4-hydroxy-2-methyl-phenoxy acetic acid[代謝物-5]：13.0%TAR（24時間後）
水中光分解試験	光強度：39.9 W/m <sup>2</sup> 波長（測定範囲）： 300～400 nm 72時間照射	滅菌自然水 (pH 7.37-8.41) (25℃)	1.1日 (5.5日) <sup>2)</sup>	4-chloro-2-methylphenol[代謝物-4]：8.5%TAR（24時間後） 4-hydroxy-2-methyl-phenoxy acetic acid[代謝物-5]：4.9%TAR（8時間後）

1) 炭酸ガスを除く

2) 北緯35度（東京）春季太陽光換算値

### 3. 土壌残留性

グリホサートイソプロピルアミン塩 34.0%・MCPA イソプロピルアミン塩 6.5%液剤（HGHW-1206）について、洪積土・埴壤土、火山灰土・埴壤土を用いて土壌残留性試験が実施された。推定半減期は表11の通りである。

**表11 グリホサートイソプロピルアミン塩 34.0%・MCPA イソプロピルアミン塩 6.5%液剤の土壌残留性試験概要**

試験条件			推定半減期
畑地	圃場試験 1500mL/100L/10a (75.3mg/100kg 土壌×2週間隔で3回)、土壌全面散布 (裸地)	洪積土・埴壤土（福島）	1.4日 <sup>1)</sup>
		火山灰土・埴壤土（茨城）	0.7日 <sup>2)</sup>

1) SFOモデルを適用

2) DFOPモデルを適用

#### 4. 毒性試験

##### (1) 一般薬理試験

MCPA 原体（純度：95.3%）について、ラットを用いた一般薬理試験が実施された。

本試験の結果の概要は表 12 のとおりである。

**表 12 MCPA の急性毒性試験概要**

試験の種類		動物種	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	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)	SD ラット (一群雄 6 匹)	経口	0、125、 250、500	125 (250)	運動協調性の低下、立ち 直り反射の抑制、投与 300 分後に呼吸への影響 (呼吸が早くなる又は腹 式呼吸) (投与 2 日まで に回復)、体重増加の抑 制
	運動機能	SD ラット (一群雌 10 匹)	経口	0、125、 250、500	250 (500)	運動協調性の低下
呼吸器 系・循 環器	呼吸数、 一回換気量、 分時拍出量  収縮期血圧 拡張期血圧、 血圧、 心拍数	SD ラット (一群雄 6 匹)	経口	0、125、 250、500	500 (-)	影響なし
消化器 系	炭末輸送能	SD ラット (一群雄 10 匹)	経口	0、125、 250、500	500 (-)	影響なし
腎機能	尿量 尿中電解質、 タンパク質、 クレアチニ ン、 クレアチニン クリアランス	SD ラット (一群雄 8 匹)	経口	0、125、 250、500	- (125)	125 mg/kg 以上： 24h の総尿量の増加、尿 中 Cl <sup>-</sup> 濃度の減少、尿中 クレアチニン濃度の減 少、血漿中クレアチニン 濃度の増加 250 mg/kg 以上： 5-24h の尿量の増加、K <sup>+</sup> 及びタンパク質の総排泄 量の増加、クレアチニン クリアランスの減少 500 mg/kg： 5h での尿量の増加、尿中 Na <sup>+</sup> 濃度の増加、Na <sup>+</sup> の総 排泄量の増加

**(2) 急性毒性試験**

**① 急性毒性試験**

MCPA 原体（純度 95.3%）、製剤（グリホサートイソプロピルアミン塩 34.0%・MCPA イソプロピルアミン塩 6.5%）について、ラットを用いた急性毒性試験（経口、経皮及び吸入）が実施された。

本試験の結果の概要は表 12 のとおりである。

**表 12-1 急性毒性試験概要（経口・経皮）**

検体種別	投与経路/観察期間/投与量 (mg/kg 体重)	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	
			雄	雌
原体	経口/14 日間/300, 2,000*	Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹)	>300	300-2,000
	経皮/14 日間/2,000	Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	
製剤	経口/14 日間/2,000	Wistar ラット (一群雌 4 匹)	/	>2,000
	経皮/14 日間/2,000	Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	

\* : 2,000 mg/kg 体重投与群は雌のみで、死亡例は 3/3。

**表 12-2 急性毒性試験概要（吸入）**

検体種別	投与経路/観察期間/暴露量 (mg/L)	動物種	LC <sub>50</sub> (mg/L)	
			雄	雌
原体	吸入（液体エアロゾル：蒸留水・アセトン混合液）/14 日間 /0.05、0.50	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	0.50 ばく露群で死亡例 2/5	0.05-0.50
	吸入（ダスト）/14 日間/2.07	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2.07	

**② 急性神経毒性試験（ラット）**

MCPA 原体（純度 95.3%）について、Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、32、125 及び 500 mg/kg 体重）投与による急性神経毒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 13 のとおりである。中枢神経系及び末梢神経系の病理組織学的検査では投与の影響は認められなかった。本試験において、500 mg/kg 体重投与群の雌雄で活動性低下や運動失調が認められたことから、無毒性量は雌雄共に 125 mg/kg 体重であると考えられた。

**表 13 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
500 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・活動性低下、運動失調（投与後 5 日までに回復）</li> <li>・立ち直り反射の減少（投与日）</li> <li>・体重増加抑制（投与後 7 日間）</li> <li>・自発運動活性における総移動距離、平均速度、立ち上がり回数の減少（投与日）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・活動性低下、運動失調（投与後 5 日までに回復）</li> <li>・立ち直り反射の減少（投与日）</li> <li>・体重増加抑制（投与後 7 日間）</li> <li>・自発運動活性における総移動距離、平均速度、立ち上がり回数の減少（投与日）</li> </ul>
125 mg/kg 体重以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし

**(3) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験**

製剤（グリホサートイソプロピルアミン塩 34.0%・MCPA イソプロピルアミン塩 6.5%）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、MCPA 原体（純度 95.3%）、製剤（グリホサートイソプロピルアミン塩 34.0%・MCPA イソプロピルアミン塩 6.5%）についてモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。

本試験の結果の概要は表 14 のとおりである。

MCPA 原体では皮膚感作性が認められた。

**表 14 皮膚・眼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/観察期間	動物種	投与方法/投与量	試験の結果
原体	皮膚感作性（Buchler 法）/48 時間	LAL/HA/BR モルモット （感作群：雌 21 匹、非感作群：雌 10 匹）	感作： 70%液（貼付）  惹起： 35%又は 70%液（貼付）	感作性あり
製剤	皮膚刺激性/72 時間	NZW ウサギ（雌 3 匹）	塗布/0.5 mL（半閉塞）	刺激性なし
	眼刺激性/72 時間	NZW ウサギ（雌 3 匹）	点眼/0.1 mL（24 時間後洗眼）	刺激性なし
	皮膚感作性（Buchler 法）	Dunkin Hartley モルモット （感作群：雄 20 匹、非感作群：雄 10 匹）	感作、惹起とも、 2,000 mg（2.011 mL）	感作性なし

**(4) 亜急性毒性試験**

MCPA 原体（純度 95.3%）について、ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性



及び神経毒性併合試験が実施された。

① 90日間反復経口投与毒性及び神経毒性併合試験（ラット）

Wistar ラット（反復投与毒性試験群：一群雌雄各10匹、神経毒性試験群：一群雌雄各7匹）を用いた強制経口（0、13.5、40及び120 mg/kg 体重/日）投与による90日間反復経口投与毒性及び神経毒性併合試験が実施された。

（毒性所見以外の所見）

一般状態の観察において、120 mg/kg 体重/日投与群の雄1例に投与42日から62日までに立毛、円背位、活動の低下、体幹筋力の低下が認められたが、病状は一時的であり、被験物質投与によるものではないと考えられた。また、別の120 mg/kg 体重/日投与群の雄1例に腎芽腫が認められたが、偶発的であり、被験物質投与によるものではないと考えられた。13.5 mg/kg 体重/日投与群の雌1例に間代性けいれんが試験期間中の数日で観察されたが、偶発的であり、被験物質投与によるものではないと考えられた。

（まとめ）

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄でALT増加、腎尿細管壊死、雌でGlu、Albの減少、副腎絶対・相対重量減少等がみられていることから、無毒性量は雌雄共に13.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、神経毒性は認められなかった。

表 15 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
120 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb、MCHC、WBC、EO の減少</li> <li>・ MCV の増加</li> <li>・ PTT の延長</li> <li>・ 尿素の増加</li> <li>・ Glu、A/G 比の減少</li> <li>・ 腎相対重量増加、精巢上体、前立腺相対重量減少</li> <li>・ 胃粘膜のびらん</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb、EO の減少</li> <li>・ MCV の増加</li> <li>・ ALT の増加</li> <li>・ TP、A/G 比の減少</li> <li>・ 胸腺絶対・相対重量減少</li> <li>・ 胃粘膜のびらん、腎尿細管壊死、副腎の皮質細胞萎縮</li> </ul>
40 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALT の増加</li> <li>・ 尿中カリウムの減少</li> <li>・ 腎尿細管壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Glu、Alb の減少</li> <li>・ TG の増加</li> <li>・ 副腎絶対・相対重量減少</li> </ul>
13.5 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>

(5) 生殖発生毒性試験

MCPA 原体（95.3%）について、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験が実施された。

① 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 26 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口投与（0、7、20 及び 60 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

母動物の剖検において、60 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に胎盤肥大が認められ、病理組織学的検査でうっ血及び出血が確認されたが、偶発的なものと考えられた。

骨格検査において、7 及び 20 mg/kg 体重/日投与群で頭蓋骨の骨化遅延が認められる胎児が増加し、これらの投与群でも骨格変異の発生率が対照群と比較して高くなったが、他の骨に骨化遅延は認められず、用量相関性も認められなかったことから、投与の影響とは判断しなかった。

（まとめ）

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児共に 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

表 18 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
60 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 妊娠子宮重量を差引いた補正体重の減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 低体重</li> <li>・ 発育遅延胎児の増加</li> <li>・ 骨格変異（骨化遅延など）の発生率増加</li> </ul>
20 mg/kg 体重/日以下	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性所見なし</li> </ul>

② 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（0、8、20 及び 50 mg/kg 体重/日）投与による発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

母動物では流産が 8 mg/kg 体重/日群で 1 例、20 mg/kg 体重/日群で 3 例、50 mg/kg 体重/日群で 2 例にみられたが、用量依存性がないことから、被験物質投与による影響と判断しなかった。

胎児の外表検査において、対照群、20 mg/kg 体重/日投与群、50 mg/kg 体重/日投与群の各 1 胎児に尾部欠損が認められたが、背景データ内での通常の発現であり、試験物質投与との関連はないと考えられた。

骨格検査において、20 mg/kg 体重/日投与群、50 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異を有する胎児数の有意な増加が認められたが、用量間で発生頻度に差は認められず、背景データの範囲内であることから、被験物質投与による影響とは判断されなかった。

（まとめ）

本試験において、母動物では 20 mg/kg 体重/日以上 の投与群で協調運動失調がみられ胎児では 50 mg/kg 体重/日において胎児死亡及び着床後胚損失の増加、胚・胎児生存率の低下がみられた。したがって、本試験における無毒性量は母動物に対して 8 mg/kg 体重/日、胎児に対しては 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

**表 19 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見**

投与群	母動物	胎児
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・協調運動失調</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・胃にゼラチン様物質、限局性あるいはびまん性暗赤色巣</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胎児死亡、着床後胚損失の増加</li> <li>・胚・胎児生存率の低下</li> </ul>
20 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・協調運動失調</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>
8 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	

## （6）遺伝毒性試験

MCPA 原体について、細菌を用いた復帰突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* マウス小核試験及びトランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験が実施された。

結果は表 19 に示したとおりである。

細菌を用いた復帰突然変異試験において、大腸菌 WP2 *uvrA*(pKM101)株で弱陽性の結果であった。2022 年に実施された試験では大腸菌 WP2 *uvrA*(pKM101)株で最高用量において最大 1.85 倍の弱い増加が認められたが、2 倍を超えていないため陰性と判断された。*in vivo* 試験を含むその他の試験において全て陰性であったことから、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 19 遺伝毒性試験の概要**

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) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> (pKM101))	1 回目： 5－5,000 µg/plate (+/-S9) 2 回目： 50－5,000 µg/plate (+/-S9)	弱陽性 1)
		<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> (pKM101))	156－5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 CHL/IU 細胞	400–1,200 µg/mL (6 時間、-S9) 1,000–1,600 µg/mL (6 時間、+S9) 100–300 µg/mL (24 時間、-S9)	陰性
	小核試験	RjHan : NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	87.5, 175, 350 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	遺伝子突然変異試験	トランスジェニックマウス (一群雄 5 匹) (肝臓、腎臓、腺胃)	75.0, 150, 300 mg/kg (28 日間反復強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化存在下及び非存在下

1)大腸菌 WP2uvrA(pKM101)株に対して代謝活性化存在下及び非存在下で、最高用量でのみ弱い陽性 (= -S9 で 2.2 倍、+S9 で 2.2~2.8 倍の増加)

### Ⅲ. 総合評価

<sup>14</sup>Cで標識した<sup>14</sup>C-MCPAのラットを用いた動物体内動態試験の結果、単回経口投与されたMCPAは速やかに吸収され、吸収率は、低用量群及び高用量群で96%以上であった。性別に関係なく組織中の放射能濃度は類似しており、腎臓及び血漿中で最も高かった。単回投与後120時間での組織への残留は低いかまたは不検出のレベルであり、体内に残留する兆候はほとんどなかった。MCPA及びその代謝物は、ラット体内から容易に排泄され、低用量群では24時間以内に、高用量群では48時間以内に90%以上が排泄された。低用量群及び高用量群ともに尿中排泄が主要な排泄経路であり、排泄された放射性物質の主要成分は、未変化のMCPAであった。主な代謝経路は水酸化であると考えられた。ラットにおける代謝物は、2-ヒドロキシ-MCPA[代謝物3]で最大で、高用量群の雄に26.0%認められた。また、2つのマイナーな代謝物が認められたが、4%以下とわずかであり、そのうち一つはMCPAグリシン抱合体[代謝物2]と同定された。

各毒性試験の結果から、MCPAの反復投与による毒性は、ラットでは主に腎臓、血液への影響がみられた。催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種毒性試験における無毒性量及び最小毒性量ならびに最小毒性量で認められた所見を表20に示す。

表20 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) 及び最小毒性量で認められた所見
ラット	90日間反復経口投与毒性及び神経毒性併合試験	雄：13.5 (40) 雌：13.5 (40) 雄：尿中カリウム排泄量の減少、腎尿細管壊死 雌：血清アルブミン量の減少、副腎絶対・相対重量減少
	発生毒性試験	母動物：20 (60) 胎児：20 (60) 母動物：体重増加抑制、妊娠子宮重量を差引いた補正体重の減少 胎児：低体重、発育遅延、骨化遅延などの骨格変異の発生率増加 (催奇形性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：8 (20) 胎児：20 (50) 母動物：協調運動失調 胎児：胎児死亡、着床後胚損失の増加、胚・胎児生存率の低下 (催奇形性は認められない)

各試験で得られた無毒性量の最小値はウサギを用いた発生毒性試験の8 mg/kg 体重/日であった。これは、妊娠雌で協調運動失調がみられたことを根拠にしている。一方、ラットを用いた90日間反復経口投与毒性および神経毒性併合試験の無毒性量は13.5 mg/kg 体重/日であり、雄でみられたALT増加、腎皮質尿細管壊死、雌でみられたGlu、Albの減少、副腎重量減少を根拠にしている。

本評価書においては、これらの2つの試験結果から得られた無毒性量のうちより低い値であるウサギの発生毒性試験の無毒性量を非食用農薬一日摂取許容量（非食用農薬ADI）の根拠とすることが適切であると考えられた。

以上の結果を踏まえ、MCPAに対する非食用農薬ADIを次のように評価する。

非食用農薬 ADI	0.008 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	発生毒性試験
動物種	ウサギ
期間	妊娠 6 日～27 日
投与方法	強制経口投与
無毒性量	8 mg/kg 体重/日
安全係数	1000 種間差 10、個人差 10、データ不足 10（慢性毒性試験、発がん性試験及び繁殖毒性試験が実施されていない）

<参考1> 海外等での評価状況

製造元が異なる MCPA について、海外での評価状況は以下のとおりである。

国・地域	評価機関	評価結果	
日本	食品安全委員会 出典：食安委 (2021)	ADI	0.0019 mg/kg/日
		設定根拠	無毒性量：0.19 mg/kg 体重/日 最小毒性量：0.96/0.94（雄/雌）mg/kg 体重/日 最小毒性量根拠：雌雄における近位尿細管上皮細胞色素（リポフスチン）沈着重篤化等 イヌ1年間慢性毒性試験 安全係数：100
米国	US EPA 出典：US EPA (2020)	RfD	0.044 mg/kg/日
		設定根拠	無毒性量：4.4 mg/kg 体重/日 最小毒性量：17.6 mg/kg 体重/日 最小毒性量根拠：雌雄における TG 減少、雄における慢性進行性腎炎増加、雌における ALT、BUN 増加等 ラット慢性毒性/発がん性併合試験 安全係数：100
オーストラリア	APVMA 出典：APVMA (2020)	ADI	0.01 mg/kg/日
		設定根拠	無毒性量：1.1 mg/kg 体重/日 最小毒性量：4.4 mg/kg 体重/日 最小毒性量根拠：ALT 増加 ラット慢性毒性/発がん性併合試験 安全係数：100
欧州	EC 出典：EC (2008)	ADI	0.05 mg/kg/日
		設定根拠	無毒性量：5 mg/kg 体重/日 最小毒性量：－ 最小毒性量根拠：－ ラット慢性毒性/発がん性併合試験 安全係数：100
FAO/WHO	JMPR JMPR (1994)	ADI	0.1 mg/kg/日
		設定根拠	無毒性量：12 mg/kg 体重/日 ラット亜急性毒性試験、ラット亜急性毒性/神経毒性併合試験、ラット繁殖試験、ウサギ発生毒性試験の総合評価 安全係数：100

US EPA (2020) MCPA, Second Revision: Draft human health risk assessment in support of registration review.

APVMA (2020) : Acceptable daily intakes for agricultural and veterinary chemicals, Edition 3/2020, Current as of 30 September 2020.

EC (2008) Review report for the active substance MCPA, Finalised in the standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 15 April 2005 in view of the inclusion of MCPA in Annex I of Directive 91/414/EEC

JMPR (2012) : “MCPA” , Pesticide residues in food 2012. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and Environment and the /WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. p. 247-262.

<別紙1> 検査値等略称

略称	名 称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中薬物濃度から台形法により求めた血漿中薬物濃度—時間曲線下面積
<sup>14</sup> C	放射性同位体である炭素 14
C <sub>max</sub>	最大血中濃度
DT <sub>50</sub>	分解半減期
EO	好酸球
Glu	グルコース
Hb	ヘモグロビン量
<i>In vitro</i>	生体外
<i>In vivo</i>	生体内
K <sub>f</sub> <sup>ads</sup> <sub>oc</sub>	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
LD <sub>50</sub>	50%致死量
LogPow	オクタノール/水分配係数
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	平均赤血球容積
NZW	New Zealand White
PTT	プロトロンビン時間
ppm	百万分の1 (Parts per million)
RBC	赤血球数
RfD	参照暴露量
T <sub>1/2</sub>	半減期
TAR	総投与放射活性
TG	トリグリセライド
T <sub>max</sub>	最高血中濃度 到達時間
TP	総タンパク質
WBC	白血球数