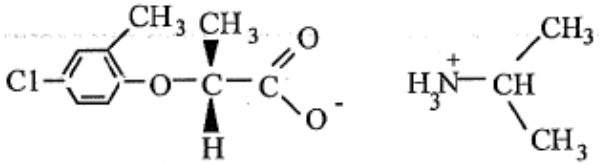
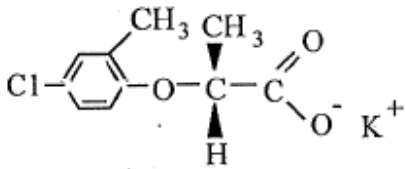
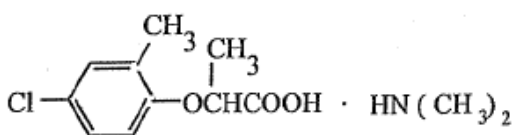
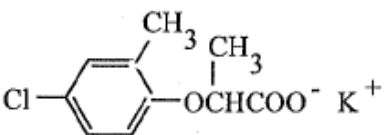


水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する安全性評価資料  
 メコプロップPイソプロピルアミン塩、メコプロップPカリウム塩  
 MCP Pジメチルアミン塩、MCP Pカリウム塩

## I. 評価対象農薬の概要

## 1. 物質概要

化学名	(R) - 2 - (4-クロロ- <i>o</i> -トリルオキシ) プロピオン酸イソプロピルアミン (別名メコプロップPイソプロピルアミン塩)				
分子式	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>3</sub>	分子量	273.76	CAS No.	16484-77-8
構造式					
化学名	(R) - 2 - (4-クロロ- <i>o</i> -トリルオキシ) プロピオン酸カリウム (別名メコプロップPカリウム塩)				
分子式	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> ClO <sub>3</sub> K	分子量	252.7	CAS No.	66423-05-0
構造式					
化学名	(R S) - 2 - (4-クロロ- <i>o</i> -トリルオキシ) プロピオン酸ジメチルアミン (別名MCP Pジメチルアミン塩)				
分子式	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>3</sub>	分子量	259.7	CAS No.	32351-70-5
構造式					
化学名	(R S) - 2 - (4-クロロ- <i>o</i> -トリルオキシ) プロピオン酸カリウム (別名MCP Pカリウム塩)				
分子式	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> ClKO <sub>3</sub>	分子量	252.7	CAS No.	1929-86-8
構造式					

## 2. 開発の経緯等

メコプロップ（別名 MCPP）は、広葉雑草に対して高い活性を示す除草剤であり、1965年に本邦において初めて農薬登録がなされ、現在は MCPP ジメチルアミン塩と MCPP カリウム塩が登録されている。

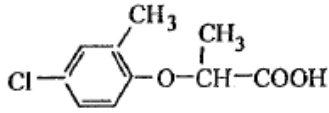
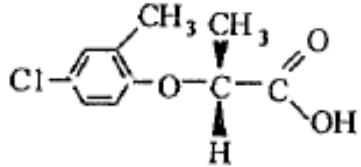
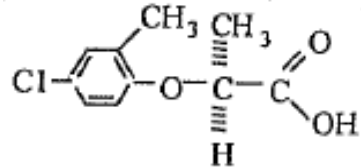
メコプロップ P は MCPP（ラセミ体）の光学異性体を分離し、活性の本体である R 体のみを単離したものであり<sup>1)</sup>、現在はメコプロップ P カリウム塩が登録されている。また、メコプロップ P イソプロピルアミン塩について、平成 19 年 4 月に農薬取締法に基づく登録申請（新規：樹木等）がなされている。

<sup>1)</sup> 原体中には通常 0～3.0% の S 体が含まれる。

<補足>

本資料中で用いるメコプロップの光学異性体の名称と構造式は下表の通りである。

なお、本資料中においては、塩ではないプロピオン酸体について、塩との区別を明確にするため、これ以降メコプロップ P[酸]、MCPP[酸]等と表記することとする。また、原体の表記についても、同様にメコプロップ P 原体[酸]、MCPP 原体[酸]等と表記することとする。

一般名	化学名	構造式
メコプロップ[酸] (MCPP[酸]) [ラセミ体]	(RS) - 2 - (4-クロロ- o-トリルオキシ) プロピオン 酸	
メコプロップ P[酸] [R 体]	(R) - 2 - (4-クロロ- o-トリルオキシ) プロピオン酸	
メコプロップ M[酸] [S 体]	(S) - 2 - (4-クロロ- o-トリルオキシ) プロピオン酸	

## 3. 各種物性

<メコプロップ P[酸]の物理化学的性状>

外観・臭気	白色固体、弱い特有の臭気	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}_{oc}} = 48.9-123.8$ (25°C)
密度	1.31 g/cm <sup>3</sup> (20°C)	オクタノール /水分配係数 (20°C)	logP <sub>ow</sub> = 1.43 (pH 5)
融点	94.6-96.2°C		logP <sub>ow</sub> = 0.02 (pH 7)
沸点	280°Cで分解	生物濃縮性	—
蒸気圧	6.4×10 <sup>-4</sup> Pa (25°C)	水溶解度	0.86 g/L (20°C、pH 3.1)

## ＜MCP P[酸]の物理化学的性状＞

外観・臭気	白色固体、フェノール臭	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}_{oc}} = 38.6-138$ (25°C)
密度	1.37 g/cm <sup>3</sup> (23°C)	オクタノール ／水分配係数 (25°C)	logP <sub>ow</sub> = 2.17 (pH 4)
融点	93.0-95.0°C		logP <sub>ow</sub> = -0.43 (pH 7)
沸点	260°C以上で分解	生物濃縮性	—
蒸気圧	1.6×10 <sup>-3</sup> Pa (25°C)	水溶解度 (25°C)	0.699 g/L (精製水) 4.37 g/L (pH 4 緩衝液) 250 g/L 以上 (pH 7 " ) 250 g/L 以上 (pH 10 " )

## II. 試験結果概要

メコプロップ P イソプロピルアミン塩、メコプロップ P カリウム塩、MCP P ジメチルアミン塩及び MCP P カリウム塩の農薬抄録を用いて試験結果の概要を整理した。また、慢性毒性試験、発がん性試験及び繁殖毒性試験については、米国 EPA 等に提出された海外の試験成績及び EPA の評価レポート<sup>1)</sup>を基に試験結果の概要を整理した。

<sup>1)</sup> MCP P-p(acid), MCP P-p DMAS, & MCP P-p potassium salt: Revised HED Human Health Risk Assessment (2007/7/26)

## 1. 動物体内運命試験

メコプロップ P[酸]及び MCP P[酸]について、ラットを用いた動物体内運命試験が実施されている。

## ＜メコプロップ P[酸]の動物体内運命試験＞

メコプロップ P [酸]の<sup>14</sup>C 標識体について、Wistar ラットを用いた各種の動物体内運命試験が実施されている。

単回経口投与試験において、血漿中<sup>14</sup>C 濃度（メコプロップ P[酸]換算濃度）の T<sub>max</sub>は低用量群（5 mg/kg 体重）で 1.8～2.7 時間、高用量群（100 mg/kg 体重）で 4.2 時間であった。T<sub>1/2</sub>は低用量群で 4.2～6.4 時間、高用量群で 7.8～7.9 時間であった。

主要な排泄経路は尿中であり、単回経口投与後 168 時間までの尿中排泄率は低用量群で 94～100% TAR、高用量群で 80～89% TAR であり、糞中排泄率は低用量群で 3.6～8.2% TAR、高用量群で 9.1～13% TAR であった。また、低用量（5 mg/kg 体重）での反復経口投与試験も実施されており、最終投与後 168 時間までの尿中排泄率は 91～94% TAR、糞中排泄率は 4.9～5.3% TAR であった。高用量群において尿中への排泄にやや遅れが見られるものの、いずれの排泄経路についても投与後 48 時間までに大部分が排泄された。

低用量での単回及び反復経口投与試験において、組織中濃度は心臓、腎臓、胃、甲状腺、副腎等で高く、最終投与後 0.5～3 時間に最高濃度が検出された。また、雌では卵巣及び子宮でも高かった。これらの組織中濃度は最終投与後 168 時間までに十分に低下し、蓄積は認められなかった。

尿中及び糞中の主な代謝物はハイドロキシメチルメコプロップ P であった。低用量での単回及び反復経口投与試験並びに高用量での単回経口投与試験において、最終投与後 48 時間までに、メコプロップ P[酸]（親化合物）は尿中に 41～67% TAR、糞中に 4.0～7.3% TAR が検出され、ハイドロキシメチ

ルメコプロップ P は尿中に 3.8～32% TAR、糞中に 1.3～3.6% TAR が検出された。いずれの試験においても、ハイドロキシメチルメコプロップ P への代謝は雄においてより多く認められた。

### <MCPP[酸]の動物体内運命試験>（参考データ）

MCPP の  $^{14}\text{C}$  標識体について、SD ラットを用いた各種の動物体内運命試験が実施されている。

単回経口投与試験（107 mg/kg 体重）において、血漿中  $^{14}\text{C}$  濃度（MCPP 換算濃度）の  $T_{\text{max}}$  は雄で 6 時間、雌で 3 時間であった。その後、血漿中  $^{14}\text{C}$  濃度は雄では投与後 24 時間までに、雌では投与後 48 時間までに急速に低下した（ $T_{1/2}$  は算出されていない）。

主要な排泄経路は尿中であり、単回経口投与後 192 時間までの尿中排泄率は 82～89% TAR であり、糞中排泄率は 6.8～8.2% TAR であった。いずれの排泄経路についても投与後 48 時間までに大部分が排泄された。呼気中には投与後 24 時間までに放射能は検出されなかった。また、胆汁排泄試験において、単回経口投与後 24 時間までの胆汁中排泄率は 64.8% TAR、尿中排泄率は 13.9% TAR、糞中排泄率は 0.3% TAR であった。

単回経口投与後の組織中濃度は肝臓、腎臓、心臓、肺、甲状腺、副腎、胃等で高く、投与後 3～6 時間に最高濃度が検出された。これらの組織中濃度は最終投与後 168 時間までに十分に低下した。また、20 日間及び 40 日間の反復経口投与試験（1 mg/kg 体重/日）においても組織分布には同様の傾向が見られるとともに、雄では 20 日目投与後に、雌では 10 日目投与後に最高濃度に達した。

単回経口投与後の尿中（採取時間：投与後 12～24 時間又は 24～48 時間）には、MCPP（親化合物）が 37～53% TAR 検出された。他に 2 種類の代謝物の存在が認められたが同定には至っていない。

## 2. 環境中運命試験

メコプロップ P [酸] 及び MCPP [酸] の  $^{14}\text{C}$  標識体（一部は非標識体）について、各種の環境中運命試験が実施されている。

メコプロップ P [酸] は水中で速やかに光分解し、処理量の 10% を超える代謝分解物として  $\sigma$ -クレゾールと 2-カルボキシ-1,4-ベンゾキノン（推定）が検出された。

メコプロップ P [酸] の環境中運命試験概要

試験項目	試験条件	DT <sub>50</sub> <sup>1)</sup>	主な代謝分解物と最大検出量 <sup>2)</sup>
好氣的土壌中運命試験	米国土壌（砂壤土）	8.9 日	4-クロロ- $\sigma$ -クレゾール： 1.31% TAR（128 日後）
	ドイツ土壌（砂土、壤質砂土、砂壤土）	5～8 日	4-クロロ- $\sigma$ -クレゾール： 1.95% TAR （砂土、16 日後）
加水分解運命試験（予備試験）	50℃、5 日間	pH 4.0 pH 7.0 pH 9.0	いずれの条件においてもメコプロップ P [酸] の分解は認めらず、加水分解に対して安定であるため、本試験（25℃、30 日間）は実施されていない。
水中光分解運命試験	光強度： 61.0～88.4 W/m <sup>2</sup> 波長（測定範囲）： 250～700nm	pH 5 緩衝液	2.61 日 未測定
		pH 7 緩衝液	3.79 日 $\sigma$ -クレゾール： 28.2% TAR（30 日後）

試験項目	試験条件		DT <sub>50</sub> <sup>1)</sup>	主な代謝分解物と最大検出量 <sup>2)</sup>
		pH 9 緩衝液	3.68 日	未測定
	光強度： 533.5 W/m <sup>2</sup> 波長： 290～800nm	滅菌 河川水	1.5 日	o-クレゾール： 37.6%TAR（1日後） 2-カルボキシ-1,4-ベンゾキノン（推定）： 39.2%TAR（4日後） ※メコプロップ M（S体）への異性化は認められなかった。
	光強度：600 W/m <sup>2</sup> から約23cmの距離 波長：290～800nm	滅菌 精製水	0.53 日	o-クレゾール： 20.5%処理量（8時間後）
		滅菌 河川水	0.53 日	o-クレゾール： 21.2%処理量（8時間後）

<sup>1)</sup> 水中光分解運命試験における DT<sub>50</sub>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。

<sup>2)</sup> 炭酸ガス（CO<sub>2</sub>）を除く。

#### MCPP[酸]の環境中運命試験概要

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>
好氣的土壤中運命試験	砂壤土	13.3 日	同定はされていないものの、土壤中から以下の放射能が検出された。 ・ ACN:HOAc(99:1)抽出液中に 3.5%TAR（21 日後） ・ ACN:HOAc(99:1)抽出後の土壤結合残留物として 50.0%TAR（61 日後）
好氣的/嫌氣的土壤中運命試験 <sup>2)</sup>	砂壤土	算出不能 (嫌氣的条件では分解されなかったため。)	同定はされていないものの、土壤中から以下の放射能が検出された。 ・ ACN:HOAc(99:1)抽出液中に 1.1%TAR（61, 91 日後） ・ ACN:HOAc(99:1)抽出後の土壤結合残留物として 44.0%TAR（30 日後）
加水分解運命試験	pH 5 緩衝液	いずれの条件においても 30 日間の試験期間中にメコプロップ P[酸]の分解は認められず、加水分解に対して安定であった。	
	pH 7 緩衝液		
	pH 9 緩衝液		

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>
水中光分解運命試験	光強度： 3.2 W/m <sup>2</sup>	pH 5 緩衝液	0.92 日	同定はされていないものの、HPLC で最大 7.3% TAR (pH5、748 時間後) のピークが検出された。
		pH 7 緩衝液	1.4 日	
		pH 9 緩衝液	0.56 日	
	光強度： 425 W/m <sup>2</sup>	滅菌蒸留水	1.7 日 <sup>3)</sup>	未測定
		自然水	3.2 日 <sup>3)</sup>	未測定

<sup>1)</sup> 炭酸ガス (CO<sub>2</sub>) を除く。

<sup>2)</sup> 好氣的条件における 30 日間のインキュベーションの後、土壌を湛水させ窒素を注入することにより、その後 61 日間の嫌氣的条件で試験が実施されている。

<sup>3)</sup> 試験条件下における半減期を示す。(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に換算していない。)

### 3. 土壌残留性試験

メコプロップ P (カリウム塩製剤、酸標準品) 及び MCPP (カリウム塩製剤、カリウム塩原体) について、土壌残留性試験が実施されている。

#### メコプロップ P 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 <sup>1)</sup>	洪積火山灰、軽埴土 (茨城県)	約 2 日
		造成、砂壤土 (大阪府)	約 3.5 日
	容器内試験 <sup>2)</sup>	洪積火山灰、軽埴土 (茨城県)	約 3 日
		造成、砂壤土 (大阪府)	約 2.5 日

<sup>1)</sup> メコプロップ P カリウム塩 52%液剤を用いて実施。(分析対象成分はメコプロップ P[酸])

<sup>2)</sup> メコプロップ P[酸]標準品を用いて実施。(分析対象成分はメコプロップ P[酸])

#### MCPP 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 <sup>1)</sup>	火山灰、壤土 (千葉県)	約 2 日
		火山灰、壤土 (静岡県)	
	容器内試験 <sup>2)</sup>	火山灰、埴土 (佐賀県)	17 日
		沖積、埴土 (静岡県)	14 日

<sup>1)</sup> MCPP カリウム塩 50%液剤を用いて実施。(分析対象成分は MCPP[酸])

<sup>2)</sup> MCPP カリウム塩原体を用いて実施。(分析対象成分は MCPP[酸])

### 4. 毒性試験

#### (1) 一般薬理試験

メコプロップ P (原体[酸]) 及び MCPP (原体[酸]) について、各種の薬理試験が実施されている。

## メコプロップP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	マウス	経口	200 (400)	探索行動、自発運動等の抑制、異常姿勢、縮瞳、体温低下等。800 mg/kg で3例中2例が死亡。
	自発運動	マウス	経口	100 (200)	自発運動量の低下
	痙攣誘発	マウス	経口	800 (-)	なし
呼吸・循環器系	呼吸数 血圧 心拍数	ウサギ	十二指腸内	50 (250)	呼吸数の減少傾向、心拍数の軽度な低下
消化器系	腸管輸送能	マウス	腹腔内	400 (800)	腸管輸送能の抑制傾向 (有意差なし)
腎機能	尿量 尿中電解質 浸透圧	ラット	経口	500 (1000)	尿量及び尿中電解質排泄量の低下

## MCP P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	マウス	経口	30 (100)	自発運動の抑制、異常歩行、握力低下、四肢筋緊張低下、同側屈筋反射低下、体温下降
	自発運動	マウス	経口	100 (300)	自発運動量の低下
	摘出回腸への影響	モルモット 摘出回腸	<i>in vitro</i>	10 <sup>-4</sup> g/ml (-)	なし
消化器系	腸管輸送能	マウス	経口	300 (-)	なし
血液	血液凝固時間	ラット	経口	750 (-)	なし
	溶血試験	ウサギ 採取血液	<i>in vitro</i>	10 <sup>-4</sup> g/ml (-)	10 <sup>-4</sup> g/ml で溶血傾向 (有意差なし)

## (2) 急性毒性試験

メコプロップ P（原体[酸]、カリウム塩製剤）及び MCPP（原体[酸]、ナトリウム塩原体、カリウム塩原体、ジメチルアミン塩原体、カリウム塩製剤）について、ラット又はマウスを用いた急性毒性試験が実施されている。

メコプロップ P の急性毒性試験概要

検体種別	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) 又は LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	
			雄	雌
メコプロップ P 原体[酸]	経口	ラット	972	875
	経皮	ラット	>2000	>2000
	吸入 (ダスト)	ラット	>5600	>5600
メコプロップ P カリウム塩製剤 (52%液剤)	経口	ラット	500-2000	500-2000
	経皮	ラット	約 4000	>4000
	吸入 (ミスト)	ラット	>5400	>5400

MCPP の急性毒性試験概要

検体種別	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) 又は LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	
			雄	雌
MCPP 原体[酸]	経口	ラット	約 1360	1450
		ラット	1250	
		マウス	約 520	約 520
	経皮	ラット	2270	2380
		ラット	>2000	
	腹腔内	ラット	約 560	約 560
吸入	ラット	>12		
MCPP ナトリウム 塩原体	経口	ラット	384	343
		マウス	1150	1050
	経皮	ラット	2025	2225
		マウス	3100	2250
	皮下	マウス	570	540
	腹腔内	マウス	580	540
MCPP カリウム塩 原体	経口	ラット	359	329
		マウス	1100	1220
	経皮	ラット	2150	2400
		マウス	3300	2800
	皮下	マウス	535~588	583
	腹腔内	マウス	400	455
MCPP ジメチルア	経口	ラット	920	920



検体種別	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) 又は LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	
			雄	雌
ミン塩原体	経皮	マウス	2260	2417
		ラット	>2000	>2000
MCPP カリウム塩 製剤 (50%液剤)	経口	ラット	1931	1476
		マウス	1532	1532
	経皮	ラット	>2000	>2000

### (3) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

メコプロップP（原体[酸]、カリウム塩製剤、）及びMCPP（原体[酸]、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ている。

#### メコプロップPの眼・皮膚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
メコプロップP 原体[酸]	眼刺激性	ウサギ	重度の刺激性あり
	皮膚刺激性	ウサギ	中程度の刺激性あり
	皮膚感作性 (Maximization 法)	モルモット	感作性なし（陰性）
メコプロップP カリウム塩製剤 (52%液剤)	眼刺激性	ウサギ	強い刺激性あり
	眼刺激性（400倍希釈液）	ウサギ	刺激性なし
	皮膚刺激性	ウサギ	刺激性あり
	皮膚刺激性（400倍希釈液）	ウサギ	刺激性なし
	皮膚感作性 (Buehler 法)	モルモット	感作性なし（陰性）
メコプロップP イソプロピルアミン 塩製剤 (5%顆粒水和剤、3 剤混合) <sup>1)</sup>	眼刺激性	ウサギ	中程度の刺激性あり
	皮膚刺激性	ウサギ	刺激性なし
	皮膚感作性 (Maximization 法)	モルモット	感作性なし（陰性）

<sup>1)</sup> メコプロップPイソプロピルアミン塩5%、イソウロン25%、グリホサートイソプロピルアミン塩40%の混合製剤。

#### MCPPの眼・皮膚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
MCPP 原体[酸]	眼刺激性 (A)	ウサギ	軽度の刺激性あり
	眼刺激性 (B)	ウサギ	中程度から高度の刺激性あり
	皮膚刺激性 (A)	ウサギ	刺激性なし

	皮膚刺激性 (B)	ウサギ	刺激性なし
	皮膚感作性	モルモット	感作性なし (陰性)
MCPP カリウム塩 製剤 (50%液剤)	眼刺激性	ウサギ	刺激性なし
	皮膚刺激性	ウサギ	腐食性あり
	皮膚感作性	モルモット	感作性なし (陰性)

#### (4) 亜急性毒性試験

メコプロップ P (原体[酸]) について、ラットを用いた 3 ヶ月間反復経口投与毒性/神経毒性試験が実施されている。また、MCPP (原体[酸]) について、ラット及びイヌを用いた 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験が実施されている。

##### <メコプロップ P[酸]の亜急性毒性試験概要>

###### ① 3 ヶ月間反復経口投与毒性/神経毒性試験 (ラット)

メコプロップ P[酸]について、Wistar ラットを用いた混餌 (原体 : 0、75、500、2500 (雄のみ) 及び 3000 ppm(雌のみ) ) 投与による 3 ヶ月間反復経口投与毒性/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次表の通りである。本試験における無毒性量は雌雄ともに 75 ppm (雄 : 5 mg/kg 体重/日、雌 : 6 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。

投与群	雄	雌
2500(雄) /3000(雌) ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少、摂水量増加</li> <li>・血中 ALP、尿素及び CRN の増加、Ca、TP 及び Glob の減少</li> <li>・尿中移行上皮の増加</li> <li>・副腎の退色</li> <li>・肝絶対重量及び比重量の増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞細胞質の好酸性、顆粒状変化、胆管増殖</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少、摂水量増加</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht の減少</li> <li>・血中 ALT、ALP 及び尿素的増加、Cl、Ca、TP、Glob、TG 及び T-Cho の減少</li> <li>・副腎の退色</li> <li>・肝絶対重量及び比重量の増加</li> <li>・肝細胞細胞質の好酸性、顆粒状変化、胆管増殖</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb 及び Ht の減少</li> <li>・血中 TG 及び T-Cho の減少</li> <li>・腎比重量の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂水量の増加傾向</li> <li>・腎比重量の増加</li> </ul>
75 ppm	なし	なし

##### <MCPP[酸]の亜急性毒性試験概要>

###### ① 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (ラット) (A)

MCPP[酸]について、Wistar ラットを用いた混餌 (原体 : 0、50、400、3200 ppm) 投与による 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験が実施されている。3200 ppm 投与群において、雌雄に毛質の悪化、体重増加抑制、摂餌量減少、Hb 及び RBC の減少、ALP の増加並びに肝比重量の増加が、雄に WBC 及び Ht の減少が認められた。また、400 ppm 以上投与群において、雌雄に腎比重量の増加が、雄に RBC の減少が認められた。本試験における無毒性量は雌雄ともに 50 ppm (体重当たりの投与量については記載なし。) であると考えられた。

## ② 3ヶ月間反復経口投与毒性試験（ラット）（B）

MCPP[酸]について、SD ラットを用いた混餌（原体：0、200、800、3200 ppm）投与による3ヶ月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次表の通りである。本試験における無毒性量は雌雄ともに200 ppm（雄：16.5 mg/kg 体重/日、雌：18.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

投与群	雄	雌
3200ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC 及び Ht の減少</li> <li>・血中尿素、ALP、ALT 及び A/G 比の増加、血中 Cl、Ca、P、T-Cho 及び T-Bil の減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血中 Glu 及び ALT の増加、血中 Cl 及び Ca の減少</li> <li>・肝絶対重量及び比重量の増加</li> </ul>
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb の減少</li> <li>・血中 Glu の増加、血中 TP の減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht の減少</li> <li>・血中尿素、ALP 及び A/G 比の増加、血中 T-Cho の減少</li> </ul>
200 ppm	なし	なし

## ③ 3ヶ月間反復経口投与毒性試験（イヌ）

MCPP[酸]について、ビーグル犬（雌雄各4匹）を用いた混餌（原体：0、4、16、64 mg/kg 体重/日）投与による3ヶ月間反復経口投与毒性試験が実施されている。64 mg/kg 体重/日投与群において、歯肉の赤化（雌雄各1匹）、検眼鏡検査による角膜潰瘍（雄1匹）、Hb の減少、血中尿素的増加、血中 TP 及び Alb の減少、肝機能の低下（プロモスルホフタレイン試験）並びに肝比重量及び腎比重量の増加が認められた。さらに、同投与群の雄1匹において、頬内側粘膜の潰瘍、下顎首リンパ節の腫脹、発熱、化膿性結膜炎、削瘦等が認められたため、10週以降の検体投与を中止した。当該個体においては病理肉眼的検査において腎及び胆嚢の肥大並びに気管リンパ節の肥大及び出血が認められた。また、16 mg/kg 体重/日以上投与群において、体重増加抑制並びに RBC 及び Ht の減少が認められた。本試験における無毒性量は4 mg/kg 体重/日であると考えられた。（本試験の試験結果については雌雄を分けての解析は行われていない。）

## （5）慢性毒性試験及び発がん性試験

メコプロップ P（原体[酸]）について、イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験及びマウスを用いた18ヶ月間発がん性試験が実施されている。また、MCPP（原体[酸]）について、ラットを用いた2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験が実施されている。

### <メコプロップ P[酸]の慢性毒性試験及び発がん性試験概要>

#### ① 1年間反復経口投与毒性試験（イヌ）

メコプロップ P[酸]について、ビーグル犬を用いた混餌（原体：0、60、180 及び 600 ppm）投与による1年間反復経口投与毒性試験が実施されている。600 ppm 投与群において、雄に軽度ではあるものの持続的な体重増加抑制の傾向（有意差なし）が認められた。本試験における無毒性量は雄で180 ppm（5 mg/kg 体重/日）、雌で600 ppm（19 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

## ② 18ヶ月間発がん性試験（マウス）

メコプロップ P[酸]について、B6C3F1 マウスを用いた混餌（原体：0、25、250、700(雄のみ)、800(雌のみ)及び2500 ppm）投与による18ヶ月間発がん性試験が実施されている。2500 ppm 投与群において、雌雄に著しい体重減少又は体重増加抑制が認められたため、45週目（雌）又は49週目（雄）に全数が屠殺された。700 ppm(雄のみ)又は800 ppm(雌のみ)投与群において、雌雄に体重増加抑制が、雄に腎比重量の増加及び慢性腎症の増加が認められた。また、250 ppm 以上投与群において、雌に腎絶対重量及び比重量の増加並びに慢性腎症の増加が認められた。

800 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度が増加したものの、対照群の発生頻度が著しく低かったことによるものと考えられた。また、発生頻度が背景データの範囲内であることから、本現象は偶発的なものであり、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験における無毒性量は雄で250 ppm（40 mg/kg 体重/日）、雌で25 ppm（4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

### <MCPP[酸]の慢性毒性試験及び発がん性試験概要>

#### ① 2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（ラット）

MCPP[酸]について、Wistar ラットを用いた混餌（原体：0、20、100及び400 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ている。雌雄ともに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雌雄ともに400 ppm（雄：22 mg/kg 体重/日、雌：28 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。

## （6）生殖発生毒性試験

メコプロップ P（原体[酸]）について、ラット及びウサギを用いた催奇形性試験が実施されている。また、MCPP（原体[酸]）について、ラットを用いた2世代繁殖毒性試験並びにラット及びウサギを用いた催奇形性試験が実施されている。

### <メコプロップ P[酸]の生殖発生毒性試験概要>

#### ① 催奇形性試験（ラット）

メコプロップ P[酸]について、Wistar ラットの妊娠6-15日に強制経口（原体：0、20、50及び100 mg/kg 体重/日）投与した催奇形性試験が実施されている。母動物では100 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100 mg/kg 体重/日投与群において痕跡様頸肋及び胸骨分節の未化骨を有する胎児の頻度の上昇が認められた。本試験における無毒性量は母動物及び胚/胎児に対して50 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

#### ② 催奇形性試験（ウサギ）

メコプロップ P[酸]について、Himalayan ウサギの妊娠7-19日に強制経口（原体：0、5、20及び50 mg/kg 体重/日）投与した催奇形性試験が実施されている。母動物、胎児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母動物及び胚/胎児に対して50 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。

### <MCPP[酸]の生殖発生毒性試験概要>

#### ① 2世代繁殖毒性試験（ラット）

MCPP[酸]について、Wistar ラットを用いた混餌（原体：0、20、100及び500 ppm）投与による2世代繁殖毒性試験が実施されている。親動物（F<sub>0</sub>）を2回繁殖して産児（児動物：F<sub>1a</sub>、F<sub>1b</sub>）を得た。

また、F<sub>1a</sub> を親動物として1回の繁殖を実施して産児（児動物：F<sub>2</sub>）を得た。各投与群において認められた毒性所見は次表の通りである。本試験における親動物及び児動物に対する無毒性量は雌雄ともに20 ppm（[親動物の検体摂取量] F<sub>0</sub>雄：2.0 mg/kg 体重/日、F<sub>0</sub>雌：2.1 mg/kg 体重/日<sup>1)</sup>、F<sub>1a</sub>雄：1.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1a</sub>雌：2.0 mg/kg 体重/日<sup>1)</sup>）であると考えられた。

	投与群	親動物：F <sub>0</sub> 児動物：F <sub>1a</sub> 、F <sub>1b</sub>		親動物：F <sub>1a</sub> 児動物：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	500 ppm	腎絶対重量及び比重量の増加	腎絶対重量及び比重量の増加	腎絶対重量及び比重量の増加	腎絶対重量及び比重量の増加
	100 ppm	腎比重量の増加	[100 ppm 以下] なし	腎絶対重量及び比重量の増加	腎比重量の増加
	20 ppm	なし		なし	なし
児動物	500 ppm	生存率の低下 (F <sub>1a</sub> , F <sub>1b</sub> )、体重増加抑制(F <sub>1a</sub> )	生存率の低下 (F <sub>1a</sub> , F <sub>1b</sub> )、体重増加抑制(F <sub>1a</sub> )	生存率の低下、体重増加抑制、耳道開口遅延	生存率の低下、体重増加抑制、耳道開口遅延
	100 ppm	生存率の低下 (F <sub>1b</sub> )	生存率の低下 (F <sub>1b</sub> )	[100 ppm 以下] なし	[100 ppm 以下] なし
	20 ppm	なし	なし		

<sup>1)</sup> 本試験においては、親動物 (F<sub>0</sub>、F<sub>1a</sub>) の雌の検体摂取量について、投与開始時から離乳時まで (F<sub>0</sub> の場合は F<sub>1b</sub> の離乳時まで) の全期間にわたる平均摂取量は算出されていないため、摂餌量が測定されている期間中の平均検体摂取量から環境省で算出した。

## ② 催奇形性試験（ラット）

MCPP[酸]について、SD ラットの妊娠 6-15 日に強制経口（原体：0、20、50 及び 125 mg/kg 体重/日）投与した催奇形性試験が実施されている。母動物では有意な影響は認められなかった。胎児では 125 mg/kg 体重/日投与群において着床後胚/胎児死亡率の上昇及び胎児体長の短縮が認められた。本試験における無毒性量は母動物に対して 125 mg/kg 体重/日、胚/胎児に対して 50 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

## ③ 催奇形性試験（ウサギ）

MCPP[酸]について、Dutch-Belted 系ウサギの妊娠 6-18 日に強制経口（原体：0、12、30 及び 75 mg/kg 体重/日）投与した催奇形性試験が実施されている。母動物、胎児ともに投与による影響は認められず、本試験における無毒性量は母動物及び胚/胎児に対して 75 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。

## (7) 遺伝毒性試験

メコプロップ P（原体[酸]）及び MCPP（原体[酸]、ナトリウム塩原体、カリウム塩原体）について、各種の遺伝毒性試験が実施されている。

メコプロップ P 原体[酸]の細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 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であった。

また、MCPP 原体[酸]のチャイニーズハムスターを用いた *in vivo* 染色体異常試験において、最高用

量の 3800 mg/kg 体重投与群の投与 6 時間後に、分裂中期の異常細胞数に軽度ではあるが統計学的に有意な増加がみられた。しかしながら、投与量 3800 mg/kg 体重は、ラットやマウスでの急性経口毒性の LD<sub>50</sub> を大きく上回る量であること、また、マウスを用いた小核試験では最大耐量の 750 mg/kg 体重まで実施し陰性の結果が得られていることから、MCP P 原体[酸]に染色体異常誘発性はないと考えられた。MCP P ナトリウム塩原体及びカリウム塩原体については、細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、宿主経路試験の結果はいずれも陰性であった。

以上の結果から、メコプロップ P 及び MCP P は遺伝毒性を有しないと判断された。

#### メコプロップ P の遺伝毒性試験概要

検体種別	試験の種類	供試動物・細菌	処理濃度・投与量	結果
メコプロップ P 原体[酸]	復帰突然変異試験	サルモネラ菌 TA100,TA1535, TA98,TA1537	50～5000 $\mu$ g/plate (+/- S9-Mix)	陰性
		大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	5～5000 $\mu$ g/plate (+/- S9-Mix)	陰性
	染色体異常試験 ( <i>in vitro</i> )	ヒトリンパ球	100～600 $\mu$ g/ml (- S9-Mix)	陰性 <sup>1)</sup>
			300～2000 $\mu$ g/ml (+ S9-Mix)	陰性
	小核試験 ( <i>in vivo</i> )	マウス	100, 200, 400 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。

<sup>1)</sup> 代謝活性化系非存在下の 1 回目の実験において構造的異常の出現頻度に有意な増加が認められたが、2 回目の実験においては再現性が見られなかった。

#### MCP P の遺伝毒性試験概要

検体種別	試験の種類	供試動物・細菌	処理濃度・投与量	結果
MCP P 原体[酸]	染色体異常試験 ( <i>in vivo</i> ) (参考データ) <sup>1)</sup>	チャイニーズ ハムスター	60, 470, 3800 mg/kg 体重	疑陽性
	小核試験 ( <i>in vivo</i> )	マウス	187.5, 375, 750 mg/kg 体重	陰性
MCP P ナトリウム 塩原体	DNA 修復試験	枯草菌	1～1000 $\mu$ g/disk	陰性
	復帰突然変異試験	サルモネラ菌 TA100,TA1535, TA98,TA1537, TA1538、 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	5, 50, 500 $\mu$ g/plate (+/- S9-Mix)	陰性

検体種別	試験の種類	供試動物・細菌	処理濃度・投与量	結果
	宿主経路試験 ( <i>in vivo</i> )	サルモネラ菌 G46 (宿主：マウス)	600, 1200 mg/kg 体重×2 回経口投与	陰性
MCPP カリウム 塩原体	DNA 修復試験	枯草菌	20～2000 $\mu$ g/disk	陰性
			1～1000 $\mu$ g/disk	陰性
	復帰突然変異試験	サルモネラ菌 TA100,TA1535, TA98,TA1537, TA1538、 大腸菌 WP2 <i>uvrA</i>	10～5000 $\mu$ g/plate (+/- S9-Mix)	陰性
			5, 50, 500 $\mu$ g/plate (+/- S9-Mix)	陰性
	宿主経路試験 ( <i>in vivo</i> )	サルモネラ菌 G46 (宿主：マウス)	25, 100 mg/kg 体重 ×2 回経口投与	陰性
600, 1200 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) 農薬のテストガイドラインでは *in vivo* の変異原性試験としてラット又はマウスを用いた小核試験が要求されており、チャイニーズハムスターを用いた染色体異常試験は近年あまり実施されていないことから、参考データとして記載した。

### Ⅲ. 総合評価

本検体の投与による影響は主に腎臓、肝臓及び血液に見られた。また、2世代繁殖毒性試験において児動物に生存率の低下、体重増加抑制等が認められた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

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 38～39 ページの表に示す。

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メコプロップ P[酸]又は MCP[酸]を用いて実施されていることから、メコプロップ P[酸]及び MCP[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。

また、メコプロップ P[酸]と MCP[酸]の毒性の特徴に大きな違いが認められないことから、両者の試験成績をあわせて評価した上で、メコプロップ P[酸]と MCP[酸]に共通した暫定 ADI を設定することが適当と考えられる。

以上の結果を踏まえ、メコプロップ P[酸]及び MCP[酸]に対する暫定 ADI を次のように評価する。

暫定 ADI	0.018 mg/kg 体重/日（メコプロップ P[酸]及び MCP[酸]について）
（設定根拠試験）	2 世代繁殖毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 世代
（投与方法）	混餌投与
（無毒性量）	1.8 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

<参考> EPA 評価結果

cRfD (ADI)	0.04 mg/kg 体重/日（メコプロップ P[酸]について）
（設定根拠試験）	18 ヶ月間発がん性試験
（動物種）	マウス
（期間）	18 ヶ月間
（投与方法）	混餌投与
（無毒性量）	4 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

また、暴露評価にあたっては光学異性体の *R* 体（メコプロップ P[酸]）と *S* 体（メコプロップ M[酸]）を区別することなく評価することとする。なお、本剤の農薬としての使用はいずれも水田以外の場面に限られること、かつ、メコプロップ P[酸]及び MCP[酸]の土壌中運命試験において 10%TAR を超える代謝分解物が検出されていないことから、暴露評価の対象は親化合物のみとする。



## 各試験における毒性所見一覧

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）EPA 評価
ラット	3 ヶ月間亜急性毒性 / 神経毒性試験	雄：5 (35) 雌：6 (41) 雄：RBC、Hb 及び Ht の減少、血中 TG 及び T-Cho の減少、腎比重量の増加 雌：摂水量の増加傾向、腎比重量の増加 (神経毒性は認められない)	雄：35 (189) 雌：41 (240)
	3 ヶ月間亜急性毒性試験 (A) *	雄：50 ppm (400 ppm) 雌：50 ppm (400 ppm) 雌雄：腎比重量の増加 雄：RBC の減少	
	3 ヶ月間亜急性毒性試験 (B) *	雄：16.5 (67.9) 雌：18.2 (75.9) 雄：Hb の減少、血中 Glu の増加、血中 TP の減少 雌：体重増加抑制、RBC、Hb 及び Ht の減少、血中尿素、ALP 及び A/G 比の増加、血中 T-Cho の減少	
	2 年間反復経口投与毒性 / 発がん性併合試験 *	雄：22 (—) 雌：28 (—) 雄：— 雌：— (発がん性は認められない)	雄：6 (22) 雌：28 (—)
	2 世代繁殖毒性試験*	親動物及び児動物： F <sub>0</sub> 雄：2.0 (9.8) F <sub>0</sub> 雌：2.1 (10.6) F <sub>1a</sub> 雄：1.8 (9.3) F <sub>1a</sub> 雌：2.0 (10.3) 親動物：腎比重量の増加(F <sub>0</sub> 雄、F <sub>1a</sub> 雌雄)、腎絶対重量の増加(F <sub>1a</sub> 雄) 児動物：生存率の低下(F <sub>1b</sub> 雌雄)	
	催奇形性試験	母動物：50 (100) 胎 児：50 (100) 母動物：体重増加抑制 胎児：痕跡様頸肋及び胸骨分節の未化骨の増加 (催奇形性は認められない)	母動物：50 (100) 胎 児：50 (100)
	催奇形性試験*	母動物：125 (—) 胎 児：50 (125)	母動物：125 (—) 胎 児：50 (125)

		母動物：－ 胎児：着床後胚/胎児死亡率の上昇、胎児体長の短縮 (催奇形性は認められない)	
マウス	18ヶ月間 発がん性試験	雄：40 (112) 雌：4 (46) 雄：体重増加抑制、腎比重量の増加、慢性腎症の増加 雌：腎絶対重量及び比重量の増加、慢性腎症の増加 (発がん性は認められない)	雄：40 (112) 雌：4 (46)
ウサギ	催奇形性試験	母動物：50 (－) 胎児：50 (－) 母動物：－ 胎児：－ (催奇形性は認められない)	母動物：50 (－) 胎児：50 (－)
	催奇形性試験*	母動物：75 (－) 胎児：75 (－) 母動物：－ 胎児：－ (催奇形性は認められない)	母動物：30 (75) 胎児：75 (－)
イヌ	3ヶ月間亜急性毒性試験*	雌雄：4 (16) 雌雄：体重増加抑制、RBC及びHtの減少	
	1年間慢性毒性試験	雄：5 (18) 雌：19 (－) 雄：体重増加抑制の傾向 雌：－	雄：18 (－) 雌：19 (－)

－：最小毒性量は設定できなかった。

\*：MCP P原体[酸]による試験。(印のない試験はメコプロップ P 原体[酸]による試験。)

## ＜別紙＞ 検査値等略称

略称	名称
ADI	許容一日摂取量
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 (=GPT)
ALP	アルカリフォスファターゼ
Ca	カルシウム
Cl	塩素
CRN	クレアチニン
DT <sub>50</sub>	消失半減期
EPA	米国環境保護庁
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 <sub>F<sup>ads</sup><sub>oc</sub></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
LC <sub>50</sub>	50%致死濃度
LD <sub>50</sub>	50%致死量
P	無機リン
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	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 <sub>max</sub>	血漿中最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
WBC	白血球数

<参考資料>

【審議の経緯】

平成 19 年 4 月 24 日	「メコプロップ P イソプロピルアミン塩」農薬登録申請（新規：日本芝）
平成 20 年 10 月 1 日	非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（平成 20 年度第 2 回）
平成 21 年 2 月 20 日	非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（平成 20 年度第 3 回）
平成 21 年 7 月 17 日	中央環境審議会土壤農薬部会農薬小委員会（第 16 回）

【平成 20 年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会委員名簿】

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
石井邦雄	北里大学薬学部教授
上路雅子	（社）日本植物防疫協会技術顧問
江馬 眞	産業技術総合研究所安全科学研究部門招聘研究員
太田敏博	東京薬科大学生命科学部准教授
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
鱒淵英機	大阪市立大学大学院医学研究科教授