

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

(案)

農薬評価書

プロファム

2008年7月9日

食品安全委員会農薬専門調査会

1	目次	頁
2	○ 審議の経緯	2
3	○ 食品安全委員会委員名簿	2
4	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	2
5	I. 評価対象農薬の概要	5
6	1. 用途	5
7	2. 有効成分の一般名	5
8	3. 化学名	5
9	4. 分子式	5
10	5. 分子量	5
11	6. 構造式	5
12	7. 開発の経緯	5
13	II. 安全性に係る試験の概要	6
14	1. 動物体内運命試験	6
15	(1) ラット	6
16	(2) ラット及びヤギ	6
17	2. 植物体内運命試験	7
18	3. 土壌中運命試験	7
19	4. 水中運命試験	7
20	5. 土壌残留試験	7
21	6. 作物残留試験	7
22	7. 一般薬理試験	7
23	8. 急性毒性試験	7
24	9. 皮膚感作性試験	8
25	10. 亜急性毒性試験	8
26	(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	8
27	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	8
28	(1) 1年間慢性毒性試験（ラット）	8
29	(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	9
30	12. 生殖発生毒性試験	9
31	(1) 2世代繁殖試験（ラット）	9
32	(2) 1世代繁殖試験（ラット）	10
33	(3) 発生毒性試験	10
34	13. 遺伝毒性試験	10
35	III. 食品健康影響評価評価	12
36	・別紙1：検査値等略称	14
37	・別紙2：代謝物/分解物等略称	15
38	・参照	16

1 <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
2007年 6月 5日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0605012号）、
関係書類の接受（参照2～4）
2007年 6月 7日 第193回食品安全委員会（要請事項説明）（参照5）
2008年 7月 9日 第23回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照6）

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

5

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2008年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	西川秋佳
林 真（座長代理）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子**	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎*	若栗 忍

*：2007年6月30日まで

**：2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士（座長）	佐々木有	根本信雄
林 真（座長代理）	代田真理子	平塚 明
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	堀本政夫
泉 啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	本間正充
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	中澤憲一	山崎浩史
太田敏博	永田 清	山手丈至
大谷 浩	納屋聖人	與語靖洋
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	

1 要 約

2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14

カーバメート系除草剤及び植物成長調整剤である「プロファム」(CAS No.122-42-9)について、JMPR の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価書に供した試験成績は、動物体内運命(ラット及びヤギ)、植物体内運命(だいず)、土壌中運命、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット)、慢性毒性(ラット)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、2世代繁殖(ラット)、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、プロファム投与による影響は主に血液学的変化として観察された。発がん性は認められなかった。遺伝毒性の評価に用いた試験成績は充分ではなかったが、遺伝毒性はないものと考えられた。催奇形性は、評価に適する試験成績が得られなかった。

食品安全委員会農薬専門調査会は、プロファムのADIを設定するための試験成績が不十分であると判断し、ADIは設定されなかった。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 除草剤

4 植物成長調整剤

5

6 **2. 有効成分の一般名**

7 和名：プロファム

8 英名：propham (ISO名)

9

10 **3. 化学名**

11 **IUPAC**

12 和名：イソプロピル フェニルカーバメート

13 イソプロピル カーバニレート

14 英名：isopropyl phenylcarbamate

15 isopropyl carbanilate

16

17 **CAS(No.122-42-9)**

18 和名：1-メチルエチル フェニルカーバメート

19 英名：1-methylethyl phenylcarbamate

20

23

21 **4. 分子式**

22 $C_{10}H_{13}NO_2$

24 **5. 分子量**

25 179.2

26

27 **6. 構造式**

28

29

30



31

32

33 **7. 開発の経緯**

34 プロファムはカーバメート系除草剤として、また植物成長調整剤(ばれいしょの発
35 芽阻止剤)として用いられる。作用機序は、有糸分裂阻害によるものと考えられてい
36 る。

37 日本では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準
38 値が設定されている。

39

1 II. 安全性に係る試験の概要

2 JMPR の評価書及び Pesticide Manual を基に、毒性に関する主な科学的知見を整
3 理した。(参照 2、3)

4 各種運命試験(II.1~2)はプロファムのフェニル環の炭素を均一に¹⁴Cで標識した
5 もの([phe-¹⁴C]プロファム)及び側鎖の炭素を¹⁴Cで標識したもの([sid-¹⁴C]プロフ
6 アム)を用いて実施された。標識位置が不明の場合は、¹⁴C-プロファムと表記した。
7 代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

8

9 1. 動物体内運命試験

10 (1) ラット

11 Wistar ラット(一群雌2匹)に[phe-¹⁴C]プロファムまたは[sid-¹⁴C]プロファムを
12 単回経口投与(0,0.67, 19, 38及び75 mg/kg体重)し、ラットにおける動物体内
13 運命試験が実施された。

14 投与後3日間で、放射能は尿中、糞中及び呼気中のCO₂として、それぞれ総投与
15 放射能(TAR)の80~85%、5%及び0~5%排泄された。投与量によって排泄に差
16 は認められなかった。

17 放射能は全組織で検出され、腎臓において最も濃度が高かった。多くの組織では、
18 消失半減期は3~8時間と短かったが、脳、脂肪及び筋組織では消失半減期は他の
19 組織の約2倍であった。

20 尿中代謝物として、A、B、C及びAの硫酸エステルが認められた。

21 またWistar ラット(雄、一群5~6匹)に¹⁴C-プロファムを単回経口投与あるい
22 は単回腹腔内投与(いずれも5 mg/匹)し、ラットにおける動物体内運命試験が実
23 施された。

24 どちらの投与方法でも、投与後4日間で、80%TARの放射能が尿中に排泄され、
25 糞中及び呼気中の排泄はごくわずかであった。尿中総残留放射能(TRR)の約80%
26 が代謝物Aの硫酸エステルであり、またごく少量のDが存在した。

27 Wistar ラット(性別及び匹数不明)に¹⁴C-プロファムを単回静脈内投与(0.5 mg/
28 匹)して、胆汁中排泄試験が実施された。投与後6時間に、30%TARの放射能が胆
29 汁中に排泄された。

30 ラット体内において、プロファムは加水分解及び酸化を受け、代謝物は遊離体ま
31 たは抱合体として排泄されると考えられた。(参照2)(JMPR:1頁)

32

33 (2) ラット及びヤギ

34 SD ラット(一群雄6匹)及び泌乳期ヤギ(品種不明、1匹)に[phe-¹⁴C]プロフ
35 アムを単回経口投与(100 mg/kg体重)して、動物体内運命試験が実施された。

36 ラット及びヤギで、放射能は投与後6時間に大部分が排泄された。投与後48時

1 間の累積排泄量は、ラットで尿中に 96%TAR、糞中に 2%TAR、ヤギで尿中に
2 90%TAR、糞中に 3%TAR であった。ヤギの乳汁中排泄量は、投与後 6 時間が最も
3 多く、投与後 48 時間の累積排泄量は 0.45%TAR であった。

4 投与 48 時間後では、肝臓で放射能濃度が最も高かった。心臓、腎臓及び消化管
5 における放射能濃度は、ラット及びヤギで大きく異なっており、プロファムの代謝
6 物が胆汁を介して消化管に排泄されていることが示唆された。

7 ラットで認められた代謝物は、代謝物 A のグルクロン酸抱合体、A の硫酸エステ
8 ル、4-ヒドロキシアセトアニリドの硫酸エステルであった。ヤギの尿中代謝物とし
9 ては、代謝物 A のグルクロン酸抱合体、A の硫酸エステル等であった。

10 動物体内における主要代謝経路は、プロファムの酸化による水酸化プロファムの
11 生成であると考えられた。(参照 2、3) (JMPR : 1~2 頁、PM)

12 13 2. 植物体内運命試験

14 だいずを用いた植物体内運命試験において検出された主要代謝物は、E のグルコー
15 ス抱合体及び植物成分に取り込まれた E 体であった。(専門委員修文) (参照 3) (PM)

16 17 3. 土壌中運命試験

18 土壌中では、プロファムは微生物によって分解され、分解物 F を経てアニリン及び
19 CO₂にまで分解される。土壌中の推定半減期は 16°C で約 15 日、29°C で 5 日と算出さ
20 れた。なお、七かし、推定半減期は土壌中の水分含量湿度及び微生物活性によって大
21 きく影響されると考えられた。(専門委員より修文) (参照 3) (PM)

22 23 4. 水中運命試験

24 水中運命試験については、参照した資料に記載がなかった。

25 26 5. 土壌残留試験

27 土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

28 29 6. 作物残留試験

30 国内における作物残留試験成績は提出されていない。

31 32 7. 一般薬理試験

33 一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

34 35 8. 急性毒性試験[1984]

1 プロファムのラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒
 2 性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。（参照 2）（JMPR：2～3 頁）

4 表 1 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	Wistar ラット	4,300	8,700
経皮	Wistar ラット	>5,000	>5,000
吸入	Wistar ラット	LC ₅₀ (mg/L)	
		>2.1	>2.1

7 9. 皮膚感作性試験[1989 年]

8 DHPW モルモットを用いて、プロファムの皮膚感作性試験（Maximization 法）が
 9 実施され結果、皮膚感作性は認められなかった。（参照 2）（JMPR：6 頁）

11 10. 亜急性毒性試験

12 (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）[1984 年]

13 Wistar ラット（一群雌雄 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 5,000
 14 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

15 各投与群で認められた毒性所見は、表 2 に示されている。

16 本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で AST 増加等が認められたので、
 17 無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：14 mg/kg 体重/日、雌：21 mg/kg 体重/日）で
 18 あると考えられた。（参照 2）（JMPR：3 頁）

20 表 2 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝及び脾比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb、Ht、MCHC 減少、 MCV 増加 ・ T.Chol 増加 ・ 腎比重量増加
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb、Ht、MCHC 減少、 MCV 増加 ・ AST 増加 ・ 副腎比重量増加 ・ 脾へモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加 ・ AST 増加 ・ 脾へモジデリン沈着
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

22 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

23 (1) 1 年間慢性毒性試験（ラット）[1988 年]

1 Wistar ラット(一群雌雄各 20 匹)を用いた、混餌(原体:0、10、30 及び 100 ppm)
2 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

3 100 ppm 投与群雌雄で、RBC、WBC、Ht 及びリンパ球比率の減少、MCH 及
4 び MCHC の増加、脾のヘモジデリン沈着が認められたが、これらの所見は毒性所
5 見と認められなかった。

6 本試験における無毒性量は、雌雄とも 100ppm(雄:5.8 mg/kg 体重/日、雌:7.8
7 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 2)(JMPR:3 頁)

8

9 (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)[1989 年]

10 Wistar ラット(一群雌雄各 20 匹、中間と殺群一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌
11 (原体:0、100、500 及び 2,500 ppm)投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合
12 試験が実施された。

13 死亡率に投与による影響は認められなかった。

14 2,500 ppm 投与群で RBC 及び Ht の減少、脾重量の増加が、同群雌で体重増加
15 抑制、腎鉍質沈着及び腎比重量増加が認められた。500 ppm 以上投与群で、肝及び
16 脾における髓外造血の亢進が認められた。

17 検体投与に関連して、発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

18 本試験において、500 ppm 以上投与群で肝及び脾における髓外造血の亢進が認め
19 られたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm(雄:5.7 mg/kg 体重/日、雌:7.6 mg/kg
20 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。(参照 2)(JMPR:
21 4 頁)

22

23 1 2. 生殖発生毒性試験

24 (1) 2 世代繁殖試験(ラット)[1988 年]

25 Wistar ラット(一群雌雄各 25 匹)を用いた混餌(原体:0、200、1,000 及び 5,000
26 ppm)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代は 2 回交配、出産させ(児
27 動物 F_{1a}、F_{1b})、F_{1b}を F₁世代の親動物として 2 回交配、出産させた(児動物 F_{2a}、
28 F_{2b})。

29 親動物では、5,000 ppm 投与群で体重増加抑制、平均産児数の減少、摂餌量減少、
30 髓外造血の亢進、脾の重量増加が認められた。200 ppm 以上投与群で、肝及び脾の

1 鉄沈着など、赤血球破壊を示す所見が認められ、また脾の暗色化が認められた。

2 児動物では、5,000 ppm 投与群で体重増加抑制及び哺育率の低下が認められた。

3 本試験において、親動物では 200 ppm 以上投与群で溶血の亢進を示す所見等が得
4 られたので、無毒性量は 200 ppm 未満であると考えられた。児動物では、5,000 ppm
5 投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は 1,000 ppm (80 mg/kg 体
6 重/日) であると考えられた。また、5,000 ppm 投与群において産児数の減少および
7 哺育率の低下等がみられたので、繁殖能に関する無毒性量は 1,000 ppm である
8 と考えられた。(専門委員より修文) (参照 2) (JMPR : 4 頁)

9 (2) 1世代繁殖試験(ラット) [1988年]

10 プロファムの造血系組織への影響を明らかにするために、Wistar ラット(一群雌
11 雄各 25 匹)を用いた混餌(原体:0、20、60 及び 180 ppm)投与による 1 世代繁
12 殖試験が実施された。

13 本試験において、親動物及び児動物の全投与群で検体投与の影響が認められな
14 かったので、2 世代繁殖試験の結果と併せ、親動物の無毒性量は 180 ppm (雄:16 mg/kg
15 体重/日、雌:21 mg/kg 体重/日) であると考えられた。180 ppm で繁殖能に対する
16 影響は認められなかった。(参照 2) (JMPR : 5 頁)

17 (3) 発生毒性試験

18 発生毒性試験については、参照した資料では『評価に適さない』としている。

19 1 3. 遺伝毒性試験 [1977~1992 年]

20 プロファムの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝
21 子変異試験、ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験及びマウスを用いた小核
22 試験が実施された。結果は表 3 に示されている。遺伝毒性の評価に用いた試験成績
23 は充分ではなかったが、いずれの試験結果も陰性であったので、遺伝毒性はないも
24 のと考えられた。(参照 2) (JMPR : 5 頁)

25 表 3 遺伝毒性試験概要

	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> (使用菌株不明)	300~4,800 µg/mL(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (S-49)	197~394 mg/mL (-S9)	陰性
	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球	179×10 ⁻¹ ~10 ⁻³ µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス	2×1,000 mg/kg 体重	陰性

		(骨髓細胞)	2×2,000 mg/kg 体重 2回経口投与	
--	--	--------	----------------------------	--

1

1 **Ⅲ. 食品健康影響評価評価**

2 参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロファム」の食品健康影響評価を実施した。

3 動物体内運命試験の結果、投与後 48 あるいは 72 時間以内に約 90%TAR が排泄さ
4 れた。主要排泄経路は尿中であり、投与後 48 あるいは 72 時間以内の尿中排泄量は
5 80～96%TAR であった。

6 主要な代謝物は A、B、C 及び A の硫酸エステルであった。主要代謝経路は、プロ
7 ファムの酸化による水酸化プロファムの生成であると考えられた。

8 植物体内運命試験の結果、植物における主要代謝物は代謝物 E のグルコース抱合体
9 であった。

10 各種毒性試験結果から、プロファム投与による影響は主に血液学的変化として観察
11 された。発がん性は認められなかった。遺伝毒性の評価に用いた試験成績は充分では
12 なかったが、遺伝毒性はないものと考えられた。催奇形性は、評価に適する試験成績
13 が得られなかった。

14 各試験における無毒性量等は表 4 に示されている。

15 食品安全委員会農薬専門調査会は、プロファムの ADI を設定するための試験成績が
16 不十分であると判断し、ADI は設定されなかった。

1

表4 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			JMPR	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 200, 1,000, 5,000 ppm	雄：14 雌：21	
		雄：0, 14, 70, 384 雌：0, 21, 109, 576	雌雄：AST増加等	
	1年間 慢性毒性 試験	0, 10, 30, 100 ppm	雄：5.8 雌：7.8	
		雄：0, 0.6, 1.8, 5.8 雌：0, 0.7, 2.4, 7.8	雌雄：毒性所見なし	
	2年間 慢性毒性 ／発がん 性併合 試験	0, 100, 500, 2,500 ppm	雄：5.7 雌：7.6	
雄：0, 5.7, 29, 150 雌：0, 7.6, 37, 200		雌雄：肝及び脾における 髓外造血の亢進 (発がん性は認めら れない)		
2世代 繁殖試験	0, 200, 1,000, 5,000 ppm	親動物：－ 児動物：80		
	P：0, 20, 80, 100 F ₁ ：0, 20, 100, 550	親動物：溶血の亢進等 児動物：体重増加抑制 等		
1世代 繁殖試験	0, 20, 60, 180 ppm	親動物 雄：16 雌：21		
	雄：0, 1.8, 5.3, 16 雌：0, 2.3, 6.7, 21	親動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影 響なし)		
ADI			設定できず	

2 ー：無毒性量が設定できなかった

3 1)無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

1

2 <別紙 1：検査値等略称>

略称	名称
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
TAR	総投与放射能
T.Chol	総コレステロール
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

1 <別紙 2 : 代謝物/分解物等略称>

略称	名称、化学名
A	(4-OH)-propham : isopropyl N-(4-hydroxyphenyl)carbamate
B	1-OH-2-propyl-propham
C	1-carboxyl-1-ethyl-propham
D	isopropyl N-(2-hydroxyphenyl)carbamate
E	<i>N</i> -2-hydroxycarbanilate
F	<i>N</i> -phenylcarbamic acid

2

1 <参照>

- 2 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平
3 成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2 JMPR : PROPHAM (Pesticide residues in food : 1992 Evaluations Part II
5 Toxicology) (1992)
- 6 3 The e-Pesticide Manual(14th Edition) : British Crop Protection Council(2006)
- 7 4 食品健康影響評価：
8 (URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-propham_190605.pdf)
- 9 5 第 193 回食品安全委員会：
10 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai193/index.html>)
- 11 6 第 23 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
12 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai23/index.html)
- 13