

2008/10/15 第44回農薬専門調査会幹事会プロファム評価書（案）

（案）

農薬評価書

プロファム

2008年10月15日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要 約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) ラット	7
(2) ラット及びヤギ	8
2. 植物体内運命試験	8
3. 土壌中運命試験	8
4. 水中運命試験	8
5. 土壌残留試験	8
6. 作物残留試験	8
7. 一般薬理試験	8
8. 急性毒性試験	9
9. 皮膚感作性試験	9
10. 亜急性毒性試験	9
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	9
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	10
(1) 1年間慢性毒性試験（ラット）	10
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	10
12. 生殖発生毒性試験	10
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	10
(2) 1世代繁殖試験（ラット）	11
(3) 発生毒性試験	11
13. 遺伝毒性試験	11

Ⅲ. 食品健康影響評価	13
＜別紙 1：検査値等略称＞	15
＜別紙 2：代謝物/分解物等略称＞	16
＜参照＞	17

＜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）
2008年 10月 15日 第44回農薬専門調査会幹事会（参照7）

＜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

＜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	代田真理子**	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

2008/10/15 第44回農薬専門調査会幹事会プロファム評価書（案）

（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）	代田眞理子	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	

要 約

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 評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価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）、土壤中運命、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）、1 世代及び 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、ラット以外の実験動物で実施された適切な試験が報告されていないこと、発生毒性試験に関して適切に評価できる試験が実施されていないこと等から、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 を設定しなかった。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤及び植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロファム

英名：propham（ISO 名）

3. 化学名

IUPAC

和名：イソプロピル フェニルカーバメート

イソプロピル カーバニレート

英名：isopropyl phenylcarbamate

isopropyl carbanilate

CAS(No.122-42-9)

和名：1-メチルエチル フェニルカーバメート

英名：1-methylethyl phenylcarbamate

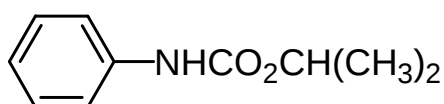
4. 分子式

$C_{10}H_{13}NO_2$

5. 分子量

179.2

6. 構造式



7. 開発の経緯

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る。

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値（不検出）が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

JMPR 評価書（1992 年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

（参照 2、3）

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 ^{14}C で標識したもの（[phe- ^{14}C]プロファム）及び側鎖の炭素を ^{14}C で標識したもの（[sid- ^{14}C]プロファム）を用いて実施された。標識位置が不明の場合は、 ^{14}C -プロファムと表記した。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。

【専門委員より】

1992 年の JMPR の評価書でもデータ不足を理由に ADI が決定されていないことを、この評価書に記載する必要はありませんか？

1. 動物体内運命試験

（1）ラット

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

投与後 3 日間で、放射能は尿中、糞中及び呼気中の CO_2 として、それぞれ総投与放射能（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は認められなかった。

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、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は 3～8 時間と短かったが、脳、脂肪及び筋組織では $T_{1/2}$ は他の組織の約 2 倍であった。

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。

また Wistar ラット（雄、一群 5～6 匹）に ^{14}C -プロファムを単回経口投与あるいは単回腹腔内投与（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施された。

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、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% 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。

Wistar ラット（性別及び匹数不明）に ^{14}C -プロファムを単回静脈内投与（0.5 mg/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 の放射能が胆汁中に排泄された。

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、代謝物は遊離体または抱合体として排泄されると考えられた。（参照 2）

（２）ラット及びヤギ

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]プロファムを単回経口投与（100 mg/kg 体重）して、動物体内運命試験が実施された。

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 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 時間が最も多く、投与後 48 時間の累積排泄量は 0.45%**TAR** であった。

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。

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 の硫酸エステル、E の硫酸エステル、であった。ヤギの尿中代謝物としては、代謝物 A のグルクロン酸抱合体、A の硫酸エステル、F 及び G の抱合体等であった。

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生成であると考えられた。（参照 2、3）

2. 植物体内運命試験

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、代謝物 E のグルコース抱合体及び植物成分に取り込まれた H であった。（参照 3）

3. 土壌中運命試験

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 I を経てアニリン及び CO₂ にまで分解される。土壌中の推定半減期は 16℃で約 15 日、29℃で 5 日と算出された。なお、分解性は土壌中の水分含量及び微生物活性によって、大きく影響されると考えられた。（参照 3）

4. 水中運命試験

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。

5. 土壌残留試験

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。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

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。

8. 急性毒性試験

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性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。（参照 2）

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

9. 皮膚感作性試験

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）が実施された結果、皮膚感作性は認められなかった。（参照 2）

10. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

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 ppm）投与による 90 日間亜急性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 2 に示されている。

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、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）であると考えられた。（参照 2）

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	・体重増加抑制 ・肝及び脾比重量¹増加	・RBC、Hb、Ht、MCHC 減少、MCV 増加 ・T.Chol 増加 ・腎比重量増加
1,000 ppm 以上	・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	・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

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（ラット）

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）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

100 ppm 投与群雌雄で、RBC、WBC、Ht 及びリンパ球比率の減少、MCH 及び 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見と認められなかった。

【専門委員より】

なぜこれらの所見が毒性所見と認められなかったのでしょうか。

【事務局より】

JMPR の評価書では、100 ppm 投与群にこのような所見が認められた（統計学的に有意であった）、としながら、特に説明もなく、無毒性量を 100 ppm としていたので、このような言葉を事務局で補足しました。原文には、『At certain time during treatment . . . 』といった言葉がありますので、「これらの変化は一過性であったので」ということなののでしょうか。

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

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

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（原体：0、100、500 及び 2,500 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

死亡率に投与による影響は認められなかった。

2,500 ppm 投与群で RBC 及び Ht の減少、脾重量の増加が認められ、また同群で認められた体重増加抑制、腎鉍質沈着及び腎比重量増加は、主に雌に認められた。500 ppm 以上投与群で、肝及び脾における髄外造血の亢進が認められた。

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。

本試験において、500 ppm 以上投与群で肝及び脾における髄外造血の亢進が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：5.7 mg/kg 体重/日、雌：7.6 mg/kg 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）

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

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 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}、

F_{2b})。

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、髄外造血の亢進、脾の重量増加が認められた。200 ppm 以上投与群で、肝及び脾の鉄沈着など、溶血の亢進を示す所見が認められ、また脾の暗色化が認められた。

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。

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 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 であると考えられた。(参照 2)

(2) 1世代繁殖試験（ラット）

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 世代繁殖試験が実施された。

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 体重/日、雌：21 mg/kg 体重/日) であると考えられた。180 ppm で繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2)

(3) 発生毒性試験

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。

1 3. 遺伝毒性試験

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、遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

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

2008/10/15 第 44 回農薬専門調査会幹事会プロファム評価書（案）

	姉妹染色分体 交換試験	ヒトリンパ球	$179 \times 10^{-1} \sim 10^{-3} \mu\text{g/mL}$	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞)	2×1,000 mg/kg 体重 2×2,000 mg/kg 体重 2 回経口投与	陰性

Ⅲ. 食品健康影響評価

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。

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 80～96% TAR であった。

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。

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であった。

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。

各試験における無毒性量等は表 4 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、ラット以外の実験動物で実施された適切な試験が報告されていないこと、発生毒性試験に関して適切に評価できる試験が実施されていないこと等から、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 を設定しなかった。

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：14 雌：21
		雄：0、14、70、384 雌：0、21、109、576	雌雄：AST 増加等	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：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	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：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 る髄外造血の亢進 (発がん性は認めら れない)	雌雄：肝及び脾におけ る髄外造血の亢進 (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	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	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	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)	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	設定できず

－：無毒性量が設定できなかった

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。

<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

<別紙 2：代謝物/分解物等略称>

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

< 参照 >

- 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（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 JMPR : PROPHAM (Pesticide residues in food : 1992 Evaluations Part II Toxicology) (1992)
- 3 The e-Pesticide Manual(14 edition) ver.4.0 (British Crop Protection Council) : 695 propham
- 4 食品健康影響評価について
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-propham_190605.pdf)
- 5 第 193 回食品安全委員会 :
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai193/index.html>)
- 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
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai23/index.html)
- 7 第 44 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai44/index.html)