



府食第584号

平成25年7月29日

食品安全委員会

委員長 熊谷 進 殿

動物用医薬品専門調査会

座長 山手 丈至

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成22年2月15日付け厚生労働省発食安0215第83号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたプロペタンホスに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

動物用医薬品評価書

プロペタンホス

2013年7月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要 約	4
 I. 評価対象動物用医薬品の概要	 5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況	5
 II. 安全性に係る知見の概要	 6
1. 薬物動態試験	6
(1) 薬物動態試験（ラット①）	6
(2) 薬物動態試験（ラット②）	6
2. 残留試験	7
(1) 残留試験（羊①）	7
(2) 残留試験（羊②）	8
(3) 残留試験（羊③）	8
(4) 残留試験（羊④）	8
(5) 残留試験（羊⑤）	8
(6) 残留試験（羊⑥）	9
(7) 残留試験（牛）	9
(8) 残留マーカーに関して	9
3. 遺伝毒性試験	10
4. 急性毒性試験	11
(1) 急性毒性試験（マウス、ラット及びウサギ）	11
(2) 単回投与における ChE 活性（ラット）	12
(3) 急性遅発性神経毒性試験（ラット及び鶏）	12
(4) 急性遅発性神経毒性試験（鶏）	12
(5) オクソンの神経毒性試験（ <i>in vitro</i> ）　＜参考試験＞	13
5. 亜急性毒性試験	13
(1) 4 週間亜急性毒性試験（マウス）　＜参考試験＞	13
(2) 4 週間亜急性毒性試験（ラット①、混餌）	14
(3) 4 週間亜急性毒性試験（ラット②、吸入）　＜参考試験＞	14

(4) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)	15
(5) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)	15
6. 慢性毒性試験	16
(1) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ)	16
7. 慢性毒性及び発がん性試験	16
(1) 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	16
(2) 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	17
8. 生殖発生毒性試験	17
(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (ラット) (Seg I 試験)	17
(2) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット) (Seg III 試験)	18
(3) 器官形成期投与試験 (ラット) (Seg II 試験)	18
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	19
9. 薬理学的試験	19
(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)	19
(2) 眼粘膜刺激性試験 (ウサギ)	20
(3) 皮膚感作性試験 (モルモット)	20
10. ヒトに関する知見	20
Ⅲ. 食品健康影響評価	20
1. EMEA における評価について	20
2. EPA における評価について	20
3. 食品健康影響評価について	21
・表 6 EMEA 及び EPA における各種試験の無毒性量等の比較	22
・別紙：検査値等略称	23
・参照	24

〈審議の経緯〉

2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
2010年 2月 16日 厚生労働大臣から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0215第83号）、関係資料の接受
2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年 6月 21日 第126回動物用医薬品専門調査会
2011年 8月 2日 第133回動物用医薬品専門調査会
2012年 12月 18日 追加資料の接受
2013年 3月 1日 第149回動物用医薬品専門調査会
2013年 6月 17日 第478回食品安全委員会（報告）
2013年 6月 18日から 7月 17日まで国民からの意見・情報の募集
2013年 7月 29日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

* : 2009年7月9日から * : 2011年1月13日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
三森 国敏（座長）	三森 国敏（座長）	山手 丈至（座長*）
寺本 昭二（座長代理）	山手 丈至（座長代理）	小川 久美子（座長代理*）
石川 さと子 福所 秋雄	石川 さと子 福所 秋雄	石川 さと子 舞田 正志
石川 整 舞田 正志	石川 整 舞田 正志	石川 整 松尾 三郎
小川 久美子 松尾 三郎	小川 久美子 松尾 三郎	寺本 昭二 山口 成夫
寺岡 宏樹 山口 成夫	寺本 昭二 山口 成夫	天間 恭介 山崎 浩史
天間 恭介 山崎 浩史	天間 恭介 山崎 浩史	頭金 正博 吉田 敏則**
頭金 正博 山手 丈至	頭金 正博 渡邊 敏明	能美 健彦 渡邊 敏明
能美 健彦 渡邊 敏明	能美 健彦	福所 秋雄

*: 2012年8月22日から
**: 2012年10月1日から

要 約

有機リン系殺虫剤である「プロペタンホス」(CAS No. 31218-83-4) について、EMEA 評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態 (ラット)、残留 (羊及び牛)、急性毒性 (マウス、ラット及びウサギ)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (マウス及びラット)、生殖発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

プロペタンホスは、遺伝毒性試験の結果から、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられること、また、慢性毒性/発がん性併合試験において発がん性は認められていないことから ADI を設定することが可能であると判断された。

各種毒性試験の結果から、プロペタンホスの投与による毒性影響は、主に有機リン化合物の特徴としての ChE 活性阻害であり、マウス、ラット及びイヌを用いた試験において、ChE 活性阻害に対する NOAEL が得られている。また、ラット及び鶏を用いた試験において、遅発性神経毒性は認められなかった。

各種毒性試験で得られた NOAEL のうち最小値は、マウスを用いた 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験における赤血球及び脳の ChE 阻害を指標とした 0.05 mg/kg 体重/日であった。また、この試験における LOAEL は、赤血球及び脳の ChE 阻害がみられた用量である 1.0 mg/kg 体重/日であった。

なお、参考試験ではあるがマウスを用いた 4 週間亜急性毒性試験では、脳 ChE 活性阻害が 0.1 mg/kg 体重/日投与群の雌で認められたが、0.05 mg/kg 体重/日投与群では認められなかった。

以上のことから、マウスを用いた 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験の NOAEL 0.05 mg/kg 体重/日に、安全係数として 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用し、ADI を 0.0005 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロペタンホス

英名：Propetamphos

3. 化学名

IUPAC

英名：(*E*)-*O*-2-isopropoxycarbonyl-1-methylvinyl *O*-methyl ethylphosphoramidothioate

CAS (No. 31218-83-4) (参照 2)

英名：(*E*)-3-[[[(Ethylamino)·methoxyphosphinothioyl] oxy] -2- butenoic acid 1-methylethyl ester

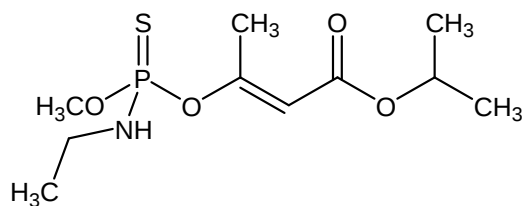
4. 分子式

C₁₀H₂₀NO₄PS

5. 分子量

281. 31 (参照 2)

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

プロペタンホスは、有機リン化合物である。プロペタンホスは、幾何異性体 2 種類 (*E* 体及び *Z* 体) 及び非対称なリン酸エステル構造に由来する光学異性体 2 種類 (*S* 体及び *R* 体) の計 4 種類の異性体から成る。活性成分の大部分は *E*-プロペタンホスであり、通常工業用製品の 90 w/w %を超える。プロペタンホスオクソンのキラル分離から類推すると、*E*-プロペタンホスは、*S* 体及び *R* 体エナンチオマーの等量ラセミ混合物である。

海外では、プロペタンホスは、動物用医薬品として羊の疥癬、ハエ蛆症、ダニ、ヒツジシラミバエ及びシラミを抑えるための外部寄生虫駆除剤として用いられる。羊の浸漬剤はプロペタンホスの 5.6~40% 溶液で、使用の際には水で希釈し約 0.03 w/v % の薬液

とする。(参照 2、3、4)

日本では、動物用医薬品としての承認はないが、ゴキブリ、ノミ及びイエダニの防除を目的とした殺虫剤が一般用医薬品（公衆衛生薬）として承認されている。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EMEA 評価書等をもとにプロペタンホスの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3～7)

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験（ラット①）

ラットに ¹⁴C 標識プロペタンホスを単回（0.5、0.6、6、16 又は 18 mg/kg 体重）及び反復（6.4 mg/kg 体重/日で 8 日間又は 18 mg/kg 体重/日で 15 日間）経口投与し、薬物動態試験が実施された。

いずれの場合においても、プロペタンホスは迅速にほぼ完全に吸収された。

血清中濃度は投与後 1 時間以内に C_{max} に達し、C_{max} は投与量に比例していた。残留放射活性物質は全身の組織に広く分布しており、肺、脂肪、肝臓及び皮膚に最大の残留がみられた。吸収された ¹⁴C 標識プロペタンホスの大部分は CO₂ として呼気に排泄され、尿中にも少量が排泄された。

T_{1/2} は約 25 時間であった。尿中では少なくとも 7 種類の代謝物が同定されたが未変化体はみられなかった。蓄積性は認められなかった。組織中残留物の性状は調べられなかった。(参照 3)

(2) 薬物動態試験（ラット②）

ラット（Wistar 系、雌 4～10 匹/群）に ¹⁴C 標識プロペタンホス（ポリエチレングリコール-400 (PEG-400) 懸濁液）を経口投与（0.6、6 又は 16 mg/kg 体重）し、放射活性の血中及び組織中濃度並びに尿、糞及び呼気中への排泄量が調べられた（血中及び組織中濃度は 0.6 及び 6 mg/kg 体重投与群のみ）。

血中濃度は投与 4～8 時間後で C_{max} に達し、組織中濃度は、6 mg/kg 体重投与群の軟骨を除き、いずれの投与量においても、投与 2～24 時間後で最高値を示し、以降徐々に低下した。各組織中の最高濃度は、血中に比べ骨髄、肝臓、肺、子宮、卵巣、腎臓、脾臓及び皮膚で高かった。

尿中排泄量は、投与後 96 時間で 0.6 mg/kg 体重投与群では 12.4%、6 mg/kg 体重投与群では 19.7%、16 mg/kg 体重投与群では 38.4%であった。糞中排泄量はいずれの投与群においても約 3%に過ぎなかった。呼気中排泄量は、投与後 7 時間で 0.6 mg/kg 体重投与群では 49.5%、6 mg/kg 体重投与群では 46.0%、16 mg/kg 体重投与群では投与後 48 時間で 34.6%が排泄され、呼気中への排泄が大きいことが示された。

同定された尿中代謝物を表 1 に示した。(参照 4)

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値（参照 1）

表 1 ラットにおけるプロペタンホスの経口投与後の尿中代謝物

	代謝物
非抱合型画分	デスメチルプロペタンホス (IV)、 デスイソプロピルプロペタンホス (V)、 デスメチルデスイソプロピルプロペタンホス (VI)、 未知代謝物 3 種
抱合型画分	VI (グルクロン酸及び硫酸抱合)、 V、VI 酸水解
その他の極性画分	未同定代謝物
その他	アセトン (II)、イソプロピルアセト酢酸 (III)

以上の試験結果から、推定された代謝経路を図 1 に示した。

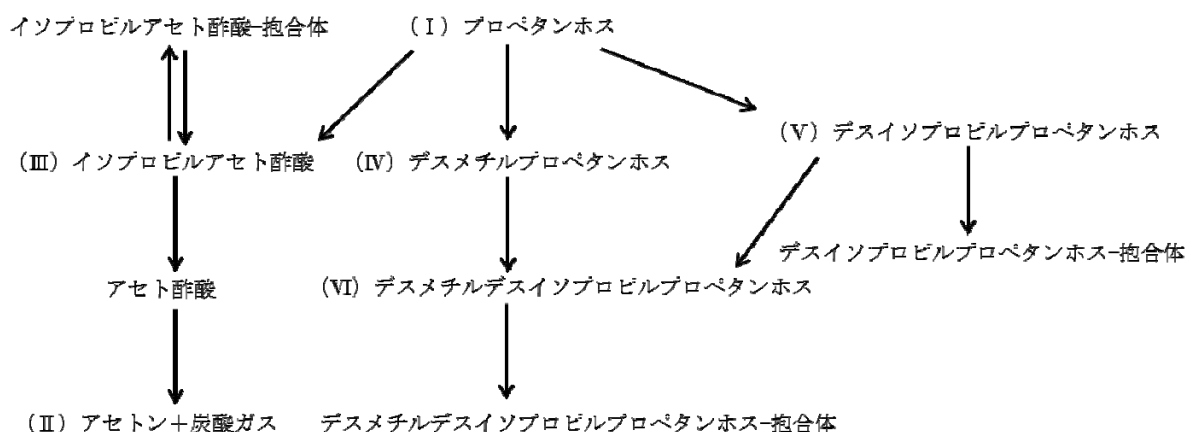


図 1 ラットにおける推定されたプロペタンホスの代謝経路

2. 残留試験

(1) 残留試験 (羊①)

子羊 (去勢雄、3 頭/時点) を用法・用量どおりに市販製剤に薬浴させ、薬浴 7、14 及び 21 日後の組織中のプロペタンホスの残留濃度が電子捕獲型検出器付ガスクロマトグラフィー (GC-ECD) を用いて測定された (検出限界 1 µg/kg)。

組織中の残留濃度には大きな変動がみられ、薬浴 14 日後の 1 例では、筋肉及び腎臓中でそれぞれ 400 及び 220 µg/kg であったが、他は検出限界未満であった。最大の残留濃度は脂肪中でみられ、330~3,570 µg/kg が薬浴 7 日後に観察されたが、薬浴 21 日後には検出限界未満となった。肝臓中では、薬浴 7 日後の 3 例中 1 例 (310 µg/kg) 及び薬浴 14 日後の 3 例中 1 例 (620 µg/kg) にのみ検出された。(参照 3)

(2) 残留試験 (羊②)

羊 (サフォーク系交雑種、雌雄各 4 頭/時点) を用法・用量どおり市販製剤に薬浴させ、薬浴 7、10、14、28 及び 35 日後の組織中のプロペタンホスの残留濃度が GC-ECD を用いて測定された (検出限界 10 µg/kg、定量限界 25 µg/kg)。

筋肉、肝臓及び腎臓中の濃度は、いずれの時点においても全例で検出限界未満であった。皮下脂肪中の残留濃度は変動幅が大きく、薬浴 7 日後では、検出限界未満～244 µg/kg、薬浴 10 日後では、検出限界未満～定量限界未満、薬浴 14 日後では検出限界未満～280 µg/kg であった。薬浴 28 及び 35 日後の脂肪中の残留濃度は全例で検出限界未満であった。(参照 3)

(3) 残留試験 (羊③)

羊 (4 頭/時点) をプロペタンホスに薬浴 (320 mg/L) させ、薬浴 1、3、7、10、14 及び 21 日後の筋肉及び脂肪中のプロペタンホスの残留濃度が GC-ECD を用いて測定された (検出限界 10 µg/kg、定量限界 25 µg/kg)。

筋肉中の残留濃度は、全例で検出限界未満であった。脂肪については、薬浴 7 及び 10 日後に採取された 4 例中 1 例に検出限界～定量限界のプロペタンホスが検出された。生データが提出されておらず、本試験報告には分析手法に関する手順やデータが含まれていないため、明確な結論を導き出すことができなかった。(参照 3)

(4) 残留試験 (羊④)

残留消失予備試験において、羊 (2 頭) の除毛背部 (100×200 mm) に ¹⁴C 標識プロペタンホスを局所投与 (200 mg/頭) し、投与 1 又は 2 日後の組織中の総残留が燃焼後液体シンチレーション計測 (LSC) 及び/又はアセトン抽出後 LSC を用いて測定された。単離されたデスイソプロピルプロペタンホス画分は GC-ECD を用いて定量した。

腎臓中に最大の総残留がみられ (投与 1 及び 2 日後、それぞれ 529 及び 443 µg eq/kg)、そのうちデスイソプロピルプロペタンホスが約 24% を占めた。肝臓、筋肉及び脂肪中の総残留濃度は、投与 1 日後でそれぞれ 559、137 及び 141 µg eq/kg、投与 2 日後ではそれぞれ 317、63 及び 27 µg eq/kg であった。デスイソプロピルプロペタンホスは、投与 1 日後でそれぞれ総残留量の 1.1、6.6 及び 7.1%、投与 2 日後でそれぞれ 1.9、6.3 及び 48.1% であった。プロペタンホスは投与 1 日後に採取した脂肪中では総残留量の 34% であったが、他の組織中ではわずかで、大部分 (80% 超) は未同定の極性非抽出物質であった。(参照 3)

(5) 残留試験 (羊⑤)

引き続き実施された本試験では、残留試験 [Ⅱ. 2. (4)] と同様に羊 (4 頭/時点) に ¹⁴C 標識プロペタンホスを局所投与 (200 mg/頭) し、投与 1、3 及び 7 日後の組織中の総残留濃度が LSC を用いて、デスイソプロピルプロペタンホス濃度が GC-ECD を用いて測定された。本試験では、プロペタンホスの濃度は測定されなかった。

投与 1 日後の腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪中の総残留濃度は、それぞれ 513、174、35

及び 17 µg eq/kg、7 日後ではそれぞれ 376、348、65 及び 50 µg eq/kg であった。腎臓中のデスイソプロピルプロペタンホス濃度は、投与 1、3 及び 7 日後でそれぞれ 207、56 及び 41.2 µg eq/kg であった。投与 1、3 及び 7 日後の肝臓、筋肉及び脂肪中のデスイソプロピルプロペタンホス濃度は、各組織の定量限界（102、20 及び 20 µg/kg）未満であった。（参照 3）

（6）残留試験（羊⑥）

泌乳羊を用いて、2 種類の乳汁中残留試験が実施された。

最初の試験では 6 頭を、用法・用量どおり市販製剤中に薬浴させた。薬浴 30 時間後における乳汁中のプロペタンホスは、2 例からは検出されず、残り 4 例では 340～1,370 µg/kg の残留が認められた。薬浴 44 時間後では乳汁中の残留は 1 例でのみ検出された（40 µg/kg）。

2 番目の試験では、3 頭の交雑雌羊を用法・用量どおり市販製剤中に薬浴させた。薬浴 17 時間後には乳汁中のプロペタンホスの残留は 140～710 µg/kg であったが、薬浴 66 時間後には検出されなかった。乳汁中残留物の組成に関する情報はなく、残留マーカ―を選択することはできないとされた。（参照 3）

（7）残留試験（牛）

子牛（ホルスタイン種、3～4 か月齢、雄 8 頭/投与群及び 1 頭/対照群）及び成牛（ホルスタイン種、雌、4～5 回産、2 頭/投与群及び 1 頭/対照群）にプロペタンホス 50%水和剤の 500 及び 200 倍希釈液を 1 回/週で 8 回直接噴霧し、血液、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、小腸及び乳汁中のプロペタンホスの残留濃度が測定された。

子牛については、最終噴霧 1、7、14 及び 21 日後、成牛については噴霧前、噴霧開始 15、29 及び 43 日後並びに最終噴霧 1、3、5 及び 14 日後の各組織についてガスクロマトグラフィー（GC）を用いて測定した（検出限界 0.02 µg/g）。

子牛については、血液及び肝臓中で全例とも検出限界未満であった。腎臓、筋肉、脂肪及び小腸中では、最終噴霧 1 日後に検出され、特に脂肪中では低及び高用量投与群ともに高濃度で検出された（0.43～3.14 µg/g）。最終噴霧 7 日後では、脂肪中からのみ検出されたが（0.02～0.05 µg/g）、他の組織中では全て検出限界未満であった。脂肪中の残留は、最終噴霧 14 日以降は、低及び高用量群ともに検出限界未満になった。

乳汁中へのプロペタンホスの移行については、噴霧開始 15 日後の全例から検出されたが（0.05～0.13 µg/g）、噴霧回数を重ねても乳汁中濃度が高くなる傾向は観察されなかった。低用量投与群では、最終噴霧 3 日後以降、高用量投与群では最終噴霧 5 日後以降は検出限界未満となった。（参照 4）

（8）残留マーカ―に関して

EMEA では、羊で得られたデータから、適当な残留マーカ―及び組織中の残留マーカ―の総残留値に対する相対値を決めることができなかったために、残留マーカ―をプロペタンホス及びデスイソプロピルプロペタンホスの残留の和としている。（参照 3）

また、乳汁中残留物の組成に関する情報はなく、残留マーカを選択することはできないとされた。(参照 3)

3. 遺伝毒性試験

プロペタンホスの遺伝毒性試験に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を結果を表 2 及び 3 にまとめた。(参照 3～5)

表 2 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	0.1、0.3、1.0、3.1、10 µL/plate (±S9) ²	陰性
		5、10、50、100、500、1,000、5,000 µg/ plate (±S9)	陰性
	<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	5、10、50、100、500、1,000、5,000 µg/ plate (±S9)	陰性
遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y (<i>hprt</i> 座位)	2、6.32、20、63.2、200 µg/mL (±S9) ²	陰性
		59.3、88.9、133、200 µg/mL (±S9)	陰性
姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	8～200 µg/mL (±S9) ²	陰性
		95～200 µg/mL (±S9) ²	陰性
不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	0.25～50 nL/mL (±S9) ²	陰性

表 3 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験	マウス	0.0009、0.009 mL/kg 体重、経口投与	陰性
細胞遺伝学的試験	ラット骨髓	58 mg/kg 体重、腹腔内投与	陰性

上記のとおり、*in vitro* 及び *in vivo* での各種遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、プロペタンホスは、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

² EMEA に確認し記載した。

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（マウス、ラット及びウサギ）

マウス、ラット及びウサギにおける LD₅₀ 又は LC₅₀ を表 4 にまとめた。

表 4 プロペタンホスの急性毒性量 (LD₅₀ / LC₅₀)

動物	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重) (95%信頼限界) 又は LC ₅₀ (mg/m ³)	
		雄	雌
マウス	経口	67.7 (62.6～73.6)	62.4 (56.6～71.2)
	皮下	142 (136～148)	117 (100～131)
	経皮	312 (275～351)	206 (182～233)
ラット	経口	98.8 (90.9～108)	75.9 (69.9～82.8)
	経口	119	59.5
	皮下	187 (177～197)	140 (124～158)
	経皮	1,282 (1,190～1,389)	564 (512～621)
	経皮		>2,260 ¹⁾
	吸入	3,300 (LC ₅₀ mg/m ³)	3,020 (LC ₅₀ mg/m ³)
ウサギ	経皮	486 ²⁾	

1) PEG-200 溶媒中投与

2) 閉塞包帯下原液投与

ラットにおけるプロペタンホスの経口 LD₅₀ は、59.5 mg/kg 体重 (Wistar 系、雌) から 119 mg/kg 体重 (CD 系、雄) の範囲であった。経口に比べ経皮投与では毒性が低かった。ウサギ (NZW 種) における急性経皮 LD₅₀ は閉塞包帯下原液投与で 486 mg/kg 体重であり、ラット (Wistar 系、雌) における PEG-200 溶媒中投与での 2,260 mg/kg 体重超より低かった。(参照 3)

ICR マウス及び SD ラット (共に 6 週齢、雌雄各 10 匹/群) に、プロペタンホスを経口、皮下又は経皮投与し、一般状態、死亡及び剖検観察を行った。各投与経路にほぼ共通して、自発運動減少、歩行失調、歩行困難等の中樞神経抑制症状、振戦、流涙、流涎、縮瞳、呼吸不整等が観察された。これらの症状は、有機リン化合物に一般的にみられる症状であった。途中死亡例の剖検結果では、胃及び小腸に充血、潰瘍、出血等がほぼ全例にみられた。生存例の剖検では、同様の所見が数例にみられた。(参照 4)

<参考試験>

ラット (Wistar 系、10 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたプロペタンホス (エタノール及び PEG (1 : 1) 混合溶媒中) の 4 時間の急性吸入毒性試験が実施された。投与後 2 週間、一般状態及び生死の観察並びに体重測定を行った。投与量は、1,440～7,290 mg/m³ であった。死亡例は死後直ちに、生存例は試験終了時に剖検した。その結果、LC₅₀ は、雄で 3,300 mg/m³、雌で 3,020 mg/m³ であり、雌の方がやや高い感受性を示した。

一般状態では、暴露開始 2 時間後頃より呼吸促迫、軽度の間代性痙攣、流涎、流涙、軟便の排泄及び尿失禁がみられ、早期の死亡例はこれらの症状を呈しながら死に至った。

他の死亡例は徐々に消瘦を呈し死に至った。これらの症状の他に雌では暴露 1 日後より眼瞼周囲に血液様物質の付着が認められたが、暴露 3～6 日後では全例正常に回復した。体重では、雄で対照群を下回る体重増加を示したが、雌ではほぼ同様の値を示した。

剖検所見では、死亡例の肺にうっ血性水腫が認められた以外、いずれの臓器にも異常は認められなかった。(参照 4)

(2) 単回投与における ChE 活性 (ラット)

ラット (Han-Wistar 系、雄 5 匹/群) にプロペタンホスのほぼ等価の毒性用量を経口 (34 mg/kg 体重)、皮下 (170 mg/kg 体重) 又は吸入 (0.5 mg/L) により投与し、ChE 活性が測定された。異なる投与経路でも等価毒性用量を投与した場合、血中 ChE 活性の阻害程度は同程度であった。正常な活性値への回復は、いずれの投与経路でも、4 日以内であった。また、血漿 ChE 活性の方が赤血球 ChE 活性よりも大きく低下した。同程度の ChE 活性を阻害する投与量は経口投与が皮下投与より少量であった。(参照 4)

ラット (OFA 系、雄 10 匹/群) を用いて、プロペタンホス中毒に対する解毒剤の効果を観察した。プロペタンホスを単回経口投与 (120 mg/kg 体重) し、その後アトロピン 0.5 mg/kg 体重/回、オビドキシムクロライド 15 mg/kg 体重/回又はアトロピン 0.5 mg/kg 体重/回+オビドキシムクロライド 15 mg/kg 体重/回を腹腔内投与 (10、30、60 分、2、6、8 及び 23 時間後) し、2 週間観察した。死亡数及び中毒症状から判断すると、アトロピン投与及びアトロピン+オビドキシムクロライド併用投与が、プロペタンホス中毒のラットの解毒剤として有効であった。(参照 4)

(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ラット及び鶏)

ラット (雄、成獣) 及び鶏 (雌、成鶏) を用いて、急性遅発性神経毒性試験が実施された。ラットには 40 mg/kg 体重、鶏には 200 mg/kg 体重のプロペタンホスがアトロピン解毒下で単回経口投与された。脳 AChE 活性の統計学的に有意な低下が 72 時間持続したが、いずれの動物にも脳又は脊髄の神経障害標的エステラーゼには有意な影響はなかった。ラットにおける用量設定試験において、120 mg/kg 体重 (解毒なしの致死用量) の単回投与により、統計学的に有意な脳の神経障害標的エステラーゼの 15% の低下が生じた。(参照 3)

(4) 急性遅発性神経毒性試験 (鶏)

鶏 (雌) を用いた急性遅発性神経毒性試験において、プロペタンホスの 180 mg/kg 体重の単回経口投与では臨床上の運動失調は生じなかった。投与群及び陰性対照群の脳及び脊髄に軸索変性、プロペタンホス投与群の脳に神経障害標的エステラーゼ活性の中程度の低下が認められた。しかしながら、陽性対照群で観察された顕著な軸索変性や神経障害標的エステラーゼ活性の低下に比べるとこれらの影響はわずかであった。(参照 3)

鶏 (白色レグホン種、成鶏、雌雄 10 羽/群) にプロペタンホスを経口投与 (200 mg/kg 体重/日を 21 日間隔で 2 回) し、急性遅発性神経毒性の有無が調べられた。陰性対照群

には PEG-400 (2.0 mL/kg 体重) を、陽性対照群にはリン酸トリ-*o*-クレジル (TOCP、750 mg/kg 体重) をそれぞれ投与した。プロペタンホス投与群は、初回投与及び 2 回目投与の 15 分～48 時間後³に、いずれも 10～20 mg/kg 体重のアトロピン又はプラリドキシムヨウ化メチル又は両剤の併用により解毒処理を施した。

投与群及び陰性対照群は、試験終了の 2 回目投与 21 日後まで全例生存し、遅発性神経中毒症状は認められなかった。陽性対照群では、初回投与 10～15 日後より 9 例に典型的な神経中毒症状が認められ、残る 1 例はこの症状が発現する前、初回投与 6 日後に死亡した。

プロペタンホスは、経口 LD₅₀ (78 mg/kg 体重) の約 3 倍高い投与量でも、生存中並びに死後の剖検時において、急性遅発性神経毒性症状を示さなかった。(参照 4)

以上の急性遅発性神経毒性試験[Ⅱ. 4. (3) 及び(4)]の結果からプロペタンホスは遅発性神経障害を誘起しないことが示唆された。

主要なデスイソプロピル代謝物には構造上懸念される問題はなく、2 年間プロペタンホスが混餌投与されたラットに神経毒性は認められなかったことにも留意すべきである。(参照 3)

(5) オクソンの神経毒性試験 (*in vitro*) <参考試験>

プロペタンホスについては、オクソン体は活性型ではなく、また、通常の有機リン化合物と異なるメカニズムで活性化されることが報告されているが、EMA の評価では、プロペタンホスのオクソン体であるプロペタンホスオクソンの *in vitro* における神経毒性試験について言及している。(参照 6)

プロペタンホスオクソンのキラル分割したエナンチオマー及びラセミ体の抗エステラーゼ活性がラット脳ホモジネートを用いて *in vitro* で調べられた。オクソンエナンチオマー及びラセミ体は、1.563～6.25 µmol/L の濃度で AChE 活性の強力な阻害剤であり、阻害定数 (K_a) はエナンチオマーで 13,262 及び 10,527、ラセミ体で 11,553 であった。抗神経障害標的エステラーゼ活性は非常に弱く、5,000 µmol/L 以上の濃度で平均 k_a 値がエナンチオマーで 2.96 及び 5.62、ラセミ体で 9.70 であった。神経障害標的エステラーゼ活性及び AChE 活性の K_a 比はその化合物の *in vivo* 活性と相関するとみなされている。一般的にその比が 0.25 未満のものは神経毒性はないと考えられている。プロペタンホスオクソンのエナンチオマー及びラセミ体の K_a 比は、それぞれ 0.00022、0.00053 及び 0.00084 であった。(参照 3)

5. 亜急性毒性試験

(1) 4 週間亜急性毒性試験 (マウス) <参考試験>

マウス (CD-1 系、雌雄各 5 匹/群) を用いたプロペタンホスの 4 週間混餌投与 (0、0.05、0.1 及び 0.5 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

³ 個体によっては初回投与の 6.5～55 時間後、第 2 回目投与の 1～55 時間後の間に解毒処理が実施された。

眼検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量測定及び病理組織学的検査は実施されなかった。

投与群において体重及び体重増加率に投与に関する影響はみられず、また、摂餌量に悪影響はなかった。

0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌において、赤血球 ChE 活性がわずかに減少した。脳 ChE 活性阻害が用量相関的に認められ、0.1 mg/kg 体重/日投与群の雌で 28%の阻害がみられたが、0.05 mg/kg 体重/日投与群では認められなかった。(参照 7)

(2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット①、混餌)

ラット (SD 系、雌雄各 15 匹/群) を用いたプロペタンホスの 4 週間混餌投与 (0、2.5、10 及び 40 ppm) による亜急性毒性試験が実施された。投与期間中、一般状態は毎日観察し、体重及び摂餌量は週 1 回測定した。投与終了時に、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び臓器重量測定を行った。

一般状態では顕著な毒性徴候はみられなかった。投与群の雄の体重増加率が対照群に比べて 8~10%高かったが有意ではなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、いずれも正常範囲内であった。

投与開始 4 週目の赤血球 ChE 活性は、雌雄ともに 10 ppm 投与群でわずかな低下、40 ppm 投与群で顕著な低下がみられた (雄 29%、雌 32%)。尿検査では 10 ppm 投与群の雌 1 例で糖が検出された以外は正常であった。

剖検ではいずれの投与群においても臓器に対する肉眼的影響はみられなかった。臓器重量については、対照群の雌の甲状腺重量のみが正常のものに比べ、1.8 倍の値を示した。(参照 4)

本試験における NOAEL は、赤血球 ChE 活性阻害に基づき、10 ppm (1 mg/kg 体重/日) と考えられた。

(3) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット②、吸入) <参考試験>

ラット (Wistar 系、10 週齢、雌雄各 10 匹/群) に、プロペタンホスを 1 日 1 時間、週 6 日、4 週間吸入暴露 (0、56、222 及び 889 mg/m³) し、亜急性毒性試験が実施された。吸入装置は流動型 (dynamic flow type) であり、頭部暴露型チェンバーを用いた。

雄では、889 mg/m³ 投与群で暴露開始 3 日以降に軽度の自発運動低下及び粗毛がみられた。これらの症状は暴露回数が増加するとともに、対照群を含む全例に及んだが、その程度は軽度であった。また、暴露 6 日目頃から 222 mg/m³ 以上投与群に、暴露 8 日目頃から 56 mg/m³ 投与群及び対照群にごく軽度の軟便の排泄がみられたが、暴露 20 日目以降は正常に回復した。一方、雌では雄に比べてやや遅く上記の症状が発現した。暴露量に関係なく少数の雄において、鼻口周辺にわずかな血液様物質の付着が観察され、試験終了時まで継続した。試験期間中、死亡例はなかった。

222 mg/m³ 投与群の雄の体重が暴露 22 日目から試験終了まで有意に増加した。56 mg/m³ 投与群の雌雄の尿の pH に有意差が認められた。剖検では同群の雄の肺に暗赤褐色を呈する小豆大の部位が数個みられた。222 及び 889 mg/m³ 投与群の雌雄ともに脳、全血及び赤血球の ChE 活性が 20%以上低下した。(参照 4)

(4) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 15 匹/群) を用いたプロペタンホスの 13 週間混餌投与 (0、2、4 及び 8 ppm、8 ppm の一日平均摂餌量 0.6~0.7 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。投与期間中、一般状態は毎日観察し、体重及び摂餌量は週 1 回測定した。投与開始 4、8 及び 13 週後に、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査を行った。投与終了時に剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。更に、投与終了後、4 週間の回復期間を設け、赤血球 ChE 活性を測定した。

一般状態では、全例に明らかな中毒症状はみられなかった。また、全て正常行動を示した。8 ppm 投与群の飼料効率のみがわずかに減少したが、全て正常範囲内であった。

血液学的検査では、投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学的検査では、赤血球 ChE 活性は、投与量の増加に伴って低下する傾向にあったが正常範囲内であった。投与開始 4 週後の ALP 活性は、全群の雄で低値 (16~21%) を示したが、時間に依存したものではなく有意差もなかった。

尿分析の成績及び沈渣の鏡検は、全ての群で常に同様の結果を示し、異常所見はみられなかった。

剖検において特異的所見はなかった。臓器の絶対重量は正常値を示した。病理組織学的検査においても投与による病変はみられなかった。(参照 4)

本試験における NOAEL は、最高用量である 8 ppm (0.6~0.7 mg/kg 体重/日) と考えられた。

(5) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いたプロペタンホスの 6 か月間混餌投与による亜急性毒性試験が実施された。最初の 6 週間は混餌濃度を、0、6、12 及び 24 ppm としたが、6 週間を経過した時点で、6 ppm 投与群でも ChE が耐容限界 (20%) を下回ったため、以降は 0、2、4 及び 24 ppm とした。投与期間中の平均投与量を表 5 に示す。

表 5 投与期間中の平均一日摂取量 (mg/kg 体重/日)

性別	投与開始~6 週まで			投与 7~26 週			全投与期間の平均摂取量		
	低用量	中用量	高用量	低用量	中用量	高用量	低用量	中用量	高用量
	6 ppm	12 ppm	24 ppm	2 ppm	4 ppm	24 ppm			
雄	0.178	0.341	0.658	0.063	0.126	0.702	0.089	0.176	0.692
雌	0.168	0.336	0.708	0.057	0.113	0.701	0.083	0.165	0.702

投与期間中、一般状態は毎日観察し、体重及び摂餌量は週 1 回測定した。投与開始 1、2、3 及び 6 か月後に血液学的検査、投与開始 2 及び 3 週前並びに投与開始 1、2、3 及び 6 か月後に血液生化学的検査、投与開始 2 週前及び投与開始 4、8、12 及び 27 週後に尿検査を行った。投与開始 28 週後に剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。肝機能検査 (ブロムサルファレイン(BSP)) を投与開始前及び試験終了時に実施し、脳 ChE 活性を投与開始 28 週後に測定した。

各投与群及び対照群の全例について、一般状態は試験期間中正常であった。

体重は、対照群及び投与群の間で投与に関連した差はみられなかった。

雄では平均摂餌量が対照群で高く、24 ppm 投与群で低かった。

血液学的検査では、24 ppm 投与群の雌で白血球数が投与開始 2 週前、4、12 及び 26 週後に対照群と比べて統計学的に有意な高値を示した。

血液生化学的検査では無機リンが 24 ppm 投与群の雌の投与開始 4 週後に対照群と比べて統計学的に有意な高値を示した。

赤血球 ChE 活性は 24 ppm 投与群では明らかに抑制（8、12 及び 26 週後において雄 50～51%、雌 56～60%）されたが、6 ppm 投与群では抑制されなかった。中用量群の混餌濃度を 4 ppm に減じた後、20 週以降は統計学的に有意な赤血球 ChE 活性の低下はみられなかった。大脳 ChE 活性は投与開始 28 週後において、中用量以上投与群の雄で有意に低下（対照群に比べてそれぞれ 36 及び 42%）した。雌では統計学的な有意差は認められなかったが 24 ppm 投与群で低下（対照群に比べて 65%）した。

また、BSP 肝機能検査において、試験開始 26 週後でも正常で試験前と有意差はなかった。肝代謝酵素、アミノピリン-N-デメチラーゼ及びアニリン-4-ヒドロキシラーゼの活性については、雌の 4 及び 24 ppm 投与群でアニリン-4-ヒドロキシラーゼ活性（有意差なし）が、24 ppm 投与群でアミノピリン-N-デメチラーゼ活性（有意差あり）がわずかに低下した。

尿検査では、投与開始前において 4 ppm 投与群の雄の pH 及び雌の比重のみが低かった。その他の数値に著変はなかった。

眼検査では、用量又は試験期間と相関する特別な所見はみられなかった。（参照 4、5、7）

中用量群の混餌濃度を 4 ppm に減じた後、投与開始 28 週後の中用量以上投与群の雄で大脳の ChE 活性阻害がみられたことから本試験における NOAEL は、2 ppm（0.063 mg/kg 体重/日相当）と考えられた。

6. 慢性毒性試験

（1）52 週間慢性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 4 匹/群）に用いたプロペタンホスの 52 週間混餌投与（0、4、20 及び 100 ppm）による慢性毒性試験が実施された。

100 ppm 投与群の雄 1 例が虚脱状態のため安楽死処置された。100 ppm 投与群において、下痢、摂餌量低下、肝臓酵素及び肝重量の増加、2 例の肝臓に局所的な壊死が観察された。20 ppm 投与群においても肝重量が増加したが、該当する病理組織学的変化はみられなかった。100 ppm 投与群において、赤血球及び脳の ChE 活性が有意に低下し、20 ppm 投与群においても赤血球の ChE 活性が有意に低下した。（参照 3）

本試験における NOAEL は、4 ppm（雌雄それぞれで 0.14 mg/kg 体重/日及び 0.13 mg/kg 体重/日相当）と考えられた。

7. 慢性毒性及び発がん性試験

（1）93 週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

マウス（CD-1 系、雌雄各 50 匹/群）を用いたプロペタンホスの 93 週間混餌投与（0（対

照群Ⅰ)、0(対照群Ⅱ)、1、6及び21 mg/kg 体重/日)による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。0.05 mg/kg 体重/日投与群を含む雌雄各10匹/群の衛星群が血液学的検査、血液生化学的検査及び中間剖検(投与開始52、78及び93週後)のために設けられた。

一般状態では、全投与群の雌雄で毒性徴候はみられなかったが、21 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で対照群及び他の投与群と比べて活動性低下がみられた。

21 mg/kg 体重/日投与群の雌の死亡率(60%)が対照群(45%)と比べて高く、生存期間がより短くなった(対照群645日に対し623日)。

摂餌量については6 mg/kg 体重/日投与群の雄及び21 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において投与期間中、投与に関係すると考えられる減少がみられ、理由は明らかにされなかったが、餌の嗜好性の問題やこぼれた餌の量の増加が起因している可能性があった。投与開始25週後に、1 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でも減少した。

赤血球及び脳のChE活性に用量相関的な低下がみられた。1 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で赤血球(20~87%)及び脳(51~74%)のChE活性に有意な低下がみられた。6 mg/kg 体重/日以上投与群では、雌雄ともに赤血球及び脳のChE活性が有意に低下した。

投与開始52週後の21 mg/kg 体重/日投与群の雄で脳重量が対照群と比べて有意に増加した。21 mg/kg 体重/日投与群の雌では心臓重量が対照群と比べて投与開始52週後(86%)に有意に減少したが、投与開始78及び93週後(それぞれ対照群の93%及び95%)では有意差はみられなかった。

病理組織学的検査では21 mg/kg 体重/日投与群の雄で神経細胞の空胞変性、6 mg/kg 体重/日投与群の雄及び21 mg/kg 体重/日投与群の雌で骨髓過形成、21 mg/kg 体重/日投与群の雌で神経細胞の空胞変性、6 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で十二指腸粘膜の過形成の発生率の増加がみられた。(参照3、7)

赤血球及び脳のChE活性阻害により、本試験におけるNOAELは0.05 mg/kg 体重/日と考えられた。発がん性は認められなかった。

(2) 93週間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

ラット(SD系、雌雄匹数不明)を用いたプロペタンホスの2年間混餌投与(0、6、12及び120 ppm)による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。死亡率が高いために、雄生存例は91週間で安楽死処置された。対照群の死亡を含めてほとんどの死亡は慢性腎症によるものであった。脳ChE活性が120 ppm投与群で有意に低下し、赤血球のChE活性が12 ppm以上投与群で低下した。(参照3)

赤血球ChE阻害により、本試験におけるNOAELは、6 ppm(雌雄それぞれで0.412 mg/kg 体重/日及び0.376 mg/kg 体重/日)と考えられた。腫瘍の発生率については明らかな増加はなかったが、生存率が低かったために本試験は発がん性の評価のためには十分ではなかった。

8. 生殖発生毒性試験

(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験(ラット)(Seg I試験)

ラット(SD系、雄6週齢、雌10週齢、雌雄各25匹/群)を用いたプロペタンホスの

強制経口投与（0、0.125、0.5 及び 2 mg/kg 体重/日）による試験が実施された。投与期間は、雄では交配 9 週前から交配中、交尾及び妊娠が成立した雌の剖検が終わるまで、雌では交配 2 週前から交配中及び交尾成立後の妊娠 7 日までであった。妊娠 21 日に雌を安楽死処置して、剖検及び子宮内容物の検査を行った。生存胎児については、体重と胎盤重量を測定し、外表、内臓及び骨格検査を行った。

雌雄の親動物の一般状態、摂餌量及び体重には、いずれの投与群においても被験物質の投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

各投与群の交尾率、受胎率、平均黄体数及び着床数は対照群と同等であり、生存胎児数、胚・胎児死亡率、胎児体重、胎盤重量及び生存胎児の奇形学的検査結果にも被験物質の影響と考えられる変化はなかった。（参照 4、5）

本試験における NOAEL は、雌雄の親動物及び胎児に対して、最高用量である 2 mg/kg 体重/日と考えられた。

（2）周産期及び授乳期投与試験（ラット）（Seg III 試験）

ラット（SD 系、10～12 週齢、妊娠雌 22～23 匹/群）を用いたプロペタンホスの妊娠 17 日から分娩 21 日後までの強制経口投与（0、0.125、0.5 及び 2 mg/kg 体重/日）による試験が実施された。

投与群の母動物に関して、一般状態、体重変化、摂餌量、分娩状況等は対照群と同等であり、離乳後の剖検所見においても、被験物質の影響と考えられる変化はみられなかった。

哺育児の体重増加、生後発達及び生存率、離乳児の摂餌量及び体重増加にも被験物質の投与に関連する影響は認められなかった。オープンフィールドテスト、感覚試験及び対光反射試験の結果においては、対照群と投与群の間で有意な差はみられなかった。児動物（F₁）の受胎能力試験においては、各投与群と対照群との間に差はみられず、胎児（F₂）の外表観察においても、被験物質によると考えられる影響はみられなかった。（参照 4、5）

本試験における NOAEL は、母動物及び胎児に対して、最高用量である 2 mg/kg 体重/日と考えられた。

（3）器官形成期投与試験（ラット）（Seg II 試験）

ラット（SD 系、10～12 週齢、妊娠雌 34～36 匹/群）を用いたプロペタンホスの妊娠 7～17 日の強制経口投与（0、0.125、0.5 及び 2 mg/kg 体重/日）による試験が実施された。母動物の約 3 分の 2 を妊娠 21 日に帝王切開し、剖検及び子宮内容物の検査を行った。生存胎児については、体重及び胎盤重量を測定し、外表、内臓及び骨格検査を行った。

残り 3 分の 1 の母動物は自然分娩させ、児を哺育させて生後発達の状況を 21 日間観察した後に安楽死処置して剖検した。児動物（F₁）は、哺育 21 日の離乳後、性成熟、行動発達及び感覚機能に関する諸検査を行った後に 8 週齢で剖検、あるいは一部の F₁ 動物については 11～12 週齢で生殖能の検査を行った後に剖検した。

母動物の一般状態、体重、摂餌量及び剖検所見については、投与に関連すると考えら

れる変化は認められなかった。

胎児では、死亡・吸収胚数、生存胎児数、生存胎児の体重、胎盤重量並びに外表、内臓及び骨格検査の結果に被験物質の影響はみられなかった。

分娩、哺育母動物における観察では、体重変化、摂餌量、妊娠期間、着床数及び産児数に对照群と投与群の間に有意な差はみられなかった。F₁哺育児並びに離乳後の F₁動物の検査結果にも、被験物質投与に関連すると考えられるような変化は認められなかった。(参照 4、5)

本試験における、NOAEL は、母動物及び胎児に対して、最高用量である 2 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性はみられなかった。

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種、3～6 か月齢、妊娠雌 15 匹/群) を用いたプロペタンホスの発生毒性試験が実施された。被験物質を妊娠 6～18 日に強制経口投与 (0、1、4 及び 8 mg/kg 体重/日) し、妊娠 30 日に帝王切開して母動物の剖検及び胎児の検査が行われた。

母動物では、一般状態及び死亡率に被験物質投与に関連した影響はみられなかった。体重増加量については、8 mg/kg 体重/日投与群で被験物質によると思われる有意な減少がみられた。黄体数、着床数及び剖検の結果においては、いずれの投与群においても被験物質に関連した影響はみられなかった。

胎児では、吸収胚数、死亡胎児数、生存胎児数、24 時間生存率、生存胎児体重、頂臀長並びに外表、内臓及び骨格検査の結果に对照群と投与群の間に有意な差はみられなかった。(参照 4、5)

本試験における NOAEL は、母動物に対して 4 mg/kg 体重/日、胎児に対して最高用量である 8 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

9. 薬理学的試験

(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種、雌雄各 3 匹) を用いてプロペタンホス 0.5 mL を背部無傷皮膚及び擦傷皮膚に塗布し、塗布 24 及び 72 時間後に皮膚刺激性について検査された。

非常に軽度な紅斑が無傷皮膚で 2 例、擦傷皮膚で 1 例みられた (24 時間後) のみで、痂皮形成及び浮腫はいずれも観察されなかった。プロペタンホスの皮膚に対する刺激性はないと評価された。(参照 4)

ウサギ (NZW 種) にプロペタンホスが 1 日 6 時間、週 5 日、3 週間局所的に投与 (0 (水)、0 (コーン油)、0.5、2.5 及び 5 mg/kg 体重/日 (溶媒: コーン油)) された。皮膚刺激性の重症度は用量相関的で全投与群及びコーン油对照群に観察された。しかしながら、病理組織学的試験では、投与群と对照群の間に有意な違いは示されなかった。全投与群で血漿及び赤血球の ChE 活性が低下した。脳の ChE 活性は測定されなかった。試験報告書の不一致のため NOAEL に関する結論は出せなかった。(参照 3)

(2) 眼粘膜刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種、雌雄各 3 匹) にプロペタンホス 0.1 mL を片眼の結膜嚢に点眼し、投与 24、48、72 時間及び 7 日後に検眼した。他眼を無処置対照とした。

角膜の腫瘍化及び混濁、結膜の水腫は観察されず、虹彩及び結膜の状態は正常であった。プロペタンホスの眼に対する刺激性はないと評価された。(参照 4)

(3) 皮膚感作性試験 (モルモット)

モルモットを用いた Buehler 法による試験では、プロペタンホスは皮膚感作物質ではないことが示された。(参照 3)

モルモット (Hartley 種、15 匹) を用いて、Maximization 法によりプロペタンホスの皮膚感作性の有無が検討された。

プロペタンホスで感作された 15 例中 3 例に接触皮膚アレルギー反応 (感作率 20%) がみられた。同じ方法で行われたマラチオンの感作性試験では、24 例中 13 例が陽性 (感作率 54%) と報告されている。したがって、プロペタンホスのモルモットに対する感作性は認められるものの、その感作率はマラチオンに比べ低い値を示した。(参照 4)

10. ヒトに関する知見

プロペタンホスによるヒトの中毒が疑われる症例報告がある。その公表論文によれば、その症例がプロペタンホス暴露によるものなのかは確認されず、推定暴露量の指摘もない。羊の浸漬液作業や製造工場の労働者の ChE 測定も提供されているが、この場合も、暴露量の程度や ChE 測定の基準値に関する情報がない。ヒトにおける ChE 阻害に関する NOAEL の結論を導くことはできなかった。(参照 3)

III. 食品健康影響評価

1. EMEA における評価について

EMEA は、変異原性が陰性結果であること及び適切に管理されたマウスの試験において発がん性がみられなかったことを考慮し、プロペタンホスには発がん性はないと結論した。3 動物種 (マウス、ラット及びイヌ) を用いて実施された毒性試験において ChE 活性阻害に基づく NOAEL が設定された。最も低い NOAEL は、マウスを用いた 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験における、脳、血漿及び赤血球の ChE 活性阻害に基づく 0.05 mg/kg 体重/日であり、この NOAEL に安全係数 100 を適用することにより、ADI を 0.0005 mg/kg 体重/日としている。(参照 3)

2. EPA における評価について

EPA は、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において変異原性を示さなかったこと並びにマウス及びラットを用いた試験において発がん性がみられなかったことを考慮し、プロペタンホスには発がん性はないと結論した。ChE 活性阻害は急性参照用量 (ARfD) 及び慢性参照用量 (cRfD) のエンドポイントとされた。ARfD は、マウスを用いた 4 週間亜急性毒性試験でみられた脳の ChE 活性阻害に基づく NOAEL 0.05 mg/kg 体重/日に安全係数

100 を適用することにより、0.0005 mg/kg 体重/日とされている。また、cRfD は、マウスを用いた慢性毒性/発がん性併合試験でみられた脳、赤血球及び血漿の ChE 活性阻害に基づく NOAEL 0.05 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用することにより、0.0005 mg/kg 体重/日とされている。(参照 7)

3. 食品健康影響評価について

プロペタンホスは、遺伝毒性試験の結果から、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられること、また、慢性毒性/発がん性併合試験において発がん性は認められていないことから ADI を設定することが可能であると判断された。

各種毒性試験の結果から、プロペタンホスの投与による毒性影響は、主に有機リン化合物の特徴としての ChE 活性阻害であり、マウス、ラット及びイヌを用いた試験において、ChE 活性阻害に対する NOAEL が得られている。また、ラット及び鶏を用いた試験において、遅発性神経毒性は認められなかった。

各種毒性試験で得られた NOAEL のうち最小値は、マウスを用いた 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験における赤血球及び脳の ChE 阻害 (20%以上) を指標とした 0.05 mg/kg 体重/日であった。また、この試験における LOAEL は赤血球及び脳の ChE 阻害 (20%以上) がみられた用量である 1.0 mg/kg 体重/日であった。

なお、参考試験ではあるがマウスを用いた 4 週間亜急性毒性試験では、脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が 0.1 mg/kg 体重/日投与群の雌で認められたが、0.05 mg/kg 体重/日投与群では認められなかった。

これらのことから、ADI の設定に当たっては、マウスを用いた 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験の NOAEL 0.05 mg/kg 体重/日に、安全係数として 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用し、ADI を 0.0005 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられた。

プロペタンホス 0.0005 mg/kg 体重/日

暴露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 6 EMEA 及び EPA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMEA	EPA
マウス	4 週間亜急性毒性	0、0.05、0.1、0.5 混餌		0.05 脳 ChE 活性阻害
	93 週間慢性毒性/発がん性併合	0、0.05、1、6、21 混餌	0.05 脳、血漿及び赤血球 ChE 活性阻害	0.05 脳、血漿及び赤血球 ChE 活性阻害
ラット	13 週間亜急性毒性	0、2、4、8 ppm 混餌	≥8 ppm 雄 0.6、雌 0.7	
	93 週間慢性毒性/発がん性併合	0、6、12、120 ppm 混餌	6 ppm (雄 0.376、雌 0.412) 血漿及び赤血球 ChE 活性阻害	6 ppm 血漿及び赤血球 ChE 活性阻害
	2 世代繁殖試験	0、4、30、75 ppm 混餌	0.3～0.5 母体毒性	4 ppm F ₀ の赤血球及び脳 AChE 活性阻害等
	発生毒性	器官形成期投与 0、1.5、3、6 経口	催奇形性なし	1.5 : 母体毒性 6.0 : 胎児毒性 催奇形性なし
ウサギ	発生毒性	器官形成期投与 0、1、4、8 強制経口	催奇形性なし	4 母体及び胎児毒性 催奇形性なし
イヌ	6 か月間亜急性毒性	0、6、12、24 ppm →0、2、4、24 ppm 混餌		2 ppm (0.08) 赤血球 ChE 活性阻害
	52 週間慢性毒性	0、4、20、100 ppm 混餌	4 ppm 雄 0.14、雌 0.13 血漿及び赤血球 ChE 活性阻害	
ADI (cRfD)			ADI : 0.0005 SF : 100	cRfD : 0.0005 SF : 100
ADI (cRfD) 設定根拠資料			NOAEL : 0.05 マウス 93 週間慢性毒性/ 発がん性併合試験	NOAEL : 0.05 マウス 93 週間慢性毒性/ 発がん性併合試験

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ARfD	急性参照用量
BSP	ブロムサルファレイン
ChE	コリンエステラーゼ
cRfD	慢性参照用量
C _{max}	血（清）中最高濃度
EMA	欧州医薬品審査庁
EPA	米国環境保護庁
GC	ガスクロマトグラフィー
GC-ECD	電子捕獲型検出器付ガスクロマトグラフィー
Ka	阻害定数
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LSC	液体シンチレーション計測
NOAEL	無毒性量
PEG	ポリエチレングリコール
SF	安全係数
T _{1/2}	消失半減期
TOCP	リン酸トリ- <i>o</i> -クレジル

〈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 日付厚生労働省告示第 499 号）
2. Merck Index, 14th Edition, 2006
3. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, “PROPETAMPHOS”, SUMMARY REPORT, 1999
4. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. プロペタンホス 食品健康影響評価に関する資料（未公表）
5. 日本化薬株式会社. プロペタンホス 食品健康影響評価に関する提出資料（未公表）
6. T.Kasagami et., al : Activated transformations of organophosphorus insecticides in the case of non-AChE inhibitory oxons. Pest Manag Sci, online 2002 : (58) 1107-1117
7. EPA: US Environmental Protection Agency Office of Pesticide Programs Reregistration Eligibility Decision for Propetamphos, 2006

動物用医薬品（プロペタンホス）に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 25 年 6 月 18 日～平成 25 年 7 月 17 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1 通
4. 意見・情報の概要及び動物用医薬品専門調査会の回答

	意見・情報の概要※	専門調査会の回答
1	1. ADI 値は妥当です。 2. 日本国内では公衆衛生薬としてのみ使用されている由、ゴキブリなどに効果的に作用するよう、製品形態を考えていただくよう、製造業者にお願いするしだいです。ゴキブリの耐性を考慮し、ゴキブリが経口摂取する商品形態をお願いします。	1. について 御意見ありがとうございました。 2. について [提出上の注意] にありますとおり、御意見は今回のパブリックコメントの対象外ですので、回答を差し控えさせていただきます。

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。

動物用医薬品「プロペタンホス」に係る評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 484 回会合資料 (変更後)	食品安全委員会第 478 回会合資料 (変更前)
P3 審議の経緯	2010 年 2 月 <u>16</u> 日 厚生労働大臣から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 0215 第 83 号）、関係資料の接受	2010 年 2 月 <u>15</u> 日 厚生労働大臣から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 0215 第 83 号）、関係資料の接受
p4 L↓8	評価に用いた試験成績は、薬物動態（ラット）、残留（羊及び牛）、 急性毒性（ラット及びウサギ）、亜急性毒性（マウス、ラット及びイヌ）、 慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（マウス及びラット）、生 殖発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。	評価に用いた試験成績は、薬物動態（ラット）、残留（羊及び牛）、 急性毒性（ <u>マウス</u> 、ラット及びウサギ）、亜急性毒性（マウス、ラット 及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（マウス及び ラット）、生殖発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績 である。
P6 L↓8	本評価書では、EMEA 評価書等をもとにプロペタンホスの毒性に関 する主な知見を整理した。（参照 3～7）	本評価書では、EMEA 評価書等をもとにプロペタンホスの毒性に関 する主な知見を整理したものである。（参照 3～7）
P14 L↓5	0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌において、赤血球 ChE 活性がわずかに 減少した。脳 ChE 活性阻害が用量相関的に認められ、0.1 mg/kg 体重/ 日投与群の雌で 28%の阻害がみられたが、0.05 mg/kg 体重/日投与群で は認められなかった。（参照 7）	雌の 0.5 mg/kg 体重/日投与群において、赤血球 ChE 活性がわずかに 減少した。脳 ChE 活性阻害が用量相関的に認められ、0.1 mg/kg 体重/ 日投与群において雌で 28%の阻害がみられたが、0.05 mg/kg 体重/日投 与群では認められなかった。（参照 7）
P16 L↓14	また、BSP 肝機能検査において、試験開始 26 週後でも正常で試験前 と有意差はなかった。肝代謝酵素、 <u>アミノピリン-N-デメチラーゼ</u> 及び アニリン-4-ヒドロキシラーゼの活性については、雌の 4 及び 24 ppm 投 与群で <u>アニリン-4-ヒドロキシラーゼ</u> 活性（有意差なし）が、24 ppm 投 与群で <u>アミノピリン-N-デメチラーゼ</u> 活性（有意差あり）がわずかに低 下した。	また、BSP 肝機能検査において、試験開始 26 週後でも正常で試験前 と有意差はなかった。肝代謝酵素、N-デメチラーゼ（ <u>NDM</u> ）及びアニ リン-4-ヒドロキシラーゼ（ <u>ANHYDR</u> ）の活性については、雌の 4 及び 24 ppm 投与群で <u>ANHYDR</u> 活性（有意差なし）が、24 ppm 投与群で <u>NDM</u> 活性（有意差あり）がわずかに低下した。
P17 L↑13	ラット（SD 系、雌雄匹数不明）を用いたプロペタンホスの 2 年間混 餌投与（0、6、12 及び 120 ppm）による慢性毒性/発がん性併合試験が	ラット（SD 系、雌雄頭数不明）を用いたプロペタンホスの 2 年間混 餌投与（0、6、12 及び 120 ppm）による慢性毒性/発がん性併合試験が

	実施された。				実施された。					
P20 L↓14	プロペタンホスで感作された 15 例中 3 例に接触皮膚アレルギー反応（感作率 20%）がみられた。同じ方法で行われたマラチオンの感作性試験では、24 例中 13 例が陽性（感作率 54%）と報告されている。				プロペタンホスで感作された 15 例中 3 例に接触皮膚アレルギー反応（感作率 20%）がみられた。同じ方法で行われたマラチオンの感作試験では、24 例中 13 例が陽性（感作率 54%）と報告されている。					
P20 L↑14	EMEA は、変異原性が陰性結果であること及び適切に管理されたマウスの試験において発がん性がみられなかったことを考慮し、プロペタンホスには発がん性はないと結論した。				EMEA では、変異原性が陰性結果であること及び適切に管理されたマウスの試験において発がん性がみられなかったことを考慮し、プロペタンホスには発がん性はないと結論された。					
P20 L↑5	EPA は、 <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 試験において変異原性を示さなかったこと並びにマウス及びラットを用いた試験において発がん性がみられなかったことを考慮し、プロペタンホスには発がん性はないと結論した。（中略）ARfD は、マウスを用いた 4 週間亜急性毒性試験でみられた脳の ChE 活性阻害に基づく NOAEL 0.05 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用することにより、0.0005 mg/kg 体重/日とされている。また、cRfD は、マウスを用いた慢性毒性/発がん性併合試験でみられた脳、赤血球及び血漿の ChE 活性阻害に基づく NOAEL 0.05 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用することにより、0.0005 mg/kg 体重/日とされている。（参照 7）				EPA では、 <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 試験において変異原性を示さなかったこと並びにマウス及びラットを用いた試験において発がん性がみられなかったことを考慮し、プロペタンホスには発がん性はないと結論した。（中略）ARfD は、マウスを用いた 4 週間亜急性毒性試験でみられた脳の ChE 活性阻害に基づく NOAEL 0.05 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用することにより、0.0005 mg/kg 体重/日としている。また、cRfD は、マウスを用いた慢性毒性/発がん性併合試験でみられた脳、赤血球及び血漿の ChE 活性阻害に基づく NOAEL 0.05 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用することにより、0.0005 mg/kg 体重/日としている。（参照 7）					
P22 表 6	表 1 EMEA 及び EPA における各種試験の無毒性量等の比較				表 2 EMEA 及び EPA における各種試験の無毒性量等の比較					
		動物 種	試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)				無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
					EMEA	EPA			EMEA	EPA
		(略)							(略)	

	イヌ	6 か月間 <u>亜急性</u> 毒性	0、6、12、24 ppm→0、2、 4、24 ppm 混餌		2 ppm (0.08) 赤血球 ChE 活性 阻害		イヌ	6 か月間 <u>慢性毒</u> 性	0、6、12、24 ppm→0、2、 4、24 ppm 混餌		2 ppm (0.08) 赤血球 ChE 活性 阻害	
	(略)						(略)					
P23 別紙	〈別紙：検査値等略称〉						〈別紙：検査値等略称〉					
	略称等		名称				略称等		名称			
	(略)						(略)					
	ALP		アルカリホスファターゼ				ALP		アルカリホスファターゼ			
	ARfD		急性参照用量				<u>ANHYDR</u>		<u>アニリン-4-ヒドロキシラーゼ</u>			
	(略)						ARfD		急性参照用量			
	(略)						(略)					
	GC-ECD		電子捕獲型検出器付ガスクロマトグラフィー				GC-ECD		電子捕獲型検出器付ガスクロマトグラフィー			
	Ka		阻害定数				<u>GLP</u>		<u>優良試験所基準</u>			
	(略)						Ka		阻害定数			
	(略)						(略)					
	LSC		液体シンチレーション計測				LSC		<u>燃焼後</u> 液体シンチレーション計測			
	NOAEL		無毒性量				<u>NDM</u>		<u>N-デメチラーゼ</u>			
	(略)						NOAEL		無毒性量			
	(略)						(略)					

※ P ; ページ数、L↓ ; 当該ページの上から数えた行数、L↑ ; 当該ページの下から数えた行数