

府 食 第 3 2 9 号
令 和 3 年 6 月 8 日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋
(公 印 省 略)

食品健康影響評価の結果の通知について

令和2年12月14日付け厚生労働省発生食1214第3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パルギットに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添1のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添2のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

プロパルギットの許容一日摂取量を0.0098 mg/kg 体重/日、急性参照用量を1 mg/kg 体重と設定する。

農薬評価書

プロパルギット (第2版)

2021年6月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿.....	8
○ 要 約.....	9
 I. 評価対象農薬の概要.....	 10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	10
5. 分子量.....	10
6. 構造式.....	10
7. 開発の経緯.....	10
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 12
1. 動物体内運命試験.....	12
(1) ラット	12
(2) ラット（系統間の比較）	16
(3) マウス（ラットとの比較）	17
(4) ウシ	18
(5) ヤギ①	18
(6) ヤギ②	19
(7) ニワトリ①	20
(8) ニワトリ②	21
2. 植物体内運命試験.....	22
(1) りんご	22
(2) とうもろこし	22
(3) ばれいしょ	23
3. 土壌中運命試験.....	24
(1) 好氣的土壌中運命試験	24
(2) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験	24
(3) 土壌吸着試験	24
(4) 土壌表面光分解試験	25
4. 水中運命試験.....	25
(1) 加水分解試験①	25

(2) 加水分解試験②	25
(3) 水中光分解試験 (緩衝液)	26
(4) 水中光分解試験 (自然水) ①	26
(5) 水中光分解試験 (自然水) ②	26
5. 土壌残留試験	27
6. 作物等残留試験	27
(1) 作物残留試験	27
(2) 畜産物残留試験	27
(3) 魚介類における最大推定残留値	28
(4) 推定摂取量	28
7. 一般薬理試験	29
8. 急性毒性試験	30
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	32
10. 亜急性毒性試験	33
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	33
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	33
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	34
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	34
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	34
(2) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)	35
(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①	35
(4) 104 週間慢性毒性試験 (ラット、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①の追補試験)	
＜参考資料＞	36
(5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②＜参考資料＞	37
(6) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	37
12. 生殖発生毒性試験	38
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	38
(2) 3 世代繁殖試験 (ラット) ＜参考資料＞	39
(3) 発生毒性試験 (ラット) ①＜参考資料＞	39
(4) 発生毒性試験 (ラット) ②	40
(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	40
(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	41
13. 遺伝毒性試験	41
14. その他の試験	43
(1) 空腸未分化肉腫の免疫組織化学的検索	43
(2) 空腸細胞増殖試験	44
Ⅲ. 食品健康影響評価	48

・別紙 1 : 代謝物/分解物略称.....	58
・別紙 2 : 検査値等略称.....	59
・別紙 3 : 作物残留試験成績.....	60
・別紙 4 : 畜産物残留試験.....	66
・別紙 5 : 推定摂取量.....	68
・参照.....	69

＜審議の経緯＞

―第 1 版関係―

1967 年	11 月	7 日	初回農薬登録
2005 年	11 月	1 日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：みかん、もも、茶等）
2005 年	11 月	29 日	残留農薬基準告示（参照 1）
2007 年	3 月	5 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（厚生労働省発食安第 0305004 号）
2007 年	3 月	6 日	関係書類の接受（参照 2～6）
2007 年	3 月	8 日	第 181 回食品安全委員会（要請事項説明）
2009 年	5 月	8 日	第 23 回農薬専門調査会確認評価第二部会
2011 年	12 月	13 日	農林水産省から厚生労働省へ魚介類への基準値設定依頼
2011 年	12 月	22 日	追加資料受理（参照 7～9）
2012 年	6 月	20 日	第 18 回農薬専門調査会評価第四部会
2012 年	7 月	26 日	第 19 回農薬専門調査会評価第四部会
2012 年	8 月	24 日	第 85 回農薬専門調査会幹事会
2012 年	9 月	10 日	第 446 回食品安全委員会（報告）
2012 年	9 月	11 日	から 10 月 10 日まで 国民からの意見・情報の募集
2012 年	10 月	24 日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012 年	10 月	29 日	第 451 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 10）
2014 年	11 月	17 日	残留農薬基準告示（参照 11）

―第 2 版関係―

2020 年	3 月	11 日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：すもも）
2020 年	12 月	14 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 1214 第 3 号）、関係書類の接授（参照 12～16）
2020 年	12 月	22 日	第 801 回食品安全委員会（要請事項説明）
2021 年	3 月	4 日	第 7 回農薬第五専門調査会
2021 年	4 月	6 日	第 811 回食品安全委員会（報告）
2021 年	4 月	7 日	から 5 月 6 日まで 国民からの意見・情報の募集
2021 年	5 月	31 日	農薬第五専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2021 年	6 月	8 日	第 819 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)

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

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2011年1月13日から

(2015年6月30日まで)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山本茂貴 (委員長代理)
川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口逸子
吉田 充

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

廣瀬雅雄 (座長代理)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎

布柴達男

根岸友恵

林 眞

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

(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 4 月 11 日から

** : 2007 年 4 月 25 日から

*** : 2007 年 6 月 30 日まで

**** : 2007 年 7 月 1 日から

(2010 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	本間正充
泉 啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
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	
三枝順三***	根本信雄	

* : 2009 年 1 月 19 日まで

** : 2009 年 4 月 10 日から

*** : 2009 年 4 月 28 日から

(2012 年 3 月 31 日まで)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
栗形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

* : 2011 年 3 月 1 日まで

** : 2011 年 3 月 1 日から

*** : 2011 年 6 月 23 日から

(2014 年 3 月 31 日まで)

・幹事会		
納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田 清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	
・評価第一部会		
上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑（座長）	栗形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三（座長）	小野 敦	永田 清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久

浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*； 座長**）	代田眞理子	森田 健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		*：2013年9月30日まで **：2013年10月1日から

<食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿>

（2020年4月1日から）

本間正充（座長）	加藤美紀	西川秋佳
代田眞理子（座長代理）	久米利明	根岸友恵
乾 秀之	高橋祐次	美谷島克宏
宇田川潤	玉井郁巳	

<第85回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	林 真
------	-----

<第7回農薬第五専門調査会専門参考人名簿>

川口博明（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科衛生学・健康増進医学分野准教授）
 中島裕司（大阪市立大学大学院医学研究科教授）
 與語靖洋（公益財団法人日本植物調節剤研究協会技術顧問）

要 約

亜硫酸エステル系殺虫剤である「プロパルギット」(CAS No. 2312-35-8)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第2版の改訂に当たっては、リスク管理機関から、作物残留試験(プルーン)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ、ニワトリ等)、植物体内運命(りんご、とうもろこし等)、作物等残留、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(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、プロパルギット投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び血液(貧血)に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットにおいて、発がん性試験で空腸未分化肉腫(カハールの間質細胞由来)の発生頻度増加が認められた。その他の動物種では発がん性は認められず、遺伝毒性は認められなかったことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ウサギの発生毒性試験において、母動物に著しい毒性が発現する用量で水頭症が認められた。ラットにおいて催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をプロパルギット(親化合物のみ)と設定した。各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験①における無毒性量 2 mg/kg 体重/日であった。一方、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①において、全投与群の雌で空腸未分化腫瘍の発生が認められたことから、当該試験の最小毒性量 2.95 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 300(種差: 10、個体差: 10、最小毒性量を用いたことによる追加係数: 3)で除した 0.0098 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、プロパルギットの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、マウスを用いた一般薬理試験の無毒性量 100 mg/kg 体重であったことから、安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤（殺ダニ剤）、殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロパルギット、BPPS

英名：propargite (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-(4-ターシャリーブチルフェノキシ)シクロヘキシル=プロパ-2-イニル=スルフィト

英名：2-(4-*tert*-butylphenoxy)cyclohexyl prop-2-ynyl sulfite

CAS (No. 2312-35-8)

和名：2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェノキシ]シクロヘキシル 2-プロピニル スルフィト

英名：2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]cyclohexyl 2-propynyl sulfite

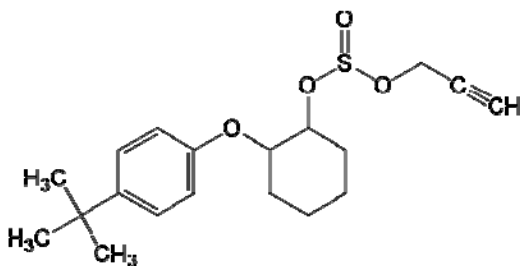
4. 分子式

$C_{19}H_{26}O_4S$

5. 分子量

350.5

6. 構造式



7. 開発の経緯

プロパルギットは、ユニロイヤル社（現：米国クロンプトン社）により開発された亜硫酸エステル系殺虫剤（殺ダニ剤）であり、ミトコンドリアの ATPase 阻害及

びモノアミン酸化酵素阻害により、殺虫活性を示すと考えられている。

日本では 1967 年に初回農薬登録された。また、その後、殺菌剤（うどんこ病防除剤）としても適用拡大された。海外では米国、豪州等で農薬登録されている。

第 2 版では、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：すもも）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験〔II. 1～4〕は、プロパルギットのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下〔II. 1～4〕において「[phe- ^{14}C]プロパルギット」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からプロパルギットの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

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。

1. 動物体内運命試験

（1）ラット

① 吸収

a. 血中放射能濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 8 匹）に[phe- ^{14}C]プロパルギットを 25、60 又は 200 mg/kg 体重で単回経口投与して、血中放射能濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

血中の放射能は速やかに減衰し、いずれの投与群においても $T_{1/2}$ は 0.4～0.5 日と算出された。（参照 2、8、13）

表 1 血中放射能濃度推移（ $\mu\text{g/mL}$ ）

投与量	投与後経過時間				$T_{1/2}$ (日)
	6 hr	24 hr	48 hr	96 hr	
25 mg/kg 体重	6.91	2.82	0.20	0.04	0.50
60 mg/kg 体重	12.1	6.81	5.38	0.33	0.50
200 mg/kg 体重	18.2	20.0	28.6	0.69	0.40

注) 各測定時間に雌雄各 2 匹がと殺されたが、例数が少ないことから、血中放射能は雌雄合計 4 例の平均値で示されている。

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験-1〔1.(1)④a.〕において、総回収率を 100 とした場合の尿及び糞中排泄率並びに組織中残留率から、投与後 96 時間の吸収率（尿中排泄＋組織中残留量－消化管中残留量として計算）は 24.0%～42.1%と算出され、投与量が多くなるほど吸収率が低くなる傾向が認められた。

また、尿及び糞中排泄試験-2〔1.(1)④b.〕における総回収率を 100 とした場合の尿中排泄率及び組織中残留率から、投与後 96 時間の吸収率は約 30%～55%と算出された。

② 分布

a. 分布-1

SD ラット（一群雌雄各 8 匹）に[phe- ^{14}C]プロパルギットを 25、60 又は 200

mg/kg 体重で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

各投与群において、投与 6 時間後の各臓器及び組織中残留放射能の合計は 106%TAR～154%TAR であったが、投与 96 時間後には 1.5%TAR～3.3%TAR に減少した。また、胃及び腸（いずれも内容物を含む）には、投与 6 時間後に 28.8%TAR～121%TAR の放射能が認められたが、投与 96 時間後は 0.03%TAR～2.32%TAR に減少した。

各測定時点で肝臓、筋肉及び骨に比較的多くの放射能が認められたほか、投与 96 時間後では、それらに加えて、脂肪組織中の放射能も血中放射能に比べて多く認められた。（参照 2、3、8、13）

b. 分布-2

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）に[phe-¹⁴C]プロパルギットを 25 若しくは 200 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は 25 mg/kg 体重/日で反復経口投与（非標識体を 14 日間反復経口投与後、15 日目に標識体を単回経口投与）して、体内分布試験が実施された。

投与 96 時間後の各臓器及び組織中残留放射能の合計は 0.7%TAR～1.6%TAR であった。

いずれの投与群においても、カーカス¹中放射能濃度が最も高く、25 mg/kg 体重単回経口投与群では 0.7%TAR～0.8%TAR（0.033～0.037 µg/g）、200 mg/kg 体重単回経口投与群では 0.4%TAR～0.6%TAR（0.132～0.232 µg/g）、25 mg/kg 体重反復経口投与群では 0.3%TAR～0.5%TAR（0.028～0.016 µg/g）であった。また、肝臓、腎臓、消化管及び消化管内容物で比較的多くの放射能が認められたが、いずれも 0.2%TAR 以下であった。（参照 2、3、8、13）

c. 分布-3

SD ラットを用いた混餌投与（原体：0、100、1,000 及び 2,000 ppm）による 90 日間亜急性毒性試験① [10. (1)] の試験終了時に、各投与群の雌雄各 2 匹に[phe-¹⁴C]プロパルギットを単回経口投与（約 1.3 mg/kg 体重）して、体内分布試験が実施された。

投与 96 時間後の各臓器及び組織中残留放射能の合計は、0.6%TAR～1.5%TAR であった。残留放射能は、脂肪（0.12%TAR～0.53%TAR）、筋肉（0.12%TAR～0.40%TAR）、腸（0.15%TAR～0.36%TAR）及び肝臓（0.13%TAR～0.26%TAR）で比較的多く認められた。（参照 2、3、8、13）

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

③ 代謝物同定・定量

a. 代謝物同定・定量-1

尿及び糞中排泄試験-1 [1.(1)④a.] 及び尿及び糞中排泄試験-3 [1.(1)④c.] で得られた尿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

いずれの投与群においても、未変化のプロパルギットは認められず、代謝物 E、F、G、H 及び I が認められた²。

主要代謝物は I であり、投与量及び投与方法にかかわらず、雄では 15%TRR～33%TRR、雌では 34%TRR～59%TRR 認められた。そのほかに、雄では、代謝物 F が 17%TRR～29%TRR、代謝物 H が 5%TRR～29%TRR、代謝物 E が 8%TRR～18%TRR、代謝物 G が 5%TRR～10%TRR、それぞれ認められた。雌では、代謝物 H が 17%TRR～33%TRR 認められたが、代謝物 E、F 及び G は 3%TRR～10%TRR であった。

また、尿及び糞中排泄試験-3 で得られた雌の尿中にのみ、代謝物 M (17%TRR～21%TRR) が認められた。

ラットにおけるプロパルギットの主要代謝経路は、シクロヘキシル環に結合したプロピニルスルフィド側鎖の加水分解、フェニル環のアルキル側鎖の酸化、更にシクロヘキシル環の酸化を経由するものと考えられた。(参照 2、3、8、13)

b. 代謝物同定・定量-2

尿及び糞中排泄試験-2 [1.(1)④b.] で得られた糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中における主要代謝物は表 2 に示されている。

代謝物 E の有無、代謝物 F 及び H の存在量等に性差が認められた。(参照 2、3、8、13)

表 2 糞中における主要代謝物 (%TRR)

投与群	25 mg/kg 体重 単回経口投与		200 mg/kg 体重 単回経口投与		25 mg/kg 体重/日 反復経口投与	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
プロパルギット	52.2	40.1	84.6	83.9	40.4	52.9
B	5.2	3.8	5.1	3.8	6.0	3.9
E	5.9	—	1.7	—	7.6	—
F	9.8	39.2	3.3	10.9	9.7	23.5
H	26.9	16.9	5.4	1.4	36.3	19.7

—：検出されず

² SD ラット (雄 6 匹) に[phe-¹⁴C]プロパルギットを 1,500 mg/kg 体重で単回経口投与して実施された尿中代謝物同定試験においても、結果は同じであった。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄-1

SD ラット（一群雌雄各 8 匹）に[phe-¹⁴C]プロパルギットを 25、60 又は 200 mg/kg 体重で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された³。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織中残留率は表 3 に示されている。

投与量にかかわらず、投与放射能は主に糞中に排泄された。これは未吸収によるものと考えられた。（参照 2、3、8、13）

表 3 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織中残留率 (%TAR)

投与量	25 mg/kg 体重	60 mg/kg 体重	200 mg/kg 体重
尿	34.5(41.1)	32.9(31.2)	21.2(23.0)
糞	48.0(57.2)	70.7(67.0)	67.7(73.3)
組織	1.45(1.8)	1.55(1.5)	3.31(3.6)
胃腸及び内容物	0.69(0.8)	0.82(0.8)	2.41(2.6)
回収率*	83.9(100)	105(100)	92.3(100)

注) 各群とも雌雄各 2 例を用いて試験が行われたが、例数が少ないことから、排泄率及び残留率は雌雄合計 4 例の平均値で示されている。

* : 回収率は、尿及び糞中排泄率並びに組織中残留率の合計。

()内は、総回収率を 100 とした場合の尿及び糞中排泄率等の値

b. 尿及び糞中排泄-2

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）に[phe-¹⁴C]プロパルギットを 25 若しくは 200 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は 25 mg/kg 体重/日で反復経口投与（非標識体を 14 日間反復投与後、15 日目に標識体を単回投与）して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織中残留率は表 4 に示されている。

25 mg/kg 体重単回投与群の雄を除き、いずれの投与群においても、投与放射能は主に糞中に排泄された。

尿中では、大部分（25 mg/kg 体重投与群で総尿中排泄量の 84%～91%、200 mg/kg 体重投与群で総尿中排泄量の 55%～67%）が投与後 24 時間以内に排泄された。

糞中では、投与後 24 時間以内に総糞中排泄量の 60%～71%が排泄された。（参照 2、3、8、13）

³ SD ラット（雄 6 匹）に[phe-¹⁴C]プロパルギットを 1,500 mg/kg 体重で単回経口投与して実施された尿中排泄試験において、投与後 72 時間で尿中に 12.0%TAR 排泄された。

表 4 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織中残留率 (%TAR)

投与群	25 mg/kg 体重 単回経口投与		200 mg/kg 体重 単回経口投与		25 mg/kg 体重/日 反復経口投与	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	65.4(55.3)	49.8(44.2)	30.4(28.7)	34.3(30.3)	53.2(45.2)	39.4(34.7)
糞	51.3(43.3)	61.4(54.5)	74.7(70.4)	78.4(69.1)	63.3(53.8)	73.4(64.5)
組織	1.6(1.4)	1.5(1.3)	1.0(0.9)	0.7(0.6)	1.2(1.0)	0.9(0.8)

()内は、総回収率を 100 とした場合の尿及び糞中排泄率等の値

c. 尿及び糞中排泄-3

SD ラットを用いた混餌投与（原体：0、100、1,000 及び 2,000 ppm）による 90 日間亜急性毒性試験① [10. (1)] の試験終了時に、各用量群の雌雄各 2 匹に [phe-¹⁴C]プロパルギットを単回経口投与（約 1.3 mg/kg 体重）して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織中残留率は表 5 に示されている。

1,000 ppm 投与群を除き、尿中排泄に比べて糞中排泄が多かった。回収率（尿及び糞中排泄率並びに組織中残留率の合計）が 67.2%TAR～78.9%TAR と低かったが、これは尿及び糞試料が採取できなかった個体が存在したためと考えられた。（参照 2、3、8、13）

表 5 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織中残留率 (%TAR)

投与群	100 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
尿	28.3	34.3	27.7
糞	35.3	30.7	29.2
組織	1.5	1.2	0.6

注）各群とも雌雄各 2 例を用いて試験が行われたが、例数が少ないことから、排泄率及び組織中残留率は雌雄合計 4 例の平均値で示されている。

(2) ラット（系統間の比較）

SD ラット及び Wistar ラット（いずれも雄 5 匹）に、[phe-¹⁴C]プロパルギットを 200 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織中残留率は表 6 に示されている。尿及び糞中排泄率、回収率等に系統差は認められなかった。

投与後 96 時間の腸及び腸内容物における放射能濃度は、SD ラットでそれぞれ 7.19 及び 19.2 µg/g (0.24%TAR 及び 0.58%TAR)、Wistar ラットでそれぞれ 2.87 及び 4.62 µg/g (0.09%TAR 及び 0.16%TAR) であり、Wistar ラットに比べて SD ラットで高かった。

糞中の未変化のプロパルギットは、SD ラットで 27.8%TAR、Wistar ラットで 24.6%TAR であり、系統差は認められなかった。両系統とも糞中代謝物として B、E、H、I 及び N が認められ、各代謝物の存在量に顕著な系統差は認められなかった。（参照 2、8、13）

表 6 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率並びに
組織中残留率 (%TAR)

系統	SD ラット	Wistar ラット
尿*	41.3	45.3
糞	50.0	48.2
組織	1.59	1.0

*：ケージ洗浄液を含む

(3) マウス（ラットとの比較）

① 排泄及び糞中代謝物

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）に、[phe-¹⁴C]プロパルギットを 150 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

投与放射能は投与後 48 時間で 91.3%TAR～93.3%TAR が尿（ケージ洗浄液を含む）及び糞中に排泄された。投与後 168 時間の尿（ケージ洗浄液を含む）及び糞中排泄率はほぼ 100%であった。

糞中の未変化のプロパルギット及び代謝物について、ラットを用いた尿及び糞中排泄試験-1 [1. (1)④a.] における 200 mg/kg 体重投与群との比較が表 8 に示されている。

マウス及びラットの糞中代謝物の種類及び存在比について、顕著な種差は認められなかった。未変化のプロパルギットの存在比は、マウスに比べてラットで多かった。

表 3 及び表 7 に示された尿中排泄率のラット及びマウス間の相違も合わせて考えると、プロパルギットの吸収率には種差があることが示唆された。（参照 2、4、5、8、13）

表 7 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	雄	雌
尿	58.8	47.1
糞	41.5	52.9

表 8 糞中の未変化のプロパルギット及び代謝物 (%TAR)

動物種	マウス		ラット	
投与量	150 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
プロパルギット	10.5	25.9	63	58.6
代謝物 B	7.9	8.1	3.8	2.7
極性代謝物	23.1	18.9	7.7	8.6

② 胆汁中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）及び ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）に[phe-¹⁴C]プロパルギットを 150 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間で、糞中には、ラットで 64%TAR、マウスで 45%TAR が、尿中には、ラットで 11%TAR、マウスで 4%TAR が、それぞれ排泄された。胆汁中排泄率は、ラットで 16%TAR、マウスで 15%TAR であった。

排泄速度には種差が認められ、 $T_{1/2}$ はラットで 21 時間、マウスで 9 時間であった。また、 C_{max} はラットに比べてマウスの方が高かった。（参照 3、5）

（4）ウシ

泌乳牛（ホルスタイン種、一群雌 2 頭）に[phe-¹⁴C]プロパルギットを 52.5 又は 350 mg/頭/日（3 又は 20 mg/kg 飼料相当）で、1 日 2 回（一日量を分割）、12 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

乳汁中放射能濃度について、3 mg/kg 飼料相当投与群では、投与開始 1 日後に 0.008 µg/g 認められ、その後、0.01～0.02 µg/g の範囲で推移した。20 mg/kg 飼料相当投与群では、投与開始 2.5 日後以降、0.05～0.06 µg/g で推移した。

投与期間中、尿及び糞中に一日投与量の 86%TAR～92%TAR 及び 12%TAR～14%TAR がそれぞれ排泄され、投与放射能のほぼ 100%が尿及び糞中に排泄されたと考えられた。

試験終了時の臓器及び組織中残留放射能濃度は、肝臓（3 mg/kg 飼料相当投与群で 0.16 µg/g、20 mg/kg 飼料相当投与群で 1.11 µg/g）で最も高く、他の臓器及び組織（腎臓、脂肪及び筋肉）では、3 mg/kg 飼料相当投与群で 0.02～0.05 µg/g、20 mg/kg 飼料相当投与群で 0.08～0.21 µg/g であった。（参照 2、7、8、13）

（5）ヤギ①

泌乳ヤギ（アルパイン種、雌 1 頭）に[phe-¹⁴C]プロパルギットを 19 mg/kg 体重/日（504～2,340 mg/kg 飼料相当⁴）で 3 日間混餌投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁、尿及び糞は 1 日 2 回、各臓器及び組織は最終投与 8 時間後に、それぞれ採取された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 9 に示されている。

投与放射能は、尿中に 16%TAR、糞中に 14%TAR 排出された。胆汁では 0.29%TAR（161 µg/g）認められ、乳汁中への移行は 0.086%TAR と僅かであった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓で 12 µg/g（0.59%TAR）、腎臓で 4.8 µg/g（0.04%TAR）、脂肪で 1.8 µg/g（0.05%TAR）、筋肉で 0.63 µg/g（0.03%TAR）であった。

⁴ 投与期間中に約 80%の摂餌量減少が認められたことによる。

乳汁中における主要成分として、未変化のプロパルギットが認められたほか、代謝物 B、C 及び E が 10%TRR を超えて認められた。

臓器及び組織中の主要成分として、肝臓及び脂肪で未変化のプロパルギットが認められたほか、代謝物 C、E 及び H が 10%TRR を超えて認められた。そのほかに、肝臓で代謝物 B 及び L が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。
(参照 15、16)

表 9 各試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

標識体	試料	総残留放射能 (µg/g)	プロパルギット	代謝物					抽出残渣
				B	C	E	H	L	
[phe- ¹⁴ C] プロパルギット	乳汁 ^a	—	29	13	11	41	ND	ND	0
	肝臓	12	7.4 (0.89)	7.6 (0.91)	ND	56 (6.7)	ND	7.4 (0.89)	8.0 ^b (0.96)
	腎臓	4.8	ND	ND	ND	64 (3.1)	19 (0.91)	ND	2.0 (0.10)
	筋肉	0.63	ND	ND	20 (0.13)	80 (0.50)	ND	ND	2.0
	脂肪	1.8	100 (1.8)	ND	ND	ND	ND	ND	0

下段(): µg/g、—: 該当なし、ND: 検出されず

a: 各代謝物の残留放射能濃度は算出されなかった。

b: プロテアーゼ処理の結果、全て代謝物 E として確認された。

(6) ヤギ②

泌乳ヤギ（品種不明、一群雌 1 頭）に [phe-¹⁴C] プロパルギットを 65 又は 325 mg/kg 体重/日（85 又は 460 mg/kg 飼料相当）で 3 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回採取された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 10 に示されている。

投与放射能は、尿中に 35%TRR、糞中に 32%TRR～35%TRR 排出された。乳汁中への移行は 0.07%TRR～0.09%TRR と僅かであった。臓器及び組織中の残留放射能は、いずれの投与量においても 1%TRR であった。

乳汁中における主要成分として、未変化のプロパルギットが認められたほか、代謝物 E が 10%TRR を超えて認められた。

臓器及び組織中の主要成分として、未変化のプロパルギットのほか、代謝物 B、C 及び O（いずれもグルクロン酸抱合体を含む）、D 及び E（いずれもグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体を含む）並びに H が、それぞれ 10%TRR を超えて認められた。そのほかに、代謝物 M 及び L が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 15、16）

表 10 各試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

投与量	試料	総残留放射能 (μg/g)	プロパルギット	代謝物	抽出残渣
85 mg/kg 飼料相当	肝臓	4.1	0.51 (0.021)	O/O-glu/D-glu(24)、E(20) ^a 、 D-sul/C-glu(15)、H(10)、B(10) ^b 、C(7.8)、 M(7.5)	0.33 (0.014)
	腎臓	2.0	0.33 (0.007)	E(27) ^c 、H(23)、O/O-glu/D-glu(23)、 D-sul/C-glu (5.9)、B(5.7) ^d 、C(1.8)	0.26 (0.005)
	筋肉	0.17	5.3 (0.009)	O/O-glu/D-glu(50) ^e 、C(15) ^f 、H(13)、B(2.5)	2.4 (0.004)
	脂肪	0.36	66 (0.024)	B(8.4)、C(7.7)、E(2.8)、D(1.8)、L(1.5)	1.6 (0.006)
	乳汁 (投与 3 日)	0.15	48 (0.072)	E(22)、H(4.5)、B(2.0)、C(1.8)	1.4 (0.0021)
460 mg/kg 飼料相当	肝臓	19	1.3 (0.26)	O/O-glu/D-glu(26)、D(19)、E(18) ^g 、B(13) ^h 、 C(6.4) ⁱ 、H(5.4)、M(3.5)	0.84 (0.16)
	腎臓	6.9	1.0 (0.070)	O/O-glu/D-glu(29)、E(23) ^j 、H(11)、B(8.4) ^k 、 D-sul/C-glu(7.6)、C(2.3)	0.47 (0.032)
	筋肉	0.56	ND	O/O-glu/D-glu(43) ^e 、C(26) ^l 、H(7.7)、 L(4.6)、B(2.8)	1.2 (0.007)
	脂肪	1.4	55 (0.77)	B(8.1)、C(7.3)、E(5.1)、L(2.9)、D(1.6)	0.79 (0.011)
	乳汁 (投与 3 日)	0.45	43 (0.19)	E(21)、D(7.6) ^m 、C(6.3)、H(3.2)、B(3.0)	0.17 (0.0008)

下段() : μg/g、ND : 検出されず

注) -glu : グルクロン酸抱合体、-sul : 硫酸抱合体

a : E-glu (12%) 及び E-sul (7.9%)。

b : B-glu (4.3%) 及び B (5.8%)。

c : E-glu (16%) 及び E-sul (11%)。

d : B (2.0%) 及び B-glu (3.7%)。

e : E を含む。

f : [C-glu 及び D] (7%) 及び C (7.8%)。

g : E-glu (10%) 及び E-sul (7.3%)。

h : B (7.6%) 及び B-glu (5.4%)。

i : 2 種の異性体混合物

j : E-glu (10%) 及び E-sul (12%)。

k : B (1.8%) 及び B-glu (6.6%)。

l : C (18%) 及び [C-glu 及び D] (8.1%)。

m : D-sul (4%) を含む。

(7) ニワトリ①

産卵鶏（白色レグホン種、雌 5 羽）に、[phe-¹⁴C]プロパルギット（1.05 mg/羽/日）及び非標識プロパルギット（42 mg/羽/日）を混合した被験物質を 330 mg/kg 飼料相当で 4 日間経口投与して、動物体内運命試験が実施された。卵は毎日採取されプール試料とされた。各臓器及び組織は最終投与 8 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 11 に示されている。

投与放射能は排泄物中に約 65%TAR 排泄された。臓器及び組織中には 1.4%TAR 認められ、そのうち肝臓中には 0.59%TAR 認められた。卵白中の残留放射能濃度は投与 2 日に定常状態 (1.9 µg/g) に達したが、卵黄中の放射能濃度は投与期間中に定常状態とならず、投与最終日に 4.3 µg/g 認められた。

卵における主要成分として、未変化のプロパルギットが卵黄で認められたほか、代謝物 C (卵黄)、E (卵白及び卵黄) 及び F (卵白) が、それぞれ 10%TRR を超えて認められた。

臓器及び組織中の主要成分として、未変化のプロパルギットが脂肪で認められたほか、代謝物 B、C、D、E 及び H が 10%TRR を超えて認められた。

排泄物中の主要成分として、代謝物 E、F、H 等が認められた。(参照 15、16)

表 11 各試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能 (µg/g)	プロパルギット	代謝物					
			B	C	D	E	F	H
卵白	1.9	ND	ND	ND	ND	59 (1.1)	27 (0.51)	ND
卵黄	4.3	13 (0.56)	7.9 (0.34)	18 (0.77)	ND	41 (1.8)	ND	ND
肝臓 ^a	31	ND	6.0 (1.9)	19 (5.9)	14 (4.3)	39 (12)	ND	6.2 (1.9)
腎臓	18	ND	10 (1.8)	12 (2.2)	7.5 (1.4)	41 (7.4)	ND	13 (2.3)
筋肉	4.1	ND	4.1 (0.17)	20 (0.82)	ND	67 (2.7)	ND	ND
脂肪	13	43 (5.6)	18 (2.3)	14 (0.27)	6.8 (0.88)	ND	ND	ND
排泄物	—	6.5	1.5	ND	2.8	21	27	33

下段(): µg/g、—: 該当なし、ND: 検出されず

^a: 抽出残渣のプロナーゼ E 処理により、代謝物 B (4.8%) 及び E (1.3%) が認められた。

(8) ニワトリ②

産卵鶏 (白色レグホン種、雌 2 羽) に、[phe-¹⁴C]プロパルギット及び非標識プロパルギットを混合した被験物質を 46.5 mg/羽/日 ([phe-¹⁴C]プロパルギットを 1.25 mg 含む) で 3 日間経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能は排泄物中に 82%TAR 排泄され、臓器及び組織中に 7.8%TAR 認められた。全卵には 0.1%TRR 移行した。卵白中の放射能濃度は投与 2 日に定常状態 (1.2 µg/g) に達したが、卵黄中の放射能濃度は投与期間中に定常状態とならず、投与 3 日に 3.1 µg/g 認められた。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓で 20 µg/g、腎臓で 14 µg/g、脂肪で 9.2 µg/g、筋肉で 2.8 µg/g であった。(参照 15、16)

ヤギ及びニワトリにおけるプロパルギットの主要代謝経路は、①シクロヘキシル環に結合したプロピニルスルフィド側鎖の加水分解による代謝物 B の生成、②代謝物 B のフェニル環のアルキル側鎖の酸化による代謝物 D 及び O の生成、③代謝物 B、D 又は O のシクロヘキシル環の酸化によるジオール化合物(代謝物 C、E 又は H) 及びトリオール化合物 (F 又は M) の生成であると考えられた。更に、代謝物 B、C、D、E 及び O はグルクロン酸抱合化又は硫酸抱合化されることが考えられた。

2. 植物体内運命試験

(1) りんご

りんご（品種：レッドデリシャス）の果実、葉及び枝に[phe-¹⁴C]プロパルギットを塗布（20.5 mg、塗布時期不明）し、塗布 23 日後に採取した果実、葉及び枝（いずれも検体を塗布した部位）を試料として、植物体内運命試験が実施された。

りんご試料中の放射能分布及び代謝物は表 12 に示されている。

果肉中の総残留放射能濃度は 0.35 mg/kg であり、果実内部への処理放射能の浸透は僅かであると考えられた。

葉及び果肉とも、主要成分は未変化のプロパルギットであった。洗浄後の葉には代謝物 B 及び E が、果肉には B、C 及び E が、それぞれ 10%TRR を超えて認められた。（参照 2、8、13）

表 12 りんご試料中の放射能分布及び代謝物

試料	葉		果実		
	洗浄液 ^c	洗浄後の葉	洗浄液 ^c	果皮	果肉
総残留放射能(mg/kg)	—	438	—	114	0.35
(%TRR) ^a	48.4	51.6	30.4	68.5	1.06
プロパルギット ^b	86.4	62.3	70～92	89.1	31.0
代謝物 B	3.1	25.6	—	4.2	13.5
代謝物 C	—	—	—	—	28.0
代謝物 E	t	2.7	—	—	14.2
未同定	—	4.4	—	—	4.4

—：データなし又は検出されず、t：痕跡程度

a：葉及び果実中の総残留放射能の合計を 100 とした場合の、各試料中の残留放射能の割合を示す。

b：プロパルギット及び代謝物の値は、各試料（洗浄液、葉等）から抽出された総残留放射能を 100 とした場合の、残留放射能の割合を示す。

c：アセトン洗浄液及びアセトン/水洗浄液の合計

(2) とうもろこし

とうもろこし（品種不明、草丈約 1.2 m）に[phe-¹⁴C]プロパルギットを 5,000 g ai/ha の用量で散布し、散布 6 週間後に採取した包葉、絹糸、穂軸及び種実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

とうもろこし試料中の放射能分布及び代謝物は表 13 に示されている。

種実における総残留放射能濃度は 0.09 mg/kg であり、可食部への処理放射能の移行は僅かであると考えられた。

包葉及び絹糸中の主要成分は未変化のプロパルギットであった。また、代謝物 B 及び D が認められたが、包葉における代謝物 B を除き、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、8、13）

表 13 とうもろこし試料中の放射能分布及び代謝物

試料	包葉		絹糸		穂軸		種実	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
総残留放射能	219	95.4	205	4.4	0.29	0.05	0.09	0.07
プロパルギット	/	78.9	/	76.0	/	/	/	/
代謝物 B		11.4		7.9				
代謝物 D		3.2		5.3				
未同定		—		2.4				

注) プロパルギット及び代謝物の値は、各試料（包葉又は絹糸）から抽出された総残留放射能を 100 とした場合の、残留放射能の割合を示す。
 /：分析されず、—：検出されず

（３）ばれいしょ

ばれいしょ（品種：Kennebec、植付け 15 週後）の茎葉に、[phe-¹⁴C]プロパルギットを 4,730 g ai/ha の用量で散布し、散布 21 日後に収穫した塊茎及び茎葉を試料として、植物体内運命試験が実施された。

ばれいしょ試料中の放射能分布及び代謝物は表 14 に示されている。

塊茎（可食部）の総残留放射能濃度は 0.004 mg/kg であり、可食部への処理放射能の移行は僅かであると考えられた。

茎葉中の主要成分は未変化のプロパルギットであり、代謝物 C のみが 10%TRR を超えて認められた。（参照 2、8、13）

表 14 ばれいしょ試料中の放射能分布及び代謝物

試料	茎葉		塊茎(皮)	塊茎(可食部)
	mg/kg	%TRR	mg/kg	mg/kg
総残留放射能(mg/kg)	274	100	0.012	0.004
プロパルギット	71.1	25.9	/	/
代謝物 B	14.6	5.3		
代謝物 C	40.3	14.7		
代謝物 D	21.7	7.9		
代謝物 F+G	15.1	5.5		
未同定(2 種類の合計)	61.6	22.5		
その他	6.6	2.4		
抽出残渣	43.0	15.7		

注) 茎葉におけるプロパルギット及び代謝物の値は、総残留放射能を 100 とした場合の、残留放射能の割合を示す。
 /：分析されず

プロパルギットの植物における主要代謝経路は、シクロヘキシル環に結合したプロピニルスルフィド側鎖の加水分解及びそれに続くシクロヘキシル環及びフェニル基のアルキル側鎖の水酸化、並びにグリコール部位の水酸化であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

砂質埴壤土（米国）に[phe-¹⁴C]プロパルギットを 4.9 mg/kg 乾土の用量で添加し、好氣的条件下、25℃で 90 日間インキュベートして、土壌中運命試験が実施された。

土壌中の未変化のプロパルギットは、添加直後には 88.7%TAR であったが、試験終了時（添加 90 日後）には 24.3%TAR に減少した。

分解物として、¹⁴CO₂ が試験開始 5 日後から確認され、試験終了時までには 31.4%TAR 発生した。土壌中の非抽出性放射能は、添加直後の 0.6%TAR から、試験終了時には 30.1%TAR に増加した。

プロパルギットの好氣的土壌における推定半減期は 40 日と算出された。（参照 2、8、13）

(2) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験

砂質埴壤土（米国）に[phe-¹⁴C]プロパルギットを 5.07 mg/kg 乾土の用量で添加し、好氣的条件下、25℃で 27 日間インキュベートした後、水を加え、窒素を通気して嫌氣的湛水条件とした。その後 60 日間インキュベートして、好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

嫌氣条件開始直後、土壌抽出画分中の未変化のプロパルギットは 70.8%TAR であったが、試験終了時（嫌氣条件開始 60 日後）には 37.2%TAR に減少した。

土壌中の抽出性放射能は、嫌氣条件開始直後の 84.4%TAR から、試験終了時には 73.2%TAR に減少した。土壌中の非抽出性放射能は、嫌氣条件での試験期間中、9.6%TAR～14.9%TAR とほぼ一定であった。試験終了時までには ¹⁴CO₂ が 2.7%TAR 発生した。

土壌中の分解物として B が認められ、嫌氣条件開始直後の 5.9%TAR から、試験終了時には 23.7%TAR に増加した。そのほかに、分解物 J が少量（1%TAR 未満）認められた。

プロパルギットの嫌氣的湛水土壌における推定半減期は 64 日と算出された。（参照 2、8、13）

(3) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌〔埴壤土（福島）、シルト質埴壤土（茨城）、砂質埴壤土（愛

知) 及び軽埴土 (和歌山)]を用いて土壌吸着試験が実施された。

プロパルギットの溶解性が検出限界値より低かったことから、吸着係数は算出されなかった。(参照 2、8、13)

(4) 土壌表面光分解試験

砂質埴壤土 (米国、滅菌) に[phe-¹⁴C]プロパルギットを約 300 mg/kg の用量で添加し、25℃でキセノン光 (光強度: 720～800 W/m²、波長範囲: 290～800 nm) を 20 日間連続照射して、土壌表面光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

試験終了時に分解物 B が 17%TAR 認められた。暗所対照区ではプロパルギットの分解は認められなかった。

土壌表面におけるプロパルギットの推定半減期は 63 日と算出された。(参照 2、8、13)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH 5、7 及び 9 (テトラブチルアンモニウム/リン酸緩衝液、pH 5 及び 7 では濃度 0.005 及び 0.5 M、pH 9 では濃度 0.05 及び 0.5 M) の各滅菌緩衝液に[phe-¹⁴C]プロパルギットを 0.64～0.72 mg/L の用量で添加し、25℃、暗所条件下における加水分解試験が実施された。

各緩衝液における推定半減期は表 15 に示されている。

主要分解物は B で、試験終了時に、pH 5、7 及び 9 の緩衝液中でそれぞれ 7.8%TAR～32.1%TAR、36.6%TAR～47.2%TAR 及び 62.7%TAR～76.6%TAR 認められた。(参照 2、8、13)

表 15 各緩衝液における推定半減期 (日)

	pH 5	pH 7	pH 9
添加濃度(mg/L)	0.72	0.72	0.64
緩衝液濃度 0.005 M	702	48	
0.05 M			
0.5 M	120	78	3

/ : 該当なし

(2) 加水分解試験②

pH 3 及び 6 (クエン酸緩衝液) 並びに pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に[phe-¹⁴C]プロパルギットを 0.32 mg/L の用量で添加し、25 及び 45℃、暗所条件下における加水分解試験が実施された。

各温度及び緩衝液における推定半減期は表 16 に示されている。

いずれの処理区においても、分解物として B のみが認められた。

プロパルギットは pH 6 で最も安定であり、また、温度が高いほど加水分解速度は速くなった。（参照 2、8、13）

表 16 各温度及び緩衝液における推定半減期（日）

	pH 3	pH 6	pH 9
25℃	17.0～18.4	332	1
45℃	2.5	54	<1

（３）水中光分解試験（緩衝液）

pH 5 のテトラブチルアンモニウム/リン酸緩衝液に[phe-¹⁴C]プロパルギットを 0.95 mg/L の用量で添加し、25℃で 649 時間キセノン光（光強度：720～800 W/m²、波長範囲：290～800 nm）を照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

光照射区において、分解物として B 及び J が認められた。

緩衝液中におけるプロパルギットの推定半減期は 134～140 日であったが、これは暗所対照区の推定半減期と同じであり、プロパルギットの分解は加水分解によるものであると考えられた。（参照 2、8、13）

（４）水中光分解試験（自然水）①

自然水（井戸水、大阪、pH 7.69、滅菌）に[phe-¹⁴C]プロパルギットを 0.30 mg/L の用量で添加し、25℃で 6 日間キセノン光（光強度：534 W/m²、測定波長：300～800 nm）を照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

光照射区において、未変化のプロパルギットは試験終了時に 31.6% TAR 認められた。主要分解物は B であり、経時的に増加して、試験終了時には 54.1% TAR となった。また、分解物 J が試験終了時に 1.4% TAR 認められた。

暗所対照区では、未変化のプロパルギットは試験終了時に 57.3% TAR 認められた。

自然水中におけるプロパルギットの推定半減期は 4 日と算出され、東京の春の太陽光下換算では 22 日と算出された。（参照 2、8、13）

（５）水中光分解試験（自然水）②

自然水（池水、大阪、pH 7.0）に非標識プロパルギットを 1.05 mg/L の用量で添加し、25±3℃で 14 日間キセノン光（光強度：62.2～108 W/m²、測定波長：280～800nm）を照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

光照射区において、未変化のプロパルギットは試験終了時に 34.7% 残存し、推定半減期は 9.06 日と算出された。

暗所対照区における推定半減期は 14.4 日と算出され、プロパルギットは主に加水分解により分解されると考えられた。（参照 2、8、13）

5. 土壌残留試験

洪積土・埴壌土（大阪）、洪積火山灰土・埴土（宮崎）及び洪積土・壤土（香川）を用い、プロパルギットを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 17 に示されている。（参照 2、8、13）

表 17 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期(日)
			プロパルギット
容器内試験	2 mg/kg	洪積土・埴壌土	約 16
		洪積火山灰土・埴土	約 45
ほ場試験	1,600 g ai/ha	洪積土・埴壌土	約 35
	1,800 g ai/ha	洪積土・壤土	約 22

*：容器内試験では標準品、ほ場試験では水和剤が用いられた。

6. 作物等残留試験

（1）作物残留試験

果実及び茶を用いて、プロパルギットを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

プロパルギットの最大残留値は、最終散布 21 日後に収穫したもも（果皮）の 12.5 mg/kg であった。可食部における最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫したみかん（果皮）の 9.6 mg/kg であった。（参照 2、8、13、14）

（2）畜産物残留試験

① ウシ

泌乳牛（ホルスタイン種、一群雌 3 頭）にプロパルギットを 0、50、150 又は 500 mg/kg 飼料相当の用量で、28 日間カプセル経口投与し、プロパルギット並びに代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4-①に示されている。

乳汁において、プロパルギットの残留値は 500 mg/kg 飼料相当投与群で投与期間中に定常状態とならず、最大残留値は 2.7 µg/g（投与 28 日）であった。代謝物 B 及び C の最大残留値はいずれも同投与群で認められ、代謝物 B は 1.4 µg/g、代謝物 C は 0.28 µg/g であった。

臓器及び組織中における各分析対象化合物の最大残留値は、いずれも 500 mg/kg 飼料相当投与群で認められ、プロパルギットは 30 µg/g（脂肪）、代謝物

B は 14.0 $\mu\text{g/g}$ (脂肪)、代謝物 C は 4.3 $\mu\text{g/g}$ (肝臓) であった。(参照 15、16)

② ニワトリ

産卵鶏 (白色レグホン種、一群雌 20 羽) にプロパルギットを 0、5、15 又は 50 mg/kg 飼料相当の用量で、28 日間カプセル経口投与し、プロパルギット並びに代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4-②に示されている。

卵において、プロパルギットはいずれの試料においても定量限界 (0.01 $\mu\text{g/g}$) 未満であった。代謝物 B 及び C の最大残留値はいずれも 50 mg/kg 飼料相当投与群で認められ、代謝物 B は 0.02 $\mu\text{g/g}$ 、代謝物 C は 0.06 $\mu\text{g/g}$ であった。

臓器及び組織中におけるプロパルギット及び代謝物 C の最大残留値は、いずれも 50 mg/kg 飼料相当投与群で認められ、プロパルギットは 0.08 $\mu\text{g/g}$ (脂肪)、代謝物 C は 0.042 $\mu\text{g/g}$ (肝臓) であった。代謝物 B はいずれの試料においても定量限界 (筋肉 : 0.02 $\mu\text{g/g}$ 、脂肪及び肝臓 : 0.04 $\mu\text{g/g}$) 未満であった。(参照 15、16)

(3) 魚介類における最大推定残留値

プロパルギットの公共用水域における水産動植物被害予測濃度 (水産 PEC) 及び生物濃縮係数 (BCF) を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

プロパルギットの水産 PEC は 0.044 $\mu\text{g/L}$ 、BCF は 775 (試験魚種 : ブルーギル)、魚介類における最大推定残留値は 0.17 mg/kg であった。(参照 7、9)

(4) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値 [6.(3)] を用いて、プロパルギットをばく露評価対象物質とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 18 に示されている (詳細は別紙 5 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、登録及び申請された使用方法から、プロパルギットが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 18 食品中から摂取されるプロパルギットの推定摂取量

	国民平均 (体重 : 55.1 kg)	小児(1~6 歳) (体重 : 16.5 kg)	妊婦 (体重 : 58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重 : 56.1 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	87.7	85.2	87.0	114

7. 一般薬理試験

プロパルギットのラット、マウス、イヌ、ウサギ、モルモット及びネコを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 19 に示されている。(参照 2、5、7、8、13)

表 19 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 4	0、30、100、 300、1,000 (経口 ^a)	30	100	1,000 mg/kg 体重： 眼瞼下垂(投与 15 分後以降)、 呼吸数減少、触反応減少(投 与 30 分後以降)、振戦、警戒 性減少、躯幹筋緊張度減少、 体温低下、自発運動及び驚愕 反応減少(投与 90 分後以降)、 間代性痙攣、握力減少、瞳孔 径散大及び正向反射減少(投 与 150 分後)、死亡(2 例、投 与 3 時間後) 300 mg/kg 体重以上： 無気力(投与 150 分後) 100 mg/kg 体重以上： 立毛及び腹臥位(投与 30～90 分後)
	運動・知覚神経系	ICR マウス	雌 10	0、30、100、 300 (経口 ^b)	100	300	300 mg/kg 体重： 最長落下時間の短縮(投与 45 分後に測定)
呼吸・循環器系	呼吸・血圧・ 血流量・心 拍数、心電 図	ビーグル 犬	雄 2 雌 1	0、30、100、 300 (十二指腸内 ^a)	300	—	影響なし
消化器系	小腸炭末 輸送能	ICR マウス	雄 10	0、30、100、 300 (経口 ^a)	300	—	影響なし
	胃液分泌	Wistar ラット	雄 10	0、30、100、 300 (経口 ^a)	100	300	胃液量の減少

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
自律 神経 系	摘出回腸に 対する作用	Hartley モルモット	雌 4	0、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-4}	—	影響なし
	血圧、心拍 数、収縮期 血圧及び瞬 膜収縮	ネコ (品種不明)	雄 3	0、100、300、 1,000 (十二指腸内 ^a)	1,000	—	影響なし
泌尿 器系	尿量、タン パク、pH、 比重、浸透 圧、電解質	Wistar ラット	雄 10	0、30、100、 300 (経口 ^b)	—	30	尿量減少(投与 1 時間後)、ナ トリウム減少、pH 低下、浸 透圧上昇及び比重増加(投与 5 時間後)
血液 系	血液凝固 作用	Wistar ラット	雄 10	0、30、100、 300 (経口 ^a)	300	—	影響なし
	溶血作用	NZW ウサギ	雄 6	0、30、100、 300 (経口 ^a)	300	—	影響なし

注) ・溶媒として、^a : Tween80 添加 0.5%CMC 水溶液、^b : 0.5%CMC 水溶液が用いられた。
・マウスを用いた一般状態観察試験について、100 mg/kg 体重以上投与群で立毛及び腹臥位が認められたが、100 mg/kg 体重投与群における変化は軽度であったことから、300 mg/kg 体重を ARfD のエンドポイントに関する最小毒性量とした。
・ラットにおける胃液量の減少について、統計学的有意差がなく、軽度な変化であったことから、ARfD のエンドポイントとしなかった。
・ラットを用いた泌尿器系に対する作用で認められた尿量減少等について、より高用量を投与した反復投与試験で認められていないことから、ARfD のエンドポイントとしなかった。
— : 最大無作用量又は最小作用量を設定できなかった。

8. 急性毒性試験

プロパルギット（原体）のラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 20 に示されている。（参照 2、3、4、8、13）

表 20 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹 ^a	1,860	1,750	投与量： 雄；1,154、1,500、1,950 及び 2,535 mg/kg 体重 雌；888、1,154、1,500、1,950 及び 2,535 mg/kg 体重 1,950 mg/kg 体重以上： 雄；口鼻部汚染(投与 24 時間後)及び鼻出血(投与 6 及び 7 日後) 1,500 mg/kg 体重以上： 雄；活動低下(投与 3～6 時間後) 1,154 mg/kg 体重以上： 雌雄；体重減少(投与 1 週後) 雄；下痢(投与 2 日後)、下腹部汚れ(投与 3 及び 4 日後)及び消瘦(投与 4～8 日後) 888 mg/kg 体重以上： 雌；活動低下(投与 3 時間後)、下痢(投与 5 日後)、下腹部汚れ(投与 6 日後)及び消瘦(投与 5～7 日後) 剖検所見として、各投与群で胃の充血、出血、粘膜剥離、潰瘍及びびらんが認められた。 雄：1,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,154 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄、匹数不明	2,640	2,950	泌尿生殖器周辺の着色、異常糞便、運動抑制、前肢の赤色化及び腫大(所見の発現時期について詳細不明) 剖検所見として、胃の赤色巣及び粘膜肥厚が認められた。
	ICR マウス 雌雄各 10 匹 ^a	3,000	1,570	投与量： 雄；420、546、710、923、1,200 及び 1,560 mg/kg 体重 雌；420、546、710、923 及び 1,200 mg/kg 体重 1,200 mg/kg 体重： 雄；よろめき歩行(投与 3～6 時間後) 雌；振戦(投与 6 時間後) 923 mg/kg 体重： 雌雄；体重減少(投与 1 週後) 雄；消瘦(投与 2～8 日後) 420 mg/kg 体重以上： 雄；腹部汚れ(投与 1 及び 3 時間後)、下痢(投与 6 時間後)及び活動低下(投与 3 時間後) 雌；腹部汚れ(投与 1～6 時間後)、下痢(投与 3 及び 6 時間後)及び活動低下(投与 6 時間後) 剖検所見として、各投与群で胃及び小腸の充血、出血及びびらん等が認められた。 雌雄：546 mg/kg 体重以上で死亡例

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹 ^b	1,400	2,060	鼻出血、血涙、塗布部位の発赤、耳の血管拡張、四肢浮腫及び削瘦、よろめき歩行並びに下腹部の汚れ 雌雄：1,243 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹 ^b	3,000	1,570	腹臥位、活動低下、耳介の血管拡張、削瘦、衰弱、全身性浮腫、眼及び鼻周辺脱毛及び汚れ、尾先端部壊死並びに塗布部位の脱毛、紅斑及び硬結 雄：1,751 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,036 mg/kg 体重以上で死亡例
	NZW ウサギ 雌雄、匹数不明	>4,000	>4,000	塗布部に重篤な紅斑、浮腫、痂皮、亀裂、鱗屑及び黄白色浸出物
腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹 ^a	240	280	鼻の出血、腹部膨大、削瘦及び運動抑制 雌雄：178 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹 ^a	135	185	ストレッチ様症状、横臥位又は腹臥位、活動低下及び衰弱 雌雄：70 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹 ^b	2,900	1,860	耳の血管充血、四肢の浮腫、脱毛、削瘦、よろめき歩行及び衰弱
	ICR マウス 雌雄各 10 匹 ^a	4,550	4,200	横臥位又は腹臥位、活動低下、耳介の血管拡張、全身性浮腫、衰弱、よろめき歩行及び削瘦並びに適用部位の壊死性変化、脱毛及び痂皮形成 雄：2,551 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：3,571 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	Wistar ラット 雌雄各 10 匹 ^c	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>2.5	>2.5	
	SD ラット 雌雄、匹数不明 ^d	LC ₅₀ (mg/L)		努力呼吸、分泌物及び体重減少
		0.95	0.95	

注) ラット及びマウスを用いた急性経口毒性試験で認められた下痢、腹部汚れ及び削瘦について、本剤の消化管刺激に起因する二次的影響の可能性が考えられたことから、ARfD のエンドポイントとしなかった。

a：溶媒としてオリーブ油が用いられた。

b：直接投与

c：1 時間ばく露（エアロゾル）

d：4 時間ばく露

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、プロパルギットには、眼及び皮膚刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 変法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 3、13）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.07	71.2	144
	雌	8.31	82.5	149

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：7.07 mg/kg 体重/日、雌：8.31 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、5、8、13）

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	- 粗毛(投与 1～4 週)、鼻汁(投与 2～5、8 及び 9 週)、円背位(投与 2～5 週)及び削瘦(投与 1～6 週) - 体重減少(投与 1 週) - RBC 及び Hb 増加 - MCV 及び MCH 減少 - Glu、Cre、TP、Alb 及び Glob 減少 - BUN、A/G 比、リン及びカリウム増加	- 粗毛(投与 1～4 週)、鼻汁(投与 2～4 週)、円背位(投与 2 及び 3 週)及び削瘦(投与 1～3 週) - 体重減少(投与 1 及び 2 週) - MCV 及び MCH 減少 - Glu、Cre、TP、Alb、Glob 及びカルシウム減少 - BUN、A/G 比、リン、カリウム及びクロール増加
1,000 ppm 以上	- 体重増加抑制(投与 1 週以降) - 摂餌量減少(投与 1 週以降)	- 体重増加抑制(投与 1 週以降) - 摂餌量減少(投与 1 週以降)
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（対照群：雌雄各 15 匹、投与群：一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（原体：0、200、400、800、2,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	400 ppm	800 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10	19	41	102	214
	雌	11	24	47	109	240

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少（いずれも投与期間累積）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 800 ppm（雄：41 mg/kg 体重/日、雌：47 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、5、8、13）

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いた混餌投与（原体：0 及び 2,000/2,500⁵ ppm：平均検体摂取量は雄；54.7 mg/kg 体重/日、雌；67.7 mg/kg 体重/日）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

投与群の雌雄で、体重減少（投与 1 週以降）、摂餌量減少（投与 1～6 週）、AST 増加及び TP 減少傾向が認められた。また、肝細網内皮細胞色素沈着及び脾ヘモジデリン沈着が認められた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 2,000/2,500 ppm 未満（雄：54.7 mg/kg 体重/日未満、雌：67.7 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 2、13）

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（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌投与（原体：0、160、1,250 及び 2,500/1,875⁶ ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 24 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		160 ppm	1,250 ppm	2,500/1,875 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.3	38	44
	雌	5.2	40	42

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

2,500/1,875 ppm 投与群の雌雄各 1 例について、顕著な体重減少及び一般状態の悪化が認められたことから、切迫と殺された（雄：試験 81 日、雌：試験 349 日）。体重減少等の原因は不明であった。

本試験において、1,250 ppm 以上投与群の雌雄で体重減少/増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 160 ppm（雄：5.3 mg/kg 体重/日、雌：5.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2～5、8、13）

⁵ 試験開始後 1～3 週は 2,000 ppm、4 週以降は 2,500 ppm で投与された。

⁶ 試験開始時は 2,500 ppm と設定されたが、顕著な体重減少が認められたことから、試験 57 日後以降は 1,875 ppm で投与された。

表 25 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500/1,875 ppm	・切迫と殺(1 例) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・消瘦(投与 4 週以降)、脱水(投与 44 週以降)、痂皮、びらん及び脱毛(投与 29 週以降) ・胸腺退縮 ・骨髓赤芽球/骨髓球枯渇、萎縮	・切迫と殺(1 例) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・消瘦(投与 8 週以降)及び脱水(投与 44 週以降) ・骨髓赤芽球/骨髓球枯渇、萎縮
1,250 ppm 以上	・体重減少^a/増加抑制(投与 0～5 週以降^b) ・RBC、Hb、Ht、MCV、MCH 及び MCHC 減少 ・PLT 増加	・体重減少^c/増加抑制(投与 0～3 週以降^d) ・RBC、Hb、Ht、MCV、MCH 及び MCHC 減少 ・PLT 増加 ・胸腺萎縮
160 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a: 1,250 ppm 投与群では投与 1～2 週以降、2,500/1,875 ppm 投与群では投与 0～1 週以降に認められた。

^b: 2,500/1,875 ppm 投与群では投与 0～1 週以降

^c: 1,250 ppm 投与群では投与 2～3 週以降、2,500/1,875 ppm 投与群では投与 0～1 週以降に認められた。

^d: 2,500/1,875 ppm 投与群では投与 0～2 週以降

(2) 2 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（対照群：雌雄各 6 匹、投与群：一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、300 及び 900 ppm、1 時間/日、6 日/週給餌：平均検体摂取量は表 26 参照）による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 26 2 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	900 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.86	16.0	48.8
	雌	5.54	16.1	46.1

300 ppm 投与群の雌 1 例が事故で、100 ppm 投与群の雄 1 例が脳炎の症状を示して、それぞれ死亡した。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 900 ppm（雄：48.8 mg/kg 体重/日、雌：46.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2～5、8、13）

(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、80、400 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 27 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	80 ppm	400 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.38	3.83	19.2	38.9
	雌	2.95	4.68	23.6	49.4

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 28 に、空腸未分化肉腫の発生頻度は表 29 に示されている。

400 ppm 以上投与群の雄及び 800 ppm 以上投与群の雌で空腸未分化肉腫の発生頻度が有意に増加した。また、同系統のラットにおける背景データでは、雌雄ともこれまでに空腸の未分化肉腫は認められなかった（検査例数：雄 455 例、雌 465 例）。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雄及び 50 ppm 以上投与群の雌で空腸未分化肉腫の発生等が認められたことから、無毒性量は雄で 80 ppm (3.83 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm 未満 (2.95 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。

(参照 2、3、5、7、8、13)

(空腸未分化肉腫の免疫組織学的試験及び細胞増殖試験に関しては [14.] 参照)

表 28 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
800 ppm	・網赤血球数及び網赤血球比増加 ・Glob 減少 ・A/G 比増加 ・肺白血球増多症	・体重増加抑制(投与 1～24 週以降) ・摂餌量減少(投与 1～24 週以降) ・TP 及びカルシウム減少
400 ppm 以上	・死亡率増加傾向 ・体重増加抑制(投与 1～24 週以降) ・摂餌量減少(投与 1～24 週以降) ・TP 及びカルシウム減少	400 ppm 以下 毒性所見なし
80 ppm 以下	毒性所見なし	

表 29 空腸未分化肉腫の発生頻度（全動物）

性別	雄					雌				
投与群(ppm)	0	50	80	400	800	0	50	80	400	800
検査動物数	59	47	46	49	60	57	49	49	48	56
未分化肉腫	0	0	0	11**	24**	0	1	1	1	12**

** : $p \leq 0.01$ (Fisher-Irwin の直接確率法、Cox-Tarone 検定、Gehan-Breslow 検定)

(4) 104 週間慢性毒性試験（ラット、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①の追補試験）＜参考資料＞

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験① [11. (3)] において空腸

に肉腫の発生が認められたことから、添加された安定化剤の影響を検討するため、原体の安定化剤をプロピレンオキシドからエポキシ化大豆油に変更し、SD ラット（一群雄 60 匹）に混餌投与（原体：0、800 ppm；平均検体摂取量は 36.3 mg/kg 体重/日）して 104 週間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、検体投与群で体重増加抑制（投与 1 週以降）及び摂餌量減少（投与 1～5 週）、腎絶対及び比重量減少並びに精巣絶対及び比重量増加が認められた。病理組織学的検査では、非腫瘍性病変として、リンパ節洞組織球症、形質細胞増加が認められた。腫瘍性病変として、十二指腸、空腸及び腹部軟組織に未分化肉腫が、空腸に粘液性腺癌が認められた。

プロパルギットは、104 週混餌投与によって、SD ラットの雄の空腸及び十二指腸に発がん性を有すると考えられ、本所見に安定化剤の影響はないと考えられた。（参照 8、13）

（５）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②＜参考資料＞

Wistar ラット（対照群：雌雄各 37 匹、投与群：一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、300 及び 900 ppm；平均検体摂取量は表 30 参照）による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。いずれの投与群においても検体投与に関連した顕著な変化が認められなかったことから、試験開始 26 週後、別の群（対照群：雌雄各 15 匹、投与群：雌雄各 25 匹）に混餌投与（原体：0 及び 2,000 ppm；平均検体摂取量は表 29 参照）を開始し、18 か月間投与が継続された。

表 30 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	900 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.6	15.3	46.0	100
	雌	5.3	16.9	53.7	111

2,000 ppm 投与群の雌雄で、体重増加抑制（投与期間累積）及び摂餌量減少（投与 0～12 週累積）が認められたが、900 ppm 以下投与群では検体投与の影響は認められなかった。

発がん性は認められなかったが、JMPR では、2,000 ppm 投与群の雄で死亡率が高く、本試験を発がん性の評価に用いることは不適切であるとされている。また、試験に使用された動物数も少なかったことから、食品安全委員会は本試験を発がん性の評価に用いることは不適切であると判断した。（参照 2、3、5、8、13）

（６）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、160、500

及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 31 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	160 ppm	500 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.1	19.0	61.1	118
	雌	7.2	23.9	72.9	143

1,000 ppm 投与群の雌雄で、加齢に伴って認められる種々の臓器のアミロイド症、腎慢性炎症及び肺リンパ球増生の増加が認められた。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変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 500 ppm（雄：61.1 mg/kg 体重/日、雌：72.9 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、8、13）

1 2. 生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌投与（原体：0、80、400 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代は 2 回交配及び分娩させ（F_{1a} 及び F_{1b} 児動物）、F_{1b} 児動物を次世代の親動物とされた（児動物：F_{2a} 及び F_{2b}）。

表 32 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			80 ppm	400 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	5.1	25.2	48.9
		雌	6.3	30.5	58.2
	F ₁ 世代	雄	5.6	27.1	59.0
		雌	6.8	32.7	67.5

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、親動物では 400 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が、児動物では 400 ppm 以上投与群の雌雄で低体重が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物とも 80 ppm（P 雄：5.1 mg/kg 体重/日、P 雌：6.3 mg/kg 体重/日、F_{1b} 雄：5.6 mg/kg 体重/日、F_{1b} 雌：6.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、3、5、8、13）

表 33 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親 P、児：F _{1a} 、F _{1b}		親：F _{1b} 、児：F _{2a} 、F _{2b}	
		雄	雌	雄	雌
親動物	800 ppm				
	400 ppm 以上	・ 体重増加抑制 (投与 0～1 週以降) ・ 摂餌量減少 (投与 0～1 週以降)	・ 体重増加抑制 (投与 0～7 週以降 ^a) ・ 摂餌量減少 (投与 6～7 週 ^a)	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少
	80 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	800 ppm				
	400 ppm 以上	・ 低体重 ^b		・ 低体重 ^b	
	80 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

^a : 800 ppm 投与群では投与 0～1 週以降。

^b : 400 ppm 投与群では哺育 21 日、800 ppm 投与群では哺育 0、4 及び 21 日に認められた。

(2) 3 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料⁷＞

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与（原体：0 及び 100 ppm：平均検体摂取量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日）による 3 世代繁殖試験が実施された。各世代とも 2 回交配及び分娩させ、第二産児を次世代の親動物とされた。また、F₂ 世代の児動物（F₃）には、離乳以降 300 ppm で混餌投与された。

いずれの世代においても、親動物及び児動物とも検体投与の影響は認められなかった。（参照 2、3、5、8、13）

(3) 発生毒性試験（ラット）①＜参考資料⁸＞

SD ラット（一群雌 25～45 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（原体：0、6、25、105 及び 450 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル）して、発生毒性試験が実施された。なお、450 mg/kg 体重/日投与群においては、投与 3～4 日に母動物の死亡が認められたことから投与が中止され、別途 6 mg/kg 体重/日投与群が追加設定されて試験が行われた。

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

本試験において 105 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡率増加等が、25 mg/kg 体重/日投与群の胎児で胸骨分節欠損等が認められた。（参照 8、13）

⁷ 本試験では最高用量投与群の親動物に検体投与の影響が認められておらず、検体投与群が 1 群のみであり用量反応性を確認することができず、評価に用いる試験として適当でないことから、参考資料とした。

⁸ 本試験は途中で投与群が追加されており、検体投与の影響を適切に確認できないことから、参考資料とした。

表 34 発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
105 mg/kg 体重/日	・死亡率増加 ・鼻及び膺から血液様分泌物 ・尿失禁 ・脱毛症	・不連続肋軟骨 ・頭蓋骨不完全閉鎖
25 mg/kg 体重/日以上	25 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・胸骨分節欠損 ・舌骨欠損 ・舌骨小型化
6 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

（４）発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 45 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与（原体：0、6、12、18、25 及び 105 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、105 mg/kg 体重/日投与群で肛門生殖器及び体幹の汚染（妊娠 11 日以降）、体重減少（妊娠 6～9 日）/増加抑制（妊娠 9 日以降）並びに補正体重（妊娠子宮を除いた体重）減少が認められた。

胎児では、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 105 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。（参照 2～4、8、13）

（５）発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 17 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口投与（原体：0、2、6、10 及び 18 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、10 mg/kg 体重/日以上投与群で活動低下（妊娠 11 日以降）及び死亡例における胃粘膜褐色域が、6 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡率増加傾向、体重減少（6 mg/kg 体重投与群：妊娠 6～11 日、10 及び 18 mg/kg 体重投与群：妊娠 6～18 日）/増加抑制傾向（死亡率及び体重変化は 18 mg/kg 体重/日投与群で有意差あり）、飲水減少（妊娠 8 日以降）及び食欲不振（妊娠 7 日以降）が認められた。また、生存胎児数減少傾向及び吸収胚数増加傾向が認められた。母動物の死亡数について、18 mg/kg 体重/日投与群で統計学的有意差が認められ、同投与群における帝王切開は 4 例になった。

胎児では、18 mg/kg 体重/日投与群で水頭症（2 例）が、10 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重並びに雌の体長伸長抑制傾向及び胸骨分節癒合の増加⁹が、6 mg/kg 体重/日以上投与群で頭蓋骨骨化遅延が、それぞれ認められた。

⁹ 親動物の体重減少/増加抑制に関連する所見と考えられたことから、ARfD のエンドポイントとしなかった。（ウサギを用いた発生毒性試験② [12. (6)] についても同様。）

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、3、8、13）

（6）発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口投与（原体：0、2、4、6、8 及び 10 mg/kg 体重/日¹⁰、溶媒：コーン油）して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、10 mg/kg 体重/日投与群で流産（4 例：妊娠 18～23 日）が認められ、流産した個体では全身脱毛（投与 7 日以降）、便の減少（投与 13 日以降）、消瘦（投与 21 及び 22 日）等が認められた。8 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少¹¹/増加抑制（妊娠 7～20 日）が認められた。

胎児では、10 mg/kg 体重/日投与群で胸骨分節癒合の増加が認められた。

本試験における無毒性量は母動物で 6 mg/kg 体重/日、胎児で 8 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。（参照 2、4、5、8、13）

1 3. 遺伝毒性試験

プロパルギット（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、細菌又は酵母を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞（CHO）を用いた *Hprt* 遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 35 に示されているとおり、全て陰性であったことから、プロパルギットに遺伝毒性はないものと考えられた。なお、細菌を用いた復帰突然変異試験のうちの 1 試験において、200 µL（約 200 mg）/プレート以上の TA100 株でのみ陽性の反応が得られたが、極めて高用量で実施された試験で得られた結果であったことから、本剤の遺伝毒性を示すものではないと判断した。（参照 2～5、7、8、13）

¹⁰ 発生毒性試験（ウサギ）① [12.（5）] において、18 mg/kg 体重/日投与群の母動物 17 例のうち 13 例の死亡が認められ、最大耐量を超えると考えられたこと、6 mg/kg 体重/日以上用量で十分な毒性影響が認められたことから、18 mg/kg 体重/日を除き、2、4、6、8 及び 10 mg/kg 体重/日の用量段階が設定された。

¹¹ 8 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 13～20 日、10 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 7～20 日に認められた。

表 35 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	220～22,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	0.001～5 µL/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	10～300 µL/プレート (+/-S9)	陰性 ^a
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO-K1-BH ₄) ^b (<i>Hprt</i> 遺伝子)	0.5～5 µg/mL(-S9) 5～50 µg/mL(+S9)	陰性
		チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO-K1-BH ₄) ^c (<i>Hprt</i> 遺伝子)	①1～5 µg/mL(-S9) 10～50 µg/mL(+S9) ②0.2～4.2 µg/mL(-S9) 10～47.5 µg/mL(+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)	25～100 µg/mL(-S9) 50～200 µg/mL(+S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.0167～0.5 µg/mL	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	37.5、75、150 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与、投与 24、48 及び 72 時間後にと殺)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

^a : TA100 株、200 µL (約 200mg) /プレート以上 (+/-S9) で陽性 (約 2～3 倍の変異コロニー数)
・溶媒として、^bの試験ではアセトン、^cの試験では DMSO が用いられた。

代謝物 B（動物、植物、土壌及び水中由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ TK 試験）が実施された。また、代謝物 E 及び F（動物及び植物由来）並びに H（動物由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 36 に示されている。試験結果は全て陰性であった。（参照 2、7、8、13）

表 36 遺伝毒性試験概要（代謝物）

試験		対象	処理濃度	結果
代謝物 B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	3.3～333 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK ^{+/+})	①10～200 µg/mL(-S9) 50～90 µg/mL(+S9) ②50～300 µg/mL(-S9) 50～90 µg/mL(+S9)	陰性
代謝物 E	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株)	50～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
代謝物 F	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株)	50～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
代謝物 H	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 株)	50～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 空腸未分化肉腫の免疫組織化学的検索

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験①[11.(3)]で認められた空腸未分化肉腫について、平滑筋由来であるか、カハールの間質細胞由来であるかを検討するため、上記試験において空腸に未分化肉腫を有する全ての個体の空腸のパラフィン包埋標本から4 µm厚の切片を薄切し、カハールの間質細胞の細胞表面マーカーであるKIT及びCD34に対する免疫染色を行う免疫病理組織学的試験が実施された。

結果は表37に示されている。

プロパルギットのラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験①で認められた空腸未分化肉腫は、その多くがカハールの間質細胞由来である可能性が示唆された。(参照：7、8、13)

表 37 空腸未分化肉腫の KIT 及び CD34 染色性の頻度

性別	雄				雌			
投与量(ppm)	50	80	400	800	50	80	400	800
検査数	0	0	11	24	1	1	1	12
KIT 陽性	0	0	6	8	0	0	0	7
CD34 陽性	0	0	3	3	0	0	1	3

(2) 空腸細胞増殖試験

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験① [11.(3)] で認められた空腸未分化肉腫の発生机序を解明するために、5-ブロモ-2'-デオキシウリジン (BrdU) 免疫染色の標識率を細胞増殖の指標として、以下の試験が実施された。

① ラット及びマウス

SD ラット（投与群：一群雌雄各 22 匹、対照群：雌雄各 12 匹）及び ICR マウス（投与群：一群雄 22 匹、対照群：雄 12 匹）に 4 週間混餌投与（原体：ラット雄：0、80 及び 800 ppm、ラット雌：0、40 及び 800 ppm、マウス雄：0 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）する細胞増殖試験が実施された。各投与群の半数の動物は、投与 1 週後に中間と殺された。

表 38 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与期間	動物種	ラット			マウス
	投与群	40 ppm	80 ppm	800 ppm	1,000 ppm
1 週間	雄	／	8.3	41.5	181
	雌	3.6	／	56.1	／
4 週間	雄	／	7.3	51.2	248
	雌	3.7	／	65.5	／

／：用量設定なし

800 ppm 投与群のラット雌雄で摂餌量減少（投与 1 週以降）が、同投与群の雌で体重増加抑制（投与 1 週以降）が認められた。

800 ppm 投与群のラット雌雄では、投与 1 週間後に空腸平滑筋層の細胞増殖増加が認められ、同投与群のラット雄では投与 4 週間後にも増加が認められた。マウスでは対照群との差は認められなかった。また、ラット及びマウスとも、病理組織学的検査において検体投与の影響は認められなかった。（参照 2、3、5、8、13）

② ラット

Wistar ラット（投与群：一群雌雄各 11 匹、対照群：雌雄各 6 匹）に 1 週間混餌投与（原体：0 及び 900 ppm、平均検体摂取量：雄：67 mg/kg 体重/日、雌：62 mg/kg 体重/日）する細胞増殖試験が実施された。

投与群の雌雄で体重増加抑制（投与期間累積）及び摂餌量減少（投与 4 及び 7 日）が認められた。

空腸平滑筋層の細胞増殖について、投与群の雌雄とも対照群との差は認められず、病理組織学的検査においても検体投与の影響は認められなかった。（参照 2、3、5、8、13）

③ ラット（類縁化合物及び代謝物 B）－ 1

SD ラット（一群雄 10 匹）にプロパルギット類縁化合物である NPP、シス体¹²及び代謝物 B を 1 週間混餌投与（0 及び 800 ppm、平均検体摂取量：NPP：71 mg/kg 体重/日、シス体：41 mg/kg 体重/日、代謝物 B：76 mg/kg 体重/日）する細胞増殖試験が実施された。

シス体投与群において体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、空腸平滑筋層の細胞増殖増加が確認された。

NPP 及び代謝物 B 投与群では、体重及び空腸平滑筋層の細胞増殖に関して検体投与の影響は認められなかった。

また、いずれの投与群でも、病理組織学的検査において、過形成、細胞毒性及び炎症は認められなかった。（参照 2、5、8）

④ ラット（類縁化合物）－ 2

SD ラット（一群雄 10 匹）にプロパルギットトランス体（原体の主成分）を 6 日間混餌投与（0 及び 800 ppm、平均検体摂取量：76 mg/kg 体重/日）する細胞増殖試験及びプロパルギルアルコール（プロパルギットが代謝物 B に分解した際の残基）を 1 週間強制経口投与（0 及び 7.5 mg/kg 体重/日、溶媒：脱イオン水）する細胞増殖試験が、それぞれ実施された。

トランス体投与群では、体重増加抑制及び軽度の摂餌量減少（いずれも投与期間累積）並びに空腸平滑筋層の細胞増殖増加が認められた。

プロパルギルアルコール投与群では、体重増加量は対照群の約 4%、摂餌量は対照群の 50%程度に減少した。空腸平滑筋層の細胞増殖は対照群に比べ減少した。

いずれの投与群でも、病理組織学的検査において、過形成、細胞毒性及び炎症は認められなかった。（参照 2、5、8）

⑤ ラット（混餌投与）－ 1

SD ラット（一群雌雄各 55 匹、雄の対照群及び 800 ppm 投与群のみ一群 90 匹）に 20 か月混餌投与（原体：0、40（雌のみ）、80（雄のみ）、400 及び 800

¹² NPP：*n*-プロピル-2-(*p*-*tert*-ブチルフェノキシ)シクロヘキシルスルフィド（プロパルギットの飽和エステル）

シス体：シス-プロピニル-2-(*p*-*tert*-ブチルフェノキシ)シクロヘキシルスルフィド（プロパルギットの異性体、原体中微量に存在）

ppm：平均検体摂取量は表 39 参照）する細胞増殖試験が実施された。

表 39 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与群	40 ppm	80 ppm	400 ppm	800 ppm
雄	／	4.2	21	47
雌	5.5	／	28	55

／：用量設定なし

800 ppm 投与群の雌雄で摂餌量減少（雄：投与 1～5 週、雌：投与 1～7 週）が、800 ppm 投与群の雌及び 400 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制（投与 1 週以降）及び空腸腫瘍が認められた。

最終と殺動物のうち 800 ppm 投与群の雌雄各 1 例及び 400 ppm 投与群の雄 1 例の計 3 例で肉眼的に観察された空腸腫瘍について、病理組織学的検査の結果、3 例全てが平滑筋肉腫であり、うち 400 ppm 投与群の雄 1 例及び 800 ppm 投与群の雌 1 例の腫瘍部位には腺癌の形成があったと診断された。これらの腫瘍は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験① [11. (3)] で認められた空腸未分化肉腫と同じタイプの腫瘍であると考えられ、検体投与に起因するものと考えられた。

また、各投与群 10 匹の動物に BrdU 標識を行い、空腸平滑筋層の細胞増殖が分析された。

800 ppm 投与群の雄で、試験開始 20 か月後に空腸平滑筋層の細胞増殖増加が認められたが、試験開始 4、8 及び 12 か月後では、対照群に比べて細胞増殖は減少した。雌では細胞増殖増加は認められなかった。いずれの投与群でも、病理組織学的検査において、過形成、細胞毒性及び炎症は認められなかった。（参照 2、3、5、7、8、13）

⑥ ラット（混餌投与）－2

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）に 1 週間混餌投与（原体：0 及び 400 ppm：平均検体摂取量は雄：39.4 mg/kg 体重/日、雌：42.3 mg/kg 体重/日）する細胞増殖試験が実施された。

一般状態、体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

投与群の雌雄で空腸平滑筋層の細胞増殖増加が認められたが、病理組織学的検査において、過形成、細胞毒性及び炎症は認められなかった。（参照 2、3、8、13）

以上、プロパルギットを SD ラットに投与した試験 [14. (2)①～⑥] から、SD ラットで認められた空腸腫瘍の発生機序として、細胞毒性作用ではなく、細胞増殖作用によることが示唆された。マウス及び Wistar ラットでは、プロパルギット投

与により空腸腫瘍は発生せず、空腸細胞増殖増加も認められなかったことから、細胞増殖作用と発がん機序が関連していることが示唆された。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロパルギット」の食品健康影響評価を実施した。第2版の改訂に当たっては、リスク管理機関から、作物残留試験（プルーン）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識したプロパルギットのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後 96 時間における体内吸収率は 24.0%～55%と算出された。全血中における $T_{1/2}$ は 0.4～0.5 日であった。主要排泄経路は多くの試験群で糞中であった。体内では肝臓、消化管等への分布が多く見られた。尿中の主要代謝物は E、F、G、H 及び I であった。また、雌でのみ代謝物 M が認められた。糞中では未変化のプロパルギットが最も多く、そのほかに代謝物 B、E、F 及び H が認められた。

¹⁴C で標識したプロパルギットの畜産動物（ウシ、ヤギ及びニワトリ）を用いた体内運命試験の結果、可食部における主要成分として、未変化のプロパルギットのほか、代謝物 B、C 及び O（いずれもグルクロン酸抱合体を含む）、D 及び E（いずれもグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体を含む）並びに F 及び H が、それぞれ 10%TRR を超えて認められた。¹⁴C で標識したプロパルギットを用いた植物体内運命試験の結果、処理部から可食部への処理放射能の移行は僅かであった。残留放射能の主要成分は未変化のプロパルギットであり、代謝物 B、C 及び E が 10%TRR を超えて認められた。

プロパルギットを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、可食部における最大残留値は、みかん（果皮）の 9.6 mg/kg であった。プロパルギット並びに代謝物 B 及び C を分析対象化合物としたウシ及びニワトリを用いた畜産物残留試験の結果、ウシでは、プロパルギットの最大残留値は 30 µg/g（脂肪）、代謝物 B の最大残留値は 14.0 µg/g（脂肪）、代謝物 C の最大残留値は 4.3 µg/g（肝臓）であった。ニワトリでは、プロパルギットの最大残留値は 0.08 µg/g（脂肪）、代謝物 B の最大残留値は 0.02 µg/g（卵）、代謝物 C の最大残留値は 0.06 µg/g（卵）であった。また、魚介類におけるプロパルギットの最大推定残留値は 0.17 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、プロパルギット投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び血液（貧血）に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットにおいて、発がん性試験で空腸未分化肉腫（カハールの間質細胞由来）の発生頻度増加が認められた。その他の動物種では発がん性は認められず、遺伝毒性は認められなかったことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ウサギの発生毒性試験において、母動物に著しい毒性が発現する用量で水頭症が認められた。ラットにおいて催奇形性は認められなかった。

植物及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、植物で B、C 及び E、畜産物の可食部で B、C 及び O（いずれもグルクロン酸抱合体を含む）、D 及び E（いずれもグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体を含む）

並びに F 及び H が認められた。代謝物 B、E、F 及び H はラットにおいても認められており、細菌を用いた復帰突然変異試験の結果はいずれも陰性であった。代謝物 C、D 及び O はラットにおいて認められていないが、いずれも、更に酸化されることにより代謝物 E 及び H となる、又はグルクロン酸若しくは硫酸抱合化を受けると考えられる。以上のことから、農産物、畜産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をプロパルギット（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 40 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 41 に示されている。

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験において無毒性量が設定できなかったが、これは用量設定が高用量で、かつ 1 用量のみの設定であったためと考えられた。また、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験においては、より低い投与量まで試験が行われており、無毒性量が得られていることから、イヌにおける無毒性量は 5.2 mg/kg 体重/日であると判断した。

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験①における無毒性量 2 mg/kg 体重/日であった。一方、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①において、全投与群の雌で空腸未分化肉腫の発生が認められ、無毒性量が設定できなかった（2.95 mg/kg 体重/日未満）。最小毒性量において認められた腫瘍の発生は 1 例のみであり、前癌病変も認められなかったことから、この毒性影響は軽度であると考えられ、追加の安全係数は 3 とすることが妥当であると判断した。

以上のことから、食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①の最小毒性量 2.95 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 300（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数：3）で除した 0.0098 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、プロパルギットの単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、マウスを用いた一般薬理試験の無毒性量 100 mg/kg 体重であったことから、安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.0098 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験①
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（最小毒性量）	2.95 mg/kg 体重/日
（安全係数）	300
ARfD	1 mg/kg 体重

(ARfD 設定根拠資料)	一般薬理試験
(動物種)	マウス
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	100 mg/kg 体重
(安全係数)	100

< 参考 >

< JMPR、1999 年、2002 年 >

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験/発がん性併合試験①
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	300 ^a

^a : 無毒性量が得られておらず、最小毒性量で認められた毒性所見（腫瘍の発生頻度増加）のほか、空腸細胞増殖試験 [14. (2)] における細胞増殖作用に対する無毒性量（40 ppm）を考慮して、安全係数は 300 と設定された。

ARfD	設定の必要なし
------	---------

< EPA、2019 年 >

cRfD	0.04 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD	設定の必要なし
------	---------

< EFSA、2018 年 >

ADI	0.03 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験/発がん性併合試験①
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間

(投与方法)	混餌
(無毒性量)	3.46 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

ARfD	0.06 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験②
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 7～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	6 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

<APVMA、1999 年 (ADI) 、2017 年 (ARfD) >

ADI	0.002 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	空腸細胞増殖試験⑤
(動物種)	ラット
(期間)	20 か月
(投与方法)	混餌
(無作用量)	2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	1,000 ^a

^a : ラットにおいて発がん性が認められた用量とのマージンが狭いことによる追加の安全係数が考慮された。

ARfD	設定の必要なし
------	---------

(参照 3、5、16～21)

表 40 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	EPA	APVMA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性毒 性試験①	0、100、1,000、2,000 ppm 雄：0、7.07、71.2、 144 雌：0、8.31、72.5、 149	雌雄：5(100 ppm) 雌雄：体重増加抑制 等	5.0(100 ppm) 体重増加抑制及び摂 餌量減少	雌雄：5 雌雄：体重増加抑制 等	雄：7.07 雌：8.31 雌雄：体重増加抑制 等	雄：7.07 雌：8.31 雌雄：体重増加抑制 等
	90 日間 亜急性毒 性試験②	0、200、400、800、 2,000、4,000 ppm 雄：0、10、19、41、 102、214 雌：0、11、24、47、 109、240	雌雄：800 ppm (検体摂取量不明) 雌雄：体重増加抑制 等		雌雄：40 雌雄：体重増加抑制 及び摂餌量減少	雄：41 雌：47 雌雄：体重増加抑制 及び摂餌量減少	雄：41 雌：47 雌雄：体重増加抑制 及び摂餌量減少
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ①	0、50、80、400、800 ppm 雄：0、2.38、3.83、 19.2、38.9 雌：0、2.95、4.68、 23.6、49.4	一般毒性：雌雄：4(80 ppm) 雌雄：体重増加抑制、 摂餌量減少等 発がん性：－ (雌雄で空腸未分化 肉腫発生)	4.0 死亡率増加 (雌雄で空腸腫瘍発 生)	雄：4 雌：5 雌雄：体重増加抑制 等 (雌雄で空腸未分化 肉腫発生)	雄：3.83 雌：－ 雌雄：空腸未分化肉 腫の発生等 (雌雄で空腸未分化 肉腫発生)	雄：3.83 雌：4.68 雄：体重増加抑制等 雌：摂餌量減少 (雌雄で空腸未分化 肉腫発生)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	EPA	APVMA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	2世代 繁殖試験	0、80、400、800 ppm ----- P 雄：0、5.1、25.2、 48.9 P 雌：0、6.3、30.5、 58.2 F ₁ 雄：0、5.6、27.1、 59.0 F ₁ 雌：0、6.8、32.7、 88.0	親動物及び児動物： 4(80 ppm) 親動物：体重増加抑制 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物：20.0(400 ppm) 児動物：4(80 ppm) 親動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物： 4 親動物 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 P 雄：5.1 P 雌：6.3 F _{1b} 雄：5.6 F _{1b} 雌：6.8 親動物： 雌雄；体重増加抑制及び摂餌量減少 児動物： 雌雄；低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 P 雄：5.1 F ₁ 雄：5.6 P 雌：6.3 F ₁ 雌：6.8 親動物 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験①	0、6、25、105	母動物：25 胎児：－ 母動物：尿失禁等 胎児：椎骨不完全骨化				母動物：25 胎児：6 母動物：死亡率上昇等 胎児：胸骨分節欠損等 (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	EPA	APVMA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	発生毒性 試験②	0、6、12、18、25、 105	25 母動物：体重増加抑制 胎児：死亡率増加 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：105 母動物及び胎児：影響なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：25 母動物：体重増加抑制等 胎児：死亡率増加 (催奇形性は認められない)	母動物：25 胎児：105 母動物：肛門生殖器及び体幹の汚染、体重減少/増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：25 胎児：105 母動物：体重増加抑制等 胎児：影響なし (催奇形性は認められない)
マウス	18 か月間 発がん性 試験	0、50、160、500、1,000 ppm ----- 雄：0、6.1、19.0、61.1、 118 雌：0、7.2、23.9、72.9、 143	雌雄：7.5(50 ppm) 雌：腎及び子宮絶対 及び比重量減少 (発がん性は認められない)	雌雄：143 雌雄：影響なし (発がん性は認められない)	雌雄：143 雌雄：影響なし (発がん性は認められない)	雄：61.1 雌：72.9 雌雄：アミロイド症等 (発がん性は認められない)	雄：61.1 雌：72.9 雌雄：アミロイド症増加等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、2、6、10、18	母動物及び胎児：2 母動物：死亡率増加傾向等 胎児：頭蓋骨骨化遅延		母動物：6 胎児：2 母動物：死亡率増加等 胎児：頭蓋骨骨化遅延等	母動物及び胎児：2 母動物：死亡率増加傾向等 胎児：頭蓋骨骨化遅延 (母動物に毒性を示さない用量では催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：2 母動物：死亡率増加傾向等 胎児：頭蓋骨骨化遅延 (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	EPA	APVMA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	発生毒性 試験②	0、2、4、6、8、10	母動物及び胎児：6 母動物：体重増加抑制 胎児：胸骨分節癒合の増加	母動物：10 胎児：8 母動物：影響なし 胎児：胸骨分節癒合の増加	母動物：6 母動物：体重増加抑制、流産	母動物：6 胎児：8 母動物：体重減少/増加抑制 胎児：胸骨分節癒合の増加 (催奇形性は認められない)	母動物：6 胎児：8 母動物：体重増加抑制 胎児：胸骨分節癒合の増加 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、2,000/2,500 ppm ----- 雄：0、54.7 雌：0、67.7	雌雄：－ 雌雄：体重減少等		雌雄：－ 雌雄：体重減少等	雌雄：－ 雌雄：体重減少等	雌雄：－ 雌雄：体重減少等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、160、1,250、 2,500/1,875 ppm ----- 雄：0、5.3、38、44 雌：0、5.2、40、42	雌雄：4(160 ppm) 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：5(160 ppm) 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：4 雌雄：体重増加抑制等	雄：5.3 雌：5.2 雌雄：体重減少/増加抑制等	雄：5.3 雌：5.2 雌雄：体重増加抑制等
	2 年間 慢性毒性 試験	0、100、300、900 ppm ----- 雄：0、4.86、16.0、 48.8 雌：0、5.54、16.1、 46.1	900 ppm (検体摂取量不明) 雌雄：影響なし		雌雄：22(900 ppm) 雌雄：影響なし	雄：48.8 雌：46.1 雌雄：毒性所見なし	雄：48.8 雌：46.1 雌雄：影響なし

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	EPA	APVMA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ADI			LOAEL : 3 SF : 300 ADI : 0.01	NOAEL : 4 UF : 100 cRfD : 0.04	NOEL : 2 SF : 1,000 ADI : 0.002	LOAEL : 2.95 SF : 300 ADI : 0.0098	NOAEL : 2 SF : 100 ADI : 0.02
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験① (発がん性に関する LOAEL を根拠)	ラット 2 世代繁殖試験	ラット空腸細胞増殖試験⑤	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験① (発がん性に関する LOAEL を根拠)	ウサギ発生毒性試験①

ADI : 許容一日摂取量、LOAEL : 最小毒性量、NOAEL : 無毒性量、NOEL : 無作用量、SF : 安全係数、UF : 不確実係数、cRfD : 慢性参照用量

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。なお、豪州は無作用量を示す。

表 41 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重)
ラット	急性毒性試験	雄：1,154、1,500、1,950、2,535 雌：888、1,154、1,500、1,950、 2,535	雌雄：－ 雄：体重減少 雌：活動低下
マウス	一般薬理試験 (一般状態、Irwin 法)	雄：0、30、100、300、1,000	100 立毛、腹臥位及び無気力
	一般薬理試験 (運動協調性)	雌：0、30、100、300	100 最長落下時間の短縮
	急性毒性試験	雄：420、546、710、923、1,200、 1,560 雌：420、546、710、923、1,200	雌雄：－ 雌雄：活動低下
ARfD			NOAEL：100 SF：100 ARfD：1
ARfD 設定根拠資料			マウス一般薬理試験

ARfD：急性参照用量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

－：無毒性量は設定できなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	OGE グリコールエーテル体 TBPC	2-(<i>p</i> -ターシャリーブチルフェノキシ)シクロヘキサノール
C	ジオール体 TBPC-diol	2-(<i>p</i> -ターシャリーブチルフェノキシ)-2, <i>x</i> - シクロヘキサンジオール
D	ヒドロキシグリコール体 HOMe-TBPC	1-[4-(1,1-ジメチルヒドロキシエチル)フェノキシ]-2- シクロヘキサノール
E	ヒドロキシジオール体 HOMe-TBPC-diol	1-[4-(1,1-ジメチルヒドロキシエチル)フェノキシ]-2, <i>x</i> - シクロヘキサンジオール
F	ヒドロキシ-2,4,5- トリオール体 HOMe-TBPC-triol	1-[4-(1,1-ジメチルヒドロキシエチル)フェノキシ]-2,4,5- シクロヘキサントリオール
G	ヒドロキシ-2, <i>x</i> , <i>x</i> '- トリオール体	1-[4-(1,1-ジメチルヒドロキシエチル)フェノキシ]-2, <i>x</i> , <i>x</i> '- シクロヘキサントリオール
H	カルボキシジオール体 Carboxy-TBPC-diol	2-[4-(2, <i>x</i> -ジヒドロキシシクロヘキソキシ)フェニル]-2,2- ジメチル酢酸
I	ヒドロキシジオール硫酸抱合体	2-[4-(2, <i>x</i> -ジヒドロキシシクロヘキソキシ)フェニル]-2,2- ジメチルエチル硫酸塩
J	ブチルフェノール	<i>p</i> -ターシャリーブチルフェノール
L	BGES	ビス-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェノキシ]-2- シクロヘキサノールスルフィト
M	カルボキシトリオール体 Carboxy-TBPC-triol	1-[4-(2,4,5-トリヒドロキシシクロヘキソキシ)フェニル]- 2,2-ジメチル酢酸
N	ヒドロキシ-2, <i>x</i> , <i>x</i> '- トリオール硫酸抱合体	2-[4-(2, <i>x</i> , <i>x</i> '-トリヒドロキシシクロヘキソキシ)フェニル]- 2,2-ジメチルエチル硫酸塩
O	カルボキシグリコール体 Carboxy-TBPC	2-[4-(シクロヘキソキシ)フェニル]-2,2-ジメチル酢酸

<別紙２：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
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))
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
CMC	カルボキシルメチルセルロース
Cre	クレアチニン
DMSO	ジメチルスルホキシド
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
Glob	グロブリン
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素）量
Ht	ヘマトクリット値
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
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
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					プロパルギット			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
みかん (果肉) 1974 年度	1	1.14 ^{EC} g ai/樹	1	7 14	0.02 0.02	0.02 0.02	<0.08 <0.08	<0.08 <0.08
	1		2	7 14	0.07 0.03	0.06 0.02	<0.08 <0.08	<0.08 <0.08
	1	2,280 ^{EC}	1	7 14	0.02 0.04	0.02 0.04	<0.08 <0.08	<0.08 <0.08
	1		2	7 14	0.03 0.08	0.02 0.08	<0.08 <0.08	<0.08 <0.08
みかん (果皮) 1974 年度	1	1.14 ^{EC} g ai/樹	1	7 14	3.5 1.9	3.1 1.8	3.4 1.4	2.9 1.3
	1		2	7 14	9.6 3.2	8.8 3.2	6.4 2.8	5.5 2.5
	1	2,280 ^{EC}	1	7 14	3.8 3.1	3.4 3.0	3.4 2.6	3.2 2.4
	1		2	7 14	8.0 7.8	7.6 7.0	6.7 4.5	5.6 4.0
みかん (果実) 1974 年度	1	1.14 ^{EC} g ai/樹	1	7 14	0.64 0.38		0.64 0.32	
			2	7 14	1.81 0.66		1.16 0.56	
	1	2,280 ^{EC}	1	7 14	0.7 0.63		0.7 0.54	
			2	7 14	1.54 1.46		1.18 0.86	
みかん (露地) (果肉) 1980 年度	1	1,600 ^{WP}	2	7 14 21	0.01 0.02 0.01	0.01 0.02 0.01	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04
	1	2,000 ^{WP}	2	7 14 21	0.02 0.01 <0.01	0.02 0.01 <0.01	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04
	1	1,600 ^{WP}	2	7 14 21	3.21 3.15 4.03	3.19 3.12 3.76	4.32 3.84 3.68	4.08 3.52 3.44
	1	2,000 ^{WP}	2	7 14 21	3.02 3.40 3.60	2.96 3.36 3.51	3.97 3.60 3.00	3.22 3.52 2.90
みかん (露地) (果実) 1980 年度	1	1,600 ^{WP}	2	7 14 21	0.65 0.64 0.76		0.85 0.74 0.72	
	1	2,000 ^{WP}	2	7 14 21	0.61 0.68 0.71		0.68 0.74 0.61	

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					プロパルギット			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
みかん (露地) (果汁) 1980 年度	1	1,600 ^{WP}	2	7	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04
	1	2,000 ^{WP}	2	7	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04
なつみかん (果肉) 1995 年度	1	2,000 ^{WP}	2	14 30 59	0.03 0.01 0.02	0.02 0.01 0.02		
	1	1,600 ^{WP}	2	14 30 60	0.12 0.02 <0.01	0.12 0.02 <0.01		
なつみかん (果皮) 1995 年度	1	2,000 ^{WP}	2	14 30 59	5.12 4.24 3.96	5.05 4.20 3.92		
	1	1,600 ^{WP}	2	14 30 60	8.52 6.49 6.81	8.39 6.38 6.70		
なつみかん (全果実) 1995 年度	1	2,000 ^{WP}	2	14 30 59	1.46 1.28 1.16	1.44 1.27 1.14		
	1	1,600 ^{WP}	2	14 30 60	2.47 1.83 2.18	2.43 1.80 2.14		
なつみかん (果肉) 1996 年度	1	2,000 ^{WP}	2	14 60 90	0.03 <0.01 <0.01	0.03 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01
	1	1,600 ^{WP}	2	14 60 90	0.03 0.01 <0.01	0.03 0.01 <0.01	0.02 0.01 <0.01	0.02 0.01 <0.01
なつみかん (果皮) 1996 年度	1	2,000 ^{WP}	2	14 60 90	6.30 5.14 3.64	6.16 5.08 3.59	6.85 3.15 4.02	6.54 3.10 3.74
	1	1,600 ^{WP}	2	14 60 90	3.31 2.37 1.84	3.28 2.34 1.81	3.36 1.98 1.60	3.32 1.92 1.47
なつみかん (全果実) 1996 年度	1	2,000 ^{WP}	2	14 60 90		1.93 1.57 1.08		2.10 0.95 1.14
	1	1,600 ^{WP}	2	14 60 90		0.94 0.71 0.53		1.12 0.55 1.46

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					プロパルギット					
					公的分析機関		社内分析機関			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
なつみかん (果肉) 1998 年度	1	1,600 ^{WP}	2	14 59			<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
	1			14 60			0.04 <0.01	0.04 <0.01		
	1	2,000 ^{WP}	2	14 60			<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
	なつみかん (果皮) 1998 年度	1	1,600 ^{WP}	2	14 59			2.37 2.71	2.36 2.58	
1		14 60					4.42 2.62	4.34 2.57		
1		2,000 ^{WP}	2	14 60			2.23 0.50	2.22 0.50		
なつみかん (全果実) 1998 年度		1	1,600 ^{WP}	2	14 59				0.70 0.86	
	1	14 60						1.63 0.88		
	1	2,000 ^{WP}	2	14 60				0.61 0.17		
	なつみかん (果肉) 1998 年度	1	1,600 ^{WP}	2	14 60			0.03 <0.01	0.03 <0.01	
1		14 60					<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
なつみかん (果皮) 1998 年度	1	1,600 ^{WP}	2	14 60			3.15 2.43	3.13 2.41		
	1			14 60			8.70 4.15	8.59 4.09		
なつみかん (全果実) 1998 年度	1	1,600 ^{WP}	2	14 60				1.24 0.91		
	1			14 60				1.84 0.83		
ゆず (露地) (果実) 1996 年度	1	1,600 ^{WP}	2	14 60 90	0.78 0.55 <0.02	0.76 0.53 <0.02	0.94 0.56 <0.01	0.92 0.55 <0.01		
	1			14 60 91	0.33 0.15 0.05	0.32 0.14 0.04	0.40 0.11 0.06	0.40 0.10 0.06		
	りんご (無袋) (果実) 1977 年度	1		1,600 ^{WP}	2 ^a	9 14 21 26	0.54 0.49 0.74 0.80	0.54 0.47 0.74 0.76	0.45 0.54 0.59 0.43	0.44 0.52 0.56 0.42
						7 14 21 30	0.31 0.11 0.17 0.10	0.30 0.11 0.16 0.10	0.14 0.17 0.24 0.15	0.12 0.14 0.23 0.14
1			3,200 ^{WP}			9 14 21 30	0.54 0.49 0.74 0.80	0.54 0.47 0.74 0.76	0.45 0.54 0.59 0.43	0.44 0.52 0.56 0.42
						7 14 21 30	0.31 0.11 0.17 0.10	0.30 0.11 0.16 0.10	0.14 0.17 0.24 0.15	0.12 0.14 0.23 0.14

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					プロパルギット			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (無袋) (果肉) 1977 年度	1	1,600 ^{WP}	2 ^a	9			<0.03	<0.03
				14			<0.03	<0.03
				21			<0.03	<0.03
				26			<0.03	<0.03
	1	1,600 ^{WP}		7			<0.03	<0.03
				14			<0.03	<0.03
				21			<0.03	<0.03
				28			<0.03	<0.03
りんご (無袋) (果実) 1997 年度	1	2,000 ^{WP}	1	14	1.26	1.24	1.13	1.13
	1			28	0.88	0.84	0.71	0.71
				58	0.56	0.54	0.56	0.56
				14	0.76	0.74	0.71	0.70
				30	0.66	0.64	0.62	0.62
				60	0.29	0.28	0.33	0.32
りんご (無袋) (果実) 2005 年度	1	2,400 ^{WP}	1	3	0.69	0.68	0.84	0.72
	1			7	0.76	0.76	0.57	0.53
				14	0.43	0.42	0.39	0.34
				3	1.72	1.70	1.98	1.94
				6	1.11	1.08	1.49	1.41
				13	0.65	1.62	1.36	1.15
もも (可食部) 1971 年度	1	2,000 ^{WP}	2	14 ^a			<0.008	<0.008
			4 ^a	25			0.017	0.017
もも (皮部) 1971 年度	1	2,000 ^{WP}	2	14 ^a			4.6	4.2
			4 ^a	25			28.4	20
もも (果実) 1971 年度	1	2,000 ^{WP}	2	14 ^a			0.64	
			4 ^a	25			3.01	
もも (可食部) 1973 年度	1	40 ^{WP} /樹	2	20 ^a	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
			4 ^a	30	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
もも (無袋) (果肉) 1981 年度	1	1,600 ^{WP}	2	7 ^a	0.06	0.06	0.06	0.06
				14 ^a	0.03	0.02	0.03	0.03
				21	0.02	0.02	0.02	0.02
	1	2,000 ^{WP}	2	7 ^a	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14 ^a	0.05	0.04	0.02	0.02
				21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					プロパルギット					
					公的分析機関		社内分析機関			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
もも (無袋) (果皮) 1981 年度	1	1,600 ^{WP}	2	7 ^a	21.3	21.3	26.0	25.8		
				14 ^a	15.6	15.5	13.0	12.9		
				21	12.5	12.4	10.2	10.1		
	1	2,000 ^{WP}	2	7 ^a	8.28	8.16	11.0	11.0		
				14 ^a	8.88	8.76	11.0	10.9		
				21	3.35	3.32	4.65	4.65		
もも (無袋) (果実) 1981 年度	1	1,600 ^{WP}	2	7 ^a	3.24		3.92			
				14 ^a	2.34		1.96			
				21	1.88		1.53			
	1	2,000 ^{WP}	2	7 ^a	1.24		1.67			
				14 ^a	1.34		1.64			
				21	0.51		0.71			
おうとう (施設) (果実) 1996 年度	1	1,600 ^{WP}	2	311	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	1	2,000 ^{WP}	2	297	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
プルーン (露地) (果実) 2017 年度	1	2,000 ^{WP}	1	1 ^a 3 ^a 7 14	2.07 2.97 2.84 2.02	2.02 2.72 2.83 1.81				
プルーン (露地) (果実) 2018 年度	1	2,000 ^{WP}	1	7 14 21	2.0 3.0 1.9	2.0 3.0 1.8				
ぶどう (施設、無袋) (果実) 1971 年度	1	600 ^{WP}	4 ^a	19			2.10	1.94		
			7 ^a	19			2.98	2.83		
ぶどう (施設、無袋) (果実) 1973 年度	1	900 ^{WP}	3 ^a	65 78 85			0.11 0.10 0.07	0.11 0.10 0.07		
				5 ^a	65 78 85			0.30 0.22 0.15	0.30 0.21 0.14	
			1		600 ^{WP}	1	14 ^a 21 28	0.27 0.49 1.13	0.26 0.47 1.12	0.33 0.52 1.27
				1			600 ^{WP}	1	14 21 28	0.35 0.20 0.47

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					プロパルギット			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
茶 (製茶) 1971 年度	1	1,140 ^{EC}	2	32			0.05	0.04
			3 ^a	22			0.20	0.20
	1	760 ^{EC}	2	36			0.04	0.04
			3 ^a	26			0.13	0.12
茶 (製茶) 1975 年度	1	1,520 ^{EC}	2	7 ^a	6.75	6.50	4.10	4.00
				14	0.26	0.24	0.31	0.30
				21	0.50	0.49	0.37	0.36
	1			7 ^a	5.10	4.95	3.20	3.20
				14	1.02	1.01	0.75	0.72
				21	0.58	0.56	0.38	0.37
茶 (浸出液) 1975 年度	1	1,520 ^{EC}	2	7 ^a	0.3	0.3	<0.1	<0.1
				14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1			7 ^a	0.29	0.28	<0.1	<0.1
				14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
				21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

注) 試験には、WP：水和剤、EC：乳剤が用いられた。

／：該当なし

- ・農薬の使用回数又は使用時期（PHI）が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、使用回数又は PHI に^aを付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は、定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙4：畜産物残留試験>

① ウシ

乳汁 (μg/g)

分析対象化合物	試料採取日	投与群(mg/kg 飼料相当)		
		50	150	500
プロパルギット	投与 1 日	<0.01	<0.01	0.02-0.07
	投与 7 日	<0.01	<0.01	0.05-0.24
	投与 9 日	<0.01	<0.01-0.02	0.1-0.22
	投与 12 日	<0.01-0.01	0.02	0.22-0.42
	投与 14 日	<0.01-0.01	0.02	0.26-0.39
	投与 21 日	<0.01-0.01	0.02	0.30-1.6
	投与 28 日	<0.01-0.01	0.02	0.38-2.7
代謝物 B	投与 1 日	<0.02	<0.02	<0.02-0.02
	投与 2 日			0.02-0.08
	投与 4 日			0.02
	投与 6 日			0.08
	投与 8 日			0.03-0.09
	投与 9 日			0.04-0.10
	投与 11 日			0.03-0.12
	投与 14 日			0.05-1.2
	投与 16 日			0.04-0.57
	投与 19 日			0.19-0.43
	投与 21 日			0.05-0.97
	投与 24 日			0.42-0.63
	投与 28 日			0.08-1.4
代謝物 C	投与 1 日	<0.02	0.02	0.08
	投与 3 日	—	0.05	—
	投与 4 日	—	—	0.11
	投与 6 日	—	0.07	—
	投与 13 日	—	0.06	—
	投与 14 日	<0.02	—	0.20
	投与 20 日	—	0.04	—
	投与 21 日	<0.02	—	0.16
	投与 27 日	—	0.07	—
	投与 28 日	0.02	—	0.28

—：参照した資料に記載がなかった。

臓器及び組織

用量	試料	残留値(μg/g)		
		プロパルギット	代謝物 B	代謝物 C
50 mg/kg 飼料相当	筋肉	<0.01-0.02	<0.02	NA
	脂肪	0.09-0.20	<0.04-0.05	NA
	肝臓	<0.01	0.16-0.24	0.19
	腎臓	<0.01	0.03-0.06	NA
150 mg/kg 飼料相当	筋肉	0.02-0.03	<0.02	0.021
	脂肪	0.55-0.84	0.12-0.13	NA
	肝臓	0.02-0.04	0.29-1.8	0.62
	腎臓	<0.01	0.14-0.16	0.11
500 mg/kg 飼料相当	筋肉	0.14	0.12-2.1	0.22
	脂肪	6.8-30	1.3-14.0	NA
	肝臓	0.09-0.52	3.4-9.7	4.3
	腎臓	<0.01-0.01	0.97-4.3	1.5

NA : 分析されず

② ニワトリ

試料	用量	試料採取日	残留値(μg/g)		
			プロパルギット	代謝物 B	代謝物 C
卵	15 mg/kg 飼料相当	投与 1 日	<0.01	NA	<0.02
		投与 8 日	NA	NA	NA
		投与 15 日	NA	NA	<0.02
		投与 27 日	NA	NA	<0.02
	50 mg/kg 飼料相当	投与 1 日	<0.01	<0.02	<0.02
		投与 4 日	NA	NA	0.03
		投与 7 日	<0.01	<0.02	0.06
		投与 14 日	<0.01	<0.02-0.02	0.06
		投与 21 日	<0.01	NA	0.03
		投与 28 日	<0.01	<0.02	0.04
脂肪	0、5 mg/kg 飼料相当	と殺時 (最終投与 24 時間後)	<0.01	NA	NA
	15 mg/kg 飼料相当		0.01-0.02	NA	NA
	50 mg/kg 飼料相当		0.08	<0.04	NA
肝臓	15 mg/kg 飼料相当		NA	NA	<0.02
	50 mg/kg 飼料相当		NA	<0.04	0.042
筋肉	50 mg/kg 飼料相当		NA	<0.02	<0.02

NA : 分析されず

<別紙5：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重 55.1 kg)		小児(1～6 歳) (体重 16.5 kg)		妊婦 (体重 58.5 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重 56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
みかん	0.08	17.8	1.42	16.4	1.31	0.6	0.05	26.2	2.10
なつみかんの果実全体	2.43	1.3	3.16	0.7	1.70	4.8	11.7	2.1	5.10
その他のかんきつ類果実	0.92	5.9	5.43	2.7	2.48	2.5	2.30	9.5	8.74
りんご	1.94	24.2	47.0	30.9	60.0	18.8	36.5	32.4	62.9
もも	0.02	3.4	0.07	3.7	0.07	5.3	0.11	4.4	0.09
すもも	3.0	1.1	3.30	0.7	2.10	0.6	1.80	1.1	3.30
ぶどう	1.22	8.7	10.6	8.2	10.0	20.2	24.6	9.0	11.0
その他のスパイス	8.8	0.1	0.88	0.1	0.88	0.1	0.88	0.2	1.76
魚介類	0.17	93.1	15.8	39.6	6.73	53.2	9.04	115	16.5
合計			87.7		85.2		87.0		114

- ・農産物の残留値は、登録又は申請されている使用時期及び回数による各試験区のプロパルギットの平均残留値のうち最大のものをを用いた（参照 別紙3）。
- ・魚介類の残留値には、プロパルギットの最大推定残留値を用いた。
- ・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 22）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたプロパルギットの推定摂取量（μg/人/日）
- ・『その他のかんきつ類果実』の値は、ゆずの値を用いた。
- ・『その他のスパイス』の値は、みかん（果皮）の値を用いた。
- ・『おうとう（果実）』及び『茶（浸出液）』については、全データが定量限界未満であったことから、摂取量の計算に用いなかった。
- ・畜産物については、国内で家畜の飼料の用に供される農産物への登録がないことから、摂取量の計算に用いなかった。

<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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録 BPPS（殺虫剤）（平成 19 年 1 月 15 日改訂）：日本農薬株式会社、未公表
- 3 JMPR①：“Propargite”, Pesticide residues in food-1999. Toxicological evaluation (1999)
- 4 EPA①：Propargite; P.C.Code 097601. The REVISED HED Assessment for the Reregistration Eligibility Decision Document(RED),Case # 0243. DP Barcode:D266213 (2000)
- 5 APVMA ①：JAPANESE POSITIVE LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLS FOR PROPARGITE/BPPS (1999)
- 6 食品健康影響評価について（平成 19 年 3 月 5 日厚生労働省発食安第 0305004 号）
- 7 BPPS（プロパルギット）の食品健康影響評価に係る追加資料の提出について：平成 23 年 8 月 2 日 日本農薬株式会社、未公表
- 8 農薬抄録 BPPS（殺虫剤）（平成 23 年 9 月 23 日改訂）：日本農薬株式会社、一部公表
- 9 オマイトに暴露させたブルーギルサンフィッシュ (*Lepomis macrochirus*) による 14C-残留物の生物濃縮及び排泄 (Springborn Life Sciences, Inc. (米国)、GLP 準拠、1988 年)：日本農薬株式会社、平成 22 年 9 月、未公表
- 10 食品健康影響評価の結果通知について（平成 24 年 10 月 29 日付け府食第 955 号）
- 11 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生労働省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 26 年 11 月 17 日付け厚生労働省告示第 409 号）
- 12 食品健康影響評価について（令和 2 年 12 月 14 日付け厚生労働省発生食 1214 第 3 号）
- 13 農薬抄録 BPPS（殺虫剤）（令和 1 年 12 月 11 日改訂）：日本農薬株式会社、一部公表
- 14 作物残留分析結果報告書（プルーン、平成 29 及び 30 年度）：日本農薬株式会社、未公表
- 15 JMPR②：“Propargite”, Pesticide residues in food- 2002 evaluations. Part I, Residues,p 1175-1299 (2002)
- 16 JMPR③：“Propargite”, Pesticide residues in food- 2002. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. p 239-253 (2002)
- 17 EPA②：Propargite ; Draft Human Health Risk Assessment in Support of Registrarion Review (2019)
- 18 EFSA①：Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance propargite. EFSA Journal ; 9(5):2087 (2011)
- 19 EFSA②：REASONED OPINION, Setting of maximum residue limits for propargite in citrus fruits and tea. EFSA Journal ;16(2):5193 (2018)

- 20 APVMA② : Acceptable daily intakes (ADI) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals. Edition 4/2020, Current as of 31 December 2020
- 21 APVMA③ : Acute reference doses (ARfD) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals. Edition 4/2020, Current as of 31 December 2020
- 22 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）

プロパルギット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 令和3年4月7日～令和3年5月6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 2通

4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会の回答
【意見 1】 農薬取締法によれば、原則、人畜に被害をもたらすおそれがある場合は、農薬登録はできないが、実態上は、適切な農薬使用のもとであれば、安全係数 100 で除しているので「被害のおそれはない」として、ほぼ全部の申請農薬が登録を許されてきている。省令で法の趣旨が損なわれている典型事例。 今回の案件でも、成分自体に発がんリスクがあっても ADI は設定できるし、100（今回は一部で 300）の安全係数を使った ADI なので、それ以下なら問題ないと結論付けている。 承認農薬の成分数だけで 1,842 種に上っており、添加物（829 種）、畜産物中の抗生物質・ホルモン剤、遺伝子組換え、ゲノム編集成分など、全部合わせればどんな数字になるのか。そのような状況にも関わらず、影響審査の段階では単品の成分で影響を確認するにとどまっている。 複合効果を検証しろと意見を出しても「世界的機関でその必要性はないと言われているし、複合効果の検証方法は確立されていないので」どまり。 複合影響の検証方法が確立されるまで、新規の承認を停止、残留基準はゼロとするとともに、既存の基準値もすべて安全係数を 1,000 に設定して基準を厳しくすべき。	・食品安全委員会では、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に、食品を介した農薬の摂取による人の健康への影響について評価を行っています。 ・ラットにおいて、発がん性試験で空腸未分化肉腫（カハールの間質細胞由来）の発生頻度増加が認められましたが、その他の動物種では発がん性は認められず、遺伝毒性は認められなかったことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えました。 各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験①における無毒性量 2 mg/kg 体重/日でしたが、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①において、全投与群の雌で空腸未分化肉腫の発生が認められ、無毒性量が設定できませんでした（2.95 mg/kg 体重/日未満）。最小毒性量において認められた腫瘍の発生は 1 例のみであり、前癌病変も認められなかったことから、この毒性影響は軽度であると考えられ、追加の安全係数は 3 とすることが妥当であると判断しました。 食品安全委員会は、今回設定した許容一日摂取量(ADI)及び急性参照用量(ARfD)に基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されと考えています。 ・複数の化合物へのばく露については、現
【意見 2】 以前この成分によって体調不良が出た者です。特に神経への異常をきたしました。原因が分かってから使用を中止し、体調が	

改善しました。国で危険な成分の使用を制限しなくては、知らず知らずのうちに国民が危険にさらされます。国で危険性を実験、把握し、使用を中止すべきです。最近では民間でも殺虫剤の危険性への関心は確実に高まっています。民間で実験や議論が行われ、危険性が明らかになった場合、最終的に被害にあった方々の責任をとりきれのでしょうか。被害が明らかにならないから、使用を許可するのではなく、危険性があるなら国で使用を制限するべきです。どうか手遅れになる前に、小さな声に耳を傾けてください。	段階では、JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議) や JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) において、複数の化合物へのばく露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。 ・農薬の登録及び残留基準に関するご意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、農林水産省及び厚生労働省に情報提供いたします。
---	---

※頂いたものをそのまま掲載しています。