



府 食 第 634 号
平成 21 年 7 月 6 日

食品安全委員会

委員長 小泉 直子 殿

農薬専門調査会

座 長 鈴木 勝士

農薬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 17 年 10 月 21 日付け厚生労働省発食安第 1021002 号及び平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718030 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モカルブ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。

農薬評価書

プロパモカルブ

2009年7月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○ 要約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 開発の経緯	8
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験	9
(1) 吸収	9
(2) 分布	10
(3) 代謝物同定・定量	12
(4) 排泄	16
2. 植物体内運命試験	18
(1) トマト	18
(2) ばれいしょ①	18
(4) レタス①	19
(5) レタス②	19
(6) レタス③	20
(7) たばこ	20
(8) ほうれんそう①	21
(9) ほうれんそう②	21
(10) きゅうり	21
3. 土壌中運命試験	22
(1) 好氣的土壌中運命試験①	22
(2) 好氣的土壌中運命試験②	22
(3) 好氣的土壌中運命試験③	22
(4) 嫌氣的土壌中運命試験①	23
(5) 嫌氣的土壌中運命試験②	23

(6) 土壤吸着試験①	23
(7) 土壤吸着試験②	24
4. 水中運命試験	24
(1) 加水分解試験①	24
(2) 加水分解試験②	24
(3) 水中光分解試験①	24
(4) 水中光分解試験②	24
(5) 水中光分解試験③	25
(6) 好気的水系環境運命試験	25
5. 土壤残留試験	25
6. 作物残留試験	26
7. 一般薬理試験	28
(1) 一般薬理試験①	28
(2) 一般薬理試験②	29
8. 急性毒性試験	31
(1) 急性毒性試験①	31
(2) 急性毒性試験②	31
(3) 急性神経毒性試験 (ラット) ①	32
(4) 急性神経毒性試験 (ラット) ②	33
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	33
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	34
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①	34
(4) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②	35
(5) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット) ①	35
(6) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット) ②	35
(7) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	36
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	36
(1) 1年間慢性毒性試験 (ラット)	36
(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	37
(3) 2年間慢性毒性試験 (イヌ)	37
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①	38
(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②	39
(6) 18カ月間発がん性試験 (マウス)	39
(7) 2年間発がん性試験 (マウス)	40
12. 生殖発生毒性試験	40
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	40

(2) 3世代繁殖試験 (ラット)	41
(3) 発生毒性試験 (ラット) ①	42
(4) 発生毒性試験 (ラット) ②	42
(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	43
(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	43
13. 遺伝毒性試験	43
14. その他の試験	45
(1) ChE 活性に対する影響試験 (ラット)	45
(2) ChE 活性に対する影響試験 (ラット及びイヌ)	45
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) <参考データ>	46
III. 食品健康影響評価	47
・ 別紙1: 代謝物/分解物等略称	50
・ 別紙2: 検査値等略称	51
・ 参照	52

<審議の経緯>

1989年	2月	8日	初回農薬登録
2005年	10月	5日	農林水産省より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（新規：はくさい及びたまねぎ）
2005年	10月	21日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1021004号）
2005年	10月	24日	関係書類の接受（参照1~104）
2005年	10月	27日	第117回食品安全委員会（要請事項説明）（参照105）
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照106）
2006年	7月	18日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0718030号）、関係書類の接受（参照107）
2006年	7月	20日	第153回食品安全委員会（要請事項説明）（参照108）
2006年	7月	31日	第2回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照109）
2008年	6月	19日	追加資料受理（参照110、111）
2008年	7月	30日	第14回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照112）
2008年	11月	18日	第45回農薬専門調査会幹事会（参照113）
2009年	1月	22日	第270回食品安全委員会（報告）
2009年	1月	22日	より2月20日 国民からの御意見・情報の募集
2009年	5月	20日	第51回農薬専門調査会幹事会（参照114）
2009年	6月	12日	第52回農薬専門調査会幹事会（参照115）
2009年	7月	6日	農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員名簿>

（2006年6月30日まで）

寺田雅昭（委員長）	坂本元子	本間清一
寺尾允男（委員長代理）	中村靖彦	見上 彪
小泉直子		

（2006年12月20日まで）

寺田雅昭（委員長）	長尾 拓	畑江敬子
見上 彪（委員長代理）	野村一正	本間清一
小泉直子		

（2009年6月30日まで）

見上 彪（委員長）	野村一正	廣瀬雅雄**
-----------	------	--------

小泉直子（委員長代理*） 畑江敬子
長尾 拓

本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

（2009年7月1日から）

小泉直子（委員長） 畑江敬子
長尾 拓 廣瀬雅雄
野村一正

見上 彪
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2006年3月31日まで）

鈴木勝士（座長） 小澤正吾
廣瀬雅雄（座長代理） 高木篤也
石井康雄 武田明治
江馬 眞 津田修治*
太田敏博 津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

*：2005年10月1日から

（2007年3月31日まで）

鈴木勝士（座長） 三枝順三
廣瀬雅雄（座長代理） 佐々木有
赤池昭紀 高木篤也
石井康雄 玉井郁巳
泉 啓介 田村廣人
上路雅子 津田修治
臼井健二 津田洋幸
江馬 眞 出川雅邦
大澤貫寿 長尾哲二
太田敏博 中澤憲一
大谷 浩 納屋聖人
小澤正吾 成瀬一郎
小林裕子 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） 代田眞理子****
林 眞（座長代理*） 高木篤也
赤池昭紀 玉井郁巳

藤本成明
細川正清
松本清司

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

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***
西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明

柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
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

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***
佐々木有

代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
平塚 明
藤本成明

細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで
** : 2009年4月10日から
*** : 2009年4月28日から

要 約

プロピルカルバマート骨格を有する殺菌剤である「プロパモカルブ塩酸塩」(CAS No. 25606-41-1) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(トマト、ばれいしょ及びレタス)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、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)、3世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、プロパモカルブ塩酸塩投与による影響は主に多数の臓器における上皮空胞化であった。また、イヌでは主にタペタムに認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

食品安全委員会農薬専門調査会は、ラットを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である29.0 mg/kg 体重/日を根拠として安全係数100で除した0.29 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロパモカルブ塩酸塩

英名：propamocarb hydrochloride (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：プロピル=3-(ジメチルアミノ)プロピルカルバマート塩酸塩

英名：propyl 3-(dimethylamino)propylcarbamate hydrochloride

CAS (No. 25606-41-1)

和名：プロピル=[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルバマート塩酸塩

英名：propyl[3-(dimethylamino)propyl]carbamate hydrochloride

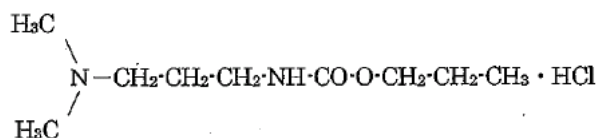
4. 分子式

$C_9H_{21}ClN_2O_2$

5. 分子量

224.7

6. 構造式



7. 開発の経緯

プロパモカルブ塩酸塩は、1978年にシェーリング社（現 バイエルクロップサイエンス株式会社）により発見されたプロピルカルバマート骨格を有する殺菌剤である。作用機構は、病原菌の菌糸細胞膜に作用し、細胞内容物の漏出を引き起こすと考えられている。

我が国では1989年にバイエルクロップサイエンス株式会社により農薬登録が取得され、レタス、きゅうり等に使用されている。2005年にアリスライフサイエンス株式会社から、農薬取締法に基づく登録申請（新規：はくさい及びたまねぎ）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

なお、基準値はプロパモカルブとして設定されているが、各種試験はプロパモカルブ塩酸塩を用いて実施されている。

II. 安全性に係る試験の概要

アリスラ ライフサイエンス社より提出された農薬抄録（2008年）及びバ イエルクロップサイエンス社より提出された農薬抄録（2008年）を基に、 毒性に関する主な科学的知見を整理した。

各種運命試験[II.1~4]は、プロパモカルブ塩酸塩のジメチルアミノプロピル基のカルバマート結合に隣接した炭素を ^{14}C で標識したもの (^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩) 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プロパモカルブ塩酸塩に換算した。代謝物/分解物等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) 吸収

①血中濃度推移(i)

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に ^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を 1 または 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。検体は投与後、速やかに吸収され、雌雄とも 0.88 時間以内に最高濃度 (C_{\max}) に達した。その後濃度は急速に減少し、投与 12 時間後には検出されなかった (1 mg/kg 体重投与群の雄のみ 24 時間後)。消失半減期 ($T_{1/2}$) は約 2 時間であった。検体の血漿中濃度推移は投与量に依存し、100 mg/kg 体重投与群は 1 mg/kg 体重投与群に比し、 C_{\max} で約 100 倍であった。(参照 3)

表 1 血漿中放射能濃度推移(i)

投与量	1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (時間)	0.81	0.81	0.88	0.5
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.25	0.20	24.5	23.7
$T_{1/2}$ (時間)	2.09	1.96	1.66	2.67

②血中濃度推移(ii)

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に ^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を 10 または 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表 2 に示されている。

プロパモカルブ塩酸塩は投与後、速やかに吸収され、雌雄とも 3 時間以内に C_{\max} に達した。10 mg/kg 体重投与群の雌における $T_{1/2}$ は 43.0 時間であり、他と比較すると長かった。本剤は、二相性の減衰を示すことが予想されるため、10 mg/kg 体重投与群の雌で認められた長い $T_{1/2}$ は、試験

期間前半における速やかな消失よりも、試験期間後半における緩慢な消失を反映した結果であると推察された。その他の群では 4.20~14.9 時間であった。(参照 6)

表 2 血漿中放射能濃度推移 (ii)

投与量	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	0.5	0.5	3	3
T _{1/2} (時間)	4.20	43.0	14.9	11.2

注) C_{max} の値に関する記載なし

(2) 分布

①分布(i)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) に ¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を 1 または 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

吸収された放射能は、投与 0.75~3 時間後にすべての組織に分布がみられ、大部分の暴露は最大に達した。放射能は各組織に分布し、各組織における放射能濃度に顕著な性差は認められず、血漿及び血液の濃度は同等で、腎臓及び肝臓に比較的高値を示した。(参照 3)

表 3 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T _{max} 付近 (0.75 時間後)	最終試料採取時間 ¹⁾
1 mg/kg 体重	雄	消化管(4.46)、肝臓(2.06)、腎臓(2.06)、肺(0.45)、副腎(0.41)、脾臓(0.39)、心臓(0.33)、筋肉(0.28)、血漿(0.25)、血液(0.24)、皮膚(0.22)、精巣(0.11)、骨(0.11)、脂肪(0.10)、脳(0.02) ²⁾	皮膚(0.36)、肝臓(0.07)、消化管(0.05)、肺(0.04)、脂肪(0.02)、心臓(0.02)、脾臓(0.02)、腎臓(0.02)、副腎(0.02)、脳(0.01)、精巣(0.01)、筋肉(0.01)、血漿(<0.01)、血液(<0.01)、骨(<0.01)
	雌	消化管(5.66)、肝臓(1.93)、腎臓(1.28)、脾臓(0.47)、皮膚(0.42) ³⁾ 、肺(0.41)、卵巣(0.35)、副腎(0.33)、心臓(0.31)、血漿(0.23)、血液(0.23)、筋肉(0.20)、骨(0.13)、脂肪(0.08)、脳(0.05)	皮膚(0.11)、肝臓(0.06)、消化管(0.06)、卵巣(0.06)、肺(0.04)、脂肪(0.03)、腎臓(0.03)、心臓(0.02)、脾臓(0.02)、脳(0.01)、副腎(0.01)、筋肉(0.01)、骨(0.01)、血漿(<0.01)、血液(<0.01)
100 mg/kg 体重	雄	皮膚(195) ²⁾ 、消化管(147)、副腎(96.5)、腎臓(72.9) ²⁾ 、脾臓(31.9)、血漿(25.5)、血液(23.4)、肝臓(21.3)、肺(20.6) ²⁾ 、心臓(16.4)、骨(12.4)、精巣(11.4) ²⁾ 、脳(11.3) ³⁾ 、筋肉(10.7) ²⁾ 、脂肪(4.92)	皮膚(6.33)、副腎(3.72)、肝臓(3.46)、消化管(2.79)、腎臓(1.00)、肺(0.91)、骨(0.70)、心臓(0.47)、精巣(0.37)、筋肉(0.28)、血液(0.21)、血漿(0.16)、脳(ND)、脂肪(ND)、脾臓(ND)

	雌	腎臓(264) ²⁾ 、皮膚(118) ³⁾ 、副腎(85.9) ²⁾ 、脾臓(80.0)、消化管(39.7)、卵巣(32.4) ²⁾ 、肺(24.5) ²⁾ 、脂肪(22.6) ²⁾ 、血漿(20.9)、血液(18.9)、肝臓(17.0)、筋肉(15.7) ²⁾ 、心臓(15.2) ²⁾ 、脳(12.8)、骨(10.7)	皮膚(12.9)、肝臓(3.86)、消化管(3.31)、副腎(3.15)、肺(1.05)、腎臓(0.94)、心臓(0.91)、骨(0.46)、筋肉(0.27)、血液(0.20)、血漿(0.16)、脳(ND)、脂肪(ND)、脾臓(ND)、卵巣(ND)
--	---	--	--

1) 雌雄とも投与 24 時間後、2) 投与 3 時間後、3) 投与 6 時間後
 ND：検出されず

②分布(ii)

Wistar ラット（一群雌 5 匹）に ¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を 0.5 mg/kg 体重で単回経口投与、あるいは ¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を 0.5 mg/kg 体重/日で 14 または 21 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

全組織内残留量は低く、0.07~1.7% TAR であった。単回投与群では、肝臓 (0.026 µg/g) 及び消化管 (0.026 µg/g) は他の組織及び臓器 (0.0009~0.019 µg/g) と比較して高い残留放射能濃度が認められた。反復経口投与 1 日後では、単回経口投与後と比較して皮膚 (0.056 µg/g) 及びカーカス¹ (0.048 µg/g) で高かった。反復経口投与 21 日後にはほとんどの組織及び臓器において組織中濃度は減少した。(参照 4)

③分布(iii)

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に ¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を 10 または 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与、あるいは非標識体のプロパモカルブ塩酸塩を 10 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与後に同用量の ¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を単回経口投与、あるいは ¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を 10 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、体内分布試験が実施された。

10 mg/kg 体重投与群では、いずれの投与方法（単回経口投与、反復経口投与及び単回静脈経口投与）においても放射能分布は同様の傾向であった。組織中濃度は、他の組織及び臓器と比較すると肝臓で最も高く 0.1 µg/g 以上の数値が認められた。1,000 mg/kg 体重投与群では、肝臓、腎臓(雌)、副腎、肺、腎脂肪、卵巣、消化管及びカーカスで 1 µg/g 以上の残留放射能濃度が認められた。性差は認められなかった。(参照 5)

④分布(iv)

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に ¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を 10 または 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

両投与群とも投与放射能は速やかに広範な組織に分布し、速やかに減少

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下、同じ）。

した。組織中濃度及び分布率に性差は認められなかった。組織中残留濃度の最高値は、10 mg/kg 体重投与群では雌雄とも投与 30 分後、1,000 mg/kg 体重投与群では主に雄で投与 30 分後、雌で投与 1 時間後に認められた。両投与群とも、肝臓、腎臓及び消化管の濃度は他の組織及び臓器と比較して高い数値が認められた。両投与群ともカーカス及び消化管の分布率は他の組織及び臓器と比較して高い数値が認められた。(参照 6)

表 4 主要組織の残留放射濃度 (µg/g)

投与量	性別	T _{max} 付近 (0.5 時間後)	最終試料採取時間 ²⁾
10 mg/kg 体重	雄	腎臓(27.2)、消化管(21.9)、肝臓(21.2)、肺(6.57)、脾臓(6.25)、カーカス(4.51) ¹⁾ 、心臓(4.31)、筋肉(3.73)、血漿(3.20)、副腎(2.86)、血液(2.85)、骨(1.61)、精巣(1.52)、腎脂肪(1.21)、眼(0.80) ¹⁾ 、脳(0.78)、甲状腺(0.76)	消化管(0.83)、カーカス(0.22)、肝臓(0.16)、肺(0.15)、筋肉(0.10)
	雌	腎臓(20.4)、肝臓(20.3)、消化管(13.1) ¹⁾ 、肺(7.70)、脾臓(6.49)、心臓(4.96)、筋肉(4.25)、カーカス(4.07)、副腎(3.07)、血漿(2.92)、血液(2.78)、骨(2.26)、卵巣(1.56)、脳(1.30)、眼(1.19)	消化管(1.72)、カーカス(0.33)、骨(0.23)、肝臓(0.19)、肺(0.14)、腎増(0.12)、筋肉(0.12)、血液(0.02)
投与量	性別	T _{max} 付近 (1 時間後)	最終試料採取時間 ⁴⁾
1,000 mg/kg 体重	雄	消化管(6,240) ¹⁾ 、肺(2,650)、甲状腺(1,170) ³⁾ 、腎臓(810)、肝臓(803)、腎脂肪(474) ³⁾ 、脾臓(329)、副腎(306) ³⁾ 、カーカス(276) ³⁾ 、筋肉(209)、精巣(205) ³⁾ 、心臓(205)、脳(176)、骨(136)、血漿(106)、血液(101)、眼(98.4)	精巣(38.9)、カーカス(6.84)、腎脂肪(6.39)、肝臓(5.70)、肺(3.68)、消化管(3.37)、甲状腺(2.59)、腎臓(2.51)、副腎(1.98)、心臓(1.51)、脾臓(1.50)、骨(1.07)、筋肉(1.02)、眼(0.58)、血液(0.39)
	雌	消化管(8,060)、腎臓(527)、肺(494)、肝臓(398)、腎脂肪(295)、甲状腺(262)、副腎(228)、脾臓(214)、カーカス(150)、筋肉(120)、脳(107)、心臓(95.7)、骨(75.1)、血漿(64.2)、血液(59.9)、眼(54.0)、卵巣(33.2)	カーカス(13.2)、腎脂肪(6.82)、肝臓(5.78)、肺(4.31)、消化管(4.28)、腎臓(3.28)、脾臓(1.96)、副腎(1.95)、筋肉(1.62)、心臓(1.45)、骨(1.15)、眼(0.91)、卵巣(0.71)、血液(0.53)、血漿(0.26)

1) 投与 1 時間後、2) 雌雄ともに投与 48 時間後、3) 投与 0.5 時間後、4) 雌雄ともに投与 72 時間後

(3) 代謝物同定・定量

①代謝物同定・定量(i)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) に ¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を 1 または 100 mg/kg 体重で単回経口投与、あるいは非標識体のプロパモカルブ塩酸塩を 1 mg/kg 体重/日で 15 日間反復経口投与した後に、同用量の ¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

最終投与後 24 時間の尿及び糞中代謝物は表 5 に示されている。

尿中からは主要代謝物として H 及び B が、1 mg/kg 体重投与群で約 25 及び 10%TAR、100 mg/kg 体重投与群で約 13 及び 25%TAR 認められた。これらを含めて合計 9 個の代謝物 (B~J) が同定された。

プロパモカルブ塩酸塩のラット体内における主要代謝経路は、N-脱メチル化、窒素原子及び炭化水素鎖の酸化等であると考えられた。(参照 3)

表 5 最終投与後 24 時間の尿及び糞中代謝物 (%TAR)

投与条件	性別	部位	親化合物	代謝物
1 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	—	H (23.2)、B (10.0)、J (8.9)、C (6.3)、D (3.5)、E (3.2)、G (1.7)
		糞	—	H (1.1)、C+G (0.4)、J (0.4)
	雌	尿	—	H (25.6)、B (9.9)、C (5.8)、J (5.3)、D (4.1)、E (2.7)、G (1.9)
		糞	0.4	H (1.2)、C+G (0.8)、I (0.7)、J (0.4)
100 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	3.0	B (19.4)、H (13.8)、D (12.2)、C+G (6.3)、F (4.0)、E (1.7)、J (1.3)
		糞	0.1	H (1.1)、C+G (1.1)、D (0.3)、I (0.3)、F (0.1)、J (0.1)
	雌	尿	6.7	B (24.2)、D (12.3)、H (12.0)、F (5.2)、C (4.4)、E (1.9)、G (1.5)、J (0.8)
		糞	0.4	C+G (0.9)、H (0.5)、F (0.3)、D (0.2)、I (0.2)
1 mg/kg 体重/日 (反復)	雄	尿	0.1	H (24.6)、J (8.5)、B (8.2)、C (4.7)、D (2.4)、G (1.8)、E (1.4)
		糞	—	H+J(1.6)、C+G (0.4)、I (0.3)
	雌	尿	—	H (25.7)、B (12.1)、C (6.4)、J (4.8)、D (3.4)、E (1.3)、G (1.1)
		糞	0.1	H (1.3)、I (0.7)、C+G (0.6)、J (0.2)

— : 検出されず。

②代謝物同定・定量(ii)

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に、¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を 1 または 100 mg/kg 体重で単回強制経口投与、あるいは SD ラット (一群雌雄各 12 匹) に非標識体のプロパモカルブ塩酸塩を 1 mg/kg 体重/日で 15 日間反復経口投与した後に、同用量の ¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を単回経口投与し、投与後 24 時間の尿を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物は表 6 に示されている。

代謝物同定・定量試験①[1. (11)]では認められなかった K 及び L が同定された。(参照 3)

表 6 尿中代謝物 (%TAR)

投与条件	性別	代謝物
1 mg/kg 体重 (単回)	雄	L (7.6)、K (4.2)
	雌	K (5.1)、L (5.0)
100 mg/kg 体重 (単回)	雄	L (4.3)、K (3.8)
	雌	K (2.7)、L (1.8)
1 mg/kg 体重/日 (反復)	雄	L (7.7)、K (5.9)
	雌	L (5.7)、K (5.1)

③代謝物同定・定量(iii)

Wistar ラットに ^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を 10 mg/kg 体重 (雌 5 匹) または 100 mg/kg 体重 (雌 3 匹) で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

最終投与後 24 時間の尿における代謝物は表 7 に示されている。

尿試料を TLC 分析した結果、親化合物は 10 mg/kg 体重投与群で 3.3%TAR、100 mg/kg 体重投与群で 15.9%TAR 検出された。主要代謝物として両投与群から C 及び N が検出された。100 mg/kg 体重/日投与群では、B (3.7%TAR) も認められた。その他には、10 mg/kg 体重/日投与群では原点に 20.8%TAR の放射能が認められた他、未同定代謝物質 (UK-1~9 及び 12) が合計 40.3%TAR 検出された。また、100 mg/kg 体重/日投与群では原点に 3.9%TAR の放射能が認められた他、未同定代謝物 (UK-1~8 及びその他) が合計 32.7%TAR 検出された。(参照 7)

表 7 最終投与後 24 時間の尿における代謝物 (%TAR)

投与量	親化合物	代謝物
10 mg/kg 体重	3.3	原点(20.8)、N(20.5)、UK-1~4(19.1)*、C (15.2)、UK-7(5.3)、UK-12(4.8)、UK-5(3.9)、UK-8(3.0)、UK-6(2.4)、UK-9(1.7)、
100 mg/kg 体重	15.9	C (31.7)、N (12.2)、UK-1~4(5.1) *、UK-6(4.5)、UK-8(4.5)、原点(3.9)、UK-7(1.4)、UK-5(1.1)、その他(19.8、そのうち B は 3.7)

* : UK-1~4 は分離が悪く、それぞれのピークを同定・定量できなかった。

④代謝物同定・定量(iv)

Wistar ラット (雌 5 匹) に ^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を 50 mg/kg 体重/日で 10 日間反復経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物は表 8 に示されている。

尿から 30 種類以上の放射性成分が検出され、そのうち 8 種類が同定及び定量された。親化合物は 4%TAR 検出された。主要代謝物として C (26%TAR) が最も多く、次いで P (14%TAR)、D (13%TAR)、Q (10%TAR) が検出された。その他の代謝物 (B、O 及び K) は 2~5%TAR であった。

プロパモカルブ塩酸塩のラットにおける代謝経路は、プロピル基の水酸化による C の生成及び環化による D の生成、ならびに *N*-酸化による D の生成する経路であると考えられた。(参照 8)

表 8 尿中代謝物 (%TAR)

代謝物
C (26)、P (14)、D (13)、Q (10)、 O (5)、親化合物 (4)、B (2)、K (2)

⑤代謝物同定・定量(v)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に ¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を 10 または 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与、あるいは非標識体のプロパモカルブ塩酸塩を 10 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与後に同用量の ¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を単回経口投与、あるいは ¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を 10 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

最終投与後 24 時間の尿中における代謝物は表 9 に示されている。

尿試料を HPLC 分析した結果、9 種類のピークが認められ、親化合物及び 4 種類の代謝物が同定された。1,000 mg/kg 体重投与群での親化合物は 19.3~21.0%TAR で、10 mg/kg 体重投与群と比較して多く認められた。いずれの投与群においても主要代謝物として C 及び D が認められ、C は 13.5~23.8%TAR、D は 8.9~23.3%TAR 認められた。10 mg/kg 体重投与群では 1,000 mg/kg 体重投与群と比較して P が多く認められ、13.2~24.1%TAR 検出された。また、1,000 mg/kg 体重投与群では R が約 3%TAR 認められた。その他の 4 種類の未知物質は 1,000 mg/kg 体重投与群で合計 5.5~8.6%TAR、10 mg/kg 体重投与群で合計 15.7~29.5%TAR に相当した。

プロパモカルブ塩酸塩のラットにおける代謝経路はプロピル基の水酸化による C の生成及び環化による P の生成、ならびに *N*-酸化による D の生成する経路であると考えられた。(参照 9)

表 9 最終投与後 24 時間の尿中における代謝物 (%TAR)

投与条件	性別	親化合物	代謝物
10 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	0.8	P (24.1)、C (19.5)、D (14.7)
	雌	16.4	C (21.9)、D (18.4)、P (13.2)
1,000 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	21.0	D (23.3)、C (21.8)、R (3.8)、P (3.6)
	雌	19.3	C (20.9)、D (19.3)、P (2.8)、R (2.6)
10 mg/kg 体重/日 (反復経口)	雄	1.8	P (21.2)、C (16.6)、D (8.9)
	雌	5.0	C (23.8)、P (22.6)、D (9.1)
10 mg/kg 体重 (単回静脈内)	雄	11.4	P (17.0)、D (15.8)、C (13.5)
	雌	10.7	C (16.9)、P (16.0)、D (15.5)

(4) 排泄

①排泄(i)

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に ^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を 1 または 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

尿中への排泄率は糞中排泄の約 20 倍以上であり、尿中への排泄が主要排泄経路であった。(参照 3)

表 10 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	1 mg/kg 体重						100 mg/kg 体重					
	雄			雌			雄			雌		
試料	尿*	糞	カーカス	尿*	糞	カーカス	尿*	糞	カーカス	尿*	糞	カーカス
^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩	93.0	3.7	0.4	90.8	5.5	0.7	86.9	4.3	0.8	92.6	3.3	0.7

*ケージ洗浄液を含む。

②排泄(ii)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) に非標識体のプロパモカルブ塩酸塩を 1 mg/kg 体重で 15 日間反復経口投与した後に、同用量の ^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を単回経口投与し、反復投与による排泄試験が実施された。

最終投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率は表 11 に示されている。

尿中への排泄率は糞中排泄率の約 20 倍以上であり、尿中への排泄が主要排泄経路であった。投与終了後の排泄パターンは単回投与時とほぼ同様であり、最終投与後 24 時間で、尿、糞、カーカス及び組織の合計が雄で 93.0%TAR、雌で 94.2%TAR の排泄が認められた。(参照 3)

表 11 最終投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	累積排泄率			
	尿*	糞	カーカス	合計**
雄	87.0	3.8	1.1	93.0
雌	87.8	4.5	1.2	94.2

*: ケージ洗浄液を含む、** : 尿、糞、カーカス及び組織の合計値

③排泄 (iii)

Wistar ラット (一群雌 5 匹) に ^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を 0.5 mg/kg 体重で単回経口投与、あるいは ^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を 0.5 mg/kg 体重/日で 14 または 21 日間反復経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 12 に示されている。

単回経口または反復経口投与 1 日後には 86%TAR 以上が排泄された。排泄パターンはいずれの投与群でもほぼ同様で、尿中が主要排泄経路であった。予備試験において吸収率を算出したところ、97.0%であった。(参照 4)

表 12 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

	単回投与群 (投与 1 日後まで)	反復投与群 (14 日間) (投与終了 1 日後まで)	反復投与群 (21 日間) (投与終了 1 日後まで)	反復投与群 (21 日間) (投与終了後 21 日まで)
尿	87.4	87.3	84.8	83.2
糞*	2.5	3.9	3.1	3.3

* : 消化管内容物を含む。

④排泄 (iv)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に ^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を 10 または 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与、あるいは非標識体のプロパモカルブ塩酸塩を 10 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与後に同用量の ^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を単回経口投与、あるいは ^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を 10 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、排泄試験が実施された。

最終投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 13 に示されている。

いずれの投与方法でも排泄は速やかであった。主要排泄経路は尿中であり、排泄経路及び排泄速度に性差は認められなかった。(参照 5)

表 13 最終投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与条件	単回投与群 (10 mg/kg 体重)		単回投与群 (1,000 mg/kg 体重)		反復投与群		単回静脈内 投与群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	94.9	92.4	95.9	92.9	77.9	83.7	89.4	86.9
糞	2.1	3.6	2.0	4.6	4.0	2.5	1.2	1.7

2. 植物体内運命試験

(1) トマト

トマト(品種名: Shirley)に¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を72.2 kg ai/ha(標準量処理区)または361 kg ai/ha(5倍量処理区)で作物を植え付けた枠内の土壌表面に33~38日間隔で4回散布、ならびに2.2 kg ai/ha相当量(圃場使用量)をトマトの茎葉部に1回散布し、7~28日後に成熟果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。土壌散布試験の試料として、2回目の土壌散布7日後の未成熟の茎葉部、4回目の土壌散布14~35日後の成熟果実が採取された。

2回目の土壌散布7日後の茎葉部の残留放射能濃度は、標準量処理区で11.8 mg/kg、5倍量処理区で69.4 mg/kgであった。そのうち親化合物は、総残留放射能(TRR)の5%で、その他4種類の未同定代謝物(UK-1~4)が認められた。UK-1が約21~22%TRRで、その他の未同定代謝物は2~9%TRRであった。

標準量4回目の土壌散布14日後に収穫したトマト成熟果実からは、1.23 mg/kgの残留放射能が検出された。親化合物は未検出で、UK-1が68.4%TRR、UK-2~6が0.5~3.6%TRR認められた。また、茎葉散布区の成熟果実では散布7日後に0.09 mg/kg、28日後に0.27 mg/kgの残留放射能が検出され、散布7日後に親化合物が少量(0.037 mg/kg)検出されたが、代謝物は検出されなかった。

トマトにおけるプロパモカルブ塩酸塩の代謝は、CO₂の生成及び植物成分への取り込みであると考えられた。(参照 10)

(2) ばれいしょ①

ばれいしょ(品種名: Deseree)に¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を2.2 kg ai/ha(標準量処理区)または10.8 kg ai/ha(5倍量処理区)で、6回茎葉散布(8~11日間隔)し、植物体内運命試験が実施された。試料は、最終処理7日後に収穫された。

洗浄した全塊茎部、皮及び果肉の総残留放射能濃度は、標準量処理区でそれぞれ0.11、0.05及び0.02 mg/kgであり、5倍量処理区でそれぞれ0.05、0.22及び0.28 mg/kgであった。茎葉部及び根部の総残留放射能濃度は標準量処理区で77.9及び3.8 mg/kg、5倍量処理区で428及び20.6 mg/kgであった。標準量処理区的全塊茎中の残留放射能のうち、親化合物は2%TRR、UK-1が77%TRR、その他UK-3、4、5、7及び10が分離され、これらは最大でも6%TRRであった。UK-1は少なくとも3種以上の成分の混合物であると考えられた。茎葉部からも未同定代謝物が認められ、そのうちUK-4、6及び7は末端プロピル基の水酸化、親化合物の脱メチル化及びN-酸化により生成される代謝物であった。(参照 11)

(3) ばれいしょ②

ばれいしょ（品種名：Niedersachsen）に ^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を 2.45 kg ai/ha で合計 3 回（植付け 42、62 及び 81 日後）茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。試料は、最終散布 6 週間後に収穫された。

総残留放射能濃度は、塊茎で 0.82 mg/kg、可食部で 0.84 mg/kg、皮で 0.96 mg/kg であった。塊茎中からは、親化合物が 27.8%TRR (0.23 mg/kg)、D が 8.6%TRR (約 0.07 mg/kg)、未同定代謝物が 7.2%TRR (約 0.06 mg/kg) 検出された。また、酸性メタノール抽出液の液/液分配操作により親化合物は 27.8%TRR から 13.3%TRR に減少し、D は液/液分配前の 8.6%TRR から 21.1%TRR に増加した。残留分析で実施されるばれいしょ試料を用いたプロパモカルブ塩酸塩の添加回収試験ではこのような現象は起こらないことから液/液分配前の酸性メタノール抽出液には親化合物とクロマトグラフする未知物質が存在し、クリーンアップ操作により主に UK-1 に分解したと推定された。塊茎の総残留量の 54.5%TRR (約 0.45 mg/kg) は未抽出放射能で、その多くは炭水化物等の植物成分に取り込まれた放射能と特徴付けられた。（参照 12）

(4) レタス①

レタス（品種名：Benjamin）に ^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を、72.2 kg ai/ha で、3 回土壌散布（2 週間隔）、または 1.08 kg ai/ha で、3 回茎葉散布（10 日間隔）し、植物体内運命試験が実施された。試料は、土壌散布区及び茎葉散布区で、それぞれ最終散布 38 及び 21 日後に収穫された。

土壌散布区では 10.7 mg/kg の残留放射能が検出された。そのうち親化合物が 3%TRR (0.23 mg/kg)、UK-1 が 55%TRR (4.5 mg/kg)、UK-4 が 2%TRR (0.16 mg/kg)、UK-8 が 4%TRR (0.34 mg/kg) 及び UK-10 が 1%TRR (0.05 mg/kg) 検出された。

茎葉散布区では 9.5 mg/kg の残留放射能が検出された。そのうち親化合物が 90%TRR (9.6 mg/kg) を占め、UK-1、4 及び 7 がそれぞれ 1%TRR (0.13 mg/kg)、3%TRR (0.30 mg/kg) 及び 3%TRR (0.34 mg/kg) 検出された。未同定代謝物のうち、UK-4 は B、UK-7 は D であることが示唆された。（参照 13）

(5) レタス②

レタス（品種不明）に ^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を、約 1 kg ai/ha で合計 3 回（1 回目：播種 3 週間後、2 回目：1 回目散布 10 日後、3 回目：2 回目散布 10 日後）茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。試料は、散布前ならびに散布 10、20 及び 45 日後に採取された。

主要成分は親化合物で 56.4~66.3%TRR 認められた。その他に 5 種類の

未同定代謝物が合計 21.9~30.2%TRR 認められた。また、45 日後の洗浄液を分析した結果、親化合物が 70%TRR 以上認められた。抽出液中に認められた代謝物以外の成分は認められなかった。(参照 14)

(6) レタス③

レタス(品種不明)に ^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を、10 mg ai/12 株(2 mL/12 株)で合計 3 回(1 回目:播種 5 週間後、2 回目:1 回目散布 10 日後、3 回目:2 回目散布 10 日後)茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能濃度は 3 回目処理当日の 10.7 mg/kg からその 22 日後の 2.23 mg/kg まで減少した。主要成分は親化合物で約 85%TRR 認められた。その他には未同定代謝物が約 10%TRR、未抽出残渣が約 5%TRR 認められた。未同定代謝物は複数の成分からなる人為的分解物と考えられた。

レタスにおけるプロパモカルブ塩酸塩の代謝は、水酸化や酸化を経て極性代謝物へと変化すると考えられた。(参照 15)

(7) たばこ

^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩 0.9 g を 10 L 容器の土壌(壤質砂土)の植穴に処理し、播種約 10 週後(6~8 葉期)のたばこ(品種名:Havanna 503)の苗を移植して、植物体内運命試験が実施された。後作物における影響を見るために、第 1 期の植物をすべて収穫した後、新たに被験物質を土壌に加え、新しい苗を移植し、後作物における影響も合わせて試験された。

第 1 期試験時の処理 45 日後には緑葉中で約 1,000 mg/kg の残留放射能が認められたが、処理 122 日後では約 70 mg/kg まで減少した。第 2 期の収穫時では緑葉中の残留放射能濃度は 1.5~3.3 mg/kg と極めて低かった。

緑葉中と熟成葉中の残留量を比較した結果、熟成工程中のプロパモカルブ塩酸塩の損失は全くないか、あるいは極めて少量であり、ほとんどの場合 10%TRR 未満であった。熟成による葉の劇的な重量減少(約 1/20~1/8)により、熟成葉中の残留濃度は $10 \times 10^3 \sim 25 \times 10^3$ mg/kg となった。

熟成葉中の残留放射能の約 16~34%TRR が主流煙に検出された。主流煙中の放射能の大部分(約 85%TRR)は凝縮物中に認められ、5~10%TRR がシガレットホルダー中に、3~5%TRR が揮発性物質としてメタノールまたは水酸化カリウム捕集液中に存在した。

抽出液及び喫煙の主流煙中の凝縮物の 2 次元クロマトグラムには 1 個のスポットのみが認められた。また、植物試料を通常の残留分析法を用いて分析し、放射能測定の結果と比較したところ、検出された放射能は親化

合物であることが確認された。(参照 16)

(8) ほうれんそう①

ほうれんそう(品種名: Matador)が播種された土壌表面に、¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を 45.2 kg ai/ha で 1 回散布し、植物体内運命試験が実施された。試料は、散布 14~62 日後に収穫して使用した。

植物体における総残留放射能濃度は、散布 14 日後の 10.2 mg/kg から 42 日後の 2.8 mg/kg に減少し、62 日後は 4.7 mg/kg であった。

親化合物は散布 14 及び 29 日後には約 20%TRR 検出され、水溶性放射能は試験期間を通して 20.7~38.8%TRR を占めたが、同定はできなかった。その他に 4 種類の未同定代謝物を検出したが、いずれも 7.3%TRR 以下であった。散布 42 日後以降には有機溶媒抽出放射能は 13.0~13.9%TRR に減少した。そのうち親化合物は 3.1~5.0%TRR 検出された。水相中の放射能は 36.9~38.8%TRR に増加したが、同定はできなかった。土壌中の濃度は散布直後の 100 mg/kg から散布 62 日後の 12.1 mg/kg まで減少した。抽出可能放射能のほとんどが親化合物であった。(参照 17)

(9) ほうれんそう②

ほうれんそう(品種名: Tyee)の播種 84 日後に ¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を 2.64 kg ai/ha で茎葉散布し、1 回目散布 20 日後にさらに 2.58 kg ai/ha で茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。

茎葉に付着した残留放射能は降雨の影響を受けなかったため、処理 20 日後まで残留放射能の減少がほとんどみられなかった。

1 回目散布直後の残留放射能の 88~90%TRR はプロパモカルブ塩酸塩で占められていた。代謝物として D (2.2%TRR 以下)、P (1.8%TRR) が検出された。1 回目散布 20 日後(2 回目の散布直前)には、親化合物は 76%TRR とわずかに減少し、代謝物として C (7.1%TRR)、D (3.5%TRR)、P (2.6%TRR) 及び R (3.6%TRR) が検出された。最終試料(2 回目の散布 3 日後)では 2 回目の散布により総残留放射能濃度は増加したが、残留放射能の化学形態分布には変化はなかった。

ほうれんそうにおけるプロパモカルブ塩酸塩の代謝経路は、プロピル基の水酸化及び環化、ならびに *N*-酸化及び *N*-脱メチル化であると考えられた。(参照 18)

(10) きゅうり

きゅうり(品種名: Melani)に ¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を、2.9 kg ai/ha で茎葉散布、または根からの吸収を調査するために、水耕液に 53.4 mg ai/株を添加し、植物体内運命試験が実施された。

茎葉散布 30 日後の果実における総残留放射能濃度は 0.07 mg/kg であった。このうち 19.3%TRR が親化合物、49.2%TRR が植物成分に取り込まれた ^{14}C であった。水耕液に添加処理して 21 日後の果実における総残留量は 3.09 mg/kg であった。58.4%TRR が親化合物で、32.0%TRR が植物成分に取り込まれたと考えられた。(参照 19)

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験①

^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を、砂壤土及び埴壤土（英国）に 10 または 250 mg ai/kg となるように添加し、20°C（1 例のみ 10°C）の暗所で 120~365 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

親化合物の推定半減期は、20°Cでは 17.8~87.7 日、10°Cでは 47.2 日であった。主要分解物は $^{14}\text{CO}_2$ で、120 日間の生成量は総処理放射能（TAR）の 31~48%に達した。抽出性放射能の大部分は親化合物で、その他 7 つの未知ピークが認められたが、いずれのピークとも最大生成量は 10%TAR 未満であった。(参照 20)

(2) 好氣的土壤中運命試験②

^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を、壤質砂土（ドイツ）に 200 mg ai/kg となるように添加し、25°Cの暗所で 360 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

親化合物は好氣的条件下の土壤において速やかに分解し、その推定半減期は 14 日と算出された。主要分解物であった $^{14}\text{CO}_2$ の累積発生率は 7 日後の 3.6%TRR から 360 日後の 88.6%TRR まで増加した。抽出液中の放射能は 90 日後の 3.2%TRR まで経時的に減少し、親化合物は 2.2%TRR 残存した。抽出液中に認められた放射能の多くは親化合物で、その他に数種類の未知物質が認められたが、いずれも 1.3%TRR 以下であった。結合性残留放射能は最大 20.2%TRR 認められ、フルボ酸、フミン酸及びフミン画分に特徴付けられた。(参照 21)

(3) 好氣的土壤中運命試験③

^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を、壤質砂土（米国）に 200 mg ai/kg となるように添加し、25°Cの暗所で 360 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

親化合物は好氣的条件下の土壤において速やかに分解し、その推定半減期は 27 日と算出された。主要分解物は $^{14}\text{CO}_2$ で、360 日後には 88.5%TRR 検出された。抽出液中の放射能は 90 日後の 4.8%TRR まで経時的に減少し、親化合物は 2.8%TRR 残存した。その他に数種類の未知物質が認めら

れたがいずれも 0.9%TRR 以下であった。結合性残留放射能は最大 29.1%認められ、フルボ酸、フミン酸及びフミン画分に特徴付けられた。(参照 22)

(4) 嫌氣的土壤中運命試験①

¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を、水深 3 cm で湛水の嫌氣的条件にした砂壤土(英国)に、10 または 250 mg ai/kg となるように添加し、20℃の暗所で 121 日(10 mg ai/kg) または 365 日(250 mg ai/kg) インキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

親化合物の推定半減期は、10 mg ai/kg 処理群では水相で 7.0 日、全体相で 65.7 日、250 mg ai/kg 処理群では水相で 14.7 日、全体相で 308 日であった。

分解物として UK-1 が、250 mg ai/kg 処理群で試験終了時に 6.7% TAR 認められ、10 mg ai/kg 処理群では 60 日後に 3.4% TAR、121 日後には定量限界未満となった。その他多数の分解物が検出されたがいずれも 5% TAR 以下であった。(参照 23)

(5) 嫌氣的土壤中運命試験②

¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を、壤質砂土(ドイツ)に 200 mg ai/kg となるように添加し、脱酸素処理した水 50 mL を添加して湛水とし、窒素ガスで容器内を置換した後に密閉して、25℃の暗所で最長 180 日間インキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

親化合物は嫌氣的条件下の土壤において穏やかに分解し、推定半減期は 459 日と算出された。主要分解物であった ¹⁴CO₂ の生成量は最大 7.7% TRR であった。水相には 17.2~24.8% TRR、抽出液には合計 51.3~66.0% TRR の放射能が検出された。TLC 分析の結果、180 日後の水相及び抽出液に親化合物は 67.2% TRR 残存した。その他に数種類の未同定分解物が認められたが、いずれも 2.0% TRR 以下であった。結合性残留放射能は最大 8.1% TRR 認められ、フルボ酸、フミン酸及びフミン画分に特徴付けられた。(参照 24)

(6) 土壤吸着試験①

4 種類の国内土壤[砂土(宮崎)及び壤土(埼玉、栃木及び茨城)]を用いて、プロパモカルブ塩酸塩の土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 2.19~10.9、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 168~348 であった。(参照 25)

(7) 土壌吸着試験②

4種類の国内土壌〔砂質埴壤土（岡山）、埴壤土（福島）、壤質砂土（宮崎）及びシルト質埴壤土（茨城）〕を用いて、プロパモカルブ塩酸塩の土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.79~13.4、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 50.3~1,950 であった。（参照 26）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を pH 4（酢酸）、pH 7（リン酸）及び pH 9（ホウ酸）の緩衝液に 1.0 mg/L となるようにそれぞれ溶解し、 $25 \pm 1^\circ C$ 、暗所で 29 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

すべての試験液においてほとんど分解は認められず、プロパモカルブ塩酸塩は加水分解に対して安定であると考えられた。（参照 27）

(2) 加水分解試験②

^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を pH 4（クエン酸）、pH 5（酢酸）、pH 7（リン酸）及び pH 9（ホウ酸）の緩衝液に 8.7 mg/L（pH 4 及び 5）、9.5 mg/L（pH 7）及び 9.9 mg/L（pH 9）となるように添加した後、 $50^\circ C$ 、暗所で 5 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

すべての試験液においてほとんど分解は認められず、プロパモカルブ塩酸塩は加水分解に対して安定であると考えられた。（参照 28）

(3) 水中光分解試験①

^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を滅菌緩衝液（pH 7、リン酸）及び滅菌自然水（pH 6.86、池水、オランダ）に 1.0 mg/L となるようにそれぞれ溶解し、 $25^\circ C$ 、キセノンランプ（光強度： $76.7 W/m^2$ （緩衝液）、 $58.5 W/m^2$ （自然水）、測定波長：いずれも 300~400 nm）で 29 日間インキュベートする水中光分解試験が実施された。

推定半減期は、緩衝液中で 27 日、自然水中で 2.4 日であった。東京の春（4~6 月）の平均太陽光に換算すると緩衝液中での推定半減期は 263 日、自然水中では 18 日であった。いずれの試験水からも分解物として M 及び未同定分解物が認められた。（参照 29）

(4) 水中光分解試験②

^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を滅菌蒸留水（pH 7）及び滅菌自然水（pH 7、河川水、茨城）に溶解して 20 mg/L 溶液とし、 $23.0 \sim 30.3^\circ C$ 、キセノンランプ（光強度： $32.7 W/m^2$ 、測定波長：300~400 nm）で 22 日間インキュ

ベートする水中光分解試験が実施された。

推定半減期は、蒸留水中で 161 日、自然水中で 9.1 日であった。東京の春（4~6 月）の平均太陽光に換算すると蒸留水中での推定半減期は 1 年以上、自然水中では 38.3 日であった。（参照 30）

（5）水中光分解試験③

¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を滅菌自然水（pH 8.2、池水、英国）に溶解して 1.07 mg/L 溶液とし、25±2°C でキセノンランプ（光強度：59 W/m²、測定波長：300~400 nm）で 4 日間インキュベートする水中光分解試験が実施された。

光照射区では親化合物は 4 日後に 91.6%TRR 残存した。その他に数種類の未同定分解物が認められたが、いずれも 5%TRR 未満であった。暗所対照区では親化合物は 96%TRR 以上残存した。数種類の未同定分解物が認められたが、いずれも 2%TRR 未満であった。

推定半減期は、40.9 日であった。東京の春（4~6 月）の平均太陽光に換算すると 311 日であった。（参照 31）

（6）好気的水系環境運命試験

¹⁴C-プロパモカルブ塩酸塩を 10.0 mg/L（30 kg ai/ha の散布量に相当）となるように自然水（ライン川、オランダ）と底質（ライン川底の土、オランダ）からなる容器内に溶解し、20±2°C、明 8 時間/暗 16 時間の照射周期で 104 日間インキュベートする好気的水系環境運命試験が実施された。

104 日後までの放射能の回収率は 90~109%TAR、¹⁴CO₂ の発生量は累積で 90~95%TAR に達した。底質への非抽出性放射能の移行は 42 日後までに 10~15%TAR に増加したが、その後顕著な変化はみられなかった。分解物として 3 つの微小ピークをとらえたが、3 つを合わせても処理放射能と比して 4%未満であった。好気的水系環境下でのプロパモカルブ塩酸塩の推定半減期は 15.5~15.9 日であり、104 日後にはほとんどが消失した。（参照 32）

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）、洪積花崗岩土・砂質壤土（福岡）、洪積土・埴壤土（三重）及び残積土・砂壤土（高知）を用いて、プロパモカルブ塩酸塩を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場試験）が実施された。

推定半減期は表 14 に示されている。（参照 33、34）

表 14 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期 (日)
			プロパモカルブ塩酸塩
容器内試験	20 mg/kg ¹⁾	火山灰土・軽埴土	4
		洪積土・砂質壤土	17
	48 mg/kg ¹⁾	火山灰土・軽埴土	16
		洪積土・埴壤土	38
		火山灰土・軽埴土	17
圃場試験	16 kg ai/ha ²⁾	火山灰土・軽埴土	29
		洪積土・砂質壤土	32
	1回目処理： 48 kg ai/ha 2、3回目処理： 16 kg ai/ha ²⁾	火山灰土・軽埴土	7
		洪積土・埴壤土	7
	48 kg ai/ha×3 ²⁾	火山灰土・軽埴土	1 以内
		残積土・砂壤土	4

1) 純品、2) 64.0%液剤

6. 作物残留試験

はくさい、たまねぎ、きゅうり等を用いて、プロパモカルブ塩酸塩を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は表 15 に示されている。プロパモカルブ塩酸塩の最高値は、処理 30 日後に収穫したしょうがの 5.45 mg/kg であった。

表 15 作物残留試験成績

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量	回数	PHI (日)	プロパモカルブ塩酸塩 残留値 (mg/kg)	
					最高値	平均値
はくさい [露地] (茎葉) 2002年	2	1~1.3 kg ai/ha	2	14	4.55	1.77
				21	0.97	0.42
				28	0.91	0.46
はくさい [露地] (茎葉) 2003年	2	1.3~1.9 kg ai/ha	2	7	2.63	1.52
				14	0.48	0.24
				21	0.06	<0.05
				28	<0.05	<0.05
たまねぎ [露地] (鱗葉) 2002年	2	2.7 kg ai/ha	2	14	0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01
きゅうり [施設] (可食部) 1980年	2	0.48 g a.i./株	3	21	0.46	0.45
				35	0.27	0.27
				49	0.18	0.18

しょうが [露地] (根茎) 1986年	2	64 kg a.i./ha	5	30 60	5.45 1.58	3.08 0.85
レタス [施設] (茎葉) 1991年	2	1.28 kg a.i./ha	3	14 21 28	2.22 0.13 0.19	1.28 0.12 0.10
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2003年	2	1.39 kg a.i./ha	3	7 14 21	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2004年	2	1.67 kg a.i./ha	3	7 14 21	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02

注) ・試験には液剤及びフロアブル [液剤 (はくさい及びたまねぎ: 66.7%、きゅうり、しょうが及びレタス: 64%)、フロアブル (ばれいしょ: 64%)] を用いた。
 ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を定量したのものとして計算し、※印を付した。
 ・すべ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。

上記の作物残留試験の分析値を用いて、プロパモカルブ塩酸塩を暴露評価対象化合物として国内で栽培される食品中から摂取される推定摂取量が表 16 に示されている。本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からプロパモカルブ塩酸塩が最大の残留を示す使用条件で、すべての適用作物 (はくさい、たまねぎ、きゅうり等) に使用され、加工・調理による残留量の増減が全くないとの仮定の下に行った。(参照 35、36)

表 16 食品中より摂取されるプロパモカルブ塩酸塩の推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (53.3 kg)		小児 (1~6 歳) (15.8 kg)		妊婦 (55.6 kg)		高齢者 (65 歳以上) (54.2 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
はくさい	1.77	29.4	52.0	10.3	18.2	21.9	38.8	31.7	56.1
たまねぎ	0.01	30.3	0.30	18.5	0.19	33.1	0.33	22.6	0.23
きゅうり	0.45	0.50	0.23	0.1	0.05	0.3	0.14	1.1	0.50
しょうが	3.08	0.60	1.85	0.20	0.62	0.70	2.16	0.70	2.16
レタス	1.28	6.10	7.81	2.50	3.20	6.40	8.19	4.20	5.38
合計			62.2		22.3		49.6		64.4

- ・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち各試験区の平均残留値の最大値を用いた。
- ・ばれいしょのデータはすべて定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・「ff」: 平成 10~12 年の国民栄養調査 (参照 116~118) の結果に基づく摂取量 (g/人/日)
- ・「摂取量」: 残留値から求めたプロパモカルブ塩酸塩の推定摂取量 (μg/人/日)

7. 一般薬理試験

(1) 一般薬理試験①

マウス、ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 37)

表 17 一般薬理試験①概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/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	雌 6	0、500、 1,000、2,000 (経口)	—	500	500 mg/kg 体重以上 投与群で自発活動の 抑制、探索行動及び触 反応の亢進 2,000 mg/kg 体重投 与群で警戒性亢進ま たは抑制、発声等 1 例死亡
腎機能	尿量 尿中電解質 尿比重 尿浸透圧 SD ラット	雌 6	0、500、 1,000、2,000 (経口)	—	500	500 mg/kg 体重以上 投与群で尿量増加 2,000 mg/kg 体重投 与群で尿比重及び浸 透圧増加 1 例死亡 全群でナトリウム、カ リウム及びクロール の増加がみられた。
呼吸器系	呼吸数 呼吸換気量 (麻酔) 日本 白色種 ウサギ	雌 4	0、1.26、 30.3、728 (静脈内)	30.3	728	728 mg/kg 体重投与 群では、投与直後に全 例死亡 呼吸器系への影響な し。
循環器系	血圧 心拍数 心電図 (麻酔) 日本 白色種 ウサギ	雌 4	0、1.26、 30.3、728 (静脈内)	1.26	30.3	30.3 mg/kg 体重投与 群で血圧及び心拍数 の有意な低下

(2) 一般薬理試験②

マウス、ウサギ、ラット及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 18 に示されている。(参照 38)

表 18 一般薬理試験②概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/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	ICR マウス	雄+雌 3 匹	3、10、30、 100、175、 300	10	30	30、100 mg/kg 体重投与群では不安、運動性増加。175 及び 300 mg/kg 体重投与群の前例で痙攣がみられ、各 2 及び 3 例死亡した。
	電撃痙攣	ICR マウス	雄+雌 3 匹	3、10、30、 100	10	—	影響は認められなかった。
	鎮痛作用	ICR マウス	雄+雌 3 匹	3、10、30、 100	100	—	影響は認められなかった。
	睡眠誘発	ICR マウス	雄 9 匹	10、100	100	—	影響は認められなかった。
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 5 匹	10、100	100	—	影響は認められなかった。
	自発脳波	日本 白色種 ウサギ	雄 3 匹	1、10、100	10	100	100 mg/kg 体重投与群で脳波の変動がみられたが、30 分後には回復した。1 及び 10 mg/kg 体重投与群では影響は認められなかった。
末梢神経	反射及び筋弛緩	ICR マウス	雄+雌 3 匹	3、10、30、 100	100	—	影響は認められなかった。
	横隔膜神経	ICR マウス	雄 5 匹	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、 10 ⁻³ (g/mL)	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³ g/mL 投与群で抑制。
	坐骨神経	SD ラット	雄 4 匹	1、10、100	100	—	影響は認められなかった。
自律神経系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 5 匹	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ (g/mL)	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	ACh、His では 10 ⁻⁵ 及び 10 ⁻⁴ g/mL 投与群で抑制。
	摘出輸精管	SD ラット	雄 4~5 匹	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ (g/mL)	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³ g/ml 投与群で軽度緊張増加。NA では 10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ g/mL 投与群で収縮。

	摘出子宮	SD ラット	雌 5 匹	10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} (g/mL)	10^{-3}	—	影響は認められなかった。
	摘出気管	日本 白色種 ウサギ	雄 4~5 匹	10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} (g/mL)	10^{-4}	10^{-3}	10^{-3} g/mL 投与群で軽度緊張増加。ACh では 10^{-5} ~ 10^{-3} g/ml 投与群で抑制。
	摘出 胃底条片	SD ラット	雄 4 匹	10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} (g/mL)	10^{-3}	—	緊張影響は認められず。5-HT 収縮に対し 10^{-5} ~ 10^{-3} g/mL 投与群で抑制。
	瞳孔への 影響	ICR マウス	雄+雌 3 匹	3、10、30、 100	100	—	影響は認められなかった。
呼吸器及び循環器系	呼吸数、血圧、心拍数及び左心室内圧変化率	日本 白色種 ウサギ	雄 5 匹	1、10、30、 100	1	10	30 及び 100 mg/kg 体重投与群で低下または減少。心拍数のみ 10 mg/kg 体重投与群から減少。
	摘出心房	モルモット	雄 5 匹	10^{-5} 、 10^{-4} (g/mL)	—	10^{-4}	10^{-4} g/mL 投与群で軽度低下。
血液	凝固能	SD ラット	雄 5~6 匹	100	100	—	影響は認められなかった。
	凝固時間	日本 白色種 ウサギ		10^{-4} 、 10^{-3} 、 10^{-2} (g/mL)	10^{-3}	10^{-2}	10^{-2} g/mL 投与群で延長。
	溶血作用	日本 白色種 ウサギ	雄 5~6 匹	10^{-3} 、 10^{-2} (g/mL)	10^{-2}	—	影響は認められなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験①

プロパモカルブ塩酸塩、原体混在物 1 及び 2 を用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 19 及び 20 に示されている。(参照 39~43)

表 19 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	試験動物	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>5.01	>5.01	

表 20 急性毒性試験結果概要 (原体混在物)

検体	投与経路	試験動物	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
			雄	雌	
原体混在物 1	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	雌で円背位及び異常歩行 死亡例なし
原体混在物 2	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	雌で円背位、脱毛及び被毛の赤色着色 死亡例なし

(2) 急性毒性試験②

プロパモカルブ塩酸塩、原体混在物 3 及び 4 を用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 21 及び 22 に示されている。(参照 44~54)

表 21 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	試験動物	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	2,900	2,000	自発運動減少、間代性痙攣、鼻・口及び眼瞼出血、立毛、被毛光沢消失、歩行失調等
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	2,650	2,800	自発運動減少、間代性痙攣、歩行失調、音及び接触に対する反射消失、腹臥等
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	5,220	3,230	自発運動減少、鼻及び眼瞼出血、音及び接触に対する反射消失、立毛、被毛光沢消失、歩行失調、腹臥、体温降下等
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,710	1,870	自発運動減少、立毛、腹臥等
腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	460	437	自発運動減少、間代性痙攣、失調性歩行等
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	457	435	間代性痙攣、自発運動減少、失調性歩行等
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>3,000	>3,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>3,000	>3,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		軽度の自発運動減少、感受性低下、呼吸困難、粗毛、眼の充血
		>7.9	>7.9	

表 22 急性毒性試験結果概要（原体混在物）

検体	投与経路	試験動物	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
			雄	雌	
原体混在物 3	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、呼吸数増加、嗜眠、うずくまり姿勢、軟便/液状便
原体混在物 4	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	3,600	3,300	立毛、うずくまり姿勢、よちよち歩行、つま先歩行、呼吸数低下及び増加、部分的な開眼、排便異常、衰弱、意識喪失

（3）急性神経毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、20、200 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄及び 200 mg/kg 体重投与群の雄で自発運動量低下、2,000 mg/kg 体重投与群の雌で立ち直り反射及び体温低下が認められたことから、無毒性量は雄で 20 mg/kg 体重、雌

で 200 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 55)

(4) 急性神経毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、28.1、281 及び 2,810 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、2,810 mg/kg 体重投与群の雌雄において、被毛の汚れ (投与日のみ) が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 281 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 56)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼刺激性試験では粘膜に軽度の刺激性変化が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。その結果、Buehler 法では陰性、Magnusson & Kligman 法では弱い皮膚感作性が認められた。また、White Pirbright モルモットを用いた皮膚感作性試験が Optimization 法で実施された。Optimization 法では皮膚感作性は認められなかった。(参照 57~63)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、375、1,500 及び 6,000 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 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) ①の平均検体摂取量

投与群		375 ppm	1,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28	104	434
	雌	34	130	540

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雌雄で上皮空胞化 (脈絡叢・涙腺) 等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,500 ppm (雄 : 104 mg/kg 体重/日、雌 : 130 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 64)

表 24 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
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 尿中ナトリウム減少 ・ 上皮空胞化（脈絡叢・涙腺） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Hb 及び Ht 減少 ・ 脳比重²増量、肝及び副腎絶対重量減少 ・ 上皮空胞化（脈絡叢・涙腺）
1,500 ppm 以下	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 系ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 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	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14	72	362
	雌	16	79	396

本試験において、5,000 ppm 投与群の雄で飼料効率低下、1,000 ppm 以上投与群の雌で飼料効率低下及び体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雄で 1,000 ppm (72 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (16 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 65）

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	45	131	433
	雌	51	161	471

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で上皮空胞化（耳下腺等）等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm（雄：131 mg/kg 体重/日、雌：161 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 66）

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 27 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・タペタム細胞変性 ・タペタムの低屈折性 ・上皮空胞化（耳下腺、涙腺、気管及び気管支粘膜下腺、舌下腺） ・リンパ節皮質リンパ球様細胞の空胞化（下顎リンパ節） 	<ul style="list-style-type: none"> ・タペタム細胞変性 ・タペタムの低屈折性 ・上皮空胞化（食道粘膜下腺、耳下腺、気管及び気管支粘膜下腺、舌下腺、涙腺） ・リンパ節皮質リンパ球様細胞の空胞化（下顎リンパ節）
3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：50、100、500 及び 1,000/2,000 ppm：最高用量は 7 週目から 2,000 ppm に増加、平均検体摂取量のデータなし）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、投与に関連した毒性所見が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 1,000 ppm（40 mg/kg 体重/日相当³）であると考えられた。（参照 67）

（５）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、375、1,500 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 28 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与量		375 ppm	1,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	24.7	100	385
	雌	25.6	104	407

本試験において、6,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,500 ppm（雄：100 mg/kg 体重/日、雌：104 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 68）

（６）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（有効成分換算値 200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 90 日

³ 検体摂取量のデータはなく、報告書の要約及び結論に 1,000 ppm は 40 mg/kg 体重/日に相当すると記載があることから、1,000 ppm（40 mg/kg 体重/日）と推定された。

間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 29 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.9	135	1,320
	雌	14.2	149	1,490

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm（雄：135 mg/kg 体重/日、雌：149 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 69）

（7）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、75、300 及び 1,200 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、1,200 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制が認められ、雄では投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 1,200 mg/kg 体重/日、雌で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 70）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

（1）1 年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、375、1,500 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 30 1 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		375 ppm	1,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21.0	84.0	356
	雌	29.0	114	476

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雄及び 1,500 ppm 以上投与群の雌で上皮空胞化（脳脈絡叢等）等が認められたことから、無毒性量は雄で 1,500 ppm（84.0 mg/kg 体重/日）、雌で 375 ppm（29.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 71）

表 31 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・上皮空胞化（脳脈絡叢） ・腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・上皮空胞化（涙腺導管、腺房）
1,500 ppm 以上	1,500 ppm 以下毒性所見なし	・上皮空胞化（脳脈絡叢）
375 ppm		毒性所見なし

（2）1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた経口（原体：0、1,000、2,500及び10,000 ppm：平均検体摂取量は表32参照）投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

表 32 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	2,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	39	97	378
	雌	42	116	404

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、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で複数の臓器に上皮細胞空胞化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも1,000 ppm（雄：39 mg/kg 体重/日、雌：42 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照72）

表 33 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
10,000 ppm		
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・上皮細胞空胞化（副腎皮質、十二指腸腺、気管腺、胆管粘膜、精巢上体管、腎尿細管、涙腺、舌下唾液腺、胃幽門腺） ・リンパ節皮質リンパ球様細胞の空胞化（下顎リンパ節） 	<ul style="list-style-type: none"> ・上皮細胞空胞化（副腎皮質、十二指腸腺、気管腺、胆管粘膜、精巢上体管、子宮頸腺、腎尿細管、涙腺、舌下唾液腺、胃幽門腺） ・リンパ節皮質リンパ球様細胞の空胞化（下顎リンパ節）
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）2年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各6匹）を用いた経口（原体：0、1,000、3,000及び10,000 ppm：平均検体摂取量は表34参照）投与による2年間慢性毒性試験が実施された。

表 34 2年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	22.7	70.5	242
	雌	22.6	72.6	227

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄でタペタムの反射性減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm（雄：70.5 mg/kg 体重/日、雌：72.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 73）

表 35 2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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ BUN 増加 ・ タペタムの反射性減少（淡褐色化） ・ タペタム層減少/タペタム細胞変性 ・ 腎糸体硬化症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ タペタムの反射性減少（淡褐色化） ・ タペタム層減少/タペタム細胞変性（1例） ・ 腎糸球体硬化症（1例）
3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（4）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①

Fischer ラット（主群：1群雌雄各 50 匹、衛星群 [対照群及び最高投与群]：各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、2,000、5,000 及び 12,500 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 36 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		2,000 ppm	5,000 ppm	12,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	150	368	989
	雌	155	392	1,020

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で上皮空胞化（脳脈絡叢、涙腺）等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm（雄：150 mg/kg 体重/日、雌：155 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 74）

表 37 2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,500 ppm		・ ALP 及び GGT 上昇
5,000 ppm 以上		
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 上皮空胞化（脳脈絡叢、涙腺） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 上皮空胞化（脳脈絡叢、涙腺）

(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②

SD ラット（主群：雌雄各 50 匹、衛星群：雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、40、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 38 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		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.4	7.3	36.5
	雌	1.8	9.3	45.4

投与 5 及び 41 週後に、対照群を含む各群で唾液腺/涙腺炎が認められたが、発現後 1 週間で回復した。

1,000 ppm 投与群の雄で肝細胞変性/壊死の発生頻度が有意に高かった。雌では同所見の発生頻度が対照群で最も高かった。同所見は自然発生する病変の 1 つと考えられている。一方、血液生化学検査においてこの所見に関連した項目に変化がみられなかった。また、参考データではあるが、さらに高用量を投与した同系統ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験[14. (3)]では、同所見の発生頻度増加は認められなかった。したがって、雄における肝細胞変性/壊死の増加は、検体投与の影響ではないと考えられた。

200 ppm 以上投与群の雌で肺の血管うっ血/浮腫の発生頻度が有意に高かった。同所見は急性期変化を示す病変であり、慢性毒性/発がん性併合試験等の持続的暴露により生じた変化とは考えにくく、有意差は偶発的なものと考えられた。また、同所見の発生頻度増加は、本剤のその他の毒性試験及びさらに高用量を投与した慢性毒性/発がん性併合試験[14. (3)]でも認められなかった。

腫瘍性病変では、皮下組織の線維肉腫の発生頻度が 40 及び 1,000 ppm 投与群の雄で有意に高かった。傾向検定でも有意であったが、対照群の発生頻度が背景データ（2~12%）と比較して低かった（0%）ためであると考えられた。また、いずれの発生頻度も背景データの範囲内であった。以上のことから検体投与の影響ではないと判断された。

本試験において、投与に関連した毒性所見が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 1,000 ppm（雄：36.5 mg/kg 体重/日、雌：45.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 75）

(6) 18 カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、120、840 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 39 参照）投与による 18 カ月間発が

ん性試験が実施された。

表 39 18 カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

期間（週）		平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）		
		120 ppm	840 ppm	6,000 ppm
雄	1~52	16	113	842
	1~79	15	106	790
雌	1~52	20	147	1,090
	1~79	19	136	1,010

本試験において、6,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 840 ppm（雄：106 mg/kg 体重/日、雌：136 mg/kg 体重/日）と考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 76）

（7）2 年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 40 2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.08	9.72	52.2
	雌	2.14	10.8	54.1

病理組織学的検査において、種々の非腫瘍性及び腫瘍性病変が認められたが、その発生頻度は対照群と同等であり、検体投与の影響ではないと判断された。

本試験において、投与に関連した毒性所見が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 500 ppm（雄：52.2 mg/kg 体重/日、雌：54.1 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 77）

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 28 匹）を用いた強制経口（原体：0、50、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において、親動物では 200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で摂餌量減少等、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制が認められ、

児動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で生存率低下及び体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 50 mg/kg 体重/日、雌で 50 mg/kg 体重/日未満、児動物では 200 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 78)

表 41 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 ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・精巣上体、前立腺絶対及び比重量減少 ・腎比重量増加 ・精巣上体上皮細胞に空胞変性 ・摂餌量減少 ・精子数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・被毛尿着色 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（5例） ・不安定歩行及び活動量低下 ・体重増加抑制 ・脾、精巣上体絶対及び比重量減少 ・精囊比重量減少 ・精巣上体上皮細胞に空胞変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・不安定歩行及び活動量低下 ・着床数減少
	200 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、口周囲赤色物質 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、口周囲赤色物質 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（5例） ・流涎、口周囲赤色物質 ・摂餌量減少 ・精子数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、口周囲赤色物質
	50 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制
児動物	1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 ・体重増加抑制 		1,000 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	
	200 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし			

(2) 3 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、40、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 42 3 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.5	11.8	60.2
		雌	2.7	13.3	66.6
	F ₁ 世代	雄	3.0	14.3	72.1
		雌	3.6	17.0	85.9
	F ₂ 世代	雄	2.0	10.0	51.3
		雌	2.5	13.0	64.7

本試験において、投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は親動物の雌雄で本試験の最高用量 1,000 ppm (P 雄：60.2 mg/kg 体重/日、P 雌：66.6 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で本試験の最高用量 1,000 ppm (F₁ 雄：72.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：85.9 mg/kg 体重/日、F₂ 雄：51.3 mg/kg 体重/日、F₂ 雌：64.7 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 79)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~21 日に混餌 (原体：0、375、1,500 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 43 参照) 投与して、発生毒性試験が実施された。

表 43 発生毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		375 ppm	1,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	31	123	456

本試験において、親動物では 6,000 ppm 投与群で体重増加抑制、子宮重量による補正体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児では 6,000 ppm 投与群で体重増加抑制、小型胎児数増加及び骨化遅延が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 1,500 ppm (123 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 80)

(4) 発生毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体：70、210、700 及び 2,100 mg/kg 体重/日、溶媒：水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 2,100 mg/kg 体重/日投与群で鼻出血、痙攣性歩調、体重増加抑制、全胚吸収、吸収胚数及び着床後胚死亡率上昇、死亡または切迫と殺した動物が 5 匹認められ、700 mg/kg 体重/日投与群では 1 例の死亡が認められた。胎児では、2,100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で低体重、700 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延、210 mg/kg 体重/日以上投与群で 14 肋骨を有する胎児の増加が認められたが、骨格奇形は認められなかった。したがって、無毒性量は母動物で 210 mg/kg 体重/日、胎児で 70 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 81)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

NZW ウサギ (一群雌 29~32 匹) の妊娠 6~28 日に混餌 (原体 : 0、500、2,000 及び 8,000 ppm : 平均検体摂取量は表 44 参照) 投与して、発生毒性試験が実施された。

表 44 発生毒性試験 (ウサギ) ①の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	20	76	269

本試験において、母動物では 8,000 ppm 投与群で体重増加抑制及び子宮重量による補正体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児では投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 2,000 ppm (76 mg/kg 体重/日)、胎児で本試験の最高用量 8,000 ppm (269 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 82)

(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

NZW ウサギ (一群雌 18~22 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 14、42、140、280 及び 560 mg/kg 体重/日、溶媒 : 水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 280 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、着床後胚死亡率上昇、280 mg/kg 体重/日投与群で流産の増加が認められ、胎児では投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 140 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 560 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 83)

1 3. 遺伝毒性試験

プロパモカルブ塩酸塩 (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験及び DNA 修復試験、ヒトの末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、マウスを用いた小核試験及び優性致死試験が実施された。

結果は表 45 に示されているとおりすべて陰性であったことから、遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 84~97)

表 45 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	50~5,000 µg/7° レート (+/-S9) 7~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	5~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	5,000~100,000 µg/7° レート (+/-S9)*	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株)	3.5~1,750 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	518~5,000 µg/mL (-S9) (24、48 時間処理) 691~5,000 µg/mL (+S9) (3 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	110~1,100 µg/mL (-S9) 470~4,700 µg/mL (+S9) (24 時間処理)	陰性
	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17 rec ⁺ 、 M-45 rec ⁻ 株)	500~10,000 µg/ディスク	陰性
	遺伝子突然変異試験	L5178Y マウス由来リンパ腫細胞	3~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	遺伝子変換試験 復帰突然変異試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D4、S138、S211α株)	1,000~10,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
	遺伝子変換試験 復帰突然変異試験	<i>S. cerevisiae</i> (D4、S138、S211α株)	1~33.3 µL/mL (-S9) 10~25 µL/mL (+S9) 1~15 µL/mL (+S9) 5~25 µL/mL (+S9)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	BR マウス (一群雌雄各 5 匹)	69、138、276 mg/kg 体重 (腹腔内投与)
小核試験		CFLP マウス (1 回目) ICR マウス (2 回目) (一群雌雄各 5 匹)	1 回目: 1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経 口投与) 2 回目: 2,500 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経 口投与)	陰性

	優性致死試験	ICR/SIM マウス	2,000、4,000、8,000 ppm (飲水で8週間投与)	陰性
--	--------	-------------	-------------------------------------	----

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

* : 代謝活性化系存在下及び非存在下で、すべての菌株において 100,000 µg/7° レートで生育阻害が認められた。

また、原体混在物 1、2、3 及び 4 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 46 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 98~101)

表 46 遺伝毒性試験結果概要 (原体混在物)

検体	試験	対象	投与量	結果
原体混在物 1	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	9.5~4,750 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
原体混在物 2	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	10~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
原体混在物 3	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
原体混在物 4	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1 4. その他の試験

(1) ChE 活性に対する影響試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) に強制経口 (原体 : 0 及び 3,000 mg/kg 体重) 投与して、全血及び脳 ChE 活性に対する影響試験が実施された。全血及び脳 ChE 活性に対するプロパモカルブ塩酸塩の投与による影響を試験したところ、両 ChE 活性を阻害しないものと判断された。(参照 102)

(2) ChE 活性に対する影響試験 (ラット及びビーヌ)

SD ラット及びビーグル犬を用いたプロパモカルブ塩酸塩 (原体 : 0、0.93、9.25、18.5、37 及び 74 mg/mL 血漿) による血漿 ChE 活性に対する影響試験 (*in vitro* 試験) が実施された。また、ビーグル犬 (14~29 カ月齢、一群雌雄各 1 匹) に強制経口 (原体 : 674 mg/kg 体重) 投与して、血漿及び赤血球 ChE 活性に対する影響試験も実施された (*in vivo* 試験)。

その結果、*in vitro* 試験では、37 mg/mL 血漿以上投与群で血漿 ChE

活性阻害が認められた。37 mg/mL の濃度は *in vivo* 換算濃度（有効成分の全量が血漿に分布し、かつ血漿量を体重の約 6% とする）で、約 2.22 mg/kg 体重に相当すると考えられた。また、*in vivo* 試験では、血漿及び赤血球 ChE 活性は、対照群とプロパモカルブ塩酸塩処理群において同等の活性が認められた。

以上の結果、*in vitro* 試験において、高濃度で血漿 ChE 活性阻害が認められた。しかし、これらの濃度は有効成分の 674 mg/kg 体重を投与し、完全に吸収されたと仮定した場合の予想濃度 [血漿中有効成分濃度：11.2 mg/mL（イヌの体重 10 kg：血漿 60 mL/kg）] より高濃度であり、非現実的な濃度であると考えられた。（参照 103）

（3）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）＜参考データ＞

SD ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、350、2,800 及び 22,400 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

本試験における肝細胞変性/壊死及び肺の血管うっ血/浮腫の発生頻度は、表 47 に示されている。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (5)] で統計学的有意差の認められた肝細胞変性/壊死及び肺の血管うっ血/浮腫は、本試験においては、発生頻度の増加は認められなかった。（参照 111）

表 47 肝細胞変性/壊死及び肺の血管うっ血/浮腫の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	350	2,800	22,400	0	350	2,800	22,400
投与群 (ppm)	0	350	2,800	22,400	0	350	2,800	22,400
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
肝臓 限局性壊死	3	5	7	5	1	2	4	0
肝臓 小葉中心性の変性及び壊死	1	0	4	2	4	5	7	3
肺 血管うっ血及び浮腫	14	11	11	4**	3	3	6	2

Fisher の直接確率計算法 ** : p<0.01

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロパモカルブ塩酸塩」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、プロパモカルブ塩酸塩はラット体内で速やかに吸収され、尿中を主要排泄経路として速やかに排泄された。体内では消化管、皮膚、肝臓及び腎臓等に比較的高い分布が認められた。ラット体内におけるプロパモカルブ塩酸塩の代謝経路は、*N*-脱メチル化、*N* 原子及び炭化水素鎖の酸化であると考えられた。

トマト、ばれいしょ、レタス、たばこ、ほうれんそう及びきゅうりにおける植物体内運命試験の結果、いずれの植物においてもプロパモカルブ塩酸塩の可食部における残留性は低いと考えられた。主要残留成分は親化合物であった。

プロパモカルブ塩酸塩を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、最高値は、処理 30 日後に収穫したしょうがの 5.45 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、プロパモカルブ塩酸塩投与による影響は主に多数の臓器における上皮空胞化であった。また、イヌでは主にタペタムに認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 48 に示されている。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をプロパモカルブ塩酸塩（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量の最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験②の 16 mg/kg 体重/日であり、同試験の最小毒性量は 79 mg/kg 体重/日であった。また、2 世代繁殖試験の親動物では、無毒性量が得られず、最小毒性量は 50 mg/kg 体重/日であった。一方、両試験の最小毒性量で認められた体重増加抑制等は、より長期の 1 年間慢性毒性試験の無毒性量である 29.0 mg/kg 体重/日では認められなかったことから、ラットにおける無毒性量は、29.0 mg/kg 体重/日とすることが妥当であると考えられた。

食品安全委員会農薬専門調査会は、ラットを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量である 29.0 mg/kg 体重/日を根拠として安全係数 100 で除した 0.29 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.29 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	29.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 48 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90日間 亜急性 毒性試験①	雄：104 雌：130	雄：434 雌：540	雌雄：上皮空胞化（脈絡叢・ 涙腺）等
	90日間 亜急性 毒性試験②	雄：72 雌：16	雄：362 雌：79	雄：飼料効率低下 雌：飼料効率低下等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験①	雄：100 雌：104	雄：385 雌：407	雌雄：体重増加抑制及び摂餌 量減少 (神経毒性は認められない)
	90日間 亜急性 神経毒性 試験②	雄：135 雌：149	雄：1,320 雌：1,490	雌雄：体重増加抑制 (神経毒性は認められない)
	1年間 慢性毒性 試験	雄：84.0 雌：29.0	雄：356 雌：114	雄：上皮空胞化（脳脈絡叢） 等 雌：上皮空胞化（脳脈絡叢）
	2年間 慢性毒性 /発がん性併 合試験①	雄：－ 雌：－	雄：150 雌：155	雌雄：上皮空胞化（脳脈絡叢、 涙腺）等 (発がん性は認められない)
	2年間 慢性毒性 /発がん性併 合試験②	雄：36.5 雌：45.4	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	親動物 雄：50 雌：－ 児動物：200	親動物 雄：200 雌：50 児動物：1,000	親動物 雄：摂餌量減少等 雌：体重増加抑制 児動物：生存率低下及び体重増 加抑制 (繁殖能に対する影響は認め られない)
	3世代 繁殖試験	親動物及び児動物 P雄：60.2 P雌：66.6 F ₁ 雄：72.1 F ₁ 雌：85.9 F ₂ 雄：51.3 F ₂ 雌：64.7	親動物及び児動物 P雄：－ P雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－ F ₂ 雄：－ F ₂ 雌：－	親動物：毒性所見なし 児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認め られない)
	発生毒性 試験①	母動物：123 胎児：123	母動物：456 胎児：456	母動物：体重増加抑制等 胎児：体重増加抑制等 (催奇形性は認められない)

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
	発生毒性 試験②	母動物：210 胎児：70	母動物：700 胎児：210	母動物：1例死亡 胎児：14肋骨増加 (催奇形性は認められない)
マウス	18カ月間 発がん性 試験	雄：106 雌：136	雄：790 雌：1,010	雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない)
	2年間 発がん性 試験	雄：52.2 雌：54.1	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験①	母動物：76 胎児：269	母動物：269 胎児：－	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	母動物：140 胎児：560	母動物：280 胎児：－	母動物：体重増加抑制、着床 後胚死亡率上昇、流 産の増加 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験①	雄：131 雌：161	雄：433 雌：471	雌雄：上皮空胞化(耳下腺等) 等
	90日間 亜急性 毒性試験②	雄：40 雌：40	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし
	1年間 慢性毒性 試験	雄：39 雌：42	雄：97 雌：116	雌雄：複数の臓器に空胞化
	2年間 慢性毒性 試験	雄：70.5 雌：72.6	雄：242 雌：227	雌雄：タペタムの反射性減少 等

- 1) 備考に最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。
 - : 無毒性量または最小毒性量は設定できなかった。

<別紙 1：代謝物/分解物等略称>

略称	化学名
B	3-hydroxypropyl 3-(dimethylamino)-propylcarbamate
C	2-hydroxypropyl 3-(dimethylamino)-propylcarbamate
D	propyl 3-(dimethylamino)propylcarbamate <i>N</i> -oxide
E	3-hydroxypropyl 3-(dimethylamino)propylcarbamate <i>N</i> -oxide
F	propyl 3-methylamino-propylcarbamate
G	3-hydroxypropyl 3-methylaminopropylcarbamate
H	3-(3-dimethylaminopropylaminocarboxy)-propionaldehyde
I	3-(3-dimethylaminopropylaminocarboxy)-propionic acid
J	3-(3-methylaminopropylaminocarboxy)-propionaldehyde
K	3-(dimethylamino)propylamine
L	3-(dimethylamino)propylamine <i>N</i> -oxide
M	propyl 3-(hydroxymethylamino)-propylcabamate
N	<i>N</i> -(3-dimethyl-amino-propyl)acetamide
O	2-hydroxypropyl[3-(methylamino)propyl]carbamate
P	3-(3-dimethylaminopropyl)-4-hydroxy-4-methyloxazolidin-2-one
Q	3-propyloxycarbonylamino-propionic acid
R	propyl(3-methylamino)propylcarbamate
原体混在物 1	
原体混在物 2	
原体混在物 3	
原体混在物 4	
UK-1~10、12	未同定代謝物

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
5-HT	セロトニン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
NA	ノルエピネフリン
PHI	最終使用から収穫までの日数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
TLC	薄層クロマトグラフ
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

< 参照 >

- 1 農薬抄録プロパモカルブ塩酸塩：アリスタ ライフサイエンス株式会社、2005年、一部公表予定
- 2 農薬抄録プロパモカルブ塩酸塩：バイエルクロップサイエンス株式会社、2006年、一部公表予定
- 3 報告書 第16巻 動物体内運命試験（ラット）：Covance Laboratories Ltd、2000、未公表（GLP対応）（資料 AM-1）
- 4 報告書 No. 11 動物体内運命試験（ラット）：Schering AG、1979、未公表（資料 F1）
- 5 報告書 No. 11 動物体内運命試験（ラット）：Chesterford Park 研究所、1994、未公表（資料 F2）
- 6 報告書 No. 11 動物体内運命試験（ラット）：Chesterford Park 研究所、1994、未公表（資料 F3）
- 7 報告書 No. 11 動物体内運命試験（ラット）：Schering AG、1982、未公表（資料 F4）
- 8 報告書 No. 11 動物体内運命試験（ラット）：Schering AG、1984、未公表（資料 F5）
- 9 報告書 No. 11 動物体内運命試験（ラット）：Chesterford Park 研究所、1994、未公表（資料 F6）
- 10 報告書 第17巻 植物体内運命試験（トマト）：Covance Laboratories Ltd、2001、未公表（GLP対応）（資料 PM-1）
- 11 報告書 第17巻 植物体内運命試験（ばれいしょ）：Covance Laboratories Ltd、2002、未公表（GLP対応）（資料 PM-2）
- 12 報告書 No. 12 植物体内運命試験（ばれいしょ）：Schering AG、1991、未公表（資料 F11）
- 13 報告書 第17巻 植物体内運命試験（レタス）：Covance Laboratories Ltd、2002、未公表（GLP対応）（資料 PM-3）
- 14 報告書 No. 12 植物体内運命試験（レタス）：Schering AG、1980、未公表（資料 F7）
- 15 報告書 No. 12 植物体内運命試験（レタス）：Schering AG、1981、未公表（資料 F8）
- 16 報告書 No. 12 植物体内運命試験（たばこ）：Schering AG、1980、未公表（資料 F10）
- 17 報告書 No. 12 植物体内運命試験（ほうれんそう）：Schering AG、1992、未公表（資料 F12）
- 18 報告書 No. 12 植物体内運命試験（ほうれんそう）：Aventis CropScience、2000、未公表（GLP対応）（資料 F13）
- 19 報告書 No. 12 植物体内運命試験（きゅうり）：Hoechst Schering AgrEvo GmbH、1998、未公表（GLP対応）（資料 F14）
- 20 報告書 第18巻 好氣的土壤中運命試験：Covance Laboratories GmbH、2002、未公表（GLP対応）（資料 SM-1）
- 21 報告書 No. 13 土壤中運命試験（好氣的土壤中運命試験）：Schering AG、1978、未公表（資料 F15）
- 22 報告書 No. 13 土壤中運命試験（好氣的土壤中運命試験）：Schering AG、1979、未

- 公表（資料 F16）
- 23 報告書 第 18 卷 嫌氣的土壤中運命試験：Covance Laboratories GmbH、2002、未公表（GLP 対応）（資料 SM-2）
- 24 報告書 No. 13 土壤中運命試験（嫌氣的土壤中運命試験）：Schering AG、1979、未公表（資料 F16）
- 25 報告書 第 20 卷 有効成分の性状、安定性、分解性に関する試験-2（土壤吸着係数、加水分解性、水中光分解性）：(株)化学分析コンサルタント、2004、未公表（GLP 対応）（資料 PC-9）
- 26 報告書 No. 13 土壤吸着性試験（土壤吸着試験）：化学品検査協会、1991、未公表（資料 F21）
- 27 報告書 第 19 卷 加水分解運命試験：NOTOX B. V.、2003、未公表（GLP 対応）（資料 WD-1）
- 28 報告書 No. 13 水中運命試験（加水分解運命試験）：PTRL West, Inc.、2001、未公表（GLP 対応）（資料 F18）
- 29 報告書 第 19 卷 水中光分解運命試験：NOTOX B. V.、2004、未公表（GLP 対応）（資料 WD-2）
- 30 報告書 No. 13 水中運命試験（水中分解運命試験）：(財) 残留農薬研究所、1994、未公表（資料 F19）
- 31 報告書 No. 13 水中運命試験（水中分解運命試験）：Battele AgriFood Ltd、2004、未公表（GLP 対応）（資料 F20）
- 32 報告書 第 19 卷 好氣的水系環境運命試験：NOTOX B. V.、1997、未公表（GLP 対応）（資料 WD-3）
- 33 報告書 第 22 卷 土壤残留性試験（容器内、圃場）：(株) 化学分析コンサルタント、2003、未公表（GLP 対応）（資料 SR）
- 34 報告書 土壤残留性試験：日本曹達株式会社、（資料 土壤残留性試験）
- 35 報告書 第 21 卷 農作物等への残留性に関する試験（はくさい、たまねぎ）：(財) 残留農薬研究所及び(株) エスコ、2005、未公表（資料 CR）
- 36 報告書 作物残留性試験：日本曹達株式会社、バイエル・クロップサイエンス社（資料 作物残留性試験）
- 37 報告書 第 13 卷 生体機能影響試験（ラット、マウス、ウサギ）：三菱化学安全科学研究所、2003、未公表（GLP 対応）（資料 P）
- 38 報告書 No. 7 生体機能への影響に関する試験：日本シェーリング（株）、1983、未公表（資料 37）
- 39 報告書 第 1 卷 急性経口毒性試験（ラット）：Safeparm Laboratories Ltd.、1995、未公表（GLP 対応）（資料 A-1）
- 40 報告書 第 1 卷 急性経皮毒性試験（ラット）：Safeparm Laboratories Ltd.、1995、未公表（GLP 対応）（資料 A-2）
- 41 報告書 第 1 卷 急性吸入毒性試験（ラット）：Safeparm Laboratories Ltd.、1995、

- 未公表 (GLP 対応) (資料 A-3)
- 42 報告書 第 1 巻 原体混在物急性経口毒性試験 (ラット): NOTOX B. V.、2002、未公表 (GLP 対応) (資料 TIA-1)
- 43 報告書 第 1 巻 原体混在物急性経口毒性試験 (ラット): NOTOX B. V.、2002、未公表 (GLP 対応) (資料 TIA-2)
- 44 報告書 No. 1 急性毒性試験 (ラット): (財) 食品農医薬品安全性評価センター、1981、未公表 (資料 1)
- 45 報告書 No. 1 急性毒性試験 (ラット): (財) 食品農医薬品安全性評価センター、1981、未公表 (資料 2)
- 46 報告書 No. 1 急性毒性試験 (ラット): (財) 食品農医薬品安全性評価センター、1981、未公表 (資料 3)
- 47 報告書 No. 1 急性毒性試験 (ラット): (財) 食品農医薬品安全性評価センター、1981、未公表 (資料 4)
- 48 報告書 No. 1 急性毒性試験 (マウス): (財) 食品農医薬品安全性評価センター、1981、未公表 (資料 5)
- 49 報告書 No. 1 急性毒性試験 (マウス): (財) 食品農医薬品安全性評価センター、1981、未公表 (資料 6)
- 50 報告書 No. 1 急性毒性試験 (マウス): (財) 食品農医薬品安全性評価センター、1981、未公表 (資料 7)
- 51 報告書 No. 1 急性毒性試験 (マウス): (財) 食品農医薬品安全性評価センター、1981、未公表 (資料 8)
- 52 報告書 No. 1 急性毒性試験 (吸入:ラット): Scering AG、1977、未公表 (資料 9)
- 53 報告書 No. 9 原体混在物急性経口毒性試験 (ラット): Huntingdon Life Sciences Ltd.、1996、未公表 (GLP 対応) (資料 40)
- 54 報告書 No. 9 原体混在物急性経口毒性試験 (ラット): Huntingdon Life Sciences Ltd.、1996、未公表 (GLP 対応) (資料 41)
- 55 報告書 第 1 巻 急性神経毒性試験 (ラット): TNO Nutrition and Food Research Zeist、2002、未公表 (GLP 対応) (資料 NA)
- 56 報告書 No. 2 急性神経毒性試験 (ラット): Pharmaco LSR Inc.、1993、未公表 (GLP 対応) (資料 14)
- 57 報告書 第 1 巻 皮膚感作性試験 (モルモット): Safeparm Laboratories Ltd.、1995、未公表 (GLP 対応) (資料 S)
- 58 報告書 第 15 巻 製剤皮膚刺激性試験 (ウサギ): Safeparm Laboratories Ltd.、1995、未公表 (GLP 対応) (資料 I-1)
- 59 報告書 第 15 巻 製剤眼刺激性試験 (ウサギ): Safeparm Laboratories Ltd.、1995、未公表 (GLP 対応) (資料 I-2)
- 60 報告書 No. 1 急性毒性試験 (目刺激性:ウサギ): Research & Consulting Company、1983、未公表 (資料 10)

- 61 報告書 No. 1 急性毒性試験(目刺激性:ウサギ):Research & Consulting Company、1985、未公表(資料 11)
- 62 報告書 No. 1 急性毒性試験(皮膚刺激性:ウサギ):Research & Consulting Company、1983、未公表(資料 12)
- 63 報告書 No. 1 急性毒性試験(皮膚感作性:モルモット):Schering AG、1977、未公表(資料 13)
- 64 報告書 第2巻 90日間反復経口投与毒性試験(ラット):NOTOX B. V.、2001、未公表(GLP対応)(資料 SA-1)
- 65 報告書 No. 3 90日間反復経口投与毒性(ラット):(財)食品農医薬品安全性評価センター、1982、未公表(資料 16)
- 66 報告書 第2巻 90日間反復経口投与毒性試験(イヌ):NOTOX B. V.、2001、未公表(GLP対応)(資料 SA-2)
- 67 報告書 No. 3 90日間反復経口投与毒性(イヌ):TNO-CIVO 研究所、1977、未公表(資料 17)
- 68 報告書 第3巻 反復経口投与神経毒性試験(ラット):TNO Nutrition and Food Research Zeist、2002、未公表(GLP対応)(資料 SN)
- 69 報告書 No. 3 90日間反復経口投与神経毒性(ラット):Pharmaco LSR Inc.、1993、未公表(GLP対応)(資料 20)
- 70 報告書 第3巻 28日間反復経皮投与毒性試験(ラット):NOTOX B. V.、2002、未公表(GLP対応)(資料 SD)
- 71 報告書 第4巻 1年間反復経口投与毒性試験(ラット):NOTOX B. V.、2002、未公表(GLP対応)(資料 C-1)
- 72 報告書 第5巻 1年間反復経口投与毒性試験(イヌ):NOTOX B. V.、2003、未公表(GLP対応)(資料 C-2)
- 73 報告書 No. 4 2年間反復経口投与毒性試験(イヌ):Research & Consulting Company、1985、未公表(資料 24)
- 74 報告書 第7~9巻 2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験(ラット):Springborn Laboratories Inc.、2001、未公表(GLP対応)(資料 C-4)
- 75 報告書 No. 4 2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験(ラット):Huntingdon Research Centre、1983、未公表(資料 22)
- 76 報告書 第6巻 発がん性試験(マウス):NOTOX B. V.、2003、未公表(GLP対応)(資料 C-3)
- 77 報告書 No. 4 発がん性試験(マウス):Huntingdon Research Centre、1983、未公表(資料 23)
- 78 報告書 第10巻 繁殖毒性試験(ラット):Springborn Laboratories Inc.、2002、未公表(GLP対応)(資料 R-1)
- 79 報告書 No. 5 繁殖(ラット):Reprotox、1983、未公表(資料 25)
- 80 報告書 第11巻 催奇形性試験(ラット):NOTOX B. V.、2001、未公表(GLP対応)

- (資料 R-2)
- 81 報告書 No. 5 催奇形性 (ラット) : Schering AG、1981、未公表 (資料 26)
- 82 報告書 第 11 卷 催奇形性試験 (ウサギ) : NOTOX B. V.、2002、未公表 (GLP 対応)
(資料 R-3)
- 83 報告書 No. 5 催奇形性 (ウサギ) : Schering AG、1981、未公表 (資料 27)
- 84 報告書 第 12 卷 復帰突然変異試験 (細菌) : Safeparm Laboratories Ltd.、1997、
未公表 (GLP 対応) (資料 MU-1)
- 85 報告書 第 12 卷 復帰突然変異試験 (細菌) : NOTOX B. V.、2001、未公表 (GLP 対
応) (資料 MU-2)
- 86 報告書 第 12 卷 染色体異常試験 (動物細胞) : NOTOX B. V.、2001、未公表 (GLP
対応) (資料 MU-3)
- 87 報告書 第 12 卷 小核試験 (マウス) : NOTOX B. V.、2001、未公表 (GLP 対応) (資
料 MU-4)
- 88 報告書 第 12 卷 遺伝子突然変異試験 (動物細胞) : NOTOX B. V.、2001、未公表 (GLP
対応) (資料 MU-5)
- 89 報告書 No. 6 変異原性 復帰突然変異 : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、
1981、未公表 (資料 28)
- 90 報告書 No. 6 変異原性 復帰突然変異 : 日本曹達株式会社 生物科学研究所、1984、
未公表 (資料 29)
- 91 報告書 No. 6 変異原性 復帰突然変異 : IRI、1977、未公表 (資料 30)
- 92 報告書 No. 6 変異原性 染色体異常 : Huntingdon Research Centre、1987、未公
表 (GLP 対応) (資料 31)
- 93 報告書 No. 6 変異原性 rec-assay : (財) 食品農医薬品安全性評価センター、1981、
未公表 (資料 32)
- 94 報告書 No. 6 変異原性 小核試験 : Huntingdon Research Centre、1980、未公表
(資料 33)
- 95 報告書 No. 6 変異原性 優性致死試験 : SRI Intenational、1979、未公表 (資料
34)
- 96 報告書 No. 6 変異原性 酵母 : リットン・バイオネティックス、1980、未公表 (資
料 35)
- 97 報告書 No. 6 変異原性 酵母 : リットン・バイオネティックス、1980、未公表 (資
料 36)
- 98 報告書 第 14 卷 原体混在物変異原性試験 : NOTOX B. V.、2002、未公表 (GLP 対
応) (資料 TIMU-1)
- 99 報告書 第 14 卷 原体混在物変異原性試験 : NOTOX B. V.、2002、未公表 (GLP 対
応) (資料 TIMU-2)
- 100 報告書 No. 10 原体混在物変異原性 復帰突然変異 : Huntingdon Life
Sciences Ltd.、1996、未公表 (GLP 対応) (資料 42)

- 101 報告書 No. 10 原体混在物変異原性 復帰突然変異 : Huntingdon Life Sciences Ltd.、1996、未公表 (GLP 対応) (資料 43)
- 102 報告書 No. 8 コリンエステラーゼ試験 : Huntingdon Research Centre、1978、未公表 (資料 38)
- 103 報告書 No. 8 コリンエステラーゼ試験 : Huntingdon Research Centre、1978、未公表 (資料 39)
- 104 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-171024-propamocarb.pdf>)
- 105 第 117 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai117/index.html>)
- 106 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)
- 107 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-propamocarb-180718.pdf>)
- 108 第 153 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/index.html>)
- 109 第 2 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai2/index.html)
- 110 プロパモカルブ塩酸塩 安全性評価資料の追加提出について : アリスタ ライフサイエンス株式会社、2008 年、未公表
- 111 プロパモカルブ塩酸塩 食品健康影響評価に係る追加提出 : バイエル クロップサイエンス株式会社、2008 年、未公表
- 112 第 14 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai14/index.html)
- 113 第 45 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai45/index.html)
- 114 第 51 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai51/index.html)
- 115 第 52 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai52/index.html)
- 116 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 117 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 118 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2002 年

プロパモカルブの食品健康影響評価に関する審議結果（案）

についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成21年1月23日～平成21年2月21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. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
<p>【意見】 毒性試験データの詳細をすべて公開した上、提案されたプロパモカルブ塩酸塩のADI 0.29 mg/kg体重/日を再検討すべきである。</p> <p>【理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 食品衛生研究53巻1号（2003）によれば、H4年10月の食品衛生調査会のプロパモカルブ評価は、ラットによる2年間の反復投与試験結果を踏まえ、無毒性量は7.3 mg/kg/日、ADIは0.073 mg/kg/日となっている。 2. 農薬評価書案記載の（5）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）によれば、 <ol style="list-style-type: none"> (1)1,000 ppm（平均検体摂取量36.5 mg/kg/day）投与群の雄で肝細胞変性/壊死の発生頻度が有意に高かったが、血液生化学検査においてこの所見に関連した項目に変化がみられなかったことなどから、検体投与の影響ではないと考えられた。 (2)200 ppm（平均検体摂取量7.3 mg/kg/day）以上投与群の雌で肺の血管うっ血/浮腫の発生頻度が有意に高かったが、対照群の発生頻度が低かったためであり、検体投与の影響ではないと考えられた。 (3)腫瘍性病変では、皮下組織の線維肉腫の発生頻度が40（平均検体摂取量1.4 mg/kg/day）及び1,000 	<p>【回答】</p> <p>理由1. に記載されているラットの2年間反復投与試験は、農薬評価書（案）II.11.(5)2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②と同一の試験であると思われます。試験の詳細は、別紙1のとおりです。</p> <p>農薬専門調査会では、理由2. に記載されている(1)～(3)について、以下のように判断しています。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・(1)について <p>各投与群（0、40、200、1,000 ppm）における雄の肝細胞変性/壊死の発生頻度は、それぞれ2/60、2/60、4/60、9*/60でした。また、雌での発生頻度は、対照群から順にそれぞれ7/60、3/60、2/60、1/60であり、対照群が最も高い発生頻度を示しました。本試験でも対照群の雌で7例認められたように、本所見は自然発生する病変の1つと考えられています。一方、血液生化学検査において肝毒性の指標としてALT、AST^注等の項目が測定されていますが、雄では、全投与群でALT及びASTに対照群との有意差はみられず、1,000 ppm投与群でALP^注の一過性の上昇がみられたのみでした。</p> <p>以上により、1,000 ppm投与群の雌でみられた肝細胞変性/壊死は、検体投与の影響ではないと判断しました。</p> ・(2)について <p>各投与群における肺の血管うっ血/浮腫の発生頻度は、対照群から順に雄でそれぞれ17/60、19/60、14/60、19/60、雌でそれぞれ6/60、8/60、15*/60、20**/60でした。同所見は急性期変化を示す所見であり、慢性毒性/発がん性併合試験等の持続的暴露により生じた変化とは考えにくく、有意差は偶発的なものと考えられました。また、本剤が特に肺に影響を及ぼすということは他の試験においても示唆されていません。</p> <p>以上により、200 ppm以上投与群の雌でみられた肺の血管うっ血/浮腫は、検体投与の影響ではないと判断しました。</p>

ppm投与群の雄で有意に高かったが、発生頻度に明確な用量相関性は認められず、背景データの範囲内であるため、検体投与の影響ではないと判断された。

として、『無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量1,000 ppm（雄：36.5 mg/kg体重/日、雌：45.4 mg/kg体重/日）であると考えられた。』となっている。

上記(1)、(2)、(3)について、検体投与の影響はないとの判断の理由となった、それぞれの試験成績が不明であるため、改めて評価することができない。

・(3)について

各投与群における皮下組織の線維肉腫の発生頻度は、対照群から順に雄でそれぞれ 0/60、5*/60(8.3%)、2/60(3.3%)、7*/60(11.7%)、雌でそれぞれ 2/60(3.3%)、2/60(3.3%)、2/60(3.3%)、1/60(1.7%)でした。雄では傾向検定で有意(p=0.03)でしたが、対照群の発生頻度が背景データ(2~12%)と比較して低かった(0%)ためであると考えられました。また、雌雄いずれの発生頻度も背景データの範囲内でした。

以上により、40及び1,000 ppm投与群の雄でみられた皮下組織の線維肉腫は、検体投与の影響ではないと判断しました。なお、JMPRの評価においても投与による影響ではないと結論されています。

以上のことから、本試験の無毒性量は1,000 ppmと判断しました。

一方、上記(1)及び(2)の所見に関する参考資料として、別紙2の試験が追加提出されており、本試験の最高用量1,000 ppmより高い用量(2,800及び22,400 ppm)においても、肝細胞変性/壊死及び肺の血管うっ血/浮腫の発生頻度の増加は認められておりません。

さらに、本剤では、別系統のラットを用いた試験ではあるものの、2,000から12,500 ppmまでの高用量での試験(農薬評価書(案)II.11.(4)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①)が実施されており、雌雄ともにすべての投与群において、肝細胞変性/壊死及び肺の血管うっ血/浮腫の発生頻度の増加は認められておりません。

なお、いただいた御意見を踏まえ、別紙2の試験を参考データとして農薬評価書に追記するとともに、上記の回答内容を踏まえた農薬評価書の修正を行います。

注)

*：危険率5%で有意、**：危険率1%で有意
(Fisher 直接確率計算法)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

[=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]

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)]

ALP：アルカリホスファターゼ

2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) 概要

試験機関: Huntingdon Research Centre
報告書作成年: 1983年

試験動物: SD系ラット、一群雌雄各60匹、投与開始時5週齢
体重 雄203~205 g、雌159~161 g
各群雌雄各50匹を主群、雌雄各10匹を衛星群 (血液検査用) とした。
中間と殺及び回復試験用 (投与52週以降の4週間) に対照群及び最高投与群のみ雌雄各5匹を追加した。

試験期間: 104週間 (1978年7月26日開始)

投与方法: 検体を0、40、200及び1,000 ppmの濃度で飼料に混合し、104週間にわたり自由摂取させた。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

投与に関連した一般症状及び死亡はみられなかった。

対照群を含む各群雌雄で、投与後5及び41週目に唾液腺/涙腺炎が認められたが、これらの症状は発現後1週間で完全に回復した。

以下に投与終了時における死亡数 (%) を示す。

投与群 (ppm)	0	40	200	1,000
雄	33(55)	34(57)	38(63)	27(45)
雌	40(67)	38(63)	44(73)	37(62)

体重変化; 投与開始1週間前、投与開始後は週1回測定した。

投与期間中、投与群の体重増加は対照群と同等であった。1,000 ppm投与群の雌の78週目以降では少なかったが、有意差は認められなかった。41週目に全群で体重減少がみられたが、これは唾液腺/涙腺炎による影響と考えられた。

摂餌量及び飼料効率; 各ケージ毎の摂餌量を週1回測定し、投与開始後26週間については飼料効率も算出した。

投与後78週間は対照群及び投与群の摂餌量は同等であった。4週目に全群で摂餌量の減少がみられたが、これは唾液腺/涙腺炎による影響と考えられる。

投与開始後26週間の飼料効率は全群で同等であった。

検体摂取量; 摂餌量及び体重から得た平均検体摂取量 (mg/kg体重/日) は下記の通りであった。

投与量 (ppm)	40	200	1,000
雄	1.4	7.3	36.5
雌	1.8	9.3	45.4

飲水量；毎日目測した。さらに対照群及び最高投与群の、各10ケージの飲水量を投与後6、13及び26週目の各5日間測定した。
投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与後12、24、50及び78週目に対照群と最高投与群の雌雄各10匹（衛星群）について、103週目に全群の雌雄各10匹（衛星群）について、投与終了前に全生存ラットについて、眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。

赤血球、ヘモグロビン濃度、赤血球容積（PCV）、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、白血球数、白血球百分率、血小板数、活性化部分トロンボプラスチン時間（Act.PTT）、プロトロンビン時間（PT）。

対照群と比較し有意差のみられた項目を下表に示す。

性別	雄								雌							
	40		200		1,000				40	200		1,000				
投与群 (ppm)	103	105/6	103	106	12	24	50	78	103	106	106	103	105	12	105/6	
赤血球		↑↑ 111			↓↓ 96		↓ 95			↑↑↑ 113						
MCV				↓ 97	↑↑ 107		↑↑ 106	↑ 105		↓↓ 96	↓↓ 96		↓ 96		↓ 90	↓ 9
MCHC			↓ 94							↑ 103	100		↑↑↑ 103		↑↑↑ 103	
PCV		↑ 109					↑ 111			↑ 109					↓ 92	
血小板		↓ 76					↓↓ 83						↓↓ 85	↓ 86	↓ 87	↑ 11
Act.PTT					↓ 86					↓ 85						
PT					↓ 88											
ヘモグロビン		↑ 110								↑↑ 110						

↑↓：P<0.05、↑↑↓：P<0.01、↑↑↑↓：P<0.001（Student-t検定）

数値は対照群の値に対するパーセント

血液生化学検査；投与後12、24、50及び78週目に対照群と最高投与群の雌雄各10匹を（衛星群）、103週目に全投与群の雌雄各10匹（衛星群）を、投与終了前に全生存ラットについて眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。

尿素、蛋白、アルブミン、コレステロール（CHO）、アルカリホスファターゼ（SAP）、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）、尿素窒素、糖及びA/G比。

対照群と比較し有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄						雌							
投与群 (ppm)	40	200	1,000			40	200	1,000						
検査時期 (週)	103	105	103	12	24	103	105	103	105	103	105/6	50	103	106
蛋白				↑ 103										
糖		↓↓ 73			↓ 90		↓ 80			↓ 80	↑↑ 146	↑ 116		
アルブミン												↓ 93		
GPT											↑↑ 204	↓ 60		
GOT								↓ 57				↓↓ 63		
アルカリホスファターゼ ^g						↑ 138							↓ 55	↓ 62
A/G比				↓ 95								↓ 91		
尿素窒素											↑ 127			

↑↓ : P<0.05、↑↑↓ : P<0.01 (Student-t検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

尿検査 ; 投与後12、24、50及び78週目に対照群と最高投与群の雌雄各10匹を(衛星群)、103週目に全群の雌雄各10匹(衛星群)を、投与終了前に全生存ラットから採尿し、以下の項目について検査した。

尿量、pH、比重、蛋白、還元物質、糖、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、ヘモグロビン及び沈渣。

対照群と比較し有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄						雌				
投与群 (ppm)	40	200	1,000			40	200	1,000			
検査時期 (週)	106	106	12	24	50	70	105	106	106	24	106
量				↑↑↑ 156						↓ 67	
pH				↓ 97			↓ 87				
比重				↓↓↓ 99	↓ 99						
蛋白			↓ 70			↓ 57					↓ 44

↑↓ : P<0.05、↑↑↓ : P<0.01、↑↑↑↓ : P<0.001 (Student-t検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

投与による影響は認められなかった。

雄の1,000 ppm投与群の24週目に希薄尿がみられたが、同群の雌に影響がなく再検査で対照群と同等であったことから、毒性学的重要性はないと考えられた。

眼検査 ; 投与後13、25、52、78及び104週目に対照群と高投与群の全ラットを検査した。投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に全生存動物、投与後52週目の中間と殺及び回復試験群（対照群及び高投与群）について、以下の臓器重量を測定した。
副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、卵巣、精巣、甲状腺。
対照群と比較し、有意差のみられた臓器を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		40	200	1,000		40	200	1,000			
検査時期 (月)		105	105	52	R	105	105	52	R	105	
脳	相対					↓ 96	↓ 95	↑↑ 107			
心臓	対脳	↑ 108									
脾臓	相対								↑ 130		
腎臓	対脳									↓ 87	

↑↓：P<0.05、↑↑↓：P<0.001（共分散分析）
数値は対照群の値に対するパーセント、
R；回復群

肉眼病理検査；死亡、切迫と殺、中間と殺及び終了時の全生存動物を剖検した。
投与による異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査；死亡、切迫と殺、中間と殺及び終了時の全生存動物の以下の臓器を摘出し、病理組織標本を作成し組織学的検査を行った。
副腎、大動脈、大腿骨、脳、盲腸、十二指腸、眼、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、結腸、食道、視神経、卵巣、膵臓、上皮小体、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、精巣上体、甲状腺、気管、膀胱、子宮及び異常組織。
病理組織学的データはFisherの検定を用いて統計解析を行った。

非腫瘍性病変；主な非腫瘍性病変を表1～3に示す。

死亡・切迫と殺：表1
最終と殺：表2
全動物：表3

中間及び回復試験群（対照群及び高投与群）に心筋炎、肺の気管支周囲及び血管周囲リンパ球凝集、肝臓の脂肪沈着、腎炎等が対照群ともに認められた。最終と殺時では種々の非腫瘍性病変が認められたが、いずれも自然発生的あるいは加齢に伴う変化であり、投与に起因するものとは考えられなかった。

腫瘍性病変；主な腫瘍性病変を表4～6に示す。

死亡・切迫と殺：表4

最終と殺 : 表5
 全動物 : 表6

下垂体、皮下組織及び乳腺、精巣及びリンパ網内系に認められた腫瘍病変を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
下垂体	腺腫	33	12	18	20	33	35	34	41
	腺癌 M		1		1	3		1	2
皮下組織	線維腫	8	7	8	3	5	4	2	6
	線維肉腫 M		5*	2	7*	2	2	2	1
	脂肪腫	9	6	6	3	1	1	2	2
乳腺	線維腺腫			1	2	26	27	36	36
	乳腺腫		1	1		6	3	5	1
	乳腺癌 M					10	8	8	7
精巣	間質細胞種	3	2	2	5				
リンパ網内系	リンパ肉腫 M		1	1			1	1	
	リンパ性白血病	1	1						
	骨髄性白血病 M	3	1		1	1		1	
	細網細胞肉腫 M	3	2		2		1	1	1

M：悪性腫瘍、空欄は病変認められず *：P<0.05 (Fisher検定)

雄の投与群に皮下の線維肉腫の増加がみられ、対照群と比べ40及び1,000 ppm群では有意差がみられた。その他の臓器にみられた腫瘍の発生はいずれの投与群でも対照群と同様であった。

皮下線維肉腫及び乳腺線維腺腫について再度Fisher検定及び陽性傾向検定 (IARC) が実施され、10試験の歴代データを示した追加報告書 (1986年) の結果を以下に示した。

皮下線維肉腫：

皮下線維肉腫は雄で1,000 ppmは有意 (p=0.013) であった。同様に傾向も有意 (p=0.03) であった。雌及び雌雄混合では統計学的有意差は認められなかった。

本試験の対照群では皮下線維肉腫は認められず、雄投与群の皮下線維肉腫の発生率は40 ppm投与群5匹 (8.3%)、200 ppm投与群2匹 (3.3%)、1,000 ppm投与群7匹 (11.7%) であった。背景データでは雄の線維肉腫は2から12%の発生率を示し、1,000 ppm投与群に認められた発生率は、この背景データの範囲内であった。

対比較検定によるP値

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
皮下組織	線維腫	8	7	8	3	5	4	2	6
	P値		0.50	0.49	0.93		0.50	0.74	0.50
	線維肉腫	0	5*	2	7*	2	2	2	1
	P値		0.03	0.23	0.013		0.50	0.50	0.55

*:P<0.05 (Fisher検定)

CDラットにおける皮下線維肉腫及び線維腫の背景データ

試験		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
検査動物数		※非公開データ									
雄	線維肉腫 (%)										
	線維腫 (%)										
雌	線維肉腫 (%)										
	線維腫 (%)										

乳腺線維腺腫：

200 ppm投与群の雌で有意差 (p=0.009) がみられ非直線性も有意 (p=0.013) であった。

200及び1,000 ppm群の全動物の発生率は傾向検定では有意差はみられず、用量相関もなく、その他の乳腺腫瘍に影響はみられなかった。本試験の発生率は60%で背景データ (53~72%) の範囲内であった。

CDラットにおける乳腺腫瘍の背景データ

試験		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
雌	検査動物数	※非公開データ									
	乳腺線維腺腫 (%)										

腫瘍発生の総括を下表に示した。

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍数	良性	66	42	56	53	81	76	89	98
	悪性	10	15	10	13	25	18	17	17
総腫瘍数		76	57	66	66	106	94	106	115
腫瘍発生動物数 (%)		49 (82)	38 (63)	43 (72)	40 (67)	54 (90)	56 (93)	56 (93)	57 (95)

腫瘍の発生頻度、発生時期、各群にみられた総腫瘍発生数及び悪性腫瘍数は対照群と同等であり、投与に関連した影響は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変発生表（死亡・切迫と殺）

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		33	34	38	27	40	38	44	37
心臓	心筋炎/心膜炎	17	16	22	11	8	8	6	5
副腎	皮質空胞化/腫脹	1		2	2		1	2	3
	皮質変性/出血	3	10	12	9	29	32	35	29
肝臓	変性/懐死	2	2	4	3	5	3	1	1
	空胞化/バルーン	11	13	21	10	23	22	28	24
	脂肪沈着	19	20	26	21	25	26	33	27
	ジーヌソイド拡張	2	3	4	5	4	5	7	4
	胆管増殖	1	3	6	1	14	6	11	7
肺	囲管性リンパ凝集	9	13	10	11	14	11	17	13
	血管うっ血/浮腫	12	14	10	11	6	7	14	12
	肺泡マクロファージ	1		3		2	1	4	2
精巣/ 精巣上体	萎縮	3	4	2	6				
前立腺	前立腺炎/炎症細胞 浸潤	3	2		1				
包皮腺	嚢胞/炎症細胞	2	3	1					
卵巣	黄体なし					9	12	10	12
	卵巣嚢					4	4	4	3
	粘液嚢拡張					4	7	3	4
子宮	粘膜拡張					5	7	3	2
	嚢胞/腺拡張/過形成					10	9	10	11
リンパ節	洞うっ血/拡張/浮腫/ 変性	11	10	11	5	9	13	11	7
	リンパ腺炎	5	8	9	3	4	5	8	4
脾臓	髄外造血	6	4	2	3	3	5	6	
腎臓	進行性糸球体腎症	14	19	24	13	27	29	23	21
	水腎症			4	1		2	2	1
尾	角化亢進/棘細胞症	13	6	10	4	3	2	2	5
皮膚	嚢胞/変性/炎症	7	6	7	3	7	6	6	2
ハタゲ腺	線維症/炎症細胞	8	10	5	4	14	12	10	12

空欄は病変認められず。

表2 非腫瘍性病変発生表（最終と殺）

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		27	26	22	33	20	22	16	23
心臓	心筋炎/心膜炎	12	6	4	15	3			8
副腎	皮質空胞化/腫脹								
	皮質変性/出血	15	2	4	16	18	16	11	21
肝臓	変性/懐死				6	2		1	
	空胞化/バルーン	12	7	10	17	14	12	8	19
	脂肪沈着	23			28	19			23
	ジーヌソイド拡張	7	7	3	7	9	3	2	9
	胆管増殖	9	4	3	7	4	4	3	3
肺	囲管性リンパ凝集	14	6	10	14	8	1	3	10
	血管うっ血/浮腫	5	5	4	8		1	1	8
	肺泡マクロファージ	1	1	1	2				1
精巣/ 精巣上体	萎縮	2	1	1	4				
前立腺	前立腺炎/炎症細胞 浸潤				1				
包皮腺	嚢胞/炎症細胞	3	4	2	2				
卵巣	黄体なし					7		1	8
	卵巣嚢					7	4	1	1
	粘液嚢拡張					1	2	2	4
子宮	粘膜拡張					5	1		4
	嚢胞/腺拡張/過形成					4			7
リンパ節	洞うっ血/拡張/浮腫/ 変性	8	8	4	14	1		2	7
	リンパ腺炎	6	3	3	7	7		2	4
脾臓	髄外造血	1	2	4	4	1	1	1	2
腎臓	進行性糸球体腎症	23	15	13	28	16	9	6	17
	水腎症	1	2				1		
尾	角化亢進/棘細胞症	8	6	2	8	2		2	1
皮膚	嚢胞/変性/炎症	6		3	8	2	1	1	
ハタゲ腺	線維症/炎症細胞	2			2	3			4

空欄は病変認められず。

表3 非腫瘍性病変発生表（全動物）

性別		雄				雌			
投与群（ppm）		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
心臓	心筋炎/心膜炎	29	22	26	26	11	8	6	13
副腎	皮質空胞化/腫脹	1		2	2		1	2	3
	皮質変性/出血	18	12	16	25	47	48	46	50
肝臓	変性/壊死	2	2	4	9*	7	3	2	1*
	空胞化/バルーン	23	20	41	27	37	34	36	43
	脂肪沈着	42	20*	26*	49	44	26*	33*	50
	ジーヌソイド拡張	9	10	7	12	13	8	9	13
	胆管増殖	10	7	9	8	18	10	14	10
肺	囲管性リンパ凝集	23	19	20	25	22	12*	20	23
	血管うっ血/浮腫	17	19	14	19	6	8	15*	20*
	肺泡マクロファージ	1	2	1	5	2	1	4	3
精巣/ 精巣上体	萎縮	5	5	3	10				
	前立腺炎/炎症細胞 浸潤	3	2		2				
包皮腺	嚢胞/炎症細胞	5	7	3	2				
卵巣	黄体なし					16	12	11	20
	卵巣嚢					11	8	5	4*
	粘液嚢拡張					5	9	5	8
子宮	粘膜拡張					10	8	3	6
	嚢胞/腺拡張/過形成					14	9	10	18
リンパ節	洞うっ血/拡張/浮腫/ 変性	19	18	15	19	10	13	13	14
	リンパ腺炎	11	11	12	10	11	5	10	8
脾臓	髄外造血	7	6	6	7	4	6	7	2
腎臓	進行性糸球体腎症	37	34	37	41	43	38	29*	38
	水腎症	1	2	4	1		3	2	1
尾	角化亢進/棘細胞症	21	12	12	12	5	2	4	6
皮膚	嚢胞/変性/炎症	13	6	10	11	9	7	7	2*
ハタゲ腺	線維症/炎症細胞	10	10	5	6	17	12	10	16

空欄は病変認められず。*：P<0.05（Fisher検定）

表4 腫瘍性病変発生表（死亡・切迫と殺）

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		33	34	38	27	40	38	44	37
下垂体	腺腫	19	7	13	10	23	25	27	28
	腺癌 M		1			3			2
膵臓	外分泌腺腫				1			1	
	島細胞癌 M			1		1			
	島細胞腺腫		1	3					
甲状腺	C細胞腺腫		1	1	1		2	2	2
	C細胞癌 M								
	ろ胞細胞腺腫		1				1	1	1
副腎	皮質腺腫		1	2		1			
	皮質癌 M					1		1	
	褐色細胞腫		1		1	1		1	3
	神経節神経腫					1			
皮膚	線維腫					1			
	扁平細胞癌 M	1		1	1			1	
	角化棘細胞腫	2		2	1				
	乳頭腫							1	
	線維肉腫 M								
上皮小体	腺腫				1				
皮下組織	線維腫	3	5	6	2	5	2	1	4
	線維肉腫 M		4	2	4	2	1	2	
	脂肪腫		3	3	2	1	1	2	1
乳腺	線維腺腫				1	15	13	24*	19
	乳腺腫		1	1		3	2	5	
	乳腺癌 M					6	6	5	4
精巣	間質細胞腫	1	1	1					
前立腺	腺癌 M			2					
陰囊	中皮腫								
卵巢	腺腫						1		
	顆粒膜細胞腫								
子宮	内膜肉腫 M					1			1
	腺癌 M								
子宮頸管	線維腫								
中枢神経系	乏突起細胞腫								1
	星細胞腫			1	1				
	髄膜腫			1	1				
	神経膠細胞腫			2					

M：悪性腫瘍、空欄は病変認められず。*：P<0.05（Fisher検定）

(つづき)

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		33	34	38	27	40	38	44	37
肝臓	悪性肝細胞腫 M		2					1	
	良性肝細胞腫								
	血管肉腫 M						1		
リンパ 網内系	リンパ肉腫 M		1	1			1	1	
	リンパ性白血病 M		1						
	骨髄性白血病 M	3	1		1			1	
	細網細胞肉腫 M	3	1		2		1	1	
筋肉	線維腫		1						
胸腺	腺癌 M			2					
腹腔	脂肪腫					1			
	線維肉腫 M								1
	十二指腸腺癌 M					1			
	膀胱平滑筋腫					1			
	リンパ節血管腫					1	1	1	
不明	骨肉腫 M		1				1		

M：悪性腫瘍、空欄は病変認められず。*：P<0.05（Fisher検定）

表5 腫瘍性病変発生表（最終と殺）

性		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		27	26	22	33	20	22	16	23
下垂体	腺腫	14	5	5	10	10	10	7	13
	腺癌 M				1			1	
膵臓	外分泌腺腫	1							
	島細胞癌 M					4	2		1
	島細胞腺腫	3	3	3	3				
甲状腺	C細胞腺腫	1	2	1	2	2	1	1	1
	C細胞癌 M		1			1			1
	ろ胞細胞腺腫			1					
副腎	皮質腺腫								
	皮質癌 M								
	褐色細胞腫		1						
	神経節神経腫								
皮膚	線維腫								
	扁平細胞癌 M			1					
	角化棘細胞腫	3		2	4			1	
	乳頭腫								
	線維肉腫 M	1							
上皮小体	腺腫								
皮下組織	線維腫	5	2	2	1		2	1	2
	線維肉腫 M		1		3		1		1
	脂肪腫	9	3	3	1				1
乳腺	線維腺腫			1	1	11	14	12	17
	乳腺腫					3	1		1
	乳腺癌 M					4	2	3	3
精巣	間質細胞腫	2	1	1	5				
前立腺	腺癌 M								
陰囊	中皮腫								
卵巢	腺腫								
	顆粒膜細胞腫								1
子宮	内膜肉腫 M								
	腺癌 M						2		
子宮頸管	線維腫							1	
中枢神経系	乏突起細胞腫								
	星細胞腫		1						1
	髄膜腫								
	神経膠細胞腫								

M：悪性腫瘍、空欄は病変認められず。*：P<0.05（Fisher検定）

(つづき)

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		27	26	22	33	20	22	16	23
肝臓	悪性肝細胞腫 M		1						1
	良性肝細胞腫			1	1	1			
	血管肉腫 M								1
リンパ 網内系	リンパ肉腫 M								
	リンパ性白血病 M	1							
	骨髄性白血病 M					1			
	細網細胞肉腫 M		1						1
筋肉	線維腫								
胸腺	腺癌 M								
リンパ節	血管腫	2							
回腸	平滑筋肉腫 M				1				
	腺癌 M	1							
膀胱	上皮乳頭腫	1							
鼻腔	扁平上皮乳頭腫								1
腹腔	脂肪腫								
	線維肉腫 M								
	十二指腸腺癌 M								
	膀胱平滑筋腫								
	リンパ節血管腫								2
不明	骨肉腫 M								

M : 悪性腫瘍、空欄は病変認められず。* : P < 0.05 (Fisher検定)

表6 腫瘍性病変発生表（全動物）

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
下垂体	腺腫	33	12	18	20	33	35	34	41
	腺癌 M		1		1	3		1	2
膵臓	外分泌腺腫	1			1			1	
	島細胞癌 M			1		5	2		1
	島細胞腺腫	3	4	6	3				
甲状腺	C細胞腺腫	1	3	2	3	2	3	3	3
	C細胞癌 M		1			1			1
	ろ胞細胞腺腫		1	1			1	1	1
副腎	皮質腺腫		1	2		1			
	皮質癌 M					1		1	
	褐色細胞腫		2		2	1		1	3
	神経節神経腫					1			
皮膚	線維腫					1			
	扁平細胞癌 M	1		2	1			1	
	角化棘細胞腫	5		4	5			1	
	乳頭腫							1	
	線維肉腫 M	1							
上皮小体	腺腫				1				
皮下組織	線維腫	8	7	8	3	5	4	2	6
	線維肉腫 M		5*	2	7*	2	2	2	1
	脂肪腫	9	6	6	3	1	1	2	2
乳腺	線維腺腫			1	2	26	27	36	36
	乳腺腫		1	1		6	3	5	1
	乳腺癌 M					10	8	8	7
精巣	間質細胞腫	3	2	2	5				
前立腺	腺癌 M			2					
陰囊	中皮腫				1				
卵巢	腺腫						1		
	顆粒膜細胞腫								1
子宮	内膜肉腫 M					1			1
	腺癌 M						2		
子宮頸管	線維腫							1	
中枢神経系	乏突起細胞腫								1
	星細胞腫		1	1	1				1
	髄膜腫			1	1				
	神経膠細胞腫			2					

M：悪性腫瘍、空欄は病変認められず。*：P<0.05（Fisher検定）

(つづき)

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
肝臓	悪性肝細胞腫 M		3					1	1
	良性肝細胞腫			1	1	1			
	血管肉腫 M						1		1
リンパ 網内系	リンパ肉腫 M		1	1			1	1	
	リンパ性白血病 M	1	1						
	骨髄性白血病 M	3	1		1	1		1	
	細網細胞肉腫 M	3	2		2		1	1	1
筋肉	線維腫		1						
胸腺	腺癌 M			2					
リンパ節	血管腫	2							
回腸	平滑筋肉腫 M				1				
	腺癌 M	1							
膀胱	上皮乳頭腫	1							
鼻腔	扁平上皮乳頭腫								1
腹腔	脂肪腫					1			
	線維肉腫 M								1
	十二指腸腺癌 M					1			
	膀胱平滑筋腫					1			
	リンパ節血管腫					1	1	1	2
不明	骨肉腫 M		1				1		

M : 悪性腫瘍、空欄は病変認められず。* : P < 0.05 (Fisher検定)

参考資料として提出された2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)概要

D:途中死亡動物, T:最終と殺動物,
 A:検査動物数, B:所見の見られた動物数, C: 所見の見られた動物数の合計
 Fisher片側検定 (*:p<0.05、**:p<0.01)

○中間と殺用動物; 52週(20匹/群)

表1-1. 肝臓; 限局性壊死

性別	雄								雌							
	0		350		2,800		22,400		0		350		2,800		22,400	
用量(ppm)	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T
A	1	19	1	19	0	20	0	20	2	18	0	20	1	19	1	19
B	0	3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0
C	3		0		0		2		0		1		0		0	

表1-2. 肺; うっ血及び浮腫

性別	雄								雌							
	0		350		2,800		22,400		0		350		2,800		22,400	
用量(ppm)	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T
A	1	19	1	19	0	20	0	20	2	18	0	20	1	19	1	19
B	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
C	2		1		0		0		1		0		0		0	

○最終と殺用動物; 104週(50匹/群)

表2-1. 肝臓; 限局性壊死

性別	雄								雌							
	0		350		2,800		22,400		0		350		2,800		22,400	
用量(ppm)	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T
A	25	25	28	22	26	24	17	33	34	16	36	14	34	16	17	33
B	2	1	3	2	1	6*	2	3	1	0	1	1	3	1	0	0
C	3		5		7		5		1		2		4		0	

表2-2. 肝臓; 小葉中心性の変性及び壊死

性別	雄								雌							
	0		350		2,800		22,400		0		350		2,800		22,400	
用量(ppm)	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T
A	25	25	28	22	26	24	17	33	34	16	36	14	34	16	17	33
B	1	0	0	0	4	0	2	0	4	0	5	0	5	2	3	0
C	1		0		4		2		4		5		7		3	

表2-3. 肺; うっ血及び浮腫

性別	雄								雌							
	0		350		2,800		22,400		0		350		2,800		22,400	
用量(ppm)	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T	D	T
A	25	25	28	22	26	24	17	33	34	16	36	14	34	16	17	33
B	14	0	11	0	11	0	4*	0	2	1	3	0	6	0	2	0
C	14		11		11		4**		3		3		6		2	

農薬「プロパモカルブ」評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 270 回会合資料 (変更前)	食品安全委員会第 293 回会合資料 (変更後)
39 ページ、13～31 行目	<p>1,000 ppm 投与群の雄で肝細胞変性/壊死の発生頻度が有意に高かったが、血液生化学検査においてこの所見に関連した項目に変化がみられなかったことなどから、検体投与の影響ではないと考えられた。また、200 ppm 以上投与群の雌で肺の血管うっ血/浮腫の発生頻度が有意に高かったが、対照群の発生頻度が低かったためであり、検体投与の影響ではないと考えられた。</p> <p>腫瘍性病変では、皮下組織の線維肉腫の発生頻度が 40 及び 1,000 ppm 投与群の雄で有意に高かったが、発生頻度に明確な用量相関性は認められず、背景データの範囲内であるため、検体投与の影響ではないと判断された。</p>	<p>1,000 ppm 投与群の雄で肝細胞変性/壊死の発生頻度が有意に高かった。雌では同所見の発生頻度が対照群で最も高かった。同所見は自然発生する病変の 1 つと考えられている。一方、血液生化学検査においてこの所見に関連した項目に変化がみられなかった。また、参考データではあるが、さらに高用量を投与した同系統ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験[14.(3)]では、同所見の発生頻度増加は認められなかった。したがって、雄における肝細胞変性/壊死の増加は、検体投与の影響ではないと考えられた。</p> <p>200 ppm 以上投与群の雌で肺の血管うっ血/浮腫の発生頻度が有意に高かった。同所見は急性期変化を示す病変であり、慢性毒性/発がん性併合試験等の持続的暴露により生じた変化とは考えにくく、有意差は偶発的なものと考えられた。また、同所見の発生頻度増加は、本剤のその他の毒性試験及びさらに高用量を投与した慢性毒性/発がん性併合試験 [14.(3)]でも認められなかった。</p> <p>腫瘍性病変では、皮下組織の線維肉腫の発生頻度が 40 及び 1,000 ppm 投与群の雄で有意に高かった。傾向検定でも有意であったが、対照群の発生頻度が背景データ (2~12%) と比較して低かった (0%) ためであると考えられた。また、いずれの発生頻度も背景データの範囲内であった。以上のことから検体投与の影響ではないと判断された。</p>
46 ページ、12～30 行目	(該当する記載なし)	<p>(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) <参考データ></p> <p>SD ラット (主群: 一群雌雄各 50 匹、中間と殺群: 一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、350、2,800 及び 22,400</p>

修正箇所	食品安全委員会第 270 回会合資料 (変更前)	食品安全委員会第 293 回会合資料 (変更後)
		<p><u>ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。</u></p> <p><u>本試験における肝細胞変性/壊死及び肺の血管うっ血/浮腫の発生頻度は、表 47 に示されている。</u></p> <p><u>ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11.(5)]で統計学的有意差の認められた肝細胞変性/壊死及び肺の血管うっ血/浮腫は、本試験においては、発生頻度の増加は認められなかった。</u></p> <p><u>(参照 111)</u></p> <p><u>表 47 肝細胞変性/壊死及び肺の血管うっ血/浮腫の発生頻度</u> (表は省略)</p>

※ 修正箇所は、第 293 回会合資料におけるページ数、表番号、行数等