

(案)

## 農薬評価書

# プロクロラズ

2020年6月

食品安全委員会農薬第三専門調査会

## 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.....	4
○ 食品安全委員会農薬第三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.....	11
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①.....	12
(2) ラット②.....	16
(3) マウス.....	17
(4) イヌ.....	17
(5) ウシ.....	18
(6) ウシ及びラット代謝比較試験.....	19
(7) ヤギ①.....	20
(8) ヤギ②.....	21
(9) ヤギ③(代謝物B).....	22
(10) ニワトリ.....	23
2. 植物体内運命試験.....	25
(1) 小麦①.....	25
(2) 小麦②.....	25
(3) 小麦③.....	26
(4) 小麦④.....	26
(5) 小麦⑤.....	26
(6) なたね.....	27
(7) マッシュルーム<参考資料>.....	28
(8) 後作物.....	28

3. 土壤中運命試験	29
(1) 好氣的土壤中運命試験①	29
(2) 好氣的土壤中運命試験②	30
(3) 好氣的土壤中運命試験③	31
(4) 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験	31
(5) 土壤吸着試験	31
4. 水中運命試験	32
(1) 加水分解試験	32
(2) 水中光分解試験①	32
(3) 水中光分解試験②	32
5. 土壤残留試験	32
6. 作物等残留試験	33
(1) 作物残留試験	33
(2) 畜産物残留試験	33
7. 一般薬理試験	34
8. 急性毒性試験	36
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	40
10. 亜急性毒性試験	40
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	40
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②	41
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①	42
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②	43
(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	44
(6) 14日間亜急性毒性試験(イヌ) <参考資料>	44
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	45
(1) 2年間慢性毒性試験(イヌ)	45
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	46
(3) 発がん性試験(マウス)	47
12. 生殖発生毒性試験	48
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	48
(2) 発生毒性試験(ラット)	49
(3) 発生毒性試験(ウサギ)①	50
(4) 発生毒性試験(ウサギ)②	50
13. 遺伝毒性試験	51
14. その他の試験	54
(1) 肝薬物代謝酵素誘導試験	54
(2) ChE 活性影響検討試験	56

Ⅲ. 食品健康影響評估.....	57
▪ 別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称.....	67
▪ 別紙 2 : 検査値等略称.....	68
▪ 別紙 3 : 作物残留試験成績.....	70
▪ 別紙 4 : 畜産物残留試験.....	75
▪ 参照.....	76

## ＜審議の経緯＞

1990年	3月	31日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2013年	6月	11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0611第26号）
2013年	6月	12日	関係書類の接受（参照2～13）
2013年	6月	17日	第478回食品安全委員会（要請事項説明）
2019年	12月	18日	厚生労働大臣から残留基準設定（小麦、大麦等）に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食1218第5号）、関係書類の接受（参照14、15）
2019年	12月	24日	第768回食品安全委員会（要請事項説明）
2020年	2月	19日	第88回農薬専門調査会評価第二部会
2020年	3月	23日	第89回農薬専門調査会評価第二部会
2020年	6月	5日	第2回農薬第三専門調査会
2020年	6月	16日	第782回食品安全委員会（報告）

## ＜食品安全委員会委員名簿＞

(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)	(2018年6月30日まで)
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進	吉田 緑
三森国敏（委員長代理）	吉田 緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝	石井克枝
上安平冽子	堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常	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＞

(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）	栞形麻樹子	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

(2016年3月31日まで)

・幹事会		
西川秋佳（座長）	小澤正吾	林 真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
・評価第一部会		
上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
栗形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

\* : 2015年6月30日まで

\*\* : 2015年9月30日まで

(2018年3月31日まで)

・幹事会

西川秋佳 (座長)	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人 (座長代理)	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充*
小野 敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)	栗形麻樹子	平林容子
平塚 明 (座長代理)	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫 (座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍

・評価第二部会

三枝順三 (座長)	高木篤也	八田稔久
小野 敦 (座長代理)	中島美紀	福井義浩
納屋聖人 (座長代理)	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

\* : 2017年9月30日まで

(2020年3月31日まで)

・幹事会

西川秋佳（座長）	代田眞理子	本間正充
納屋聖人（座長代理）	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田 健
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
小野 敦	長野嘉介	

・評価第一部会

浅野 哲（座長）	篠原厚子	福井義浩
平塚 明（座長代理）	清家伸康	藤本成明
堀本政夫（座長代理）	豊田武士	森田 健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田 充*
石井雄二		

・評価第二部会

松本清司（座長）	栗形麻樹子	山手丈至
平林容子（座長代理）	中島美紀	山本雅子
義澤克彦（座長代理）	本多一郎	若栗 忍
小澤正吾	増村健一	渡邊栄喜
久野壽也		

・評価第三部会

小野 敦（座長）	佐藤 洋	中山真義
納屋聖人（座長代理）	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏（座長代理）	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学
腰岡政二		

・評価第四部会

本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介（座長代理）	川口博明	中島裕司
與語靖洋（座長代理）	代田眞理子	西川秋佳
乾 秀之	高橋祐次	根岸友恵

\* : 2018年6月30日まで



**<食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿>**

(2020年4月1日から)

松本清司 (座長)	栞形麻樹子	山本雅子
平林容子 (座長代理)	古武弥一郎	若栗 忍
小澤正吾	中島美紀	渡邊栄喜
久野壽也	山手丈至	

**<第2回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>**

八田稔久	増村健一	義澤克彦
------	------	------

## 要 約

殺菌剤「プロクロラズ」(CAS No. 67747-09-5)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。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、マウス、イヌ等)、植物体内運命(小麦、なたね等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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、プロクロラズ投与による影響は、主に体重(増加抑制等)、肝臓(重量増加、肝細胞肥大等)、前立腺(重量減少:イヌ)に認められた。催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、雌雄で肝腫瘍の発現頻度増加が認められたが、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、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。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、親動物の難産による死亡、分娩時間延長、妊娠期間延長、全同腹児損失、児動物の産児数減少及び生存児数減少が認められた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をプロクロラズ及び2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた2年間慢性毒性試験の4.07 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.04 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、プロクロラズ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、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量160 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した1.6 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

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：プロクロラズ

英名：prochloraz (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：*N*-プロピル-*N*[2-(2,4,6-トリクロロフェノキシ)エチル]イミダゾール-1-カルボキサミド

英名：*N*-propyl-*N*[2-(2,4,6-trichlorophenoxy)ethyl]imidazole-1-carboxamide

#### CAS (No. 67747-09-5)

和名：*N*-プロピル-*N*[2-(2,4,6-トリクロロフェノキシ)エチル]-1*H*-イミダゾール-1-カルボキサミド

英名：*N*-propyl-*N*-(2-(2,4,6-trichlorophenoxy)ethyl)-1*H*-imidazole-1-carboxamide

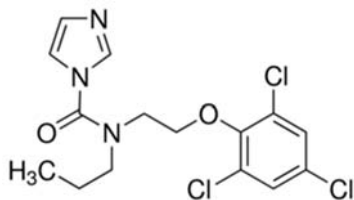
### 4. 分子式

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

### 5. 分子量

376.7

### 6. 構造式



## 7. 開発の経緯

プロクロラズは、ブーツ社（現アグレボ社）により開発されたイミダゾール系殺菌剤であり、糸状菌に対してステロール生合成における C14 位の脱メチル化酵素を阻害することにより殺菌作用を示すと考えられている。

国内においては 1990 年に初回農薬登録された。海外では、EU、オーストラリア等において登録されている。

ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、今回、小麦、大麦等の残留基準値変更に係る要請がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [ II. 1～4 ] は、プロクロラズのベンゼン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[phe- $^{14}\text{C}$ ]プロクロラズ」という。）、イミダゾール環の2位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[imi- $^{14}\text{C}$ ]プロクロラズ」という。）、ベンゼン環の3及び5位の水素を  $^3\text{H}$  で標識したもの（以下「[phe- $^3\text{H}$ ]プロクロラズ」という。）又は代謝物 B のベンゼン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[phe- $^{14}\text{C}$ ]B」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）からプロクロラズの濃度（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/原体混在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

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に [phe- $^{14}\text{C}$ ]プロクロラズを 5 mg/kg 体重（以下 [1. (1) 及び (2)] において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下 [1. (1) 及び (3)] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿中放射能は、低用量投与群では投与 10 時間後、高用量投与群では投与 10～20 時間後に  $C_{\text{max}}$  に達した。全血及び血漿中の  $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  は雌に比べて雄で高く、性差が認められた。（参照 15、16）

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量		5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
		雄	雌	雄	雌
血漿	$T_{\text{max}}$ (hr)	10	10	20	10
	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	6.73	1.87	123	57.0
	$T_{1/2}$ (hr)	10.6	13.1	10.9	15.6
	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr · $\mu\text{g/mL}$ )	148	50.5	3,780	1,420
全血	$T_{\text{max}}$ (hr)	10	10	20	10
	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	4.04	1.18	71.4	38.1
	$T_{1/2}$ (hr)	11.0	13.8	11.8	17.4
	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr · $\mu\text{g/mL}$ )	91.8	33.4	2,320	955

## b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [ 1. (1)④b. ] の尿、胆汁、ケージ洗浄液及び屍体（消化管を除く。）中放射能の合計から、投与後 48 時間の吸収率は、低用量投与群の雄で少なくとも 72.4%、雌で少なくとも 75.6%と算出された。

## ② 分布

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]プロクロラズを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

残留放射能濃度は、いずれの投与群でも消化管、血漿、肝臓及び腎臓で高く認められたが、投与 72 時間又は 96 時間後には顕著に低下した。（参照 6、8、11、15、16）

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与量	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>a</sup>	投与 72 時間又は 96 時間後 <sup>b</sup>
5 mg/kg 体重	雄	消化管(12.9)、血漿(6.73)、腎臓(6.50)、 肝臓(4.73)	肝臓(0.49)、腎臓(0.21)、消化管(0.20)、 血漿(0.13)
	雌	消化管(15.3)、肝臓(3.96)、腎臓(2.82)、 血漿(1.87)	肝臓(0.48)、消化管(0.24)、腎臓(0.22)、 血漿(0.08)
100 mg/kg 体重	雄	血漿(123)、消化管(93.3)、腎臓(82.2)、 肝臓(48.9)	肝臓(4.32)、消化管(2.60)、腎臓(1.97)、 血漿(1.40)
	雌	消化管(344)、腎脂肪(99.2)、肝臓 (89.7)、腎臓(73.7)、血漿(57.0)	肝臓(5.49)、腎臓(2.09)、消化管(1.44)、 血漿(1.39)

注) 消化管の値が内容物を含むかは不明。

a : 低用量投与群においては雌雄とも投与 10 時間後、高用量投与群においては雄で投与 20 時間後、雌で投与 10 時間後。

b : 低用量投与群では投与 72 時間後、高用量投与群では投与 96 時間後。

## ③ 代謝

ラット（系統不明、一群雌雄各 2～5 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]プロクロラズを低用量又は高用量で単回経口投与して、投与後 24 時間の尿及び糞を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

糞及び尿中の代謝物は表 3 に示されている。

代謝物プロファイルに投与量の違い及び性別による顕著な差は認められなかった。尿中の主な成分として代謝物 D、I 等が認められ、糞中では主な成分として未変化のプロクロラズのほか、代謝物 B、C 等が認められた。

ラットにおけるプロクロラズの主要代謝経路は、①プロクロラズのイミダゾール環の開裂による代謝物 B の生成、更なる加水分解による代謝物 C の生成、プロピル基の脱離による代謝物 F の生成、②代謝物 F のエチルウレア結合の開裂による代謝物 I の生成、更なる酸化による代謝物 D の生成、代謝物 I のグルクロン酸及び硫酸抱合体の生成、③代謝物 I のエーテル結合の開裂による代謝物 E の

生成、④代謝物 C のフェノキシ基の 3 位の水酸化による代謝物 G の生成、更なる加水分解による代謝物 J の生成、代謝物 C の 4 位の塩素の水酸基置換による代謝物 H の生成と考えられた。（参照 6、8、15）

表 3 糞及び酸加水分解した尿中の代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料 <sup>a</sup>	プロクロラズ	代謝物
5 mg/kg 体重	雄	尿	ND	D(21.7)、I(1.4)、H(0.7)、J(0.1)、F(<0.1)
		糞	29.8	B+C(9.1)、F(3.1)、H(3.0)、D(1.0)、E(trace <sup>b</sup> )
	雌	尿	ND	D(10.5)、F(0.4)、H(0.3)、I(0.3)、J(0.2)
		糞	30.1	B+C (16.3)、F(5.3)、H(5.2)、D(1.5)、I(<0.1)
100 mg/kg 体重	雄	尿	ND	D(20.3)、I(7.1)、J(1.2)、H(1.1)、F(0.5)
		糞	13.7	B+C (8.9)、H(2.7)、F(1.8)、D(1.6)、I(1.6)
	雌	尿	ND	D(11.2)、I(1.3)、F(1.2)、H(0.7)、J(0.4)
		糞	7.5	B+C (7.5)、F(2.5)、H(2.2)、D(1.6)、I(0.6)

ND：検出されず

a：尿は塩酸酸性下 100℃で、1 時間加熱、乾固後メタノール溶解物を分析。糞は凍結乾燥後、メタノール溶解物を分析。

b：検出されるが、定量限界未満。

#### ④ 排泄

##### a. 尿、糞及び呼気中排泄

ラット（系統不明、一群雌雄各 5 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]プロクロラズを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 4 に示されている。

いずれの投与群においても排泄は速やかで、投与放射能は投与後 48 時間で尿及び糞中に 85.8%TAR~94.4%TAR が排出された。高用量投与群において、雄では尿中排泄率が高く、糞中への排泄は投与 0~24 時間で最も多く認められた。一方、雌では尿及び糞中排泄率は同程度で、糞中への排泄は投与後 24~48 時間で最も多く、性差が認められた。（参照 6、8、15、16）

表4 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与量		5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
試料	試料採取時間(hr)	雄	雌	雄	雌
尿	0~24	30.4	22.8	53.3	24.6
	0~48	34.8	25.0	62.6	38.6
	0~96	35.9	25.8	65.0	41.3
糞	0~24	52.8	64.0	27.1	21.9
	0~48	57.6	68.2	31.8	47.2
	0~96	59.1	70.0	32.8	49.9
呼気	0~24	ND	ND	0.02	0.02
ケージ洗浄液	0~96	2.91	3.11	5.84	6.24
組織及びカーカス <sup>a</sup>	96	0.62	0.56	0.84	1.24

<sup>a</sup>: 屍体から組織・臓器を除いた残渣。

**b. 胆汁中排泄**

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [phe-<sup>14</sup>C] プロクロラズを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

いずれの投与群においても投与直後から胆汁中への排泄が認められ、投与放射能は投与後 48 時間で 48.2%TAR~48.7%TAR が胆汁中に排泄された。本試験並びに尿、糞及び呼気中排泄試験① [ 1. (1)④a. ] における糞中排泄率から、投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。(参照 6、8、15、16)

表5 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	試料採取時間 (hr)	雄	雌
胆汁	0~8	28.5	27.2
	0~24	45.8	45.7
	0~48	48.2	48.7
尿	0~24	13.6	16.7
	0~48	17.7	19.0
糞	0~24	20.5	11.6
	0~48	22.1	14.2
消化管(内容物を含む。)	48	0.158	1.10
ケージ洗浄液	0~48	3.92	4.86
屍体(消化管を除く。)	48	2.57	3.04



## (2) ラット②

### ① 分布

ラット（系統不明、一群雌雄各 3 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]プロクロラズを低用量で単回又は反復（3～14 日間）経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

残留放射能の分布に顕著な性差は認められなかった。反復投与群における残留放射能濃度は、単回投与群に比べて投与回数に応じた高値は認められず、反復投与においてプロクロラズは速やかに飽和状態に達すると考えられた。7 日間の休薬期間後、残留放射能濃度はいずれの組織においても低下した。（参照 8）

表 6 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与	投与期間 (日)	性別	残留量
単回経口		雄	血漿(11.2)、腎臓(6.12)、全血(2.93)、消化管(2.73)、肝臓(2.41)
		雌	血漿(3.84)、消化管(3.71)、肝臓(1.78)、腎臓(1.23)、全血(1.04)
反復 経口	3	雄	消化管(8.20)、腎臓(6.39)、血漿(4.86)、肝臓(3.96)、全血(2.90)
		雌	消化管(18.2)、肝臓(4.75)、血漿(3.95)、腎臓(3.93)、全血(2.16)
	6	雄	消化管(6.12)、肝臓(4.16)、腎臓(3.48)、血漿(2.97)、全血(2.37)
		雌	消化管(6.40)、肝臓(4.19)、腎臓(2.52)、血漿(1.93)、全血(1.18)
	14	雄	消化管(10.8)、血漿(7.02)、肝臓(6.81)、腎臓(6.19)、全血(3.32)
		雌	消化管(12.6)、肝臓(5.19)、腎臓(3.03)、血漿(2.84)、全血(1.55)
	14+7 (休薬)	雄	肝臓(0.62)、腎臓(0.40)、消化管(0.19)、全血(0.16)、血漿(0.13)
		雌	肝臓(0.64)、腎臓(0.45)、全血(0.22)、血漿(0.17)、消化管(0.10)

注) 消化管の値が内容物を含むかは不明。

### ② 代謝

反復投与後の分布試験 [1. (2) ①] で得られた尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物プロファイルに、単回及び反復投与による違い並びに性別による顕著な差は認められなかった。尿中の主要代謝物は雄で D (最大 34%TRR)、雌で N (最大 11%TRR) であった。代謝物 D は投与 1 日に 12.9%TRR、投与 14 日に 19.6%TRR、代謝物 N は投与 1 日に 25.7%TRR、投与 14 日に 16.6%TRR、それぞれ認められた。糞において未変化のプロクロラズは、投与 1 日の雄で 48.4%TRR、雌で 41.5%TRR、投与 14 日の雄で 9.3%TRR、雌で 4.7%TRR 認められた。また、代謝物 O が 22.4%TRR～28.1%TRR、代謝物 P が 17.2%TRR～26.8%TRR、それぞれ認められた。（参照 8）

### (3) マウス

#### ① 分布

ICR マウス（雌雄各 6 匹）に、[phe-<sup>14</sup>C]プロクロラズを高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

残留放射能の分布に性差は認められず、投与 96 時間後の放射能濃度は、雌雄とも肝臓（4.0～7.0 μg/g）で最も高く認められた。（参照 15、16）

#### ② 排泄

ICR マウス（雌雄各 6 匹）に、[phe-<sup>14</sup>C]プロクロラズを高用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

雌雄とも排泄は速やかで、投与放射能は投与後 48 時間で尿及び糞中に 90.3%TAR～96.2%TAR が排泄された。（参照 15、16）

表 7 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	試料採取時間(hr)	雄	雌
尿	0～24	31.9	46.0
	0～48	58.7	59.9
	0～96	63.4	63.2
糞	0～24	15.6	25.6
	0～48	37.5	30.4
	0～96	47.4	33.7
合計	0～96	111	96.9

### (4) イヌ

#### ① 吸収

ビーグル犬（雌雄各 3 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]プロクロラズを 18 mg/kg 体重で単回経口投与して、血漿中濃度推移が検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 8 に示されている。

投与放射能の血漿中動態について、顕著な性差は認められなかった。（参照 15、16）

表 8 血漿中薬物動態学的パラメータ

性別	雄	雌
T <sub>max</sub> (hr)	12	24
C <sub>max</sub> (μg/mL)	30.0	33.9
T <sub>1/2</sub> (hr)	69.3	79.5
AUC (hr・μg/mL)	3,200	4,540

## ② 分布

ビーグル犬（雌雄各 3 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]プロクロラズを 18 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。

残留放射能の分布に顕著な性差は認められず、投与 96 時間後の残留放射能は雌雄とも肝臓（6.58～8.64 μg/g）で最も高く、次いで腎臓（4.60～6.53 μg/g）で高かった。また、胆汁中で高い残留放射能（18.7～41.0 μg/g）が認められた。（参照 15、16）

## ③ 排泄

ビーグル犬（雌雄各 3 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]プロクロラズを 18 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 9 に示されている。

雌雄とも排泄は速やかで、投与放射能は投与後 48 時間で尿及び糞中に 81.0%TAR～81.2%TAR が排泄された。（参照 15、16）

表 9 尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	試料採取時間(hr)	雄	雌
尿	0～24	14.8	13.5
	0～48	21.5	23.1
	0～96	26.4	30.7
糞	0～24	46.1	42.1
	0～48	59.7	57.9
	0～96	63.9	63.4
ケージ洗浄液	0～96	5.0	2.7
合計	0～96	95.3	96.8

## (5) ウシ

乳牛（ホルスタイン・フリージアン種、雌 1 頭）に[phe-<sup>14</sup>C]プロクロラズを 1.5 mg/kg 体重の用量で 1 日 2 回、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、尿は投与 2 日及び 3 日後に、各臓器及び組織は最終投与 16 時間後に、それぞれ採取された。

各試料中の残留放射能及び代謝物は表 10 に示されている。

乳汁中の残留放射能は、初回投与 24 時間後に定常状態に達した。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓で最も高く認められた。

いずれの試料においても、未変化のプロクロラズは認められなかった。臓器及び組織並びに乳汁中において、代謝物 B、C、D、E 及び J が 10%TRR を超えて認められた。（参照 7、8、15、16）

表 10 各試料中の残留放射能及び代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能( $\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$ )	B	C	D	E	F	G	H	J	抽出残渣
乳汁	0.02~0.18	23.0	ND	ND	ND	ND	8.7	ND	58.2	6.7
血漿 <sup>a</sup>	8 時間後	0.103	16.0	15.2	12.9	ND	2.8	5.5	ND	27.6
	72 時間後	1.47	15.3	2.6	3.8	ND	1.8	2.7	ND	48.9
肝臓	10.0	12.2	13.4	10.3	18.8	4.9	6.5	ND	8.3	5.3
腎臓	1.72	30.9	15.7	12.9	ND	ND	4.5	ND	5.6	2.6
筋肉	0.073	62.1	13.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	24.0
脂肪(腎周囲)	0.211	65.9	19.2	8.2	ND	ND	ND	ND	ND	
肺	0.566	32.1	23.1	10.4	ND	ND	4.4	ND	6.3	4.4
心臓	0.354	61.4	6.8	7.9	3.1	ND	ND	ND	11.8	0.6
胆汁	29.6	8.7	25.4	15.4	ND	50.5	ND	ND	ND	
内容物	第一胃	0.192	11.3	82.8	2.4	ND	ND	ND	ND	3.4
	第四胃	0.872	4.9	64.0	26.2	ND	2.1	ND	ND	2.5
尿	26.2~37.1	9.1	4.3	27.8	ND	ND	24.5	6.7	5.9	

ND：検出されず /：該当なし

<sup>a</sup>：1 回目投与からの時間

## (6) ウシ及びラット代謝比較試験

乳牛(ホルスタイン・フリージアン種、雌 1 頭)に $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ プロクロラズを 1.5 mg/kg 体重の用量で単回カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁は投与 14.8 時間後に、各臓器及び組織は搾乳後に、尿は投与 14.8 時間後まで継続的に、それぞれ採取された。また、比較のため、Wistar ラット(一群雄 4 匹又は 6 匹)に $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ プロクロラズを 61 又は 100 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、肝臓及び尿を投与 24 時間及び 72 時間後にそれぞれ採取して、代謝物が分析された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度並びに 2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する化合物群の含量の濃度は表 11 に、各試料における代謝物画分の割合は表 12 に示されている。

2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する化合物群の含量の濃度はラット肝臓中では総残留放射能濃度と同程度であったのに対し、ウシ肝臓中では 55%TRR であり、ウシ肝臓中には 2,4,6-トリクロロフェノールに変換されない代謝物 G、H 及び J が含まれるためと考えられた。(参照 15)

表 11 各試料中の残留放射能濃度 (μg/g)

試料		ウシ		ラット	
		総残留放射能濃度	TCP <sup>a</sup>	総残留放射能濃度	TCP <sup>a</sup>
乳汁		0.08	0.05		
肝臓		6.72	3.7	22.4 <sup>b</sup> /2.4 <sup>c</sup>	21.1 <sup>b</sup> /2.5 <sup>c</sup>
腎臓		1.45	0.86		
心臓		0.25	0.22		
筋肉	肩部	0.06	0.06		
	腿部	0.05	0.04		
脂肪	大網	0.08	0.06		
	腎周囲	0.05	0.04		
	背	0.07	0.03		

/: 該当なし

a: 2,4,6-トリクロロフェノールに変換された 2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する化合物群の含量。

b: 投与 24 時間後に採取。

c: 投与 72 時間後に採取。

表 12 各試料における代謝物画分の割合 (%TRR)

試料		A 画分 <sup>a</sup>	B 画分 <sup>b</sup>	C 画分 <sup>c</sup>
ラット	肝臓	11.9	56.0	32.9
	尿	5.9	50.3	44.1
ウシ	肝臓	85.7	10.2	4.3
	腎臓	85	16	ND
	尿	22.8	43.8	33.4

ND: 検出されず

a: 主に代謝物 F、G、H、I 及び J を含む。

b: 主に代謝物 D を含む。

c: 主に代謝物 I のグルクロン酸抱合体を含む。

## (7) ヤギ①

泌乳ヤギ (ブリティッシュアルパイン種、一群雌 1 頭) に [phe-<sup>14</sup>C] プロクロラズを 60 mg/個体/日の用量で、13 日間隔で 2 回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、血液は 2 回目投与 24 時間後まで経時的に、各臓器及び組織は 2 回目投与 24 時間後に、それぞれ採取された。

血漿中放射能濃度は、1 回目投与 24 時間後に C<sub>max</sub> (0.33 μg/g) に達し、投与 13 日後には 0.03 μg/g まで減少した。T<sub>max</sub> は 24 時間、T<sub>1/2</sub> は 137 時間、AUC は 32.8 hr・μg/g と算出された。

乳汁並びに臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 13 に示されている。

乳汁中の残留放射能濃度は、1回目投与8時間後に最大(0.04 µg/g)であり、投与48時間後には0.01 µg/gまで減少した。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓及び腎臓で比較的高く認められた。(参照15、16)

表13 各試料中の残留放射能濃度(µg/g)

試料		残留放射能濃度	
乳汁	1回目投与	8時間後	0.04
		24時間後	0.03
		32時間後	0.02
		48時間後	0.01
		56時間後	<0.01
		72時間後	<0.01
	2回目投与	2.5時間後	0.01
		18.5時間後	0.03
肝臓	2回目投与24時間後		1.67
腎臓			0.20
筋肉	肩部	2回目投与 24時間後	0.03
	腿部		0.03
脂肪	大網		0.04
	腎周囲		0.05

## (8) ヤギ②

小麦(品種:c.v. Maris Dove)に乳剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C]プロクロラズを980 g/haの割合で茎葉処理し、処理11週後にわらを採取した。このわらを泌乳ヤギ(ザーネン種、一群雌1頭)に4日間投与<sup>1</sup>して、動物体内運命試験が実施された。乳汁及び血液は1日2回、各臓器及び組織は最終投与24時間後に、それぞれ採取された。

乳汁並びに臓器及び組織中における残留放射能濃度は表14に示されている。

残留放射能濃度は血漿中で最大0.079 µg/g、乳汁中で最大0.006 µg/gであった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓で比較的高く認められた。(参照7、8、15、16)

<sup>1</sup> わら中の残留放射能濃度は19 mg/kg、わらの一日平均摂取量は409 gであった。

表 14 各試料中の残留放射能濃度 (μg/g)

試料		残留放射能濃度	
乳汁	投与 1 日	午後	0.005
	投与 2 日	午前	0.005
		午後	0.006
	投与 3 日	午前	0.004
		午後	0.006
	投与 4 日	午前	0.005
		午後	0.006
5 日	午前	0.001	
肝臓		0.05	
腎臓		<0.02	
第一胃		0.04	
第二胃		<0.02	
筋肉	肩部	<0.02	
	腿部	<0.01	
脂肪	大網	0.03	
	腎周囲	0.04	

(9) ヤギ③ (代謝物B)

泌乳ヤギ (ブリティッシュアルパイン種、一群雌 1 頭) に [phe-<sup>14</sup>C]B を 60 mg /個体/日の用量で、8 日間隔で 2 回カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁及び血液は経時的に、各臓器及び組織は 2 回目投与 24 時間後に、それぞれ採取された。

血漿中放射能濃度は、1 回目投与 7 時間後に最大 (0.33 μg/g) であり、投与 96 時間後には 0.01 μg/g まで減少した。

乳汁並びに臓器及び組織中における残留放射能濃度は表 15 に示されている。

乳汁中の残留放射能濃度は、1 回目投与 7 時間後に最大 (0.07 μg/g) となり、投与 31 時間後には 0.01 μg/g まで減少した。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓及び腎臓で比較的高く認められた。(参照 15)

表 15 各試料中の残留放射能濃度 (μg/g)

試料		残留放射能濃度	
乳汁	1 回目投与	7 時間後	0.07
		24 時間後	0.02
		31 時間後	<0.01
		48 時間後	<0.01
		55 時間後	<0.01
肝臓		0.59	
腎臓		0.12	
筋肉	肩部	<0.01	
	腿部	<0.01	
脂肪	大網	<0.01	
	腎周囲	<0.01	

#### (10) ニワトリ

産卵鶏 (Ross Hisex Brown、一群雌 7 羽又は 2 羽) に [phe-<sup>14</sup>C] プロクロラズを 5 又は 10 mg/kg 飼料 (0.75 及び 1.5 mg/kg 体重) の用量で、14 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。卵は 1 日 2 回、排泄物は 1 日 1 回、各臓器及び組織は最終投与後 24 時間以内に、それぞれ採取された。

各試料中の残留放射能濃度は表 16 に、各試料中の放射能分布及び代謝物は表 17 に示されている。

投与放射能の約 98% TAR が最終投与後 24 時間以内に排泄された。卵白及び卵黄中の残留放射能濃度は、投与 8~9 日後に定常状態に達した。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓、血漿及び全血で比較的高く認められた。

卵並びに臓器及び組織中において、未変化のプロクロラズはほとんど認められず、10% TRR を超える代謝物として、B (卵黄、卵白、肝臓、筋肉及び脂肪)、D (肝臓、筋肉及び脂肪) 及び F (卵白) が認められた。(参照 7、8、15)



表 16 各試料中の残留放射能濃度 (µg/g)

試料		投与後時間 (日)	5 mg/kg 飼料 投与群	10 mg/kg 飼料 投与群	
卵白		2	0.06	0.06	
		4	0.03	0.07	
		6	0.05	0.07	
		8	0.05	0.11	
		10	0.04	0.08	
		14	0.05	0.10	
卵黄		2	0.03	0.05	
		4	0.25	0.55	
		6	0.52	1.16	
		8	0.58	1.61	
		10	0.74	1.56	
		14	0.72	1.58	
筋肉	胸部	最終投与 6 時間後	0.018	0.050	
	腿部		0.020	0.074	
肝臓			0.34	0.88	
皮膚			0.075	0.19	
脂肪			0.028	0.087	
消化管(内容物を含む)			0.33	0.78	
血漿			と殺直前	0.24	0.77
全血				0.20	0.51

表 17 各試料中の放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料 <sup>a</sup>	総残留 放射能 (µg/g)	抽出 画分 <sup>b</sup>	プロク ロラズ	代謝物	抽出 残渣
卵白	0.090	100	0.4	B(16)、F(13)、C(8)、D(9)、J(4)	ND
肝臓	0.88	72.9	<2.1	D(16)、B(16)	22.2
筋肉	胸部	68.3	<1.2	B(11~15)、D(36~39)	37.2
	腿部	69.5	<0.5		24.0
脂肪	0.087	80.5	<0.1	B(17)、D(14)、	ND

ND：検出されず

<sup>a</sup>：10 mg/kg 飼料投与群。

<sup>b</sup>：プロテアーゼ処理画分を含む。

畜産動物（ウシ及びニワトリ）におけるプロクロラズの主要代謝経路は、①プロクロラズのイミダゾール環の開裂による代謝物 B の生成、更なる加水分解による代謝物 C の生成、プロピル基の脱離による代謝物 F の生成、②代謝物 F の

エチルウレア結合の開裂による代謝物 I の生成、更なる酸化による代謝物 D の生成、③代謝物 I のエーテル結合の開裂による代謝物 E の生成、④代謝物 C のフェノキシ基の 3 位の水酸化による代謝物 G の生成、更なる加水分解による代謝物 J の生成、代謝物 C の 4 位の塩素の水酸基置換による代謝物 H の生成と考えられた。

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 小麦①

小麦（品種：c.v. Flinor）の出穂開始期に、乳剤に調製した[phe-<sup>3</sup>H]プロクロラズ又は[imi-<sup>14</sup>C]プロクロラズを 1,000 g ai/ha の用量で茎葉処理し、処理 13 週後に穀粒、わら及びもみ殻を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 18 に示されている。

全ての試料において、未変化のプロクロラズは認められなかった。主要代謝物として、2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群が、穀粒で 39.5%TRR ~53.9%TRR、わらで 37.9%TRR~58.4%TRR 認められた。（参照 8、15）

表 18 各試料中の残留放射能分布及び代謝物（%TRR）

標識体	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分	E	TCP <sup>a</sup>		抽出残渣
					酸性画分	塩基性画分	
[phe- <sup>3</sup> H] プロクロラズ	穀粒	0.264	77.0 (0.200)	3.4 (0.009)	41.2 (0.107)	12.7 (0.033)	24.7 (0.064)
	わら	26.5	77.5 (20.5)	5.2 (1.38)	47.9 (12.7)	10.5 (2.78)	22.4 (5.94)
	もみ殻	13.2					
[phe- <sup>3</sup> H] プロクロラズ	穀粒	0.26	80.0	8.35	39.5		20.0
	わら	26.5	76.0	4.10	37.9		24.0
	もみ殻	13.2					
[imi- <sup>14</sup> C] プロクロラズ	穀粒	2.15	87.5				12.5
	わら	23.6					
	もみ殻	14.0					

/: 該当なし、(): mg/kg

a: 2,4,6-トリクロロフェノールに変換された 2,4,6 トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群の含量。

### (2) 小麦②

小麦（品種：c.v. Flinor）の 6 葉期に、乳剤に調製した[phe-<sup>3</sup>H]プロクロラズを 1,000 g ai/ha の用量で葉に滴下処理し、処理 1 日後に処理葉、処理 19 日後に処理葉を含む茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

茎葉中の残留放射能分布及び代謝物は表 19 に示されている。

処理 19 日後の茎葉において、残留放射能の大部分は抽出液中に回収された。

主要代謝物として、B、C 及び C の抱合体が 10%TRR を超えて認められたほか、いくつかの微量の代謝物が認められた。（参照 8、15）

表 19 茎葉中の放射能分布及び代謝物（%TRR）

試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出液	プロクロラズ	代謝物	抽出残渣 <sup>a</sup>

/: 該当なし

<sup>a</sup>: 総残留放射能及び抽出残渣の濃度(mg/kg)から算出。

### (3) 小麦③

小麦（品種：c.v. Flinor）の種子を 1 ポット 3 個、1 インチの深さに播種し、乳剤に調製した[phe-<sup>3</sup>H]プロクロラズを 587 µg/ポットの用量で土壌表面に灌注処理又は第 5 葉期の第 3 葉に 5 µg/植物体の用量で葉面処理し、それぞれ処理 21 及び 24 日後に葉、茎、分けつ及び根を採取して、吸収移行性試験が実施された。

土壌処理における残留放射能は、根部で 81.7%TRR 認められた。第 1 葉と第 2 葉から 8.72%TRR 認められたが、土壌との接触によるものと考えられた。

葉面処理における残留放射能は、第 3 葉で 61.9%TRR 認められ、第 4 葉で 37.2%TRR 認められたが、処理葉との接触によるものと考えられた。

小麦におけるプロクロラズ及び代謝物の土壌からの吸収移行及び処理葉からの移行は極めて少ないと考えられた。（参照 15）

### (4) 小麦④

小麦（品種：Huntsman）の種子に[phe-<sup>14</sup>C]プロクロラズを 0.4 g ai/kg の用量で処理し、播種 2、6 及び 9 週後に穂部、茎葉及び根部を、播種 29 週間後に穀粒、もみ殻、わら及び根部をそれぞれ採取して、吸収移行性試験が実施された。

処理 6 週間後まで穂部、茎葉及び根部への残留放射能の移行が認められたが、処理 9 週後の残留放射能濃度に変化は認められなかった。処理 29 週後の穀粒中の残留放射能濃度は 0.01 mg/kg 以下であり、穀粒中への移行は極めて少ないと考えられた。（参照 8、15）

### (5) 小麦⑤

小麦（品種：不明）の止葉抽出期に、[phe-<sup>14</sup>C]プロクロラズを 386 g ai/ha の用量で茎葉処理し、処理 20 日後に茎葉、98 日後に穀粒を、わら及びもみ殻をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料における残留放射能分布及び代謝物は表 20 に示されている。

総残留放射能濃度はわらで最も高く、次いで茎葉で高く認められた。主要代謝物として B が茎葉で 37.8%TRR、わらで 25.8%TRR 認められた。(参照 8)

表 20 各試料における放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	採取日 <sup>a</sup>	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分 <sup>b</sup>	プロクロラズ	代謝物 B	代謝物 C	極性代謝物	未同定	抽出残渣
茎葉	20日	6.91	99.1	0.6 (0.04)	37.8 (2.61)	8 (0.55)	44.6 (3.08)	4.1 (0.28)	1.0
穀粒	98日	0.023	15.9						84.2
もみ殻		0.13	64.2						36.0
わら		20.9	84.0	<0.1 (<0.02)	25.8 (5.39)	8.1 (1.69)	42.2 (8.82)	8.2 (1.71)	16.1

0 : mg/kg、/ : 該当なし

a : 処理後日数

b : アセトン洗浄液、アセトン抽出液、アセトニトリル抽出液及びアセトニトリル水抽出液の合計。

## (6) なたね

なたね (品種 : 不明) の 5~8 葉期に、[phe-<sup>14</sup>C]プロクロラズを 660 g ai/ha の用量で葉に滴下処理し、処理 19 日後に茎葉を、90 日後に種子、さや、処理葉、処理葉より上の茎葉及び処理葉より下の茎葉をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料における残留放射能分布及び代謝物は表 21 に示されている。

種子中の主要成分は未変化のプロクロラズ (11.0%TRR) であり、代謝物として B、C 及び E が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。茎葉中の主要成分として代謝物 B 及び C が 10%TRR を超えて認められた。(参照 8)

表 21 各試料における放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	採取日 <sup>a</sup>	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分 <sup>b</sup>	プロクロラズ	代謝物 B	代謝物 C	代謝物 E	未同定	抽出残渣
茎葉	0日	31.1	97.9	87.5	3.8	0.04	ND	ND	2.2
	19日	4.7	87.3	2.8	19.8	28.8	0.2	0.8	12.7
種子	90日	0.046	56.5	11.0	3.5	8.7	2.9	1.2	43.5
さや		0.38	39.8	ND	0.7	ND	1.1	0.4	60.0
処理葉上部		0.47	26.8	0.5	0.5	0.9	1.5	0.8	73.3
処理葉		35.0	83.1	2.2	19.0	26.1	0.5	2.5	16.8
処理葉下部		0.36	22.9	0.8	0.3	1.1	ND	0.5	77.1

ND : 検出されず

a : 処理後日数

b : アセトン洗浄液、アセトン抽出液、アセトニトリル抽出液及びアセトニトリル水抽出液の合計。

## (7) マッシュルーム<参考資料<sup>2</sup>>

マッシュルームに [phe-<sup>14</sup>C]プロクロラズ（塩化マンガン錯体）を 30,000 g ai/ha の用量で発芽後散布し、処理 8、16、23、30 及び 37 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

マッシュルーム中の放射能分布及び代謝物は表 22 に示されている。

主要成分は未変化のプロクロラズ（65.9%TRR～66.1%TRR）であり、代謝物として D 及び E が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 8）

表 22 マッシュルームにおける放射能分布及び代謝物（%TRR）

採取日 <sup>a</sup>	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分						抽出残渣
			プロクロラズ	代謝物 D	代謝物 E	TCP <sup>b</sup> (mg/kg)	未同定	
8 日	0.53	88.1	66.1	8.0	0.4	0.35～0.78	16.6	8.9
16 日	0.31	82.9				0.22		9.4
23 日	0.27	102				0.36		1.5
30 日	0.82	77.2	65.9	7.6	0.5	0.7	10.5	15.5
37 日	0.13	82.7				0.08		11.8

/: 該当なし

a: 処理後日数

b: 2,4,6-トリクロロフェノールに変換された 2,4,6 トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群の含量。

植物におけるプロクロラズの主要代謝経路は、①プロクロラズのイミダゾール環の開裂による代謝物 B の生成、更なる加水分解による代謝物 C の生成と続く抱合体の生成、②プロクロラズ並びに代謝物 B 及び C のエーテル結合の開裂による代謝物 E の生成とそれに続く抱合、③代謝物 C の加水分解及び酸化による D の生成と続く抱合と考えられた。

## (8) 後作物

[phe-<sup>14</sup>C]プロクロラズを 1,100 g ai/ha の用量で土壌表面に散布して 30、120 及び 365 日間インキュベートした後、レタス、はつかだいこん及び小麦を播種し、成熟中期（小麦）及び成熟期（レタス、はつかだいこん及び小麦）に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料における放射能分布及び代謝物は表 23 に示されている。

後作物中の残留放射能濃度は、処理 30 日後に播種した小麦（わら、1.14 mg/kg）を除き、0.427 mg/kg 以下であり、いずれの作物においても、処理 120 及び 365 日後に播種した試料では、処理 30 日後に播種した試料に比べて低かった。主要代謝物として C、D 及び E が 10%TRR を超えて認められた。（参照 8）

<sup>2</sup> 錯体を用いた試験であることから、参考資料とした。

表 23 各試料における残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	播種日 (処理後 日数)	総残留 放射能 (mg/kg)	抽出 画分	プロク ロラズ	代謝物
レタス	30	0.03	70.6	ND	D(34.2)、E(23.2)、C(7.6)、B(2.0)
	120	0.016	65.8	ND	C(18.9)、E(17.8)、D(15.8)、B(3.2)
	365	0.02	61.0	ND	D(32.1)、E(13.3)、C(4.7)、B(2.3)
はつか だいこん (茎葉)	30	0.155	91.1	2.2	D(23.8)、E(17.3)、B(4.4)、抱合体(20.2)
	120	0.057	88.8	1.8	E(18.3)、D(14.4)、C(8.2)、B(2.0)、抱合体(18.7)
	365	0.052	86.1	4.0	D(30.3)、E(17.8)、C(7.1)
はつか だいこん (根)	30	0.051	84.7	6.7	C(31.7)、D(23.1)、E(9.1)、B(4.9)
	120	0.018	72.7	1.3	C(24.0)、D(19.4)、E(5.1)、B(2.5)
	365	0.024	82.6	ND	C(40.3)、D(20.6)、E(9.2)、B(4.1)
小麦 (飼料用 茎葉)	30	0.281	89.4	1.5	D(27.3)、C(14.1)、E(7.3)、B(3.0)、抱合体(19.1)
	120	0.027	85.7	3.1	D(25.6)、C(22.1)、E(15.9)、B(3.7)
	365	0.049	79.4	ND	D(35.2)、E(20.5)、C(17.0)
小麦 (穀粒)	30	0.02	37.4		
	120	0.006			
	365	0.017	16.0		
小麦 (わら)	30	1.14	75.7	ND	D(17.7)、E(12.0)、C(11.1)、B(1.5)、抱合体(16.8)
	120	0.208	82.8	ND	D(46.5)、C(18.0)、E(16.7)
	365	0.427	71.6	ND	D(42.5)、E(9.6)、C(7.0)

ND：検出されず、/：該当なし

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験①

非滅菌のシルト質埴壌土及び砂壌土（いずれも英国）の水分含量を最大容水量の50%に調整し、[phe-<sup>14</sup>C]プロクロラズ、[phe-<sup>3</sup>H]プロクロラズ又は[imi-<sup>14</sup>C]プロクロラズを6 mg/kg 乾土の用量で処理し、室温下で最長364日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表24に示されている。

いずれの処理区においても抽出画分中の残留放射能は経時的に減少し、試験終了時（処理278又は364日後）では17.8%TAR～70.8%TAR認められた。いずれの処理区においても主要成分として未変化のプロクロラズが認められたほか、分解物としてB（最大30.1%TAR）、E（最大8.2%TAR）及びK（最大1.8%TAR）が認められた。揮発性成分として、試験終了時に<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>が最大53%TAR認められた。

プロクロラズの推定半減期は3～5か月であった。（参照15）

表 24 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

土性	標識体	処理後 日数 (日)	抽出 画分	プロクロ ラズ	分解物			揮発性 有機物	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	抽出 残渣
					B	E	K			
シルト 質 埴壤土	[phe- <sup>14</sup> C] プロクロ ラズ	120	57.8	19.0	15.0	7.4	/	2	28	23
		186	47.5	18.1	6.2	6.5	/	2	34	28
		278	28.1	11.0	5.3	2.7	/	2	50	30
	[phe- <sup>3</sup> H] プロクロ ラズ	56	85.7	43.2	14.1	4.1	/	1	/	10
		119	41.0	22.8	4.7	2.8	/	7	/	16
		182	38.6	1.1	19.9	4.4	/	10	/	20
		273	28.8	1.5	10.9	4.6	/	15	/	20
	[imi- <sup>14</sup> C] プロクロ ラズ	364	26.0	0.7	10.5	4.3	/	15	/	20
		56	71.7	56.7	1.5	/	1.8	0	14	8
		119	55.7	40.1	2.2	/	—	0	26	14
		182	43.2	25.3	2.3	/	—	0	37	11
	砂壤土	[phe- <sup>3</sup> H] プロクロ ラズ	273	19.4	11.1	0.9	/	1.3	1	47
364			17.8	9.9	1.2	/	0.8	1	53	11
56			74.1	25.8	23.8	2.6	/	0	/	22
119			65.7	5.7	28.2	8.2	/	1	/	24
182			67.9	2.0	28.9	5.0	/	2	/	22
[imi- <sup>14</sup> C] プロクロ ラズ		273	76.6	3.0	29.7	7.4	/	3	/	24
		364	70.8	3.7	23.9	7.7	/	3	/	24
		56	63.5	47.2	2.1	/	1.5	0	5	29
		119	62.8	43.0	2.7	/	—	0	11	27
		182	44.4	23.6	4.4	/	—	0	16	29
		273	29.6	18.2	1.9	/	1.3	1	24	24
		364	25.9	11.8	1.7	/	0.9	1	29	26

/: 標識部位を含まないため検出されず。 — : 測定されず

## (2) 好氣的土壤中運命試験②

非滅菌の砂壤土 (英国) の水分含量を最大容水量の 40% に調整し、[phe-<sup>14</sup>C] プロクロラズを 1.26 mg/kg 乾土の用量で処理し、25°C、暗条件下で 360 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

抽出液中の残留放射能の経時的な減少に伴い、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 及び抽出残渣中の残留放射能が増加し、試験終了時には <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 中で 25.2% TAR、抽出残渣中で 38.7% TAR、それぞれ認められた。土壌中の未変化のプロクロラズは、処理直後には 81.1% TAR 認められたが、試験終了時 (処理 360 日後) には 17.7% TAR まで減少した。主要分解物として B (最大 1.6% TAR) 及び C (最大 4.0% TAR) が認め

られたほか、未同定分解物が最大 3.7% TAR 認められた。プロクロラズの推定半減期は 92 日と算出された。

好氣的土壤におけるプロクロラズの主要分解経路は、①イミダゾール環の開裂による分解物 B 及び C の生成、②エーテル結合の開裂による分解物 E の生成、③イミダゾール環の脱離による分解物 K の生成であり、最終的に CO<sub>2</sub> へ無機化され、又は結合残渣を形成すると考えられた。（参照 15）

### （3）好氣的土壤中運命試験③

滅菌したシルト質埴壤土及び砂壤土（いずれも英国）の水分含量を最大容水量の 50% に調整し、[phe-<sup>14</sup>C]プロクロラズを 6 mg/kg 乾土の用量で処理し、室温下で最長 30 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

滅菌土壤中ではプロクロラズの分解は認められなかった。（参照 15）

### （4）好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験

畑地状態（ほ場容水量：50%）の 2 種類の海外土壤（シルト質埴壤土及び砂壤土、いずれも英国）に、それぞれ [phe-<sup>3</sup>H]プロクロラズ又は[imi-<sup>14</sup>C]プロクロラズを 6 mg/kg 乾土の用量で処理し、室温、暗条件下で二酸化炭素を除いた空気（好氣的条件）を 30 日間通気し、その後蒸留水で湛水状態とした後、窒素ガス（嫌氣的条件）を 60 日間連続的に通気した閉鎖系容器内でインキュベートして、好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

嫌氣条件下では、プロクロラズの分解は認められなかった。主要分解物として B（最大 1.0% TAR～7.2% TAR）、K（最大 2.5% TAR～2.6% TAR）及び E（最大 3.7% TAR～4.0% TAR）が認められた。（参照 15）

### （5）土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [埴壤土（岡山）、シルト質埴壤土（石川）、軽埴土（宮崎）及び砂質埴壤土（茨城）] を用いた土壤吸着試験が実施された。

各土壤における吸着係数は表 25 に示されている。（参照 15）

表 25 各土壤における吸着係数

土性	埴壤土	シルト質埴壤土	軽埴土	砂質埴壤土
K <sup>ads</sup>	103	3,600	1,470	91.7
K <sup>ads</sup> <sub>oc</sub>	14,900	295,000	94,100	2,190

K<sup>ads</sup> : Freundlich の吸着係数

K<sup>ads</sup><sub>oc</sub> : 有機炭素含有率により補正した吸着係数



## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (トリス緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[phe-<sup>14</sup>C]プロクロラズを 0.25 mg/L となるように添加し、25°C の暗条件下で 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

プロクロラズは、pH 4 及び 7 の緩衝液中ではほとんど分解せず安定であった。pH 9 の緩衝液中では、プロクロラズは経時的に分解し、処理 30 日後には 59.7% TAR まで減少し、分解物として L が 39.6% TAR 認められた。

プロクロラズの pH 9 における推定半減期は 39.2 日であった。(参照 15)

### (2) 水中光分解試験①

pH 5 の滅菌緩衝液 (酢酸緩衝液) に、[phe-<sup>14</sup>C]プロクロラズを 20 mg/L の用量で添加した後、25±1°C で最長 15 日間、キセノン光 (光強度: 250 W/m<sup>2</sup>、波長: 290 nm 以下をフィルターでカット) 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。

プロクロラズは経時的に分解され、処理 15 日後には 1.3% TAR まで減少した。主要分解物として B が最大で 61.7% TAR、C が最大で 5.9% TAR、それぞれ認められた。暗所対照区では、プロクロラズの分解はほとんど認められなかった。

滅菌緩衝液中におけるプロクロラズの推定半減期は 1.7 日 (東京、春太陽光換算で 13.6 日) と算出された。(参照 15)

### (3) 水中光分解試験②

滅菌自然水 [池水 (米国)、pH 6.8] に、[phe-<sup>14</sup>C]プロクロラズを 0.25 mg/L の用量で添加した後、25±2°C で最長 8 日間、キセノン光 (光強度: 380 W/m<sup>2</sup>、波長: 290 nm 以下をフィルターでカット) 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。

光照射区でプロクロラズは経時的に分解され、処理 8 日後には 59.7% TAR まで減少した。主要分解物として B が最大で 12.1% TAR、M が最大で 6.9% TAR、それぞれ認められた。暗所対照区では、プロクロラズの分解はほとんど認められなかった。

滅菌緩衝液中におけるプロクロラズの推定半減期は 11.4 日 (東京、春太陽光換算で 43 日) と算出された。(参照 15)

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・埴土 (茨城)、沖積土・砂壤土 (富山)、火山灰土・軽埴土 (茨城) 及び沖積土・埴壤土 (北海道) を用いて、プロクロラズ及び分解物 E を分析対象化合物とした土壌残留試験 (ほ場及び容器内) が実施された。

結果は表 26 に示されている。(参照 15)

表 26 土壤残留試験成績

試験	濃度 <sup>a</sup>	土壌	推定半減期(日) プロクロラズ
ほ場試験 (水田)	600 g ai/ha (5 回)	火山灰土・埴土	63.9
	750 g ai/ha (5 回)	沖積土・砂壤土	17.2
ほ場試験 (畑地)	417 g ai/ha (2 回)	火山灰土・軽埴土	74.4
		沖積土・埴壤土	79.2
容器内試験 (水田状態)	1 mg/kg 乾土	火山灰土・埴土	57.8
		沖積土・砂壤土	36.6
容器内試験 (畑地状態)	3 mg/kg 乾土	火山灰土・軽埴土	54.2
		沖積土・埴壤土	61.4

<sup>a</sup> : ほ場試験では 25%乳剤、容器内試験では標準品を使用。

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻、らっきょう等を用いて、プロクロラズ及び 2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群を分析対象化合物<sup>3</sup>とした作物残留試験並びに水稻を用いてプロクロラズ並びに代謝物 C 及び E を分析対象化合物<sup>4</sup>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。

プロクロラズ及び 2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群の含量の最大残留値は、散布 90 日後に収穫されたらっきょう（鱗茎部）の 0.20 mg/kg であった。また、個別に分析されたプロクロラズ並びに代謝物 C 及び E は、いずれの試料においても定量限界未満であった。（参照 15）

### (2) 畜産物残留試験

#### ① ウシ①

子牛（品種：不明、一群 3 頭）にプロクロラズを 0.263 mg/kg 体重の用量で、1 日 2 回、28 日間カプセル経口投与して、プロクロラズ及び 2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は表 27 に示されている。（参照 7、8、15）

<sup>3</sup> プロクロラズ及び 2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群を 2,4,6-トリクロロフェノールに変換し、一括して測定（以下同じ。）。

<sup>4</sup> プロクロラズ並びに代謝物 C 及び E を個別に測定。

表 27 各試料中の残留値 (µg/g)

試料		残留値 <sup>a</sup>
肝臓		2.2
腎臓		0.55
心臓		0.18
筋肉	腿部	0.05
	肩部	0.09
脂肪	大網	0.09
	腎周囲	0.09

<sup>a</sup>: プロクロラズ換算値

## ② ウシ②

泌乳牛（品種：不明、一群 3 頭）にプロクロラズを 200、600 及び 2,000 mg/個体/日 [10.0、30.0 及び 100 mg/kg 飼料相当<sup>5</sup>] の用量で、1 日 2 回、28～30 日間経口投与して、プロクロラズ及び 2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群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 に示されている。

プロクロラズ及び 2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群の含量の最大残留値は、いずれの投与群においても肝臓で認められ、2,000 mg/個体/日投与群で 24 µg/g、14 日間休薬後では 2.6 µg/g であった。（参照 8、15）

## ③ ウシ③

泌乳牛（品種：ホルスタイン種、一群 3 頭）にプロクロラズを 200、600 及び 2,000 mg/個体/日 [10.0、30.0 及び 100 mg/kg 飼料相当<sup>5</sup>] の用量で、1 日 2 回、28 日間カプセル経口投与して、プロクロラズ並びに代謝物 B、G 及び J を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

乳汁中の未変化のプロクロラズ並びに代謝物 G 及び J は、いずれの投与群においても定量限界（プロクロラズ：0.01 µg/g、代謝物：0.005 µg/g）未満であった。代謝物 B の最大残留値はいずれも 2,000 mg/個体/日投与群で認められ、乳汁中で 0.0197 µg/g、乳脂肪中で 0.0365 µg/g、脱脂乳中で 0.0058 µg/g であった。（参照 8）

## 7. 一般薬理試験

ラット、マウス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 28 に示されている。（参照 15）

<sup>5</sup> 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料用作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量と比較して高かった。

表 28 一般薬理試験結果概要

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)	DD マウス	雄 3 雌 3  0、500、 1,000、 1,500、 2,000 (皮下投与)	1,500	2,000	2,000 mg/kg 体重： 握力低下、洗顔回数減少、警戒性、位置視覚及び受動態の鈍化、反応性及び自発運動の低下、痛覚及び触覚反応の低下、異常姿勢、筋緊張弛緩、耳介反射消失、握力低下、微弱呼吸  雌雄：2,000 mg/kg 体重で各 1 例が死亡	
	自発運動量	DD マウス	雄 7  0、500、 1,500 (皮下投与)	500	1,500	1,500 mg/kg 体重： 自発運動量低下	
	電撃に対する抗痙攣	DD マウス	雄 7  0、500、 1,000、 1,500 (皮下投与)	1,500	—	影響なし	
	体温	ウサギ	3 (雌雄不明)	0、100、 300 (筋肉内投与)	300	—	影響なし
	自発性 脳波	ウサギ	1 (雌雄不明)	0、5、10 (静脈内投与)	—	5	5 mg/kg 体重以上： 徐波の出現(投与 15 分後に回復)
循環器系	血圧、 心拍数	ウサギ	1 (雌雄不明)	0、10、30 (静脈内投与)	10	30	30 mg/kg 体重： 心拍数の減少
腎機能	尿量、 尿中電解質	Wistar ラット	雄 5  0、100、 300 (皮下投与)	300	—	影響なし	
消化器系	小腸炭末 輸送能	DD マウス	雄 7  0、500、 1,000 (皮下投与)	1,000	—	影響なし	
血液	溶血・凝固	ウサギ	3 (雌雄不明)	0、100、 300 (皮下投与)	300	—	影響なし

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	
肝機能	尿素窒素総蛋白	ウサギ	3 (雌雄不明)	0、100、500 (皮下投与)	500	—	影響なし

注) 皮下及び筋肉内投与は Tween80、静脈内投与はヒマシ油/DMSO が溶媒として用いられた。  
 —：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

プロクロラズ（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 29 に示されている。（参照 6、11、15、16）

表 29 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹 <sup>a</sup>	3,240	2,660	投与量 雄：2,063、2,372、2,728、3,138、3,608、4,149、4,772 mg/kg 体重 雌：1,418、1,673、1,974、2,330、2,749、3,244、3,828、4,517、5,330 mg/kg 体重  2,372 mg/kg 体重(雄)及び 1,673 mg/kg 体重(雌)以上：横・伏臥位、嗜眠(投与 6 時間以降)  2,063 mg/kg 体重(雄)及び 1,418 mg/kg 体重(雌)以上：自発運動低下(投与 30 分以降)  雄：2,372 mg/kg 体重以上で死亡例 <sup>b、c</sup> 雌：1,673 mg/kg 体重以上で死亡例 <sup>c</sup>
	Boots-Wistar ラット 雌雄各 5 匹 <sup>d</sup>	1,600～2,400		投与量：800、1,600、2,400 mg/kg 体重  800 mg/kg 体重以上：立毛、下痢(投与 30 分以降) 1,600 mg/kg 体重以上：中枢神経系の低下、平伏姿勢、閉眼、流涎、冷感、運動失調、呼吸数減少、流涙、振戦、興奮性症状立毛、下痢(投与 30 分以降)  雌雄：1,600 mg/kg 体重で死亡例

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	CFY ラット 雌雄各 5 匹 <sup>d</sup>	2,400		投与量：800、1,600、2,400 mg/kg 体重  800 mg/kg 体重以上：立毛、下痢(投与 30 分以降) 1,600 mg/kg 体重以上：中枢神経系の低下、平伏姿勢、閉眼、流涎、冷感、運動失調、呼吸数減少、流涙、振戦、興奮性症状(投与 30 分以降)  雌雄：1,600 mg/kg 体重で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹 <sup>a</sup>	1,780	1,650	投与量 雄：1,018、1,171、1,346、1,548、1,780、2,048、2,355、2,708、3,114 mg/kg 体重 雌：980、1,127、1,296、1,490、1,714、1,971、2,267、2,607、2,998 mg/kg 体重  1,171 mg/kg 体重(雄)及び 1,127 mg/kg 体重(雌)以上：横・伏臥位、嗜眠(投与 6 時間以降)  1,018 mg/kg 体重(雄)及び 980 mg/kg 体重(雌)以上：自発運動低下(投与 30 分以降)  雄：1,171 mg/kg 体重以上で死亡例 <sup>b、e</sup> 雌：1,127 mg/kg 体重以上で死亡例 <sup>b、e</sup>
	ICR マウス 雄 10 匹 <sup>f</sup>	2,400		投与量：400、800、1,600、2,400 mg/kg 体重  1,600 mg/kg 体重以上で死亡例
	ビーグル犬 雌雄各 1 匹 <sup>g</sup> <参考資料 <sup>6</sup> >	—		投与量：10、100、250 mg/kg 体重  250 mg/kg 体重：ALP 増加 雄：拒食、体重減少(投与 2、3 日後)、カリウム低下 雌：Ret 増加  100 mg/kg 体重以上：嘔吐(投与 2.25~7 時間後) 雌：下痢  死亡例なし
	ヒヒ 雌 1 匹 <sup>g</sup> <参考資料 <sup>6</sup> >	—		投与量：50、250 mg/kg 体重  250 mg/kg 体重：嘔吐、流涎  死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹 <sup>h</sup>	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

<sup>6</sup> 供試動物数が少ないことから、参考資料とした。

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	SD ラット 雌雄各 5 匹 <sup>i</sup>	>2,100	>2,100	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ 雌雄各 2 匹 <sup>i</sup>	>3 mL/kg 体重		雌雄：紅斑、浮腫 死亡例なし
腹腔内	SD ラット 雌雄各 10 匹 <sup>a</sup>	587	501	雌雄：自発運動低下、横・伏臥位、嗜眠 雄：437 mg/kg 体重以上で死亡例 <sup>b</sup> 雌：426 mg/kg 体重以上で死亡例 <sup>b</sup>
	SD ラット 雄 5 匹 <sup>j</sup>	400～800		100 mg/kg 体重以上：昏睡、平伏姿勢、無気力、鎮静、冷感、運動失調、立毛、閉眼、不規則呼吸、チアノーゼ、つま先歩行、鼻汁、流涎、流涙、興奮性症状、尿による生殖器周辺の汚れ、下痢、痙攣、挙尾 雌雄：400 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹 <sup>a</sup>	574	705	雌雄：自発運動低下、横・伏臥位 雄：458 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：501 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下 <sup>a</sup>	SD ラット 雌雄各 10 匹	15,800	9,910	雌雄：横・伏臥位、自発運動低下、嗜眠 雄：11,463 mg/kg 体重以上で死亡例 <sup>b</sup> 雌：8,353 mg/kg 体重以上で死亡例 <sup>b</sup>
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,900	2,240	雌雄：嗜眠、自発運動低下 雄：1,542 mg/kg 体重以上で死亡例 <sup>b</sup> 雌：1,779 mg/kg 体重以上で死亡例 <sup>b</sup>
吸入 <sup>k</sup>	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雌雄：閉眼、呼吸数の増加、深呼吸運動、異常姿勢、流涙、鼻及び顎の汚れ、嗜眠、体毛失沢、体毛油状及び蠟状付着物 雄：体重増加抑制 雌雄：死亡例なし
		>2.16	>2.16	

ー：算出されず

a：溶媒としてオリーブ油が用いられた。

b：数例で腺胃粘膜に散在性の小出血巣が認められた。

c：雄 2,372 mg/kg 体重投与群で 2/10 例、雌 1,673 mg/kg 体重投与群で 1/10 例認められた。

d：溶媒として 10%アカシア水溶液が用いられた。

e：雄 1,171 mg/kg 体重投与群で 2/10 例、雌 1,127 mg/kg 体重投与群で 1/10 例認められた。

f：溶媒不明

g：カプセル経口投与

h：処理時間等詳細不明

i：24 時間閉塞貼付

j：溶媒としてコーン油が用いられた。

k：4 時間暴露（エアロゾル）

代謝物 B、C、E、I、K 及び L 並びに原体混在物 A、B 及び D のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 30 に示されている。(参照 11、15、16)

表 30 急性経口毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質 <sup>a</sup>	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 B	Wistar ラット 雄 5 匹	>3,200		自発運動低下、衰弱、立毛、眼周辺汚 れ、鼻汁、尿による生殖器周辺の汚 れ 死亡例なし
代謝物 B	ビーグル犬 雌雄各 1 匹	>1,000		投与量：0、500、1,000 mg/kg 体重 雄：500 mg/kg 体重以上で ALP 増加 及び好中球増加 雌：1,000 mg/kg 体重で ALP 及び Glu 増加 死亡例なし
代謝物 B	ビーグル犬 雌雄各 1 匹	—		投与量：250 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
代謝物 C	Wistar ラット 雄 5 匹	>3,200		昏睡、衰弱、鎮静化、呼吸速度の低下、 立毛、下痢、体温低下、動作緩慢、運 動失調、振戦、鼻汁、流涎 3,200 mg/kg 体重で死亡例
代謝物 C	ビーグル犬 雌雄各 1 匹	>150		投与量：0、50、150 mg/kg 体重 雌：150 mg/kg 体重で抑制、ALP 増加 死亡例なし
代謝物 C	ビーグル犬 雌雄各 1 匹	—		投与量：250 mg/kg 体重 雌雄：嘔吐、下痢、ALP 増加 死亡例なし
代謝物 E	Wistar ラット 雄 4 匹	>3,200		下痢、鼻汁、流涎 死亡例なし
代謝物 E	ビーグル犬 雌雄各 1 匹	—		投与量：250 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし



被験物質 <sup>a</sup>	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 I	Wistar ラット 雄 5 匹	800～ 3,200		中枢神経機能の低下、振戦、立毛、鼻汁、尿による生殖器周辺の汚れ、運動失調、痙攣、冷感、流涎、閉眼  1,600 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 K	Wistar ラット 雄 5 匹	800～ 1,600		中枢神経機能の低下、冷感、下痢、興奮、振戦、屈曲姿勢、流涙、流涎、痙攣  1,600 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 L	Wistar ラット 雄 2 匹	800 ～ 3,200		3,200 mg/kg 体重で死亡例
原体混在物 A	Wistar ラット 雄 2 匹	約 3,200		3,200 mg/kg 体重で死亡例
原体混在物 B	Wistar ラット 雄 5 匹	約 3,200		鼻汁、動作緩慢、呼吸数低下、立毛、昏睡、振戦  3,200 mg/kg 体重で死亡例
原体混在物 D	Wistar ラット 雄 5 匹	>3,200		下痢、鼻汁による赤い汚れ、流涎  死亡例なし

—：算出されず、/：該当なし

<sup>a</sup>：溶媒として 8%アラビアゴム水溶液が用いられた。

## 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、眼及び皮膚に対して刺激性なし又は軽度の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（Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 6、15、16）

## 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 20 匹）を用いた混餌（原体：0、40、150、600 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 31 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		40 ppm	150 ppm	600 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.30	8.65	35.0	116
	雌	2.71	10.4	40.3	125

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、150 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、600 ppm 以上投与群の雌で小葉周辺性肝細胞脂肪化等が認められたことから、無毒性量は雄で 40 ppm (2.30 mg/kg 体重/日)、雌で 150 ppm (10.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 15)

表 32 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少<sup>§</sup>(投与 1 週以降)</li> <li>・ Glu 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少<sup>§</sup>(投与 1 週以降)</li> <li>・ Ht、Hb、MCV 及び WBC 減少</li> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ Glu 減少</li> </ul>
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 小葉周辺性肝細胞脂肪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉周辺性肝細胞脂肪化</li> </ul>
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 3 週以降、600 ppm 以上投与群では投与 1 週以降)</li> </ul>	150 ppm 以下 毒性所見なし
40 ppm	毒性所見なし	

<sup>§</sup> : 統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

## (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた強制経口（原体：0、6、25 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：10%アカシア水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、100 mg/kg 体重/日投与群については、回復群（一群雌雄各 20 匹）が設けられ、投与終了後 4 週間の回復期間が設定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

回復群の雄で肝重量増加、雌で肝肥大の回復が認められた。

6 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で認められた肝重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大について、JMPR<sup>7</sup>は毒性影響と判断しているが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、

<sup>7</sup> 本剤の JMPR における評価は、肝肥大の解釈に関するガイダンス作成以前の 2001 年に実施された (Guidance on the interpretation of hepatocellular hypertrophy, Pesticide residues in food 2006, 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)。

食品安全委員会農薬第三専門調査会は適応性変化であると判断した。

本試験において、6 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で Hb 及び MCV 減少等が、雌で尿蛋白低下等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 6 mg/kg 体重/日未満であると考えられた（参照 6、11、16）

表 33 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	・尿蛋白低下	・Hb 及び MCV 減少
25 mg/kg 体重/日以上	・流涎(発現時期不明) ・下痢 <sup>a</sup> (投与 1 週) ・腎重量増加	・流涎 ・尿 pH 低下 ・腎重量増加
6 mg/kg 体重/日以上	・Hb 及び MCV 減少 ・WBC 増加	・尿蛋白低下 ・卵巣及び甲状腺重量増加

<sup>a</sup> : 100 mg/kg 体重/日投与群では投与 1~4 週。

### (3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹、対照群は雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、6、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、400 mg/kg 体重/日投与群については、回復群（一群雌雄各 15 匹）が設けられ、投与終了後 4 週間の回復期間が設定された。

表 34 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		6 mg/kg 体重/日	25 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日	400 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	29	119	611
	雌	8	33	125	588

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

25 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。回復群では、雄でび慢性肝細胞空胞化及び肝重量増加が認められたが、そのほかの毒性所見は認められなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄雌で門脈周囲性脂肪滴等が認められたことから、本試験における無毒性量は雄で 29 mg/kg 体重/日、雌で 33 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 6、11、15、16）

表 35 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Glu 増加</li> <li>・ A/G 比、BUN 及び TP 減少</li> <li>・ 門脈周囲性/び慢性肝細胞空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 0～90 日の累積)</li> <li>・ WBC 増加</li> <li>・ ALT 及び Glu 増加</li> <li>・ Alb、A/G 比及び TP 減少</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 0～90 日の累積)</li> <li>・ Alb 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 門脈周囲性脂肪滴<sup>a</sup></li> <li>・ 門脈周囲性グリコーゲン消失<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 門脈周囲性肝細胞空胞化</li> <li>・ 門脈周囲性脂肪滴<sup>a</sup></li> <li>・ 門脈周囲性グリコーゲン消失<sup>b</sup></li> </ul>
25 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : オイルレッド O 染色により陽性。

<sup>b</sup> : PAS 染色により確認。

#### (4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、35、140 及び 560 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 36 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与群		35 ppm	140 ppm	560 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.33	17.3	67.4
	雌	4.75	19.3	79.4

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、560 ppm 投与群の雄雌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 140 ppm（雄：17.3 mg/kg 体重/日、雌：19.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 15）

表 37 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
560 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 22 日以降)</li> <li>・ RBC、Ht 減少</li> <li>・ AST、ALT 増加</li> <li>・ Alb、TP 減少</li> <li>・ 肝並びに脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝細胞内脂肪滴<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 18 日以降)</li> <li>・ Hb、RBC 減少</li> <li>・ ALT 増加</li> <li>・ Alb、TP 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝細胞内脂肪滴<sup>§</sup></li> </ul>
140 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

#### (5) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、1、2.5、7 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒 : 10%アラビアゴム水溶液) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、20 mg/kg 体重/日投与群については、回復群 (一群雌雄各 4 匹) が設けられ、投与終了後 4 週間の回復期間が設定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

回復群では、雄で ALP 増加が認められたが、そのほかの毒性所見は認められなかった。

本試験において、7 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 6、11、15、16)

表 38 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"><li>・嘔吐(投与 1 日以降)、水様/粘液便(投与 10 日以降)</li><li>・Hb、Ht 及び Ret 減少</li><li>・PLT 増加</li><li>・LAP 増加</li><li>・肝絶対及び比重量増加</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・嘔吐(投与 1 日以降)、水様/粘液便(投与 14 日以降)</li><li>・Hb 減少</li><li>・PLT 増加</li><li>・肝比重量増加</li></ul>
7 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"><li>・ALP 増加</li><li>・前立腺絶対及び比重量減少</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・ALP 増加</li><li>・肝絶対重量増加</li></ul>
2.5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (6) 14日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料<sup>8</sup>>

ビーグル犬 (一群雌雄 2 匹) に 1 日 1 回 14 日間強制経口 (原体 : 0、10 及び 40 mg/kg 体重/日、溶媒 : 5%アカシア B.P 水溶液) 投与して、14 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。(参照 6、15、16)

<sup>8</sup> 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [10. (4)] の用量設定試験であり、供試動物数が少ないことから参考資料とした。

表 39 14 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
40 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐(投与 1 時間以降)、下痢(投与 2 時間以降)</li> <li>・体重減少(投与 7 日以降)及び摂餌量減少(投与 5 日以降)</li> <li>・ALP<sup>a</sup> 及び LAP<sup>b</sup> 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐(投与 1 時間以降)、下痢(投与 2 時間以降)</li> <li>・ALP<sup>a</sup> 及び LAP<sup>b</sup> 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 投与 3 日、8 日及び 14 日に血液が採取された。

a : 雄 2 例及び雌 1 例で投与 3 日、8 日及び 14 日に認められた。

b : 雄 1 例で投与 8 日及び 14 日、ALP 増加が認められた雌 1 例で投与 3 日、8 日及び 14 日に軽度に認められた。

## 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 2 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹又は 7 匹）を用いた混餌 [原体 : 0、30、135 及び 600/1,000 ppm (投与 56 週まで 600 ppm、57 週以降 1,000 ppm) : 平均検体摂取量は表 40 参照] 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 40 2 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	135 ppm	600/1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.94	4.47	18.1/28.9
	雌	0.90	4.07	18.0/27.5

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

135 ppm 投与群の雄 1 例で小葉中心性肝細胞質粗造及び小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示す血液生化学的パラメータの変化は認められないことから、適応性変化であると考えられた。また、同個体で多形核好中球浸潤が認められたが、600/1,000 ppm 投与群では認められない変化であり、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、600/1,000 ppm 投与群の雌雄で炎症細胞浸潤等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 135 ppm (雄: 4.47 mg/kg 体重/日、雌: 4.07 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 6、11、15、16)

表 41 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
600/1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PLT 増加</li> <li>• Glu、ALP、T.Chol<sup>§</sup>増加</li> <li>• 肝絶対<sup>§</sup>及び比重量増加</li> <li>• 前立腺絶対重量減少</li> <li>• 前立腺萎縮、発育不全</li> <li>• 小葉中心性肝細胞質粗造<sup>§</sup>、小葉中心性肝細胞肥大<sup>§</sup>及び炎症細胞浸潤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PLT 増加</li> <li>• Glu、ALP、T.Chol<sup>§</sup>増加</li> <li>• 肝絶対及び比<sup>§</sup>重量増加</li> <li>• 小葉中心性肝細胞質粗造、小葉中心性肝細胞肥大及び炎症細胞浸潤</li> </ul>
135 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

## （２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（発がん群：一群雌雄各 60 匹、対照群は雌雄各 120 匹、1 年間慢性毒性群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、37.5、150 及び 625 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）投与による 2 年間 [115 週間（雄）及び 111 週間（雌）] 慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 42 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		37.5 ppm	150 ppm	625 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.3	5.1	21.5
	雌	1.6	6.4	28.1

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 43 に示されている。

625 ppm 投与群の雄で肝補正<sup>9</sup>及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、625 ppm 投与群の雄雌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 150 ppm（雄：5.1 mg/kg 体重/日、雌：6.4 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 6、11、15、16）  
（肝臓への影響に関するメカニズム試験は [14.（1）] を参照。）

<sup>9</sup> 体重を共変量として調整した値を補正重量という（以下同じ。）。

表 43-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見  
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
625 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制<sup>a</sup>及び摂餌量減少<sup>b</sup></li> <li>・Hb 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制<sup>a</sup>及び摂餌量減少<sup>b</sup></li> <li>・肝補正及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・門脈周囲性肝細胞空胞化</li> <li>・肝散在性脂肪滴</li> </ul>
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a : 0～26 週、0～52 週、0～78 週及び0～104 週の累積

b : 1～26 週、1～52 週、1～78 週、1～104 週及び1～115/111 週の累積

表 43-2 1年間慢性毒性試験群で認められた毒性所見  
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
625 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制<sup>a</sup>及び摂餌量減少<sup>b</sup></li> <li>・Hb 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制<sup>a</sup>及び摂餌量減少<sup>b</sup></li> <li>・肝補正及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a : 0～26 週及び0～52 週の累積

b : 1～26 週及び1～52 週の累積

### （3）発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹、対照群は雌雄各 104 匹）を用いた混餌（原体：0、78、325 及び 1,300 ppm：平均検体摂取量は表 44 参照）投与による 106 週間（雄）及び 121 週間（雌）発がん性試験が実施された。

表 44 発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		78 ppm	325 ppm	1,300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.5	32.8	134
	雌	8.8	36.1	149

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 45、肝臓における腫瘍性病変の発生頻度は表 46 に示されている。

325 ppm 以上投与群の雌雄で肝腫瘍の発生頻度の増加が認められた。

本試験において、325 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 78 ppm（雄：7.5 mg/kg 体重/日、雌：8.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6、11、15、16）

（肝臓への影響に関するメカニズム試験は [14.（1）] を参照。）



表 45 発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見  
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制<sup>a</sup></li> <li>・肝補正重量増加</li> <li>・好酸性変異肝細胞巣</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制<sup>b</sup></li> <li>・Hb、MCHC、WBC 及び Lym 減少</li> <li>・肝補正重量増加</li> <li>・好酸性変異肝細胞巣<sup>s</sup></li> </ul>
325 ppm 以上	・肝絶対重量増加 <sup>s</sup>	・肝絶対重量増加 <sup>s</sup>
78 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>s</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a : 0~26 週、0~52 週、0~78 週、0~104 週及び 0~106 週の累積

b : 0~26 週及び 0~52 週の累積

表 46 肝臓における腫瘍性病変の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	78	325	1,300	0	78	325	1,300
投与量(ppm)	0	78	325	1,300	0	78	325	1,300
検査動物数	104	52	52	52	104	52	52	52
良性腫瘍	21	15	11	20**	4	6	10**	30***
悪性腫瘍	16	6	17**	24***	1	0	1	9***
肝腫瘍動物総数	37	21	28*	44***	5	6	11**	39***

\* : P<0.05、\*\* : P<0.01、\*\*\* : P<0.001 (Fisher 直接確率検定)

## 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 30 匹 (P) 及び 25 匹 (F<sub>1</sub>) ] を用いた混餌（原体 : 0、37.5、150 及び 625 ppm、平均検体摂取量は表 47 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 47 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			37.5 ppm	150 ppm	625 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.11	12.7	56.8
		雌	3.45	13.8	58.4
	F <sub>1</sub> 世代	雄	3.70	15.5	69.5
		雌	4.48	17.5	80.8

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

P 世代の 150 ppm 以上投与群の親動物の雄で攻撃的行動の期間延長が認められたが、攻撃的行動は対照群を含む全ての群で認められており、交配後の雄に通常認められる所見であること、攻撃的行動は F<sub>1</sub> 世代では認められないこと及び同等の投与量で実施された他の毒性試験においても認められないことから、検体

投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、625 ppm 投与群の親動物で体重増加抑制等が、雌で難産による死亡等が、児動物で生存児数減少等が認められたことから、親動物、児動物及び繁殖能に対する無毒性量はともに 150 ppm (P 雄 : 12.7 mg/kg 体重/日、P 雌 : 13.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 15.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 17.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 6、11、15、16)

表 48 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 <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	625 ppm	・ 体重増加抑制 <sup>§</sup>	・ 死亡 <sup>a</sup> ・ 蒼白、立毛、円背位(妊娠後期から周産期初期) ・ 体重増加抑制 <sup>§</sup> ・ 分娩時間延長 ・ 妊娠期間延長 <sup>§</sup> ・ 全同腹児損失 <sup>§</sup>	・ 体重増加抑制 <sup>§</sup>	・ 死亡 <sup>a</sup> ・ 蒼白、立毛、円背位 ・ 体重増加抑制 <sup>§</sup> ・ 妊娠期間延長 <sup>§</sup>
	150 ppm 以下	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	625 ppm	・ 同腹児数減少 ・ 生存児数減少(出産時、生後 4、8、12 及び 21 日)		・ 同腹児数減少 ・ 生存児数減少(出産時、生後 4、8、12 及び 21 日)	
	150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup> : 難産による死亡が 1 回目及び 2 回目の交配で各 2 例認められた。

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 0~19 日に強制経口 (原体 : 0、6、25 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒 : 10%アラビアゴム水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

本試験において、母動物では 25 mg/kg 体重/日以上投与群で流涎等が、胎児では 100 mg/kg 体重/日投与群で低体重等が認められたことから、無毒性量は母動物で 6 mg/kg 体重/日、胎児で 25 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 11、15、16)

表 49 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(妊娠 0～20 日の累積)</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 胎盤重量増加</li> <li>・ 着床率及び胎児生存率低下<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 低体重</li> <li>・ 骨格変異(後肢骨化中足骨数、後肢骨化指骨数の減少)</li> </ul>
25 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ こすりつけ行動及び流涎(妊娠 1 日以降)<sup>a</sup></li> <li>・ 摂餌量減少(妊娠 6～9 日以降)<sup>b</sup></li> </ul>	25 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
6 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

<sup>a</sup> : 100 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 0 日以降。

<sup>b</sup> : 100 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 3～6 日以降。

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

### (3) 発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 1～28 日に強制経口（原体：0、3、12 及び 48 mg/kg 体重/日、溶媒：10%アラビアゴム水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、48 mg/kg 体重/日投与群の母動物で肝絶対及び比重量増加並びに肝褪色が認められ、胎児ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 12 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 48 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 15）

### (4) 発生毒性試験（ウサギ）②

チンチラウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、10、40 及び 160 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC-Na 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

本試験に先立って、チンチラウサギ（一群雌 6 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（0、200、250 mg/kg 体重/日）投与して実施された予備試験では、母動物の 250 mg/kg 体重/日投与群で死亡（4/6 例、妊娠 10～13 日）が、200 mg/kg 体重/日投与群で体重減少及び摂餌量減少（いずれも妊娠 6～11 日）が認められた。

本試験において、160 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で胎児吸収数増加が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 40 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 11、15、16）

表 50 発生毒性試験（ウサギ）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
160 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制<sup>§</sup>、<sup>a</sup>(妊娠 6～11 日)</li> <li>及び摂餌量減少<sup>a</sup> (妊娠 6～15 日)</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 胎児吸収数増加</li> </ul>
40 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup> : 妊娠 6～11 日に認められた体重増加抑制及び摂餌量減少の程度は僅かであり、予備試験の 200 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 6～11 日に体重減少及び摂餌量減少が認められたことから、予備試験及び本試験の結果を総合的に勘案し、200 mg/kg 体重/日を ARfD のエンドポイントと判断した。

### 1 3. 遺伝毒性試験

プロクロラズ（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ TK 試験）、ヒト胎児肺線維芽細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、マウスを用いた小核試験並びにマウスを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 51 に示されている。

*In vitro* 姉妹染色分体交換試験で弱陽性の結果が得られたが、*in vivo* 試験では全て陰性であったことから、プロクロラズに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 6、11、15、16）

表 51 遺伝毒性試験結果概要（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)	20～5,000 µg/ディスク(-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <sub>hcr</sub> 株)	5～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	62.5～1,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性 <sup>a</sup>
	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)	2.5～30 µg/mL(-S9) 7～50 µg/mL(+S9) (-S9：20 時間処理、+S9：2 時間 処理)	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 <sup>+</sup> )	①0.5～50.0 µg/mL(+/-S9) ②30.0～70.0 µg/mL (+/-S9) (3 時間処理)	陰性
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞(CHO)	①5～30 µg/mL (-S9) ②20～30 µg/mL (-S9) ③7～35 µg/mL(+S9) ④20～35 µg/mL(+S9)	弱陽 性 <sup>b</sup>
	UDS 試験	ヒト胎児肺線維芽細胞 (Flow2002)	10～220 µg/mL(+/-S9) (3 時間処理)	陰性
	in vivo	小核試験	ICR マウス (一群雌雄各 15 匹、対照 群は各 5 匹) (骨髓細胞)	272、544 及び 1,090 mg/kg 体重 (単回経口投与、24、48 及び 72 時 間後に標本作製) <sup>c</sup>
優性致死試験		ICR マウス (一群雄 20 匹)	6、25 及び 100 mg/kg 体重/日 (8 週間混餌投与) <sup>d</sup>	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

a：試験材料の抗菌効果により、1000、500 及び一部の 250 µg/プレートで評価ができなかった。

b：細胞毒性の認められる用量で僅かな頻度の増加が認められた。

c：1,090 mg/kg 体重投与群の雄で 7/20\*例、雌で 7/19\*例の死亡が認められた (\*予備のマウスを含む)。

d：投与後第 1 週から第 2 週まで交配し評価。

代謝物 B、C（動物、植物、土壌及び水中由来）、E（動物、植物及び土壌由来）、I（動物由来）、K（土壌由来）及び L（水由来）並びに原体混在物 A、B 及び D 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 52 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 6、11、15、16）

表 52 遺伝毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株)	62.5～1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 C	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株)	15.6～250 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 E	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株)	31.2～500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 I	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (CM881 WP2 <sub>uvr</sub> resistant 株、CM891 WP2 <sub>uvrA</sub> 株)	5～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 K	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株)	62.5～1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 L	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株)	15～1,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 A	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株)	50～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 B	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株)	50～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 D	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 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) 肝薬物代謝酵素誘導試験

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] で認められた肝肥大等及びマウスを用いた発がん性試験 [11. (3)] で認められた肝腫瘍の発生機序を解明するために、肝薬物代謝酵素誘導について検討された。

#### ① ラット

SD ラット (一群雄 6 匹) にプロクロラズを 1 日 2 回、4 日間経口 (原体 : 0、10 及び 100 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) 投与して、肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。陽性対照群として PB を飲水に 1 g/L の濃度で溶解し 7 日間投与する群が設けられた。

肝薬物代謝酵素活性は表 53 に示されている。

100 mg/kg 体重投与群で肝比重量増加が認められ、ミクロソーム蛋白量並びに AH、NADM 及び P450 活性が有意に増加した。10 mg/kg 体重投与群では検体投与による影響は軽微であった。(参照 15、16)

表 53 ラットの肝薬物代謝酵素活性

検査項目	溶媒対照	プロクロラズ		PB
		10 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重	
肝比重量 (g/100 g 体重)	3.46	3.23	4.62**	4.42*
ミクロソーム蛋白 (mg/g liver)	49.3	50.6	57.0*	56.6**
AH (nmoles/min/g liver)	35.6	33.9	51.6**	70.8**
NADM (nmoles/min/g liver)	49.4	54.1	76.8**	127**
P450	(nmoles/g liver)	40.6	48.8*	99.4**
	(nmoles/mg protein)	0.82	0.96*	1.74**
CYB	(nmoles/g liver)	17.7	17.4	20.1
	(nmoles/mg protein)	0.36	0.34	0.35

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Mann-Whitney 検定)

#### ② マウス

ICR マウス (一群雌雄各 36 匹) にプロクロラズを 2、6、14 週間混餌 (原体 : 0、80、325 及び 1,300 ppm) 投与し、肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。陽性対照群として PB (80 mg/kg 体重/日) を 1 日 1 回、4 日間腹腔内投与する群が設けられた。

肝薬物代謝酵素活性は表 54 に示されている。

1,300 ppm 投与群では投与 2 週、325 ppm 投与群では投与 6 週に全ての検査項目で有意な変化が認められた。(参照 15、16)

表 54 マウスの肝薬物代謝酵素活性

性別	投与期間	検査項目	対照群	プロクロラズ			PB	
				80 ppm	325 ppm	1,300 ppm		
雄	2 週	肝重量(g)		2.39	2.40	2.64*	3.18**	2.36
		ミクロソーム蛋白(mg/g liver)		17.9	27.3**	27.5**	31.6**	32.1**
		P450	(nmoles/g liver)	14.1	21.0	29.9**	50.9**	53.5**
			(nmoles/mg protein)	0.77	0.79	1.08*	1.74**	1.65**
		CYB	(nmoles/g liver)	4.43	7.30*	8.42**	11.9**	11.0**
			(nmoles/mg protein)	0.25	0.27	0.31	0.40*	0.34**
	6 週	肝重量(g)		2.46	2.54	3.06**		3.09**
		ミクロソーム蛋白(mg/g liver)		22.0	19.9	25.7*		32.9**
		P450	(nmoles/g liver)	18.0	19.5	38.4**		60.1**
			(nmoles/mg protein)	0.84	0.97*	1.48**		1.85**
		CYB	(nmoles/g liver)	6.52	7.04	10.3**		13.1**
			(nmoles/mg protein)	0.30	0.35	0.40**		0.41**
	14 週	肝重量(g)		2.75	2.83			3.12*
		ミクロソーム蛋白(mg/g liver)		19.5	24.0			32.0**
		P450	(nmoles/g liver)	15.6	22.9**			60.8**
			(nmoles/mg protein)	0.82	0.97			1.92**
		CYB	(nmoles/g liver)	6.12	8.31**			11.5**
			(nmoles/mg protein)	0.32	0.35			0.36
雌	2 週	肝重量(g)		2.66	2.68	2.83	3.54*	2.86
		ミクロソーム蛋白(mg/g liver)		39.4	43.8	35.4	57.7*	44.4
		P450	(nmoles/g liver)	15.5	19.8	42.7*	97.6*	52.3
			(nmoles/mg protein)	0.42	0.48	1.21*	1.65*	1.23
		CYB	(nmoles/g liver)	8.18	11.9	25.5*	38.7*	22.4*
			(nmoles/mg protein)	0.22	0.28*	0.72*	0.67*	0.53*
	6 週	肝重量(g)		2.05	2.51	2.51**		2.21
		ミクロソーム蛋白(mg/g liver)		30.4	32.7	34.6*		49.0**
		P450	(nmoles/g liver)	25.2	33.4**	54.9**		97.2**
			(nmoles/mg protein)	0.83	1.03*	1.60**		1.95**
		CYB	(nmoles/g liver)	7.75	10.4**	14.7**		16.8**
			(nmoles/mg protein)	0.26	0.32*	0.43**		0.34**
	14 週	肝重量(g)		2.18	2.32			2.86**
		ミクロソーム蛋白(mg/g liver)		43.4	42.7			49.7*
		P450	(nmoles/g liver)	23.8	28.1			82.1**
			(nmoles/mg protein)	0.55	0.68*			1.65**
		CYB	(nmoles/g liver)	12.0	12.7			14.3*
			(nmoles/mg protein)	0.28	0.31			0.29

/ : 該当なし

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Mann-Whitney 検定)



＜肝薬物代謝酵素誘導試験のまとめ＞

[14.(1)①]の結果から、ラットにおいて、プロクロラズは肝薬物代謝酵素誘導を示した。マウスを用いた発がん性試験 [11.(3)] と同じ投与量で実施されたマウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験 [14.(1)②] においても、肝 P450 含量の増加が認められた。

**(2) ChE 活性影響検討試験**

**① ラット**

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）にプロクロラズを単回強制経口（原体：0、100 mg/kg 体重、溶媒：10%アカシア水溶液）投与して、投与 15 分、90 分及び 6 時間後の赤血球及び血漿中 ChE 活性が測定された。

検体投与による ChE 活性への影響は認められなかった。（参照 6、16）

**② イヌ**

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）にプロクロラズを単回強制経口（原体：0、20 mg/kg 体重、溶媒：10%アカシア水溶液）投与して、投与 0.75、1.5、3、6 及び 24 時間後の赤血球及び血漿中 ChE 活性が測定された。

検体投与による ChE 活性への影響は認められなかった。（参照 6、16）

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロクロラズ」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したプロクロラズのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたプロクロラズの吸収率は、低用量投与群の雄で少なくとも 72.4%、雌で少なくとも 75.6%と算出された。残留放射能濃度は、主に消化管、血漿、肝臓及び腎臓で高く認められた。投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄され、主要成分として尿中では代謝物 D、I 等、糞中では未変化のプロクロラズのほか、代謝物 B、C 等が認められた。

<sup>14</sup>C で標識したプロクロラズの畜産動物（ウシ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、未変化のプロクロラズはほとんど認められず、代謝物 B、C、D、E、F 及び J が 10%TRR を超えて認められた。

<sup>14</sup>C 及び <sup>3</sup>H で標識したプロクロラズを用いた植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として B、C（抱合体を含む。）、D 及び E 並びに 2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群が認められた。

プロクロラズ及び 2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群を分析対象化合物とした作物残留試験並びにプロクロラズ、代謝物 C 及び E を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、プロクロラズ及び 2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群の含量の最大残留値は、らっきょう（鱗茎部）の 0.20 mg/kg であった。また、個別に分析されたプロクロラズ並びに代謝物 C 及び E は、全て定量限界未満であった。

プロクロラズ及び 2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群を分析対象化合物とした畜産物残留試験（泌乳牛）の結果、プロクロラズ及び 2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群の含量の最大残留値は、24 µg/g（肝臓）であった。

各種毒性試験結果から、プロクロラズ投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）、前立腺（重量減少：イヌ）に認められた。催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、雌雄で肝腫瘍の発現頻度増加が認められたが、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、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。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、親動物の難産による死亡、分娩時間延長、妊娠期間延長、全同腹児損失、児動物の同腹児数減少及び生存児数減少が認められた。

植物体内運命試験及び畜産物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、B、C（抱合体を含む。）、D、E、F 及び J 並びに 2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群が認められた。代謝物 B、C、D、E、F 及び J はラットで認められた。代謝物 B、C、D、E 及び F は 2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物であり、作物及び畜産物残留試験ではプロクロラズ及びこれら

の代謝物が一括して分析されていること、植物体内運命試験及び畜産物を用いた動物体内運命試験の結果、これらの代謝物がプロクロラズより多く認められる場合があることを勘案し、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をプロクロラズ及び2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群と設定した。

プロクロラズを用いた各試験における無毒性量等は表 55、単回経口投与等により生ずる可能性があると考えられる毒性影響等は表 56 に、それぞれに示されている。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験②において無毒性量が設定できなかった (6 mg/kg 体重/日未満) が、より低い用量で検討されたラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験①において無毒性量 2.30 mg/kg 体重/日が得られている。更に、より長期間実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において無毒性量 5.1 mg/kg 体重/日が得られている。また、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における無毒性量は 2.5 mg/kg 体重/日であったが、より長期間実施された 2 年間慢性毒性試験において 4.07 mg/kg 体重/日が得られている。これらは用量設定の差によるものであり、ラットにおける無毒性量は 5.1 mg/kg 体重/日、イヌにおける無毒性量は 4.07 mg/kg 体重/日と考えられた。

以上のことから、食品安全委員会農薬第三専門調査会は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験における無毒性量 4.07 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.04 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量 (ADI) と設定した。

また、プロクロラズ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、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量 160 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1.6 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.04 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.07 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	1.6 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6~18 日
(投与方法)	強制経口

(無毒性量)	160 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

<参考>

<JMPR (2001年)>

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.9 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料②)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	14日間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<EFSA (2011年)>

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌

(無毒性量)	0.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.025 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	2.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

※イヌ 90 日間試験、ラット多世代試験及びイヌ 14 日間試験で観察された影響を考慮し、設定された。

表 55 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) <sup>1)</sup>			
			JMPR	EFSA	食品安全委員会 農薬第三専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、40、150、600、 2,000 ppm	/	/	雄：2.30 雌：10.4	雄：2.30 雌：10.4
		雄：0、2.30、8.65、 35.0、116 雌：0、2.71、10.4、 40.3、125			雄：体重増加抑制 雌：小葉周辺性肝細胞脂肪 化等	雄：体重増加抑制 雌：小葉周辺性肝細胞脂肪 化等
	90 日間 亜急性 毒性試験 ②	0、6、25、100	—  雌雄：肝重量増加、小葉中 心性肝細胞肥大等	6  雌雄：尿蛋白低下等	—  雌雄：Hb、MCV 減少等	/
2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、37.5、150、625 Ppm	雄：0、1.3、5.1、21.5 雌：0、1.6、6.4、28.1	1.3  門脈周辺性グリコーゲン 減少及び小葉周辺性脂肪 滴 (発がん性は認められない)	5.1  肝重量増加及び病理組織 学的変化 (発がん性は認められない)	雄：5.1 雌：6.4  雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雄：1.3 雌：1.6  雌雄：肝腫大等 (発がん性は認められない)
		2 世代 繁殖試験	0、37.5、150、625 ppm	親動物：3.1 児動物：3.7	親動物：2.26 児動物：6.58 繁殖毒性：2.26	親動物、児動物及び繁殖能 P 雄：12.7 P 雌：13.8

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>			
			JMPR	EFSA	食品安全委員会 農薬第三専門調査会	参考 (農薬抄録)
		P 雄 : 0、3.11、12.7、 56.8 P 雌 : 0、3.45、13.8、 58.4 F <sub>1</sub> 雄 : 0、3.70、15.5、 69.5 F <sub>1</sub> 雌 : 0、4.48、17.5、 80.8	親動物 : 体重増加抑制 等 児動物 : 同腹児数減少 繁殖能 : 妊娠期間延長等	親動物 : 体重増加抑制 等 児動物 : 同腹児数減少 繁殖能 : 妊娠期間の延長 難産	F <sub>1</sub> 雄 : 15.5 F <sub>1</sub> 雌 : 17.5 親動物 : 体重増加抑制等 児動物 : 生存児数減少等 繁殖能 : 難産による死亡等	F <sub>1</sub> 雄 : 3.70 F <sub>1</sub> 雌 : 17.5 児動物及び繁殖能 P 雄 : 12.7 P 雌 : 13.8 F <sub>1</sub> 雄 : 15.5 F <sub>1</sub> 雌 : 17.5 親動物 雄 : 攻撃的行動の期間延長 雌 : 体重増加抑制傾向等 児動物 : 生存児数減少等 繁殖能 : 難産による死亡等
	発生毒性 試験	0、6、25、100	母動物 : 6 胎児 : 25 母動物 : 唾液分布増加、肝 重量増加等 胎児 : 低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物 : 25 胎児 : 25 母動物 : 体重増加抑制及び 摂餌量減少 胎児 : 低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物 : 6 胎児 : 25 母動物 : こすりつけ行動及 び流涎等 胎児 : 低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物 : 6 胎児 : 25 母動物 : こすりつけ行動及 び流涎等 胎児 : 低体重等 (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) <sup>1)</sup>			
			JMPR	EFSA	食品安全委員会 農薬第三専門調査会	参考 (農薬抄録)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0,6,25,100, 400 ----- 雄：0,7,29,119、 611 雌：0,8,33,125、 588	6  肝重量増加等	6  肝重量増加等	雄：29 雌：33  雌雄：門脈周囲性脂肪滴等	雄：7 雌：33  雌雄：肝絶対及び相対重量 増加等
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0,35,140, 560 ppm ----- 雄：0,4.33,17.3、 67.4 雌：0,4.75,19.3、 79.4	/	/	雄：17.3 雌：19.3  雌雄：体重増加抑制等	雄：17.3 雌：19.3  雌雄：体重増加抑制等
	2年間 発がん性 試験	0,78,325,1,300 ppm ----- 雄：0,7.5,32.8,134 雌：0,8.8,36.1,149	7.5  肝腫瘍の発生頻度増加	7.5  肝腫瘍の発生頻度増加	雄：7.5 雌：8.8  雌雄：肝絶対重量増加等	雄：7.5 雌：8.8  雌雄：肝腫瘍の発生頻度増 加
ウサギ	発生毒性 試験①	0,3,12,48	母動物：変色を伴う肝重量 増加 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	/	母動物：12 胎児：48  母動物：肝絶対及び比重量 増加並びに肝褪色 胎児：毒性所見なし	母動物：12 胎児：48  母動物：肝絶対及び相対重 量増加等 胎児：毒性所見なし



動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>			
			JMPR	EFSA	食品安全委員会 農薬第三専門調査会	参考 (農薬抄録)
					(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	0、10、40、160	母動物：40 胎児：40  胎児吸収胚数増加等 (催奇形性は認められない)	母動物：40 胎児：40  胎児吸収胚数増加等 (催奇形性は認められない)	母動物：40 胎児：40  母動物：体重増加抑制等 胎児：胎児吸収胚数増加 (催奇形性は認められない)	母動物：40 胎児：160  母動物：胎児吸収胚数増加 等 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	0、1、2.5、7、20	2.3  ALP 増加等	2.5  肝重量増加及び前立腺重 量減少	雌雄：2.5  雌雄：ALP 増加等	雌雄：2.5  雌雄：肝絶対及び相対重量 増加等
	2年間 慢性毒性 試験	0、30、135、 600/1,300 ppm  雄：0、0.94、4.47、 18.1/28.9 雌：0、0.90、4.07、 18.0/27.5	0.90  小葉中心性肝細胞質粗造、 小葉中心性肝細胞腫脹等	0.9  肝重量増加等	雄：4.47 雌：4.07  雌雄：炎症細胞浸潤等	雄：0.94 雌：4.07  雌雄：小葉中心性肝細胞質 粗造、小葉中心性肝細胞腫 脹等
ADI			NOAEL：0.9及び1.3 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：0.9 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：4.07 SF：100 ADI：0.04	NOAEL：0.94 SF：100 ADI：0.009
ADI 設定根拠資料			①イヌ 2年間慢性毒性試 験 ②ラット 2年間慢性毒性/	イヌ 2年間慢性毒性試験	イヌ 2年間慢性毒性試験	イヌ 2年間慢性毒性試験

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>			
			JMPR	EFSA	食品安全委員会 農薬第三専門調査会	参考 (農薬抄録)
			発がん性併合試験			

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：許容一日摂取量

—：無毒性量は設定できなかった。 /：試験記載なし。

<sup>1)</sup>：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。

表 56 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 体重又は mg/kg 体重/日)	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 <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雄：2,063、2,372、 2,728、3,138、3,608、 4,149、4,772 雌：1,418、1,673、 1,974、2,330、2,749、 3,244、3,828、4,517、 5,330	雌雄：－  雌雄：自発運動低下
		雌雄：800、1,600、2,400	雌雄：－  雌雄：立毛、下痢
マウス	急性毒性試験	雄：1,018、1,171、 1,346、1,548、1,780、 2,048、2,355、2,708、 3,114 雌：980、1,127、1,296、 1,490、1,714、1,971、2,267、 2,607、2,998	雌雄：－  雌雄：自発運動低下
ウサギ	発生毒性試験 (予備試験)	0、200、250	母動物：－  母動物：体重減少及び摂餌量減少
	発生毒性試験 (本試験)	0、10、40、160	母動物：160  母動物：毒性所見なし
	予備試験及び本試験の総合評価		母動物：160  母動物：体重減少及び摂餌量減少
ARfD			NOAEL：160 SF：100 ARfD：1.6
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量は設定できなかった。

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	—	<i>N</i> <sup>2</sup> formyl- <i>N</i> -propyl- <i>N</i> -[2-(2,4,6-trichlorophenoxy)ethyl]urea
C	—	<i>N</i> -propyl- <i>N</i> -[2-(2,4,6-trichlorophenoxy)ethyl]urea
D	—	2-(2,4,6-trichlorophenoxy)acetic acid
E	—	2,4,6-trichlorophenol
F	—	<i>N</i> -[2-(2,4,6-trichlorophenoxy)ethyl]urea
G	—	<i>N</i> -propyl- <i>N</i> -[2-(2,4,6-trichloro-3-hydroxyphenoxy)ethyl]urea
H	—	<i>N</i> -[2-(2,6-dichloro-4-hydroxyphenoxy)ethyl]- <i>N</i> -propylurea
I	—	2-(2,4,6-trichlorophenoxy)ethanol
J	—	2,4,6-trichloro-3-(2-hydroxyethoxy)phenol
K	—	1 <i>H</i> -imidazole
L	—	<i>N</i> -[2-(2,4,6-trichlorophenoxy)ethyl]propylamine
M	—	<i>N</i> -(5,7-dichloro-2,3-dihydrobenzo[ <i>b</i> ][1,4]dioxin-2-yl)- <i>N</i> -propylformamide
N	—	<i>N</i> -[2-(2,4,6-trichloro-3,5-dihydroxyphenoxy)ethyl]propylamine の硫酸抱合体
O	—	プロクロラズの水酸化体
P	—	<i>N</i> -propyl- <i>N</i> -[2-(2,6-dichloro-4-hydroxyphenoxy)ethyl] imidazole-1-carboxamide 又は B の水酸化体
原体混在物 A	—	—
原体混在物 B	—	—
原体混在物 D	—	—

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
AH	アニリンヒドロキシラーゼ
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
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) ]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC-Na	カルボキシメチルセルロースナトリウム
CYB	チトクローム b <sub>5</sub>
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
EFSA	欧州食品安全機関
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) ]
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 [=血中血球容積 (PCV) ]
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LAP	ロイシンアミノペプチダーゼ
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NADM	パラニトロアニソールデメチラーゼ
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール

略称	名称
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 栽培形態 分析部位 実施年度	試験 ほ場数	25%乳剤	回数	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)				
					公的分析機関		社内分析機関		
		使用方法又は 使用量(g ai/ha)			全 TCP <sup>a</sup>		全 TCP <sup>a</sup>		
		最高値			平均値	最高値	平均値		
水稲 (玄米) 1983年度	1	1000倍 48時間浸漬	1	152			<0.002	<0.002	
		100倍 10分間浸漬		152			<0.002	<0.002	
	1	1000倍 48時間浸漬	1	171			<0.002	<0.002	
		100倍 10分間浸漬		171			<0.002	<0.002	
水稲 (稲わら) 1983年度	1	1000倍 48時間浸漬	1	152			<0.02	<0.02	
		100倍 10分間浸漬		152			<0.02	<0.02	
	1	1000倍 48時間浸漬	1	171			<0.02	<0.02	
		100倍 10分間浸漬		171			<0.02	<0.02	
水稲 (玄米) 1988年度	1	1000倍 24時間浸漬	1	163	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		100倍 10分間浸漬		163	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		40倍吹き付け (種もみ重に対して3%)		163	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	1000倍 24時間浸漬	1	147	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		100倍 10分間浸漬		146	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		40倍吹き付け (種もみ重に対して3%)		146	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
水稲 稲わら 1988年度	1	1000倍 24時間浸漬	1	163	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
		100倍 10分間浸漬		163	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
		40倍吹き付け (種もみ重に対して3%)		163	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
	1	1000倍 24時間浸漬	1	147	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
		100倍 10分間浸漬		146	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
		40倍吹き付け (種もみ重に対して3%)		146	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
小麦 (脱穀種子) 1991年度	1	417	2	24	0.044	0.042	0.042	0.041	
				38	0.017	0.017	0.015	0.013	
				56	0.005	0.005	0.007	0.006	
			2	29	0.080	0.078	0.092	0.092	
				45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	

作物名 栽培形態 分析部位 実施年度	試験 ほ場数	25%乳剤  使用方法	回数	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					全 TCP <sup>a</sup>		全 TCP <sup>a</sup>	
					最高値	平均値	最高値	平均値
らっきょう (露地) (鱗茎) 1998年度	1	300倍 種球 30分浸漬	1	94	0.03	0.02	0.03	0.03
				119	0.02	0.02	0.02	0.02
				152	0.03	0.03	0.03	0.02
				243	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				279	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	90			0.13	0.12
				119			0.03	0.03
				150			0.04	0.04
				256			<0.02	<0.02
				284			<0.02	<0.02
らっきょう (露地) (鱗茎) 2003年度	1	300倍 種球 30分浸漬	1	289	0.07	0.07		
らっきょう (露地) (鱗茎) 2004年度	1	300倍 種球 30分浸漬	1	90	0.20	0.18		
				120	0.16	0.15		
				150	0.11	0.11		

作物名 栽培形態 分析部位 実施年度	試験 ほ場数	5%オキシリニック酸 20%水和剤  使用方法	回数	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					全 TCP <sup>a</sup>		全 TCP <sup>a</sup>	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 1992年度	1	200倍 24時間浸漬	1	158	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		20倍 10分間浸漬		158	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		7.5倍 30ml/kg 吹き付け		158	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	200倍 24時間浸漬	1	159	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		20倍 10分間浸漬		159	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		7.5倍 30ml/kg 吹き付け		159	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (稲わら) 1992年度	1	200倍 24時間浸漬	1	158	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		20倍 10分間浸漬		158	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		7.5倍 30ml/kg 吹き付け		158	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	200倍 24時間浸漬	1	159	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		20倍 10分間浸漬		159	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		7.5倍 30ml/kg 吹き付け		159	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05



- ・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。
- /: 該当なし
- <sup>a</sup>: プロクロラズ及び 2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群を 2,4,6-トリクロロフェノール (TCP) に変換し、一括して定量後、プロクロラズに換算 (換算係数 1.91) した値。

作物名 栽培形態 分析部位 実施年度	試験 ほ場数	25%乳剤 使用方法	回数	PH I (日)	分 析 結 果 (mg/kg)														
					公的分析機関						社内分析機関								
					プロクロラズ		C		E		合計	プロクロラズ		C		E		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値				
水稲 (玄米) 1983 年度	1	1000倍 48時間浸漬	1	152	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.003	
		100倍 10分間浸漬		152	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.003
	1	1000倍 48時間浸漬	1	171	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.003
		100倍 10分間浸漬		171	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.003
水稲 (稲わら) 1983 年度	1	1000倍 48時間浸漬	1	152	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	
		100倍 10分間浸漬		152	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
	1	1000倍 48時間浸漬	1	171	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006
		100倍 10分間浸漬		171	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006

- ・プロクロラズ換算値。
- ・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。

作物名 栽培形態 分析部位 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数	PHI (日)	分 析 結 果 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					プロクロラズ		全 TCP <sup>a</sup>		プロクロラズ		全 TCP <sup>a</sup>	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (脱穀種子) 1991 年度	1	417	2	24	<0.005	<0.005	0.044	0.042	<0.005	<0.005	0.042	0.041
				38	<0.005	<0.005	0.017	0.017	<0.005	<0.005	0.015	0.013
				56	<0.005	<0.005	0.005	0.005	<0.005	<0.005	0.007	0.006
	1		2	29	<0.005	<0.005	0.080	0.078	<0.005	<0.005	0.092	0.092
				45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.006	0.006
				60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

・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。

a: 2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群を 2,4,6-トリクロロフェノール (TCP) に変換し、一括して定量後、プロクロラズに換算 (換算係数 1.91) した値。

<別紙 4 : 畜産物残留試験>

投与量 (mg/個体/日)	投与期間 (日)	試料	残留値 (µg/g) <sup>a</sup>	
200	28~30	肝臓	2.5、2.7、3.3	
		腎臓	0.42、0.59、0.56	
		筋肉	<0.05、<0.05、<0.05	
		脂肪	皮下	0.10、0.12、0.06
			腹膜	0.15、0.24、0.09
600	28~30	肝臓	6.3、9.0、4.0 <sup>b</sup>	
		腎臓	1.8、1.2、0.97	
		筋肉	0.13、0.14、0.07	
		脂肪	皮下	0.51、0.39、0.23
			腹膜	0.44、0.40、0.33
2,000	28~30	肝臓	24、22、23	
		腎臓	3.3、2.9、3.4	
		筋肉	0.49、0.31、0.32	
		脂肪	皮下	1.3、1.4、0.92
			腹膜	1.6、0.8、0.69
	28 7日間休薬	肝臓	4.9	
		腎臓	0.89 <sup>b</sup>	
		筋肉	0.20	
		脂肪	皮下	0.63
			腹膜	0.61
	28 14日間休薬	肝臓	2.6	
		腎臓	0.65 <sup>b</sup>	
		筋肉	0.15	
脂肪		皮下		
		腹膜	0.58	

/ : 該当なし

a: プロクロラズ及び2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群を2,4,6-トリクロロフェノール(TCP)に変換し、一括して定量後、プロクロラズに換算(換算係数1.91)した値。

b: 2例の平均値

<参照>

- 1 食品、添加物の規格基準（昭和 34 年厚生省告示 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 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 26 号）
- 3 農薬抄録プロクロラズ（殺菌剤）（平成 24 年 11 月 20 日改訂）：エフエムシー・ケミカルズ株式会社、未公表
- 4 JMPR①：Pesticide residues in food. Report of the 1992 Joint FAO/WHO Meeting of Experts. Prochloraz, 87-88（1992）
- 5 JMPR②：Pesticide residues in food 1992 Evaluations Part1-Residues. Prochloraz, 765-767（1992）
- 6 JMPR③：Pesticide residues in food. Report of the 2001 Joint FAO/WHO Meeting of Experts. Prochloraz, 166-171（2001）
- 7 JMPR④：Pesticide residues in food 2004 Report. Prochloraz, 163-180（2004）
- 8 JMPR⑤：Pesticide residues in food 2004 Evaluations Part1-Residues. Prochloraz, 703-902（2004）
- 9 JMPR⑥：Pesticide residues in food 2009 Report. Prochloraz, 249-250（2009）
- 10 JMPR⑦：Pesticide residues in food 2009 Evaluations Part1-Residues. Prochloraz, 875-881（2009）
- 11 EFSA①：Conclusion on Pesticide Peer Review, Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance prochloraz. EFSA Journal 2011; 9(7):2323（2011）
- 12 EFSA②：Scientific Report of EFSA, Scientific and technical support for preparing a EU position in the 42<sup>nd</sup> Session of the Codex Committee on Pesticide Residues (CCPR). EFSA Journal 2010; 8(11):1560（2010）
- 13 EFSA③：Reasoned Opinion, Modification of the existing MRL for prochloraz in rice. EFSA Journal 2010; 8(4):1580（2010）
- 14 食品健康影響評価について（平成 30 年 11 月 21 日付け厚生労働省発食 1121 第 8 号）
- 15 農薬抄録プロクロラズ（殺菌剤）（平成 28 年 4 月 11 日改訂）：OAT アグリオ株式会社、一部公表
- 16 JMPR⑧：Pesticide residues in food 2001 Toxicological Evaluations Prochloraz（2001）