

(案)

農薬評価書

プロピザミド

2013年11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..... | 5 |
| ○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿..... | 5 |
| ○ 要約..... | 9 |
| | |
| I. 評価対象農薬の概要..... | 10 |
| 1. 用途..... | 10 |
| 2. 有効成分の一般名..... | 10 |
| 3. 化学名..... | 10 |
| 4. 分子式..... | 10 |
| 5. 分子量..... | 10 |
| 6. 構造式..... | 10 |
| 7. 開発の経緯..... | 10 |
| | |
| II. 安全性に係る試験の概要..... | 12 |
| 1. 動物体内運命試験..... | 12 |
| (1) 吸収..... | 12 |
| (2) 分布..... | 13 |
| (3) 代謝物同定・定量..... | 13 |
| (4) 排泄..... | 15 |
| (5) 吸収試験(ラット)..... | 15 |
| (6) 動物体内運命試験(ラット及びウシ) <参考資料>..... | 16 |
| 2. 植物体内運命試験..... | 16 |
| (1) アルファルファ①..... | 16 |
| (2) アルファルファ②<参考資料>..... | 17 |
| (3) レタス..... | 18 |
| (4) セイヨウアブラナ..... | 19 |
| 3. 土壌中運命試験..... | 19 |
| (1) 好氣的土壌中運命試験..... | 19 |
| (2) 好氣的土壌代謝試験..... | 20 |
| (3) 土壌中運命試験①<参考資料>..... | 20 |
| (4) 土壌中運命試験②<参考資料>..... | 21 |
| (5) 嫌氣的土壌中運命試験..... | 21 |
| (6) 土壌吸脱着試験..... | 21 |
| (7) 土壌吸脱着試験(分解物)..... | 21 |
| (8) 土壌吸着試験(標準品)..... | 22 |

| | |
|--------------------------------------|----|
| 4. 水中運命試験 | 22 |
| (1) 加水分解試験 | 22 |
| (2) 水中光分解試験 (緩衝液) | 22 |
| 5. 土壌残留試験 | 23 |
| 6. 作物残留試験 | 23 |
| 7. 一般薬理試験 | 23 |
| 8. 急性毒性試験 | 24 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 | 25 |
| 10. 亜急性毒性試験 | 25 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ① | 25 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②<参考資料> | 26 |
| (3) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ③<参考資料> | 28 |
| (4) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料> | 28 |
| (5) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料> | 29 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 30 |
| (1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) | 30 |
| (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) | 31 |
| (3) 18か月間発がん性試験 (マウス) ① | 33 |
| (4) 18か月間発がん性試験 (マウス) ②<参考資料> | 34 |
| (5) 2年間発がん性試験 (マウス) | 35 |
| (6) 2年間慢性毒性試験 (ラット) <参考資料> | 36 |
| (7) 2年間慢性毒性試験 (イヌ) <参考資料> | 36 |
| 12. 生殖発生毒性試験 | 37 |
| (1) 2世代繁殖試験 (ラット) | 37 |
| (2) 3世代繁殖試験 (ラット) <参考資料> | 38 |
| (3) 発生毒性試験 (ラット) ① | 38 |
| (4) 発生毒性試験 (ラット) ②<参考資料> | 39 |
| (5) 発生毒性試験 (ウサギ) | 39 |
| 13. 遺伝毒性試験 | 39 |
| 14. その他の試験 | 41 |
| (1) 甲状腺機能及びチロキシンの肝臓クリアランス試験 (ラット) | 41 |
| (2) 精巣における内分泌調節に及ぼす影響試験 (ラット) <検討試験> | 42 |
| (3) 精巣における内分泌調節に及ぼす影響試験 (ラット) | 43 |
| (4) 肝薬物代謝酵素誘導能試験 (ラット及びマウス) | 44 |
| (5) 肝薬物代謝酵素誘導能試験 (マウス) | 45 |
| III. 食品健康影響評価 | 47 |

| | |
|-----------------------------|----|
| ・別紙 1 : 代謝物/分解物略称..... | 51 |
| ・別紙 2 : 検査値等略称..... | 52 |
| ・別紙 3 : 作物残留試験成績 (国内) | 53 |
| ・別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外) | 55 |
| ・参照..... | 57 |

＜審議の経緯＞

ー清涼飲料水関連ー

| | | | |
|-------|-----|-----|--|
| 1973年 | 2月 | 28日 | 初回農薬登録（芝） |
| 1979年 | 12月 | 7日 | 適用拡大の登録（レタス） |
| 2003年 | 7月 | 1日 | 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正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0701015号） |
| 2003年 | 7月 | 3日 | 関係書類の接受（参照1） |
| 2003年 | 7月 | 18日 | 第3回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2003年 | 10月 | 8日 | 追加資料受理（参照2） （プロピザミドを含む要請対象93農薬を特定） |
| 2003年 | 10月 | 27日 | 第1回農薬専門調査会 |
| 2004年 | 1月 | 28日 | 第6回農薬専門調査会 |
| 2005年 | 1月 | 12日 | 第22回農薬専門調査会 |
| 2013年 | 4月 | 9日 | 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について取り下げ（厚生労働省発食安0409第1号）、関係書類の接受（参照12） |
| 2013年 | 4月 | 15日 | 第471回食品安全委員会（取り下げについて説明） |

ーポジティブリスト制度、インポートトレランス設定及び適用拡大申請関連ー

| | | | |
|-------|-----|-----|--|
| 2005年 | 11月 | 29日 | 残留農薬基準告示（参照3） |
| 2010年 | 3月 | 19日 | 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品影響評価について要請（厚生労働省発食安0319第3号） |
| 2010年 | 3月 | 23日 | 関係書類の接受（参照4、5） |
| 2010年 | 3月 | 25日 | 第325回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2010年 | 9月 | 30日 | インポートトレランス設定の要請（レタス） |
| 2011年 | 2月 | 7日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：しゅんぎく） |
| 2011年 | 3月 | 22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0322第9号） |
| 2011年 | 3月 | 25日 | 関係書類の接受（参照6～9） |
| 2011年 | 4月 | 28日 | 第380回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2011年 | 8月 | 24日 | 追加資料受理（参照10） |
| 2011年 | 9月 | 5日 | 第10回農薬専門調査会評価第四部会 |
| 2013年 | 8月 | 26日 | 追加資料受理（参照13、14） |
| 2013年 | 9月 | 17日 | 第30回農薬専門調査会評価第四部会 |
| 2013年 | 11月 | 19日 | 第98回農薬専門調査会幹事会 |

<食品安全委員会委員名簿>

| (2006年6月30日まで) | (2006年12月20日まで) | (2009年6月30日まで) |
|----------------|-----------------|----------------|
| 寺田雅昭（委員長） | 寺田雅昭（委員長） | 見上 彪（委員長） |
| 寺尾允男（委員長代理） | 見上 彪（委員長代理） | 小泉直子（委員長代理*） |
| 小泉直子 | 小泉直子 | 長尾 拓 |
| 坂本元子 | 長尾 拓 | 野村一正 |
| 中村靖彦 | 野村一正 | 畑江敬子 |
| 本間清一 | 畑江敬子 | 廣瀬雅雄** |
| 見上 彪 | 本間清一 | 本間清一 |

* : 2007年2月1日から
** : 2007年4月1日から

| (2011年1月6日まで) | (2012年6月30日まで) | (2012年7月1日から) |
|---------------|----------------|---------------|
| 小泉直子（委員長） | 小泉直子（委員長） | 熊谷 進（委員長） |
| 見上 彪（委員長代理*） | 熊谷 進（委員長代理*） | 佐藤 洋（委員長代理） |
| 長尾 拓 | 長尾 拓 | 山添 康（委員長代理） |
| 野村一正 | 野村一正 | 三森国敏（委員長代理） |
| 畑江敬子 | 畑江敬子 | 石井克枝 |
| 廣瀬雅雄 | 廣瀬雅雄 | 上安平冽子 |
| 村田容常 | 村田容常 | 村田容常 |

* : 2009年7月9日から * : 2011年1月13日から

<食品安全委員会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 | 出川雅邦 |
| 廣瀬雅雄（座長代理） | 高木篤也 | 長尾哲二 |
| 石井康雄 | 武田明治 | 林 真 |
| 江馬 眞 | 津田修治* | 平塚 明 |
| 太田敏博 | 津田洋幸 | 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 | 根岸友恵 |

廣瀬雅雄（座長代理）
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

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）
林 眞（座長代理*）
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
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
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
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

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）
林 眞（座長代理）
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充

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***

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

松本清司
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

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
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
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
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

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳* (座長代理)

上路雅子
永田 清

松本清司
吉田 緑

要 約

アミド系除草剤である「プロピザミド」(CAS No.23950-58-5)について、農薬抄録、インポートトレランス設定の要請に係る資料及び各種資料(米国、EU及び豪州)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)、植物体内運命(アルファルファ、レタス等)、作物残留、亜急性毒性(ラット)、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、プロピザミド投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等)及び甲状腺(重量増加、ろ胞上皮細胞肥大等)に認められた。

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。

ラットにおいて甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫及び精巣間細胞腫の発生頻度の増加並びに肝細胞腺腫及び肝細胞癌を合わせた発生頻度の増加傾向が、マウスにおいて肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度の増加が認められたが、これらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をプロピザミド(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた2年間発がん性試験の1.95 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0.019 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

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロピザミド

英名：propyzamide (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3,5-ジクロロ-*N*-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ベンズアミド

英名：3,5-dichloro-*N*-(1,1-dimethyl-2-propynyl)benzamide

CAS (No.23950-58-5)

和名：3,5-ジクロロ-*N*-(1,1-ジメチル-2-プロピニル)ベンズアミド

英名：3,5-dichloro-*N*-(1,1-dimethyl-2-propynyl)benzamide

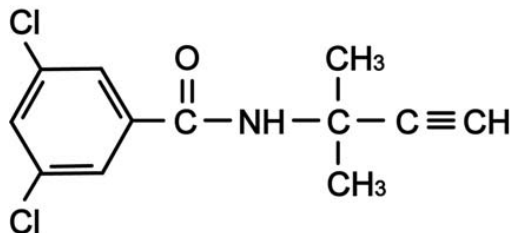
4. 分子式

$C_{12}H_{11}Cl_2NO$

5. 分子量

256.13

6. 構造式



7. 開発の経緯

プロピザミドは、ローム・アンド・ハース社により開発されたアミド系除草剤であり、マイクロチューブリン重合阻害による細胞分裂阻害により除草効果を示す。オーストラリア、カナダ、米国、EU等において登録されている。

国内では1973年に初回農薬登録されており、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いる。

今回、ダウ・ケミカル日本株式会社より農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用

拡大：しゅんぎく）及びインポートトレランス設定（レタス）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2011年、2013年）、米国資料（2002年）、EU資料（2007年）及び豪州資料（2008年）を基に毒性に関する科学的知見を整理した。

各種運命試験 [II. 1~4] は、プロピザミドのフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]プロピザミド」という。）、カルボニル基を ^{14}C で標識したもの（以下「[car- ^{14}C]プロピザミド」という。）、分解物[2]のカルボニル基を ^{14}C で標識したもの（以下「[car- ^{14}C]分解物[2]」という。）及び分解物[1]のオキサゾリン環を ^{14}C で標識したもの（以下「[oxa- ^{14}C]分解物[1]」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）からプロピザミドに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 4~5 匹）に [phe- ^{14}C]プロピザミドを 2 mg/kg 体重（以下 [1. (1)~(4)] において「低用量」という。）若しくは 100 mg/kg 体重（以下 [1. (1)~(4)] において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は 20 ppm の非標識体を 14 日間混餌投与した後に [phe- ^{14}C]プロピザミドを低用量で単回経口投与（以下 [1.] において「反復投与」という。）し、血中及び血漿中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

低用量投与群の全血及び血漿中の $T_{1/2}$ は二相性であったが、高用量投与群では一相性であった。

反復投与群の投与 7 日後の血漿及び全血中放射能濃度 (0.015~0.024 $\mu\text{g/g}$) は低用量投与群 (0.014~0.019 $\mu\text{g/g}$) と同等であり、20 ppm で 14 日間の前投与による排泄速度に対する影響はないと考えられた。（参照 2、14）

表 1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

| 投与量 (mg/kg 体重) | | 2 | | 100 | | |
|----------------|---------------------------|------------|-------|------|------|------|
| 性別 | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | |
| 全血 | $T_{\max}(\text{hr})$ | <8 | <8 | <8 | 24 | |
| | $C_{\max}(\mu\text{g/g})$ | 0.991 | 0.632 | 21.0 | 16.2 | |
| | $T_{1/2}(\text{hr})$ | α 相 | 21.3 | 23.5 | 30.2 | 33.1 |
| | | β 相 | 39.2 | 53.7 | — | — |
| 血漿 | $T_{\max}(\text{hr})$ | <8 | <8 | <8 | <8 | |
| | $C_{\max}(\mu\text{g/g})$ | 1.70 | 1.03 | 34.4 | 26.2 | |
| | $T_{1/2}(\text{hr})$ | α 相 | 12.6 | 12.7 | 24.1 | 24.8 |
| | | β 相 | 36.6 | 45.3 | — | — |

② 吸収率

排泄試験[1. (4)]における尿及び体内分布率よりプロピザミドの吸収率は低用量群では少なくとも49.4%、高用量群では少なくとも40.9%と算出され、高投与量では低投与量に比べ吸収率が低い傾向にあった。(参照 2、14)

(2) 分布

血中濃度推移試験 [1. (1)] における主要臓器及び組織を試料として残留放射能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。

反復投与群の残留放射能分布は、低用量単回投与群と比べると脳、甲状腺及び骨髄で高く、脾臓で低かった。(参照 2、14)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

| 投与群 | 投与量 (mg/kg 体重) | 性別 | 8 時間後 | 168 時間後 |
|----------|-------------------|----|--|---|
| 単回 投与 | 2 | 雄 | 脂肪(4.06)、副腎(3.05)、骨髄(2.47)、肝臓(2.19)、甲状腺(2.04)、腎臓(1.77)、血漿(1.70) | 肝臓(0.069)、脂肪(0.039)、腎臓(0.025)、副腎(0.020)、血漿(0.019) |
| | | 雌 | 脂肪(2.18)、骨髄(2.15)、甲状腺(1.53)、副腎(1.33)、腎臓(1.31)、肝臓(1.30)、血漿(1.03) | 肝臓(0.066)、脂肪(0.051)、腎臓(0.046)、副腎(0.029)、脾臓(0.018)、血漿(0.017) |
| | 100 | 雄 | 脂肪(290)、副腎(149)、甲状腺(70.4)、骨髄(61.7)、肝臓(58.3)、腎臓(37.5)、血漿(34.4) | 肝臓(1.27)、副腎(1.27)、腎臓(0.803)、脂肪(0.700)、甲状腺(0.403)、骨髄(0.395)、血漿(0.345) |
| | | 雌 | 脂肪(364)、副腎(129)、甲状腺(73.3)、骨髄(69.4)、卵巣(63.4)、肝臓(42.3)、腎臓(34.0)、血漿(26.2) | 副腎(1.71)、肝臓(1.26)、腎臓(1.22)、脂肪(0.957)、骨髄(0.751)、甲状腺(0.595)、卵巣(0.476)、血漿(0.360) |
| 反復 投与 | 2 | 雄 | / | 脳(0.071)、肝臓(0.064)、副腎(0.060)、腎臓(0.044)、甲状腺(0.038)、骨髄(0.037)、脂肪(0.036)、血漿(0.024) |
| | | 雌 | / | 甲状腺(0.374)、脳(0.070)、腎臓(0.057)、骨髄(0.055)、肝臓(0.047)、脂肪(0.040)、副腎(0.038)、卵巣(0.017)、血漿(0.015) |

/ : 実施せず。

(3) 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1. (1)]において毎日採取された尿及び糞並びに試験期間

中にプールされた尿及び糞を試料として代謝物の同定・定量試験が実施された。

毎日採取された高用量単回投与群では、雌で認められた Unk-F5 (4.5～5.1%TRR) を除いて、大きな雌雄差はなかった。低用量単回投与群及び反復投与群においても大きな雌雄差はなく、代謝物全体のプロファイルは性及び投与群間で同一であった。

プールされた尿及び糞中の代謝物は表 3 に示されている。

プールされた尿中では、代謝物[12]を除けば雌雄差はなく、投与量による差もなかった。

プールされた糞中では、雄の糞中の Unk-F5 を除けば雌雄差はなかった。単回投与において高用量投与群では、未変化のプロピザミドは約 66%TRR を占めたが、低用量投与群では約 21%TRR であった。また、代謝物[4]は低用量単回投与群及び反復投与群では約 18%TRR を占めたが、高用量単回投与群では約 3%TRR であった。代謝物[3]は低用量単回投与群では約 11%TRR であったが、高用量単回投与群では約 5%TRR であった。他の代謝物においては、高用量単回投与群は低用量単回投与群及び反復投与群の約 2 倍、糞中の結合型残留物は低用量単回投与群及び反復投与群では約 8%TRR、高用量単回投与群では約 4%TRR であった。

(参照 2、14)

表 3 プールされた尿及び糞中の代謝物 (%TRR)

| 投与群 | 投与量 (mg/kg 体重) | 性別 | 試料 | プロピザミド | 代謝物 |
|----------|-------------------|----|----|--------|--|
| 単回 投与 | 2 | 雄 | 尿 | 0.19 | [10](15.3)、[15](3.28)、[8](3.23)、 [14](2.11)、[3](1.17) |
| | | | 糞 | 9.8 | [4](8.1)、[3](3.9)、[14](3.7)、 [15](2.2)、[9、10、12](2.0)、[1](1.3) [7](1.2)、[6](1.1) |
| | | 雌 | 尿 | 0.12 | [10](17.2)、[15](4.70)、[8](3.26)、 [12](2.29)、[14](2.17)、[3](1.63) |
| | | | 糞 | 10.9 | [4](8.2)、[3](4.5)、[14](3.3)、[9、 10、12](1.2)、[6](1.1) |
| | 100 | 雄 | 尿 | 0.12 | [10](12.7)、[15](5.94)、[14](1.66)、 [8](1.43)、[3](1.11) |
| | | | 糞 | 37.4 | [14](2.6)、[3](2.5)、[4](1.8)、[9、 10、12](1.8)、[15](1.1) |
| | | 雌 | 尿 | 0.13 | [10](13.9)、[15](4.93)、[3](1.78)、 [14](1.69)、[8](1.64)、[12](1.60) |
| | | | 糞 | 40.9 | [3](3.5)、[14](2.8)、[4](2.2)、[9、 10、12](1.2) |
| 反復 投与 | 2 | 雄 | 尿 | 0.11 | [10](18.9)、[15](5.08)、[8](3.48)、 [3](1.87)、[14](1.44)、[6](1.28) |

| | | | | |
|--|---|---|------|---|
| | | 糞 | 9.2 | [4](6.9)、[3](4.5)、[14](3.8)、 [15](2.4)、[6](1.5)、[7](1.3)、[9]、 10、12](1.3) |
| | 雌 | 尿 | 0.18 | [10](18.8)、[8](3.58)、[15](3.04)、 [12](1.82) |
| | | 糞 | 9.4 | [4](8.2)、[3](6.2)、[14](4.5)、 [15](1.5)、[6](1.4) |

(4) 排泄

SD ラット（一群雌雄各 4～5 匹）に[$\text{phe-}^{14}\text{C}$]プロピザミドを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は反復経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

残留放射能の大部分（78.9～92.0% TAR ）は 2 日以内に排泄され、いずれの投与群も 168 時間後までに 92.5～104% TAR 排泄された。単回投与において、高用量投与群では低用量投与群よりも糞中へやや多く排泄された。反復投与群の排泄は単回経口投与群と同様であった。（参照 2、14）

表 4 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（% TAR ）

| 投与量 | 単回投与 | | | | 反復投与 | |
|-------------------|------------|------|--------------|------|------------|------|
| | 2 mg/kg 体重 | | 100 mg/kg 体重 | | 2 mg/kg 体重 | |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 尿 | 43.8 | 56.6 | 35.4 | 39.0 | 52.0 | 58.5 |
| 尿分離器洗浄液 | 3.01 | 3.72 | 4.15 | 5.42 | 1.48 | 2.14 |
| 糞 | 45.8 | 40.3 | 56.9 | 59.8 | 44.8 | 43.2 |
| ケージ洗液 | 0.11 | 0.08 | 0.09 | 0.44 | 0.10 | 0.10 |
| 組織・臓器 | 0.21 | 0.18 | 0.09 | 0.08 | 0.19 | 0.16 |
| カーカス ¹ | 2.27 | 1.44 | 1.10 | 0.83 | 2.42 | 1.74 |
| 合計 | 95.1 | 102 | 97.8 | 106 | 101 | 106 |

(5) 吸収試験（ラット）

SD ラット（一群雄各 4 匹）に[$\text{car-}^{14}\text{C}$]プロピザミドを 1.2 mg/kg 体重（以下 [1. (5)] において「低用量」という。）若しくは 66 mg/kg 体重（以下 [1. (5)] において高用量という。）で水和剤又はフロアブル剤（以下 [1. (5)] においてフロアブル剤という。）に調製し、刈毛した動物の背腰部（2 cm 四方）に 6 時間単回経皮投与した。さらに、[$\text{car-}^{14}\text{C}$]プロピザミドを 69 mg/kg 体重で単回経口投与又は 1.3 mg/kg 体重で静脈内投与し、経皮・経口吸収率を求め比較した。

経皮投与による吸収率は水和剤で 17～19%、フロアブル剤の低用量投与群で 15%、高用量投与群で 5%であった。また、経口吸収率は 69 mg/kg 体重投与群で 88%であった。

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。）。

放射能の大部分は投与後 4 日以内に大部分が排泄され、尿及び糞に同量ずつ排泄された。

血漿中の C_{max} は水和剤で 0.03~2.5 $\mu\text{g/g}$ 、フロアブル剤で 0.05~1.1 $\mu\text{g/g}$ であり、水和剤では投与量に比例したが、フロアブル剤では投与量に比例しなかった。 T_{max} は水和剤の低用量投与群で 24~96 時間、高用量投与群で 48 時間、フロアブル剤の低用量投与群で 48~72 時間、高用量投与群で 72 時間であった。

$T_{1/2}$ は水和剤の血漿中で 27~32 時間、全血中で 48~53 時間、フロアブル剤の血漿中で 21~32 時間、全血中で 27~41 時間で、両製剤間に顕著な違いは認められなかった。

静脈内投与における $T_{1/2}$ は二相性を示し、血漿中の急速相及び緩徐相は 3 及び 22 時間で、全血中では 8 及び 30 時間であった。経口投与においても $T_{1/2}$ は二相性を示し、血漿中の急速相及び緩徐相の半減期は 8 及び 33 時間、全血中では 9 及び 43 時間であった。(参照 2、14)

(6) 動物体内運命試験 (ラット及びウシ) <参考資料²>

ラット (系統不明、匹数不明) 又はウシ (系統不明、匹数不明) に [car-¹⁴C] プロピザミド (投与量不明) を投与し、ラットの尿及び糞並びにウシの尿が採取され動物体内運命試験が実施された。

ラット尿中には代謝物 [8] 及び [12] が 22.4%TRR 及び 19.2%TRR、ほかに [14] の誘導体と考えられる未同定代謝物等が認められた。

ラット糞中にはプロピザミドが 53.7%TRR、代謝物 [3] 及び [4] がそれぞれ 15.0%TRR 及び 4.7%TRR、ほかに [14] の誘導体と考えられる未同定代謝物等が認められた。

ウシ尿中に未変化のプロピザミドは検出されず、代謝物 [12] が 71.4%TRR、[8] が 4.4%TRR 及び [7] が 3.3%TRR、ほかに [14] の誘導体と考えられる未同定代謝物等が認められた。(参照 2、14)

2. 植物体内運命試験

(1) アルファルファ①

発芽後のアルファルファ (品種名不明) に [phe-¹⁴C] プロピザミドを 4,480 g ai/ha の用量で発芽後 1 回散布し、散布直後 (0 日)、25、42 及び 120 日後に地表面から約 10 cm で切り取った試料を採取し、植物体内運命試験が実施された。

試料中の残留放射能分布は表 5 に、各代謝物中の残留放射能分布は表 6 に示されている。アルファルファ茎葉部における主要成分は未変化のプロピザミドであり、代謝物は全て 10%TRR 未満であった。

最大 11%TRR 認められた未知化合物について検討した結果、[3] 及び [6] のマロ

² 供試動物に関する情報が不明のため、参考資料とした。

ニルグリコシドであると考えられた。(参照 2、14)

表 5 試料中の残留放射能分布 (アルファルファ①) (%TRR)

| 処理後日数 (日) | メタノール抽出物 | 残渣 | 回収率 |
|--------------------|----------|-----|------|
| 0 | 99 | 0.2 | 99.2 |
| 25 | 94 | 2 | 96 |
| 42 | 101 | 4 | 105 |
| 120① ^{a)} | 88 | 9 | 97 |
| 120② ^{a)} | 88 | 8 | 96 |

a) : 120 日後の試料は 2 分割採取した。

表 6 代謝物中の残留放射能分布 (アルファルファ①)

| 処理後日数 (日) | プロピザミド | | [3]グリコシド | | [6]グリコシド | | [13]グリコシド | |
|--------------------|--------|------|----------|------|----------|------|-----------|------|
| | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR |
| 25 | 9.53 | 84 | 0.08 | 1 | 0.25 | 2 | 0.06 | 1 |
| 42 | 2.63 | 73 | 0.27 | 8 | 0.22 | 6 | 0.06 | 2 |
| 120① ^{a)} | 0.25 | 50 | 0.02 | 4 | 0.05 | 9 | 0.01 | 3 |
| 120② ^{a)} | 0.38 | 58 | 0.02 | 3 | 0.02 | 4 | 0.01 | 1 |

a) : 120 日後の試料は 2 分割採取した。

(2) アルファルファ②<参考資料³⁾>

アルファルファ (品種名不明) に[car-¹⁴C]プロピザミドを 2,240 g ai/ha の用量で 1 回散布し、散布 17、50 及び 112 日後に試料を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表 7 に示されている。

散布 112 日後までの主要成分は未変化のプロピザミドで散布 17 日後に 89.2%TRR(21.9 mg/kg)、50 日後に 60.9%TRR(1.03 mg/kg)及び 112 日後に 28.0%TRR(0.075 mg/kg)であった。

散布 112 日後における代謝物として[7]が 27.4%TRR(0.073 mg/kg)、[6]が 9.7%TRR(0.026 mg/kg)、[4]が 6.3%TRR(0.017 mg/kg)、[8]が 5.9%TRR(0.015 mg/kg)、そのほか[9]、[2]、[1]、[5]及び[3]が認められたが、いずれも 5%TRR 以下であった。

散布後 112 日までに植物残渣中の残留放射能の割合が増加したのは時間経過とともにメタノール可溶型から bound complexes (結合複合体) に転化したことを示すと考えられた。(参照 2、14)

³⁾ 試験条件等が不明確のため、参考資料とした。

表 7 各試料中の残留放射能分布（アルファルファ②）

| 採取時期 | メタノール可溶性 | | 植物残渣 | | 総残留放射能濃度 |
|-----------|----------|------|-------|------|----------|
| | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR | mg/kg |
| 散布 17 日後 | 24.5 | 96.1 | 1.0 | 3.9 | 25.5 |
| 散布 50 日後 | 1.7 | 95.1 | 0.1 | 4.9 | 1.8 |
| 散布 112 日後 | 0.27 | 54.4 | 0.23 | 45.6 | 0.5 |

(3) レタス

播種直後（発芽前）のレタス（品種名不明）に[phe-¹⁴C]プロピザミドを 2,240 g ai/ha の用量で 1 回散布したが、このレタスは発芽しなかったため、1 回目散布 23 日後に対照区のレタスを[phe-¹⁴C]プロピザミド処理区に移植し、移植 80 日後に 2 回目の散布（発芽後散布）を行い、2 回目散布直後（移植 80 日後）、2 回目散布 15 日後（移植 95 日後）、2 回目散布 30 日後（移植 110 日後）及び 2 回目散布 55 日後（移植 135 日後、収穫期）に試料を採取し植物体内運命試験が実施された。また、1 回目散布前及び散布 1 時間後、2 回目散布前及び散布 1 時間後並びにレタス試料採取時（2 回目散布 55 日後）に土壌を採取し、土壌中の残留放射能が測定された。

各抽出画分中の放射能分布は表 8 に示されている。

未変化のプロピザミドの大部分は酢酸エチル画分に分配された。時間経過とともに、未可溶植物体画分の割合が増加した。

レタス抽出物の主要成分は未変化のプロピザミドで 2 回目散布 55 日後（収穫期）において 42.5%TRR(0.407 mg/kg)であった。代謝物は[1]が 2.4%TRR(0.022 mg/kg)認められた。また、同時期には代謝物[13]、[3]、[6]及び[7]のグルコース又はマロニルグルコース抱合体が認められ、いずれも 10%TRR 未満であった。これらの抱合体の遊離のアグリコンは認められなかった。

2 回目散布 55 日後（収穫期）の土壌中に、深度 0～7.62 cm では 1.17 mg/kg、7.62～15.2 cm では 0.052 mg/kg の放射能が認められ、15.2～30.5 cm では検出されなかった。（参照 2、14）

表 8 各抽出画分中の放射能分布（%TRR）

| 2 回目散布後日数（日） | | 0 | 15 | 30 | 55 |
|---------------|---------|------|------|------|------|
| メタノール可溶抽出物 | 石油エーテル層 | 2.3 | 3.5 | 5.4 | 5.2 |
| | 酢酸エチル層 | 96.8 | 89.5 | 72.8 | 58.6 |
| | ブタノール層 | 0.9 | 6.6 | 19.7 | 27.8 |
| | 水層 | 0.0 | 0.4 | 2.0 | 8.4 |
| メタノール可溶抽出物 合計 | | 99.7 | 98.2 | 91.7 | 88.6 |
| メタノールソックスレー抽出 | | 0.2 | 0.7 | 5.7 | 5.3 |
| 未可溶植物体 | | 0.1 | 1.1 | 2.6 | 6.1 |

(4) セイヨウアブラナ

ポット栽培セイヨウアブラナ（品種名不明）の3～4葉期に[phe-¹⁴C]プロピザミドを1,600 g ai/haの用量で1回散布し、1回目散布直後（0日目）、31及び104日後に茎葉部を、188日後（収穫期）に種子、茎葉部及び根部を採取して植物体内運命試験が実施された。

残留放射能は散布直後で37.2 mg/kgであったが、散布188日後（収穫期）では種子で0.106 mg/kg、茎葉部で0.277 mg/kg及び根部で2.03 mg/kgであった。

種子中には未変化のプロピザミドは認められなかった。代謝物として、収穫期の種子において、[4]が4.0%TRR(0.004 mg/kg)、[1]が0.7%TRR(0.001 mg/kg)認められ、未同定①が17.1%(0.018 mg/kg)及び未同定⑦が10.8%TRR(0.011 mg/kg)が認められたが、未同定①は1種類以上の植物成分の抱合体と考えられた。そのほかに認められた4種類の未同定代謝物は3.4%TRR以下であった。種子の抽出残渣を酸（非還流及び還流条件下）又はアルカリ（非還流条件下）で加水分解すると、0.007～0.010 mg/kgが遊離した。

茎葉部における主要成分は未変化のプロピザミド15.5%TRR(0.043 mg/kg)であった。代謝物は[2]、[1]、[3]及び[4]が認められ、それぞれ6.6%TRR(0.018 mg/kg)、2.9%TRR(0.008 mg/kg)、2.3%TRR(0.006 mg/kg)及び0.6%TRR(0.002 mg/kg)であった。水相画分の未同定②が11.8%TRR(0.033 mg/kg)認められ、その他の未同定画分は10%TRR以下であった。茎葉部の抽出残渣の酸（非還流及び還流条件下）又はアルカリ（非還流条件下）による加水分解により0.008 mg/kg～0.015 mg/kgが遊離した。

根部における主要成分は代謝物[1]及び未変化のプロピザミドで、45.3%TRR(0.921 mg/kg)及び13.9%TRR(0.283 mg/kg)であった。その他の代謝物として代謝物[2]、[4]、[6]及び[3]が、それぞれ3.2%TRR(0.066 mg/kg)、2.4%TRR(0.048 mg/kg)、1.4%TRR(0.028 mg/kg)及び1.2%TRR(0.025 mg/kg)認められた。その他の未同定画分は2.6%TRR以下であった。（参照2、14）

プロピザミドの植物体内における主要な代謝経路は、多数の水酸化又は酸化反応による抱合体の生成であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

砂壤土（米国）に[phe-¹⁴C]プロピザミドを4.0 mg/kg 乾土となるように混和処理し、25.6±0.7 °Cの暗条件下、非滅菌・好氣的条件で最長12か月間、滅菌好氣的条件で最長6か月間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

未変化のプロピザミドは好氣的条件下において処理12か月後に52.2%TARであった。主要分解物は[1]及び[2]でそれぞれ23.0及び12.9%TARであった。また、

[6]が9か月後に最大4.2% TAR認められた。ほかに、未同定分解物が認められたが、3.7% TAR以下であった。滅菌条件下では、処理6か月後において未変化のプロピザミドが90.5% TAR、[1]が7.2% TAR認められた。ほかに、未同定分解物が認められたが、3.9% TAR以下であった。揮発性物質は時間経過とともに増加し、非滅菌条件下で処理12か月後に9.37% TARとなった。

好氣的条件下における推定半減期は392日であった。(参照2、14)

(2) 好氣的土壤代謝試験

好氣的土壤中運命試験 [3. (1)] で得られた揮発性物質の捕集液の1N水酸化ナトリウム溶液及び揮発性物質補足用スポンジ栓より0.01 mg/kg以上の残留放射能が検出されたため、これらの分解物の特性分析が実施された。

非滅菌条件下における処理12か月後の捕集液中の放射能7.47% TAR (0.298 mg/kg) のほとんど(98% TRR)はCO₂として回収された。

非滅菌条件下における処理12か月後のスポンジ栓のアセトニトリル抽出物の大部分(71.5~77.6% TRR)は[1]で、未変化のプロピザミドが4.6~5.1% TRR、分解物[2]が1.6~1.7% TRRであった。

滅菌条件下における6か月後の主要分解物は[1]で40.8~53.2% TRR、未変化のプロピザミドが14.8~23.7% TRRであった(参照2、14)

(3) 土壤中運命試験①<参考資料⁴>

壤土、シルト質埴壤土、砂質埴壤土、砂壤土、埴土及び砂土に[car-¹⁴C]プロピザミドを20 mg/kg 土壤(水分約14%又は22%)となるように混和処理し、5、15、26及び37℃で120日間密閉条件でインキュベートし、土壤中運命試験が実施された。

また、処理120日後に5及び15℃でインキュベートした土壤は37℃に、26及び37℃でインキュベートした土壤は5℃に調整後60日間放射能測定が実施された。

その結果、高温(37℃)で速やかに分解し、低温(5℃)では緩やかであった。ここで設定した土壤中の水分量差はプロピザミドの分解速度に影響しなかった。土壤の各種性質(pH、CEC、有機物及び粒径組成等)とプロピザミドの分解速度との相関は認められなかった。

プロピザミドは室温において処理120日後には5% TARまで減少し、[1]及び[2]が認められた。[1]は40日後に20% TRR近くまで増加し、その後減少した。[2]は60日後に約30% TRRまで増加し、その後120日まで平衡状態であった。

土壤中ではプロピザミドから[1]を経て[2]が連続的に形成されると考えられた。(参照2、14)

⁴ 詳細が不明のため参考資料とした。

(4) 土壌中運命試験②<参考資料⁵>

土壌に [car-¹⁴C]プロピザミドを 20 mg/kg 土壌（水分約 14%）となるように混和処理し 26 °C で 90 日間インキュベートし、土壌中運命試験が実施された。

処理 90 日後において、主要分解物は [2] (76.9%TRR) で、未変化のプロピザミドが 10.0%TRR、[1]が 9.2%TRR 及び [3]が 1.6%TRR であった。その他の分解物 ([4]~[9]) はいずれも 1.0%TRR 以下であった。（参照 2、14）

(5) 好氣的/嫌氣的土壌中運命試験

砂壤土（米国）に[phe-¹⁴C]プロピザミドを 4.0 mg/kg 乾土となるように混和処理し、好氣的条件下で、26±2 °C の暗条件下、30 日間プレインキュベートの後、酸素を窒素置換し、嫌氣的条件下で 60 日間インキュベートし、好氣的/嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

処理 90 日後において、未変化のプロピザミドが 91.3%TRR 及び分解物[1]が 6.1~12.8%TRR であった。揮発性物質及び CO₂ は検出されなかった。

好氣的/嫌氣的条件下での砂壤土におけるプロピザミドの推定半減期は 90 日以上と考えられた。（参照 2、14）

(6) 土壌吸脱着試験

6 種類の土壌（シルト質埴壤土、砂土、壤土、砂壤土、埴壤土及び埴土）に [phe-¹⁴C]プロピザミド溶液（0.393、0.786 及び 1.43 µg/mL : 0.01M 塩化カルシウム溶液）を添加して土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数は 3.15~10.1 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 548~1,340 であった。脱着係数は 0.378~13.5 であり、有機炭素含有率により補正した脱着係数は 128~2,240 であった。有機炭素含有率により補正した吸着係数から、プロピザミドの土壌中移行性は小に分類された。（参照 2、14）

(7) 土壌吸脱着試験（分解物）

6 種類の土壌（シルト質埴壤土、砂土、壤土、砂壤土、埴壤土及び埴土）に [car-¹⁴C]分解物[2]又は[oxa-¹⁴C]分解物[1]溶液（0.5、1.0、5.0 及び 10 µg/mL : 0.01M 塩化カルシウム溶液）を添加して土壌吸着試験が実施された。

分解物[1]及び[2]の Freundlich の吸着係数は 2.34~55.1 及び 0.283~2.97 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 993~3,910 及び 96.3~210 であった。脱着係数は 0.0982~44.3 及び 0.0724~2.98 で、有機炭素含有率により補正した脱着係数は 33.4~3,140 及び 24.6~211 であった。

⁵ 詳細が不明のため参考資料とした。

有機炭素含有率により補正した吸着係数を基にした分解物[1]の土壤移行性は小、[2]の土壤移行性には中に分類され、吸着及び脱着係数がほとんど同じことから吸着作用が可逆的であると考えられた。(参照 2、14)

(8) 土壤吸着試験 (標準品)

4 種類の土壤 [細粒黄色土・埴壤土 (福島)、褐色火山灰土・シルト質埴壤土 (茨城)、灰色台地土・砂質埴壤土 (愛知) 及び洪積埴壤土・軽埴土 (和歌山)] にプロピザミド標準品 (0.216、0.535、0.985 及び 1.97 $\mu\text{g}/\text{mL}$: 0.01M 塩化カルシウム溶液) を添加して土壤吸着試験が実施された。

その結果、Freundlich の吸着係数は 1.96~6.19、有機炭素含有率により補正した吸着係数は 171~258 であった。

プロピザミドのこれらの土壤における土壤移行性には中に分類された。(参照 2、14)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4.8 (酢酸/酢酸ナトリウム緩衝液)、pH 7.4 (Beckman 緩衝液) 及び pH 8.8 (アンモニア/塩化アンモニウム緩衝液) の各緩衝液に、[car- ^{14}C]プロピザミドを 1.5 mg/L となるように添加し、20 °C で 28 日間、更に 40 °C で 14 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

プロピザミドは pH4.8、7.4 及び 8.8 において安定であった。(参照 2、14)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液)

緩衝液 (pH 7) に [phe- ^{14}C]プロピザミドを 2.0 mg/L となるように添加し、30 日間、キセノンランプ光 (光強度 : 383 W/m²、波長範囲 : 300~750 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。また、増感物質として 1%アセトンを試料に加えた試験区が設けられた。

照射区 (増感なし) において、照射 30 日後の主成分は未変化のプロピザミド (56.1%TRR) で、分解物は、[7] (15.0%TRR)、[16] (3.6%TRR) 及び [14](1.7%TRR)が認められた。

照射区 (増感あり) において、照射 30 日後の主成分は[14] (11.4%TRR) で、ほかに[16] (5.1%TRR) 及び未変化のプロピザミド (1.1%TRR) が認められた。4 種のアセトン付加物も認められたが、環境中では生成しない物質と考えられた。この試験区の試料にも分解物[7]相当の Rf 値を持つ物質が認められたが、同定できなかった。

暗所対照区では分解は認められなかった。

緩衝液中の推定半減期は 40.8 日 (東京春の太陽光換算 : 174 日) であった。(参照 2、14)

5. 土壤残留試験

容器内試験に、沖積・埴土（愛知）、沖積・砂土（神奈川）、火山灰・埴壤土（東京）及び沖積・壤土（兵庫）を用い、圃場試験には火山灰・砂壤土（山梨）、沖積・砂土（神奈川）、火山灰・埴壤土（東京）及び沖積・壤土（兵庫）を用いてプロピザミドを分析対象化合物として土壤残留試験が実施された。

結果は表 9 に示されている。（参照 2、14）

表 9 土壤残留試験成績

| 試験 | | 濃度 | 土壌 | 推定半減期（日） |
|-------|------|--------------------------------------|---------|----------|
| 圃場試験 | 畑地 | 1,500 g ai/ha ¹⁾ (1 回) | 火山灰・砂壤土 | 40 |
| | | | 沖積・砂土 | 10 |
| | | 3,000 g ai/ha ¹⁾ (1 回) | 火山灰・埴壤土 | 50 |
| | | | 沖積・壤土 | 7 |
| 容器内試験 | 畑地状態 | 1.8 mg/kg ²⁾ | 沖積・埴土 | 52 |
| | | | 沖積・砂土 | 55 |
| | | 4.38 mg/kg ²⁾ | 火山灰・埴壤土 | 15 |
| | | 3.66 mg/kg ²⁾ | 沖積・壤土 | 12 |

1)50%水和剤を使用。

2)プロピザミド純品を使用。

6. 作物残留試験

国内において、キャベツ、ブロッコリー、レタス、しゅんぎく等を用いてプロピザミドを分析対象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。プロピザミドの最大残留値は、散布 48 日後に収穫されたしゅんぎくの 0.06 mg/kg であった。

海外において、レタスを用いて、プロピザミドを分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。プロピザミドの最大残留値は、最終散布 30 日後に収穫されたレタスの 0.42 mg/kg であった。（参照 2、10、14）

7. 一般薬理試験

プロピザミドの Maus 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 10 に示されている。（参照 2、14）

表 10 一般薬理試験

| 試験の種類 | 動物種 | 動物数 /群 | 投与量* (mg/kg 体重) (投与経路) | 最大無作用量 (mg/kg 体重) | 最小作用量 (mg/kg 体重) | 結果の概要 |
|--------------------------|-----------------------|--------------------------------------|--|----------------------|--|--|
| 中枢神経系 | 一般状態 (Irwin 法) | ICR マウス | 雄 3 雌 3 0、19.5、 78.1、313、 1,250、5,000 (腹腔内) | 78.1 | 313 | 認知力低下、運動性低下、姿勢異常、運動失調、筋緊張低下、反射低下及び自律神経異常(眼裂狭小、流涙、尿失禁、体温低下、皮膚色の異常(チアノーゼ)、呼吸数の減少、下痢(雌の 1,250 mg/kg 群のみ)) 1,250 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| | 一般状態 | 日本白色種 ウサギ | 雄 3 0、313、 1,250、5,000 (経口) | 1,250 | 5,000 | 腹筋緊張低下及び血尿 |
| | 睡眠 (ヘキソバルビタール皮下投与) | ICR マウス | 雄 10 0、1.22、 4.88、19.5、 78.1、313、 1,250 (腹腔内) | 4.88 | 19.5 | 19.5 mg/kg 体重以上投与群で睡眠時間延長、 78.1 mg/kg 体重以上投与群で正向反射消失 |
| | 睡眠 (検体単独投与) | ICR マウス | 雄 8~ 10 0、78.1、313、 1,250、5,000 (腹腔内) | 313 | 1,250 | 1,250 mg/kg 体重以上投与群で正向反射消失 |
| | 体温 | 日本白色種 ウサギ | 雄 3 0、313、 1,250、5,000 (経口) | 1,250 | 5,000 | 5,000 mg/kg 体重投与群で軽度体温低下 5,000 mg/kg 体重投与群で死亡例 |
| 呼吸・循環器系 呼吸・血圧・心拍数・心電図 | 日本白色種 ウサギ | 雄 3 0、313、 1,250、5,000 (経口) | 313 | 1,250 | 1,250 mg/kg 体重投与群で呼吸数減少 5,000 mg/kg 体重投与群で呼吸数減少、最低及び平均血圧低下 1,250 mg/kg 体重投与群で死亡例 | |

*溶媒は 1% Tween80 水溶液を用いた。

8. 急性毒性試験

プロピザミド原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 11 に示されている。
(参照 2、14)

表 11 急性毒性試験概要（原体）

| 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|------------------|--------------------------|---------------------------------------|---------|--|
| | | 雄 | 雌 | |
| 経口 ¹⁾ | Wistar ラット 雌雄各 5 匹 | 8,070 | 21,600 | 全身脱力、腹臥、立毛及び眼周囲充血 雄：4,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：10,200 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| 経口 ²⁾ | SD ラット 雌雄各 5 匹 | 8,350 | 5,620 | 自発運動低下、呼吸困難、運動失調及び 体重減少、衰弱、眼周囲血液性痲皮、 振戦様動作、正向反射及び踏み直り反 射抑制、虚脱（雌雄）、挙尾、つま先 歩行及び多尿（雌） 雌雄：10,000 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| 経口 ¹⁾ | IVCS マウス 雌雄各 5 匹 | 1,010 | 1,010 | 全身脱力、腹臥、立毛及び眼周囲充血 雌雄：887 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| 経口 ³⁾ | イヌ（雑種） 雌雄各 1 匹 | >10,000 | >10,000 | 下痢、検体類似色糞便 死亡例なし |
| 経皮 ⁴⁾ | ウサギ（系統 不明） 雌雄各 4 匹 | >3,160 | >3,160 | 症状なし 雌雄：316 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| 吸入 | SD ラット 雌雄各 6 匹 | LC ₅₀ (mg/m ³) | | 雌雄：不活発 死亡例なし |
| | | >2,100 | >2,100 | |

1)：溶媒は水を用いた。

2)：溶媒はコーン油を用いた。

3)：カプセル経口投与。

4)：原体末を腹部に擦過及び無処置皮膚に塗布した。

2)～4)：検体純度不明。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギ（系統不明）を用いた眼刺激性試験が実施された。その結果、角膜及び虹彩の刺激性変化は認められず、結膜で軽度の発赤が認められたが、投与 2 日後に消失した。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、感作性は陰性であった。（参照 2、14）

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 10 匹）を用いた混餌（原体：0、40、200、1,000 及び 4,000 ppm、平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、対照群及び 4,000 ppm 投与群では 1 か月間の回復試験（一群雌雄各 10 匹、90 日間の検体飼料摂取後に 4 週間の対照飼料摂取）が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①における平均検体摂取量

| 投与量(ppm) | | 40 | 200 | 1,000 | 4,000* |
|-----------------------|---|-----|------|-------|--------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 2.5 | 12.3 | 60.0 | 254 |
| | 雌 | 3.1 | 15.0 | 74.6 | 289 |

* : 4,000 ppm 投与群は回復試験群を含めた雌雄各 20 匹で計算された。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

回復試験における 4,000 ppm 投与群雌雄の一週間当たりの体重増加量は対照群より多く、摂餌量は対照群と同程度で、平均摂餌効率は増加した。また、4,000 ppm 投与群雌雄の肝重量は対照群と差はなく、4,000 ppm 投与群の雄で、胆管内色素沈着及び副腎球状帯細胞肥大の増加が認められた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：12.3 mg/kg 体重/日、雌：15.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、14）

表 13 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 |
|--------------|--|---|
| 4,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量及び食餌効率低下 ・ AST、ALP、Alb 増加 ・ TG 低下 ・ 尿 pH 低下 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 膵島周囲腺房のチモーゲン顆粒数増加 ・ 胆管内色素沈着 ・ 副腎球状帯細胞肥大 ・ 下垂体細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・ WBC 減少 ・ TP、T.Chol、BUN、Alb、Glb 及び TG 増加 ・ 尿 pH 低下 ・ 肝絶対及び比重量⁶増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 副腎球状帯細胞肥大 |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ TP 及び T.Chol 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量及び食餌効率低下 ・ 腎絶対及び比重量増加[§] ・ 小葉中心性肝細胞肥大 |
| 200 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

§ : 4,000 ppm 投与群では比重量のみ増加

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②<参考資料⁷>

Wistar ラット（一群雄：14 匹、雌：13～19 匹）を用いた混餌（原体：0、50、100、500、1,000、5,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

⁶ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

⁷ 病理検査例数が不明であり、病理検査が不十分であることから、参考資料とした。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②における平均検体摂取量

| 投与量(ppm) | | 50 | 100 | 500 | 1,000 | 5,000 | 10,000 |
|-----------------------|---|-----|-----|------|-------|-------|--------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 3.2 | 6.6 | 32.8 | 62.5 | 366 | 879 |
| | 雌 | 3.1 | 7.0 | 33.8 | 67.4 | 362 | 687 |

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において 100 ppm 投与群の雄で脾臓の白髄萎縮が認められ、500 ppm 投与群の雌で肝グリソン鞘偽胆管増生等が認められた。（参照 2、14）

表 15 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 |
|--------------|--|--|
| 10,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (8/14 例) ・WBC 及び Hb 減少 ・AST 及び ALT 増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (4/15 例) ・Hb 減少 ・心筋萎縮[§] ・腸管上皮及び筋層萎縮[§] ・膵外分泌部萎縮[§] ・子宮筋層及び粘膜下織萎縮[§] |
| 5,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・RBC 及び Ht 減少 ・TP 減少 ・血漿 ChE 増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量低下 ・RBC 及び Ht 減少 ・ALP 増加 ・腎糸球体萎縮^a ・胸腺萎縮[§] ・卵巣間質萎縮[§] ・卵巣卵胞萎縮[§] |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・腎盂尿管上皮石灰化 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝細胞混濁腫脹及び空胞変性^c ・尿管主部上皮萎縮 ・白脾髄萎縮[#] ・副腎皮質萎縮[§] |
| 500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝グリソン鞘偽胆管増生、肝細胞混濁腫脹及び空胞変性^b ・腎糸球体萎縮 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝グリソン鞘偽胆管増生^d ・腎盂尿管石灰化^b |
| 100 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・白脾髄萎縮^e | 100 ppm 以下 毒性所見なし |
| 50 ppm | 毒性所見なし | |

§：統計解析は実施されていない。

#：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

a：5,000 ppm では有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

b：500 ppm では有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

c：1,000 ppm では有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

d：500 及び 1,000 ppm で有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

e：100 ppm では有意差が認められないが、検体投与の影響と考えられた。

(3) 90日間亜急性毒性試験（ラット）③<参考資料⁸>

SDラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（0、50、150、450、1,350及び4,050 ppm、平均検体摂取量は表16参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表16 90日間亜急性毒性試験（ラット）③における平均検体摂取量⁹

| 投与量(ppm) | | 50 | 150 | 450 | 1,350 | 4,050 |
|-----------------------|----|-----|-----|------|-------|-------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雌雄 | 2.5 | 7.5 | 22.5 | 67.5 | 203 |

各投与群で認められた毒性所見は表17に示されている。

本試験において、1,350 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、150 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められた。（参照2、14）

表17 90日間亜急性毒性試験（ラット）③で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|------------------------|-------------|
| 4,050 ppm | ・摂餌量低下 ・精巣絶対及び比重量増加 | ・摂餌量低下 |
| 1,350 ppm 以上 | ・体重増加抑制 | ・体重増加抑制 |
| 450 ppm 以上 | 450 ppm 以下 | |
| 150 ppm 以上 | 毒性所見なし | ・肝絶対及び比重量増加 |
| 50 ppm | | 毒性所見なし |

(4) 90日間亜急性毒性試験（マウス）<参考資料¹⁰>

ddYマウス（一群雄6～15匹、雌11～15匹）を用いた混餌（原体：0、50、100、500、1,000、5,000及び10,000 ppm、平均検体摂取量は表18参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表18 90日間亜急性毒性試験（マウス）における平均検体摂取量

| 投与量(ppm) | | 50 | 100 | 500 | 1,000 | 5,000 | 10,000 |
|-----------------------|---|-----|------|------|-------|-------|--------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 7.6 | 14.7 | 75.8 | 159 | 832 | 1,540 |
| | 雌 | 9.2 | 19.1 | 92.6 | 169 | 849 | 1,620 |

各投与群で認められた毒性所見は表19に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群雄で肝細胞質混濁腫脹、空胞変性及び核濃縮等、雌で尿細管主部上皮空胞変性、核濃縮及び壊死が認められた。（参照2、14）

⁸ 血液生化学試験が実施されていないことから、参考資料とした。

⁹ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照11）。

¹⁰ 病理検査例数が不明であり、病理検査が不十分であることから、参考資料とした。

表 19 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|---|---|
| 10,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1/8 例） ・体重増加抑制及び摂餌量低下 ・RBC 増加 ・WBC、Hb 及び Ht 減少 ・TP 増加 ・腎糸球体萎縮 ・白脾髄萎縮[#] ・胃筋層萎縮[#] ・前胃部出血性炎症[#] | <ul style="list-style-type: none"> ・WBC 減少 ・TP、ALT 増加 ・腎糸球体萎縮 ・心筋萎縮[§] ・卵巢卵胞萎縮[#] ・血漿 ChE 増加 |
| 5,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ALP、ALT 増加 ・グリソン鞘結合織・偽胆管増生 ・肝ヘモジデリン色素沈着 ・胆管閉塞 ・腎尿細管主部上皮空胞変性、核濃縮及び壊死 ・精細管上皮萎縮及び精子形成停止[#] ・血漿 ChE 増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量低下 ・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量[#]増加 ・下垂体絶対及び比重量[#]減少 ・卵巢及び子宮絶対及び比重量減少 ・グリソン鞘結合織・偽胆管増生 ・肝ヘモジデリン色素沈着 ・胆管閉塞 ・卵巢間質萎縮[#] ・子宮上皮及び間質萎縮[#] |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量[#]増加 ・副腎皮質萎縮[#] ・心筋萎縮[#] ・膵外分泌腺萎縮[#] | <ul style="list-style-type: none"> ・白脾髄萎縮[#] ・副腎皮質萎縮[#] ・肝細胞質混濁腫脹、空胞変性及び核濃縮^a |
| 500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞質混濁腫脹、空胞変性及び核濃縮 ・副腎絶対重量増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・尿細管主部上皮空胞変性、核濃縮及び壊死^b |
| 100 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

#：肝、腎以外の病理組織検査結果は、統計解析を実施していない。

§：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

a：500 ppm 投与群では統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

b：500、1,000 及び 5,000 ppm 投与群では統計学的有意差は認められないが、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）＜参考資料¹¹＞

ビーグル犬（一群雌雄各 1 匹）を用いた混餌（原体：0、450、1,350 及び 4,050 ppm、平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

¹¹ 試験に用いた動物数が少ないため参考資料とした。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）における平均検体摂取量

| 投与量(ppm) | | 450 | 1,350 | 4,050 |
|-----------------------|---|------|-------|-------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 11.5 | 33.4 | 87.3 |
| | 雌 | 9.8 | 35.4 | 82.1 |

本試験において 4,050 ppm 投与群の雌雄で体重低下並びに肝絶対及び比重量の増加が認められた。1,350 ppm 投与群の雄及び 4,050 ppm 投与群の雌雄で ALP の増加が認められた。

(参照 2、14)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、300、875 及び 1,750 ppm、平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 21 1 年間慢性毒性試験（イヌ）における平均検体摂取量

| 投与量(ppm) | | 300 | 875 | 1,750 |
|-----------------------|---|------|------|-------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 11.9 | 33.1 | 67.7 |
| | 雌 | 11.9 | 36.1 | 69.0 |

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、875 ppm 以上投与群雄で ALP 増加等が、雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：11.9 mg/kg 体重/日、雌：11.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、14）

表 22 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 |
|------------|---|--|
| 1,750 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下 ・ Alb 減少 ・ GGT 増加 ・ 尿量増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下 ・ PLT 増加 ・ Alb 減少 ・ ALP、ALT 及び GGT 増加 ・ 副腎絶対及び比重量増加 ・ 腎近位尿細管上皮褐色色素沈着（3 例） |
| 875 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加[#] ・ 肝細胞肥大、星細胞褐色色素沈着及び単核細胞浸潤 | <ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加[§] ・ 尿量増加 ・ ALP 増加[§] ・ 肝絶対及び比重量増加 |

| | | |
|---------|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> 肝細胞褐色色素沈着 腎近位尿細管上皮褐色色素沈着 (1例) | <ul style="list-style-type: none"> 甲状腺絶対及び比重量増加[#] 肝細胞肥大、星細胞褐色色素沈着及び単核細胞浸潤 肝細胞褐色色素沈着 |
| 300 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

§：統計学的に有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

#：1,750 ppm 投与群では比重量のみ増加

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (発がん性試験群：一群雌雄各 60 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。平均検体摂取量は表 23 に示されている。

表 23 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) における平均検体摂取量

| 投与群 | 投与量 (ppm) | 投与時期 (週) | 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | |
|------|-----------|----------|----------------------|------|
| | | | 雄 | 雌 |
| 対照 | 0 | 1～終了時 | 0 | 0 |
| 低用量 | 25 | 1～2 | 1.73 | 2.13 |
| | 35 | 3～4 | | |
| | 40 | 5～終了時 | | |
| 中間用量 | 100 | 1～2 | 8.46 | 10.7 |
| | 140 | 3～4 | | |
| | 200 | 5～終了時 | | |
| 高用量 | 400 | 1～2 | 42.6 | 55.1 |
| | 560 | 3～4 | | |
| | 1,000 | 5～終了時 | | |

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に、腫瘍性病変の発生頻度は表 25 に示されている。

高用量投与群雄において、甲状腺ろ胞上皮腺腫及び精巣間細胞腫の発生頻度が増加した。

また、同投与群雌で卵巣セルトリ様細胞管状腺腫の発生頻度 (対照群：2/60、投与群：5/60) が増加したが、統計学的有意差は認められず、検体投与の影響とは考えられなかった。

更に、雄の肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生頻度が統計学的に有意な増加傾向 (Cochran-Armitage 傾向検定) を示した。肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生頻度は、Fisher 直接確率法では対照群と各投与群の間に統計学的有意差は認められなかったが、雄の高用量投与群の肝細胞癌の発生頻度が 4/60 例であること、また、同投与群で肝臓の前腫瘍性病変 (好酸性肝細胞小増殖巣) の増加が認められたことから、検体投与の影響であると考えられた。

本試験において、高用量（400～1,000 ppm）投与群において雌雄で体重増加量抑制、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも中間用量（雄：8.46 mg/kg 体重/日、雌：10.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、14）

表 24-1 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 |
|--------------------|---|---|
| 高用量（400～1,000 ppm） | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下 ・ 肝絶対[§]及び比重量増加 ・ 腎絶対[§]及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 好酸性肝細胞小増殖巣 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 副腎絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 好酸性肝細胞小増殖巣 ・ 卵巣セルトリ様細胞管状過形成 |
| 中用量（100～200 ppm）以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

§：統計学的に有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

表 24-2 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------------|--|--|
| 高用量（400～1,000 ppm） | <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対[§]及び比重量増加 ・ 腎絶対[§]及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下[§] ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 副腎絶対重量、比重量及び対脳重量比¹²増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 |
| 中用量（100～200 ppm）以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

§：統計的に有意ではないが、検体投与の影響と判断した。

¹² 脳重量に比した重量を対脳重量比という。

表 25 腫瘍性病変の発生頻度

| 投与群 (ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------------|------|--------------------|---------------------------|------------------------|------|--------------------|---------------------------|------------------------|
| | 対照 | 低用量 (25～ 40) | 中間用 量 (100～ 200) | 高用量 (400～ 1,000) | 対照 | 低用量 (25～ 40) | 中間用 量 (100～ 200) | 高用量 (400～ 1,000) |
| 甲状腺ろ胞 上皮腺腫 | 4/60 | 2/60 | 6/60 | 15/60 [§] * | 1/60 | 2/60 | 1/60 | 6/59 |
| 甲状腺ろ胞 上皮癌 | 4/60 | 2/60 | 1/60 | 4/60 | 1/60 | 1/60 | — | — |
| 甲状腺ろ胞 腺腫+癌 | 8/60 | 4/60 | 7/60 | 19/60 [§] * | 2/60 | 3/60 | 1/60 | 6/59 |
| 肝細胞腺腫 | — | — | 2/60 | 2/60 | — | 3/60 | — | — |
| 肝細胞癌 | 1/60 | 3/60 | 2/60 | 4/60 | — | — | 1/59 | — |
| 肝細胞腺腫 +癌 | 1/60 | 3/60 | 4/60 | 6/60 [§] | — | 3/60 | 1/59 | — |
| 卵巣セルト リ一様細胞 管状腺腫 | / | / | / | / | 2/60 | 3/59 | 1/60 | 5/60 |
| 精巢 間細胞腫 | 5/60 | 5/60 | 3/60 | 15/59* | / | / | / | / |

注：表中の各数値は発生動物数/検査動物数を示す。

§：Cochran-Armitage 傾向検定、*：Fisher 直接確率法 (P<0.05)

—：所見なし /：実施せず

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ①

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。投与群は 0、5、50 及び 250 mg/kg 体重/日とし、飼料調製直前の動物の体重及び対照群の摂餌量の背景データに基づき、混餌濃度を決定し飼料が調製された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 27 に示されている。

50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で腎症の発生頻度が有意に増加したが、病変の程度が軽微から軽度が主体であることから自然発生の範囲内にあると考えられた。

250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び 250 mg/kg 体重/日投与群雄で肝細胞癌の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2、14)

表 26 18 か月間発がん性試験（マウス）①で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------------|---|--|
| 250 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（539 日以降） ・ 副腎絶対及び比重量増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 胆汁うっ滞、変異細胞巣（好塩基性、好酸性及び空胞化）、全小葉肝細胞肥大 ・ 肝細胞壊死、炎症性多病巣 ・ 肝マクロファージ色素沈着 ・ 小葉中心性/中間帯肝細胞空胞化 ・ 肝単細胞空胞化 ・ 胆のう胆汁うっ滞 ・ 副腎索状帯肥大 ・ 唾液腺腺房細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 胆汁うっ滞、変異細胞巣（好酸性）、胆管増生、小葉中心性肝細胞肥大及び全小葉肝細胞肥大 ・ 肝マクロファージ色素沈着 ・ 胆のう胆汁うっ滞 ・ 心房血栓 ・ 胆管増生 |
| 50 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎症増加 ・ 胆管増生 ・ 小葉中心性肝細胞肥大[§] | <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎絶対及び比重量増加 |
| 5 mg/kg 体重/日 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

§ : 250 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

表 27 腫瘍性病変の発生頻度

| 投与群 (mg/kg 体重/日) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------------|------|------|-------|--------|------|------|------|--------|
| | 0 | 5 | 50 | 250 | 0 | 5 | 50 | 250 |
| 検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| 肝細胞腺腫 | 8/50 | 9/50 | 14/50 | 30/50* | 0/50 | 1/50 | 2/50 | 19/50* |
| 肝細胞癌 | 1/50 | 0/50 | 0/50 | 13/50* | 0/50 | 0/50 | 0/50 | 4/50 |
| 腫瘍発生動物数 | 9/50 | 9/50 | 14/50 | 31/50* | 0/50 | 1/50 | 2/50 | 20/50* |

* : Yates のカイ 2 乗検定 (P ≤ 0.05)

(4) 18 か月間発がん性試験（マウス）②<参考資料¹³>

マウス（B6C3F1 交雑系：一群雌雄各 125 匹）を用いた混餌（0、1,000 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。また、陽性対照として 2-アセトアミドフルオレン（AAF）を混餌（600 ppm）又はジエチルニトロソアミン（DEN）を飲水（0～6 mg/kg 体重/日）投与された。

¹³ 2 用量で実施された試験のため参考資料とした。

表 28 18 か月発がん性試験（マウス）②における平均検体摂取量¹⁴

| 投与量(ppm) | | 1,000 | 2,000 |
|-----------------------|----|-------|-------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雌雄 | 150 | 300 |

プロピザミド 2,000 ppm 投与群の雌で試験期間を通じた有意な体重増加抑制が認められ、雄で最終体重の減少が認められた。

プロピザミド 1,000 ppm 投与群の雌及び 2,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加が認められ、投与 78 週後には 1,000 及び 2,000 ppm 投与群で肝比重量が有意に用量相関のある増加を示した。DEN 投与群で、30 週後に肝絶対及び比重量増加が認められた。

プロピザミド投与 30 週後には、病理学的な変化及び細胞学的な変化は認められなかったが、1,000 ppm 投与群の雄では肝細胞癌を有する動物が 20 例（対照：7 例）認められ、2,000 ppm 投与群の雄で、胆汁分泌停止が 28 例、肝細胞癌が 26 例認められた。AAF 投与においては、肝細胞癌が雄で 30 例、雌で 89 例であった。（参照 2、14）

（5）2 年間発がん性試験（マウス）

18 か月間発がん性試験② [11. (4)] において雄のみで肝細胞癌の発生頻度が増加したため、肝腫瘍の毒性学的意義を明らかにする目的で、B6C3F1 交雑系マウス（一群雄各 42～63 匹）を用いた混餌（0（2 群）、13、69.5、329 及び 2,260 ppm（分析濃度）、平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 29 2 年間発がん性試験（マウス）における平均検体摂取量¹⁵

| 投与量(ppm) | | 13.0 | 69.5 | 329 | 2,260 |
|-----------------------|---|------|------|------|-------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 1.95 | 10.4 | 49.4 | 339 |

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 31 に示されている。

69.5 ppm 以上投与群で肝細胞癌、2,260 ppm 投与群で肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められた。

69.5 ppm 以上投与群において肝細胞癌が認められたので、無毒性量は 13 ppm [1.95 mg/kg 体重/日（計算値）] と考えられた。（参照 2、14）

¹⁴ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 11）。

¹⁵ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 11）。

表 30 2年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

| 投与群 | 雄 |
|-------------|--|
| 2,260 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞肥大 ・ 胆管過形成 ・ 胆汁うっ滞 ・ 肝細胞壊死 |
| 329 ppm 以上 | ・ 肝結節・腫瘍及び肝肥大 |
| 69.5 ppm 以下 | 毒性所見なし |

表 31 腫瘍性病変の発生頻度

| 投与群 (ppm) | 雄 | | | | | |
|--------------|------|-------|-------|--------|---------|---------|
| | 0 | 0 | 13 | 69.5 | 329 | 2,260 |
| 検査動物数 | 63 | 63 | 63 | 63 | 63 | 61 |
| 肝細胞腺腫 | 4/63 | 6/63 | 6/63 | 7/63 | 8/63 | 28/61** |
| 肝細胞癌 | 5/63 | 5/63 | 9/63 | 12/63* | 18/63** | 14/61** |
| 肝細胞腺腫＋癌 | 9/63 | 11/63 | 15/63 | 19/63* | 26/63** | 42/61** |

Fisher の直接確率計算法 (*: P<0.05、** : P<0.01) (0 ppm 投与群 2 群を合わせたものに対する統計学的検定)

(6) 2年間慢性毒性試験（ラット）＜参考資料¹⁶＞

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（0、30、100 及び 300 ppm、平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 32 2年間慢性毒性試験（ラット）における平均検体摂取量¹⁷

| 投与量(ppm) | | 30 | 100 | 300 |
|-----------------------|---|-----|-----|------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雌 | 1.5 | 5.0 | 15.0 |
| | 雄 | 1.5 | 5.0 | 15.0 |

体重変化、摂餌量、血液学的検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査において本試験の最高投与量である 300 ppm 投与群においても、検体投与の影響と思われる変化は認められなかった。（参照 2、14）

(7) 2年間慢性毒性試験（イヌ）＜参考資料¹⁸＞

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（0、30、100 及び 300 ppm、平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

¹⁶ 慢性毒性試験として実施された試験であるが、血液生化学的検討が実施されておらず、また最高用量の設定濃度が低く十分な毒性情報が得られていないことから参考資料とした。

¹⁷ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 11）。

¹⁸ 最高用量の設定濃度が低く十分な毒性情報が得られていないため参考資料とした。

表 33 2年間慢性毒性試験（イヌ）における平均検体摂取量

| 投与量(ppm) | | 30 | 100 | 300 |
|-----------------------|---|------|------|------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.86 | 2.91 | 8.57 |
| | 雌 | 0.89 | 2.95 | 8.77 |

体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、外部リンパ腺、発情検査及び生殖器検査において検体投与による影響は認められなかった。臓器重量検査において 300 ppm 投与群の雌の脾絶対及び比重量の減少が認められた。病理組織学的検査では検体投与によると考えられる影響は認められなかった。（参照 2、14）

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（0、40、200 及び 1,500 ppm、平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 34 2世代繁殖試験（ラット）における平均検体摂取量

| 投与量(ppm) | | 40 | 200 | 1,500 | |
|-----------------------|-------------------|----|-----|-------|-----|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | P 世代 | 雄 | 3.0 | 15.4 | 114 |
| | | 雌 | 3.5 | 17.5 | 123 |
| | F ₁ 世代 | 雄 | 3.2 | 16.5 | 127 |
| | | 雌 | 3.7 | 18.5 | 137 |

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、1,500 ppm 投与群の親動物で雌雄ともに体重増加抑制、摂餌量低下、小葉中心性肝細胞肥大等、1,500 ppm 投与群の児動物で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 200 ppm（P 雄：15.4 mg/kg 体重/日、P 雌：17.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：16.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：18.5 mg/kg 体重/日）と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、14）

表 35 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 | 1,500 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎球状帯細胞肥大 ・下垂体前葉細胞肥大[#] | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎球状帯細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎球状帯細胞肥大 ・下垂体前葉細胞肥大[#] | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎球状帯細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 |
| | 200 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 | 1,500 ppm | ・低体重 | | <ul style="list-style-type: none"> ・低体重（哺育期） ・産児総数/腹減少 | |
| | 200 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 |

#：統計解析は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

（2）3 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料¹⁹＞

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（0、30、100 及び 300 ppm、平均検体摂取量は表 36 に示されている。）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 36 3 世代繁殖試験（ラット）における平均検体摂取量²⁰

| 投与量(ppm) | | 30 | 100 | 300 |
|-----------------------|----|-----|-----|------|
| 検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雌雄 | 1.5 | 5.0 | 15.0 |

本試験において、親動物及び児動物ともに検体投与の影響は認められなかった。（参照 2、14）

（3）発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、5、20、80 及び 160 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において 80 及び 160 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では、160 mg/kg 体重/日投与群の 1 腹から 5 匹の胎児に第 13 肋骨（片側又は両側）の欠損が認められた。この奇形は 24 腹中の 1 腹のみにみられたこと、対照群でも 22 腹中の 1 腹にみられたことから、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

¹⁹ 本試験は最高用量で親動物及び児動物に毒性が認められないため参考資料とした。

²⁰ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 11）。

本試験において、80 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児では本試験における最高用量 160 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。
(参照 2、14)

(4) 発生毒性試験 (ラット) ②<参考資料²¹>

FDRL ラット (一群雌 26 匹) の妊娠 6~16 日に強制経口 (原体: 0、7.5 及び 15 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児ともに検体投与の影響は認められなかった。
(参照 2、14)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、5、20 及び 80 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC) 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 37 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で食欲減退、糞便の異常等が認められ、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ので、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 80 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、14)

表 37 発生毒性試験 (ウサギ) で認められた毒性所見

| 投与群 | 母動物 | 胎児 |
|---------------|--|--------|
| 80 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・流産(5 例)及び死亡 (1 例) ・下受け皿中血液、下受け皿中流産物、尿中赤色沈殿物、尿中白色沈殿物及び背を丸めた姿勢 ・体重減少 ・肝比重量増加 ・肝細胞空胞化、肝細胞腫脹、肝細胞壊死、クッパー細胞及び肝細胞色素沈着並びに好酸性肝細胞頻度増加 | 毒性所見なし |
| 20 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・糞便の異常 ・肛門周囲汚れ ・食欲減退 | |
| 5 mg/kg 体重/日 | 毒性所見なし | |

13. 遺伝毒性試験

プロピザミド原体の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験及び宿主経

²¹ 本試験は 2 用量で実施されているため、参考資料とした。

由試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞株（V79 細胞）を用いた遺伝子突然変異原性試験（*Hprt* 遺伝子）、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株（CHO 細胞）を用いた染色体異常試験、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験、マウス骨髄細胞及びラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験並びにラットを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 38 に示されている。

全ての試験で陰性であり、プロピザミドに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、14）

表 38 遺伝毒性試験概要

| 試験 | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 | |
|-----------------|------------------------------|---|--|----|
| <i>in vitro</i> | DNA 修復試験 | <i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株) | 20~2,000 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 <i>hcr</i> 株) | 10~5,000 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) | 1~500 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 (<i>Hprt</i> 遺伝子) | チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞株 | 2.5~40.0 µg/mL (+/-S9) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター卵巣由来 CHO 細胞株 | 50~150 µg/mL (+/-S9) | 陰性 |
| | UDS 試験 | ラット肝初代培養細胞 | 1~50 µg/mL | 陰性 |
| 宿主經由試験 | 復帰突然変異試験 組み換え試験 | マウス (系統不明) <i>S. typhimurium</i> (TA1530、G-46 株) <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D-3 株) | 50~5,000 mg/kg 体重 (強制経口投与) (5 日間投与し、最終投与 30 分後に細菌液を注入し、注入 4 時間後に腹腔浸出液を採取) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 染色体異常試験 | ラット (系統不明) (骨髄細胞) (一群 5 匹) | 5、50、500 mg/kg 体重/日 (5 日間強制経口投与) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 | B6C3F1 マウス (骨髄細胞) (一群雄 30 匹) | ①4.84 g/kg 体重 (1 回強制経口投与) (投与後 6、24 及び 48 時間後に採取) ②1.94 g/kg 体重 (5 日間強制経口投与) (最終投与後 6 時間後に採取) | 陰性 |

| | | | |
|--------|---------------------------------|--|----|
| 優性致死試験 | SD ラット (雄生殖細胞) (一群雄 10 匹) | 5、50、500 mg/kg 体重/日 (5 日間強制経口投与) (投与終了後交配) | 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) 甲状腺機能及びチロキシンの肝臓クリアランス試験 (ラット)

プロピザミドの甲状腺に対する作用が甲状腺ホルモンの肝臓での代謝及びクリアランスによるものかどうかを確認するために、甲状腺機能及びチロキシンの肝臓クリアランス試験が実施された。SD ラット (1 群雄 20 匹、対照群及び 4,000 ppm 投与群 : 各 40 匹) にプロピザミドを 15 週間混餌 (0、40、1,000 及び 4,000 ppm) 投与し、回復群には、プロピザミドを雄 20 匹に 4 週間混餌 (4,000 ppm) 投与後 11 週間対照飼料を投与した。

対照群及び 4,000 ppm 投与群においては投与 4~6 週及び 15~17 週後に、回復群では 15~18 週後に各群 10 匹に胆管カニューレを挿管し、1.0 µg/kg の ¹²⁵I-L-チロキシンを頸静脈投与し、胆汁 (4 時間プール) を採取した。

投与後 4~6 及び 15~18 週間後における ¹²⁵I の胆汁 : 血漿比、胆汁流量及び胆汁クリアランスは表 39 及び表 40 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群において、体重増加抑制及び摂餌量低下並びに肝及び甲状腺絶対及び比重量増加が認められた。回復群では、体重及び摂餌量の回復が認められ、肝重量及び甲状腺重量も回復傾向を示し、可逆的な変化であると考えられた。

病理組織学的検査では、1,000 ppm 以上投与群で甲状腺のび慢性ろ胞上皮細胞の肥大又は過形成及び下垂体前葉細胞の肥大又は過形成が認められた。回復群の甲状腺及び下垂体の病理組織学的変化は対照群同様であり、可逆的な変化であると考えられた。

甲状腺機能試験では、投与 4 及び 15 週後に TSH の血清濃度の増加 (40~72%) 及び T₄ の血清濃度の減少 (49~87%) が認められた。回復群では、血清 TSH 及び T₄ の変化も回復を示し、可逆的な変化であると考えられた。

4~6 及び 15~18 週における ¹²⁵I の累積胆汁排泄量は対照群に比べ約 3.4 及び約 2.8 倍に増加した。また、4~6 及び 15~18 週における T₄-グルクロン酸抱合体として排泄された総 ¹²⁵I の割合は、対照群で 64.0%及び 61.5%並びに 4,000 ppm 投与群で 56.5%及び 57.0%であった。検体投与群の ¹²⁵I の胆汁中排泄増加量の 50%以上が T₄-グルクロン酸抱合体の排泄の結果生じたと考えられた。回復群における ¹²⁵I の胆汁・血漿比、胆汁流量、クリアランス及び累積胆汁排泄量は 4,000 ppm 投与群より有意に低下し、可逆的な変化であると考えられた。

肝ミクロゾームの UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ活性を測定した結果、4 週及び 15 週後において 4,000 ppm 投与群で対照群より有意に増加し、回復群では 4,000 ppm 投与群より有意に低く、可逆的な変化であると考えられた。

プロピザミド投与により、甲状腺ホルモンの排泄がより速くなり、補償的に下垂体由来の TSH が増加した結果、TSH による甲状腺への長期的刺激のような二次的又は間接的メカニズムにより生じた慢性的なる胞上皮細胞の肥大又は過形成を誘発し、甲状腺ろ胞上皮の腫瘍に発展する可能性が考えられた。（参照 2、14）

表 39 投与 4～6 週後の ^{125}I の胆汁：血漿比、胆汁流量及び胆汁クリアランス

| 採取時間 (分) | 0～30 | | 90～120 | | 180～240 | |
|--------------------------|------|-------|--------|-------|---------|-------|
| | 0 | 4,000 | 0 | 4,000 | 0 | 4,000 |
| 胆汁対血漿 ^{125}I 比 | 0.39 | 2.83* | 1.04 | 6.37* | 1.05 | 5.75* |
| 胆汁流量 (mL/hr/kg) | 2.98 | 5.33* | 3.02 | 6.02* | 2.76 | 4.11* |
| 胆汁クリアランス (mL/hr/kg) | 1.14 | 15.1* | 3.11 | 37.3* | 2.75 | 23.8* |

*：対照群に対して有意差あり (P<0.05)

表 40 投与 15～18 週後の ^{125}I の胆汁：血漿比、胆汁流量及び胆汁クリアランス

| 採取時間 (分) | 0～30 | | | 90～120 | | | 180～240 | | |
|--------------------------|------|-------|--------|--------|-------|--------|---------|-------|--------|
| | 0 | 4,000 | 回復 | 0 | 4,000 | 回復 | 0 | 4,000 | 回復 |
| 胆汁対血漿 ^{125}I 比 | 0.37 | 1.98* | 0.33** | 1.16 | 6.23* | 1.09** | 1.32 | 6.65* | 1.21** |
| 胆汁流量 (mL/hr/kg) | 1.57 | 3.04* | 2.01** | 2.38 | 2.99 | 2.25** | 1.84 | 2.44 | 2.19 |
| 胆汁クリアランス (mL/hr/kg) | 0.58 | 6.06* | 0.68** | 2.68 | 18.5* | 2.46** | 2.60 | 19.8* | 2.66** |

*：対照群に対して有意差あり (P<0.05)

**：4,000 ppm 群に対して有意差あり (P<0.05)

(2) 精巣における内分泌調節に及ぼす影響試験 (ラット) <検討試験>

プロピザミドの精巣に対する作用が黄体形成ホルモン及び卵胞刺激ホルモンの増加による精巣間細胞の過剰刺激によるかどうかを確認するために、SD ラット (1 群雄 20 匹) に 13 週間混餌 (0 及び 4,000 ppm) 投与による内分泌調節に及ぼす影響試験が実施された。

プロピザミド投与群では、体重増加抑制、摂餌量低下、肝絶対及び比重量増加、精巣絶対及び比重量増加、腎臓絶対及び比重量増加並びに副腎絶対及び比重量増加が認められた。病理組織学的検査で下垂体の肥大又は過形成頻度の増加及び精巣間細胞数の増加が認められた。

血清ホルモン試験では、LH、FSH、エストラジオール及びコルチコステロン濃度が有意に増加した。また、甲状腺機能及びチロキシンの肝臓クリアランス試験 ([14. (1)]) の血清の分析において、1,000 ppm 以上投与群の投与 4 週間後に LH 及び FSH の増加が認められた。テストステロン代謝試験では、4,000 ppm 投与群においてテストステロン酸化能、シトクロム P450、シトクロム b5 及び

NADPH-シトクロム c-リダクターゼ活性が 2~5 倍増加した。

プロピザミドの混餌投与により LH、FSH 及びエストラジオールの血清濃度が増加し、精巣のホルモン調節の変化が示唆された。(参照 2、14)

(3) 精巣における内分泌調節に及ぼす影響試験 (ラット)

SD ラット (1 群雄 40 匹、対照群及び 4,000 ppm 投与群 : 1 群雄 60 匹) にプロピザミドを 17 週間混餌 (0、40、1,000 及び 4,000 ppm) 投与し、回復群には、雄 30 匹に 4 週間混餌 (4,000 ppm) 投与後 13 週間対照飼料を投与し、内分泌調節に及ぼす影響試験が行われた。

対照群及び 4,000 ppm 投与群においては、投与 4~6 週後に各群 7~11 匹に胆管カニューレを挿管し、0.015 µg/匹の ¹⁴C-テストステロンを頸静脈投与し、投与後 30 分間隔で 2 時間後まで胆汁を採取し、¹⁴C-テストステロンの胆汁排泄試験が実施された。

また、投与後 4 及び 17 週間後に 5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU) を浸透ミニポンプにより投与して精巣及び下垂体の細胞増殖試験が実施され、下垂体については免疫組織化学的に LH 及び FSH を染色し、LH 及び FSH 陽性細胞が評価された。

さらに、ラットを去勢した翌日に腹部前立腺から細胞懸濁液を調製し、非標識リガンドのある/なし条件で、細胞懸濁液に 7.3 nM の ³H-テストステロンを添加し、4°C で 18 時間インキュベートし、プロピザミドのアンドロジェンレセプター結合競合能力が評価された。

1,000 ppm 以上投与群で体重増加抑制がみられ、回復群では影響は可逆的であった。1,000 ppm 以上投与群で摂餌量低下が認められた。

血清ホルモン試験では投与 4 週後に 4,000 ppm 投与群において LH 及び FSH の血清濃度が、1,000 ppm 以上投与群においてエストロンの血清濃度が有意に増加した。投与 17 週後においては、4,000 ppm 投与群において LH、FSH、エストラジオール及びエストロンの増加が認められた。回復群では各ホルモンの血清濃度が 4,000 ppm より低下し、可逆的な変化であると考えられた。

投与 4 週後において、1,000 ppm 以上投与群で肝絶対及び比重量の増加がみられ、17 週後においては 1,000 ppm 投与群では有意ではなかったが、4,000 ppm 投与群で有意な肝絶対及び比重量増加が認められた。また、17 週後の 4,000 ppm 投与群において精巣絶対及び比重量増加が認められた。

病理組織学的検査では 4 週間後において、4,000 ppm 投与群で下垂体前葉細胞細胞質の空胞化が、1,000 ppm 以上投与群で下垂体前葉細胞の肥大が認められた。17 週後においては、4,000 ppm 投与群で下垂体前葉の細胞質の空胞化が、1,000 ppm 以上投与群で下垂体前葉細胞肥大が認められた。

4 週間後において精巣、精巣上体又は副生殖腺に投与に関連した影響はなかった。17 週後において、4,000 ppm 投与群の精巣で両側性の多数の間細胞肥大巣

が認められた。これら臓器の変化には回復性が認められた。

テストステロンの胆汁排泄試験においては、テストステロンの胆汁排泄の増加は認められなかった。胆汁流量は 4,000 ppm 投与群で増加したが、胆汁：血漿比は 4,000 ppm 投与群で減少し、胆汁クリアランスは 4,000 ppm 投与群でやや減少した。

*in vitro*におけるテストステロンのアンドロジェンレセプター結合に対するプロピザミドの競合能が試験された結果、プロピザミドには競合能はなかった。

プロピザミドは下垂体の性腺刺激ホルモン産生細胞の肥大及び空胞化を増加させ、その反応として LH 及び FSH が増加した。LH 及び FSH の増加は精巣間細胞を過剰に刺激し、間細胞の多発性の肥大/過形成を導いたと考えられた。LH による間細胞の持続的刺激のような二次的な間接的ホルモンメカニズムの結果としての慢性の間細胞肥大/過形成は間細胞腫に発展する可能性が考えられた。これらの変化は可逆的な変化であった。（参照 2、14）

（4）肝薬物代謝酵素誘導能試験（ラット及びマウス）

マウスを用いた 18 か月発がん性試験及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において高用量投与群の雄に増加した肝細胞腫瘍の発生メカニズムを解明するため、マウス肝薬物代謝酵素誘導能試験が実施された。また、比較のためラットにおける同試験が実施された。

B6C3F1 マウス（一群雄 6 匹）に 14 日間混餌（0、20、100 及び 2,500 ppm）投与又は SD ラット（一群雄 6 匹）に 14 日間混餌（0、4,000 ppm）投与し、肝薬物代謝酵素誘導能試験が実施された。

マウスにおける試験の陽性対照として、フェノバルビタール（0.1%、7 日間飲水投与）、アセトン（1%、7 日間飲水投与）、クロフィブレート（300 mg/kg 体重/日、7 日間強制経口投与）、3-メチルコラントレン（30 mg/kg 体重/日、4 日間腹腔内投与）及びデキサメタゾン（10 mg/kg 体重/日、4 日間腹腔内投与）を試験開始 8 日後から投与した。

マウスの 2,500 ppm 投与群及びラットの 4,000 ppm 投与群で有意な体重増加抑制が認められ、マウスの 2,500 ppm 投与群で試験期間を通じた摂餌量低下が、ラットの 4,000 ppm 投与群の投与 1 週に摂餌量低下が認められた。

マウスの 2,500 ppm 投与群、ラットの 4,000 ppm 投与群、フェノバルビタール投与群及びクロフィブレート投与群で肝絶対及び比重量の増加が認められた。

各投与群における酵素活性測定結果は表 41 に示されている。

Western blot 法によるシトクロム P450 のアイソザイムの同定では、マウスの 2,500 ppm 投与群では CYP2B、CYP3A 及び CYP4A の誘導が、ラットの 4,000 ppm 投与群では CYP2B 及び CYP4A の誘導が認められた。

これらの変化は CYP4A の誘導を除き、基本的にフェノバルビタール投与による酵素誘導パターンと類似していた。CYP4A はペルオキシソーム増生剤により

誘導されることから、プロピザミドはペルオキシソームを増生させる可能性も考えられた。

プロピザミドはフェノバルビタールタイプと CYP4A を誘導するタイプの混合型の肝薬物代謝酵素誘導剤である可能性が示唆された。(参照 2、14)

表 41 各投与群における酵素活性測定結果

| 動物種 | 投与量 | プロピザミド | フェノバルビタール | アセトン | クロフィブレート | 3-メチルコラントレン | デキサメタゾン |
|-----|-----------|--|---|--|-----------------------------|---|---|
| | | | 0.1% | 1% | 300mg/kg 体重/日 | 30mg/kg 体重/日 | 10mg/kg 体重/日 |
| マウス | 2,500 ppm | ・マイクロソームたんぱく量及びシトクロム P450 含量増加 ・ペントキシレゾルフィン O-脱アルキル化酵素活性増加 | ・シトクロム P450 含量増加 ・エトキシクマリン O-脱アルキル化酵素活性増加 ・ペントキシレゾルフィン O-脱アルキル化酵素活性増加 | ・シトクロム P450 含量増加 ・エトキシクマリン O-脱アルキル化酵素活性増加 | ・ペントキシレゾルフィン O-脱アルキル化酵素活性減少 | ・シトクロム P450 含量増加 ・エトキシクマリン O-脱アルキル化酵素活性増加 ・ペントキシレゾルフィン O-脱アルキル化酵素活性増加 | ・シトクロム P450 含量増加 ・ペントキシレゾルフィン O-脱アルキル化酵素活性増加 |
| ラット | 4,000 ppm | ・マイクロソームたんぱく量増加 ・エトキシクマリン O-脱アルキル化酵素活性増加 ・ペントキシレゾルフィン O-脱アルキル化酵素活性増加 | / | | | | |

/ : 試験を実施せず。

(5) 肝薬物代謝酵素誘導能試験 (マウス)

マウスにおける肝細胞腫瘍の発生メカニズムを解明するため、肝臓薬物代謝酵素誘導能試験が実施された。

B6C3F1 マウス (一群雄 6 匹) に 14 日間混餌 (0、20、70、170、425、1,000 及び 2,500 ppm) 投与し、肝薬物代謝酵素誘導能試験が実施された。

2,500 ppm 投与群で有意な体重増加抑制及び投与期間中の摂餌量低下が認められた。

1,000 及び 2,500 ppm 投与群で肝臓絶対及び比重量増加がみられた。病理組織学的検査では、425 ppm 以上投与群で小葉中心性又はび慢性肝細胞肥大が全例に認められた。2,500 ppm 投与群では褐色色素沈着（胆汁色素）が全例に、巣状肝細胞壊死が 2 例に認められた。

ペルオキシソーム酵素測定では 170 ppm 以上投与群でペルオキシソームタンパク量の増加が、425 ppm 以上投与群でパルミトイル CoA 酸化酵素活性が、2,500 ppm 投与群でカルニチンアシル基転移酵素活性が増加した。これらの変化はクロフィブレート等のペルオキシソーム誘導剤による変化と一致した。

ミクロソーム酵素では 70 ppm 以上投与群で CYP4A が、425 ppm 以上投与群でミクロソームたんぱく量、ペントキシレゾルフィン O-脱アルキル化酵素活性及び CYP2B 濃度が、2,500 ppm 投与群でシトクロム P450 含量及びアミノピリン N-脱メチル化酵素活性の増加が認められた。これらの変化は基本的にフェノバルビタールによる酵素誘導パターンと類似し、CYP4A の誘導からペルオキシソームを増生させる可能性も考えられた。

プロピザミドはフェノバルビタールタイプとペルオキシソーム増生剤タイプの混合型の肝薬物代謝酵素誘導剤である可能性が考えられた。（参照 2、14）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロピザミド」の食品健康影響評価を実施した。

マウス及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (4)及び(5)]は、試験内容に信頼性に欠けるものがあることから、評価に用いることは出来ないと判断し、参考資料とした。このため、評価に当たり、マウス及びイヌに対する亜急性影響に関するデータが不足であると考えられたが、食品安全委員会農薬専門調査会は、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験及びイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の結果を勘案すれば、本剤の評価は可能であると判断した。

¹⁴C で標識されたプロピザミドのラットを用いた動物体内運命試験の結果、プロピザミドは血漿中では単回経口投与後 8 時間以内に T_{max} に達し、 $T_{1/2}$ は低用量投与群では二相性で、高用量投与群では一相性であった。プロピザミドの吸収率は低用量投与群で少なくとも 49.4%、高用量投与群で少なくとも 40.9%であった。投与後 48 時間に 78.9~92.0%**TAR** が尿糞中に排泄された。高用量投与群では低用量投与群よりも糞中へやや多く排泄されたが、放射能は尿及び糞中に均等に排泄された。

尿中の代謝物は、[10]が 12.7~18.9%**TAR** で、そのほかに 10%**TRR** を超える代謝物は認められなかった。糞中の代謝物には、未変化のプロピザミド以外に 10%**TAR** を超えるものはなかった。

¹⁴C で標識されたプロピザミドを用いた植物体内運命試験の結果、10%**TRR** を超える代謝物は認められず、主要残留成分はセイヨウアブラナの種子を除き、いずれも未変化のプロピザミドであり、アルファルファ茎葉で 50.0~84.0%**TRR** (0.25~9.53 mg/kg)、レタス茎葉で少なくとも 42.5%**TRR** (0.407 mg/kg) 認められた。

国内におけるプロピザミドを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、プロピザミドの最大残留値は、しゅんぎく(茎葉)の 0.06 mg/kg であった。また、海外におけるプロピザミドを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、プロピザミドの最大残留値は、レタス(茎葉)の 0.42 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、プロピザミド投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等)及び甲状腺(重量増加、ろ胞上皮細胞肥大等)に認められた。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。

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫及び精巣間細胞腫の発生頻度の増加並びに肝細胞腺腫及び肝細胞癌を合わせた発生頻度の増加傾向が、マウスを用いた発がん性試験において、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度の増加が認められたが、これらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をプロピザミド(親化合物のみ)と設定した。

各試験の無毒性量等は表 42 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がマウスを用いた2年間発がん性試験の1.95 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0.019 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

| | |
|--------------|------------------|
| ADI | 0.019 mg/kg 体重/日 |
| （ADI 設定根拠資料） | 発がん性試験 |
| （動物種） | マウス |
| （期間） | 2年間 |
| （投与方法） | 混餌 |
| （無毒性量） | 1.95 mg/kg 体重/日 |
| （安全係数） | 100 |

暴露量については、当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。

表 42 各試験における無毒性量の比較

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量(mg/kg 体重/日) | | | | |
|-----|----------------------|---|---|--|----|---|---|
| | | | 米国 | EU | 豪州 | 食品安全委員会 農薬専門調査会 | 参考 (農薬抄録) |
| ラット | 90日間 亜急性 毒性試験 | 0、40、 200、 1,000、 4,000 ppm 雄：0、2.5、 12.3、 60.0、254 雌：3.1、 15.0、 74.6、289 | 雄：12.3 雌：15.0 雌雄：肝比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等 | | | 雄：12.3 雌：15.0 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 | 雄：12.3 雌：15.0 雌雄：体重増加抑制、肝重量増加 |
| | 2年間 慢性毒性/発がん性併合試験 | 0、低用量 (25~35 ppm)、中 間用量 (100~200 ppm)、高 用量(400 ~1,000 ppm) 雄：0、 1.73、 8.46、42.6 雌：0、 2.13、 10.7、55.1 | 雄：8.46 雌：10.7 雌雄：肝比重量増加、肝・甲状腺非腫瘍性病変 雌：卵巢非腫瘍性病変 1,000 ppm 投与群：甲状腺ろ胞細胞腺腫(雌雄)及び良性精巣間細胞腫瘍(雄)発生頻度増加 (癌への腫瘍の進展は認められない) | | | 雄：8.46 雌：10.7 雌雄：体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大等 雄：甲状腺ろ胞上皮腺腫の発生頻度増加、精巣間細胞腫の発生頻度増加、肝細胞腺腫及び肝細胞癌を合わせた発生頻度増加傾向 | 雄：8.46 雌：10.7 雌雄：体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大等 雄：甲状腺ろ胞上皮腺腫の発生頻度増加、精巣間細胞腫の発生頻度増加 |
| | 2世代 繁殖試験 | 0、40、 200、1,500 ppm P雄：0、 3.0、15.4、 114 P雌：0、 3.5、17.5、 123 F ₁ 雄：0、 3.2、16.5、 127 F ₁ 雌：0、 3.7、18.5、 137 | 雄：18.0 雌：16.0 雌雄：体重増加抑制、摂餌量低下、肝・副腎・甲状腺・下垂体前葉の病理組織所見等 (繁殖能に対する影響は認められない) | 17 体重増加抑制、肝臓、副腎、甲状腺及び下垂体の病理組織学的所見 (繁殖能に対する影響は認められない) | | P雄：15.4 P雌：17.5 F ₁ 雄：16.5 F ₁ 雌：18.5 親動物：体重増加抑制、摂餌量低下等 児動物：低体重等 (繁殖能に対する影響は認められない) | P雄：15.4 P雌：17.5 F ₁ 雄：16.5 F ₁ 雌：18.5 親動物：体重増加抑制、摂餌量低下 児動物：代体重 (繁殖能に対する影響は認められない) |
| | 発生毒性試験 | 0、5、20、 80、160 | 母動物：20 胎児：160 | | | 母動物：20 胎児：160 | 母動物：20 胎児：160 |

| | | | | | | | |
|------------|--------------|---|--|-------------------------------|-----------------------------|--|---|
| | | | 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし 催奇形性は認められない | | | 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし 催奇形性は認められない | 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし 催奇形性は認められない |
| マウス | 18 か月間発がん性試験 | 0、5、50、250 | | | | 雌雄：5 肝絶対及び比重量増加等 肝細胞腺腫及び肝細胞癌発生頻度増加 | 雌雄：5 肝絶対及び比重量増加等 肝細胞腺腫及び肝細胞癌発生頻度増加 |
| | 2年間発がん性試験 | 0、13.0、69.5、329、2,260 ppm 検体摂餌量：記載なし | 15 肝結節・腫瘤等 | 2.0 肝臓腫瘍 | | 雄：1.95 肝細胞腺腫及び肝細胞癌発生頻度増加 | 雄：1.95 肝細胞腺腫及び肝細胞癌発生頻度増加 |
| ウサギ | 発生毒性試験 | 0、5、20、80 | 母動物：5 胎児：80 母動物：一般状態、肝毒性（肝細胞壊死、肝細胞腫脹等） 胎児：毒性所見なし 催奇形性は認められない | | | 母動物：5 胎児：80 母動物：食欲減退、糞便異常等 胎児：毒性所見なし 催奇形性は認められない | 母動物：5 胎児：80 母動物：食欲減退、糞便異常 胎児：毒性所見なし 催奇形性は認められない |
| イヌ | 1年間慢性毒性試験 | 0、300、875、1,750 ppm 雄：0、11.9、33.1、67.7 雌：0、11.9、36.1、69.0 | 雌雄：11.9 雄：ALP 増加、肝病理所見等 雌：甲状腺及び肝重量増加、肝病理所見等 | | | 雄：11.9 雌：11.9 雄：ALP 増加等 雌：肝絶対及び比重量増加等 | 雄：11.9 雌：11.9 雌雄：ALP、PLT 増加、Alb 減少等 |
| ADI | | | NOAEL：8.46 SF：100 ADI：0.08 | NOAEL：2 SF：100 ADI：0.02 | NOAEL：－ SF：－ ADI：0.12 | NOAEL：1.95 SF：100 ADI：0.019 | NOAEL：1.95 SF：100 ADI：0.019 |
| ADI 設定根拠資料 | | | ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験 | マウス2年間発がん性試験 | 2年間慢性毒性試験（ラット、イヌ） | マウス2年間発がん性試験 | マウス2年間発がん性試験 |

NOAEL：無毒性量 LOAEL：最小毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

| 記号/略称 | 化学名 |
|-------|--|
| [1] | 2-(3,5-dichlorophenyl)-4,4-dimethyl-5-methyleneoxazoline |
| [2] | <i>N</i> -(1,1-dimethylacetyl)-3,5-dichlorobenzamide |
| [3] | 2-(3,5-dichlorophenyl)-4,4-dimethyl-5-hydroxymethyloxazoline |
| [4] | <i>N</i> -(1,1-dimethyl-3-hydroxyacetyl)-3,5-dichlorobenzamide |
| [5] | <i>N</i> -(1,1-dimethyl-3-hydroxypropyl)-3,5-dichlorobenzamide |
| [6] | <i>N</i> -(1,1-dimethyl-2,3-dihydroxypropyl)-3,5-dichlorobenzamide |
| [7] | β -(3,5-dichlorobenzamido)- β -methylbutyric acid |
| [8] | α -(3,5-dichlorobenzamido)isobutylic acid |
| [9] | β -(3,5-dichlorobenzamido)- β -methyl- α -ketobutyric acid |
| [10] | α -(3,5-dichlorobenzamido)acetic acid |
| [12] | β -(3,5-dichlorobenzamido)- α -hydroxy- β -methylbutyric acid |
| [13] | <i>N</i> -(1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl)-3,5-dichlorobenzamide |
| [14] | 3,5-dichlorobenzoic acid |
| [15] | 2-(3,5-dichlorophenyl)-4,4-dimethyl-5-formyloxyoxazoline |
| [16] | 3,5-dichlorobenzamide |

<別紙 2 : 検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|------------------|--|
| 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 |
| 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)] |
| CEC | 塩基置換容量 |
| ChE | コリンエステラーゼ |
| Chol | コレステロール |
| C _{max} | 最高濃度 |
| FSH | 卵胞刺激ホルモン |
| 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) |
| Ht | ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)] |
| LC ₅₀ | 半数致死濃度 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| LH | 黄体形成ホルモン |
| MC | メチルセルロース |
| PHI | 最終使用から収穫までの日数 |
| PLT | 血小板数 |
| PT | プロトロンビン時間 |
| RBC | 赤血球数 |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| TAR | 総投与 (処理) 放射能 |
| T.Bil | 総ビリルビン |
| TG | トリグリセリド |
| T _{max} | 最高濃度到達時間 |
| TP | 総蛋白質 |
| TRR | 総残留放射能 |
| TSH | 甲状腺刺激ホルモン |
| UDS | 不定期 DNA 合成 |
| WBC | 白血球数 |

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

| 作物名# (栽培形態) [分析部位] 実施年度 | 試験 圃場 数 | 使用量 (g ai/ha) | 回数 (回) | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | | | |
|----------------------------------|---------------|---------------------|-----------|------------|------------|--------|--------|--------|
| | | | | | 公的分析機関 | | 社内分析機関 | |
| | | | | | プロピザミド | | | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| キャベツ (露地) [葉球] 1997年度 | 1 | 2,500 ^{WP} | 1 | 55 | <0.007 | <0.007 | <0.007 | <0.007 |
| | 1 | 2,500 ^{WP} | 1 | 76 | 0.008 | 0.008 | 0.011 | 0.010 |
| ブロッコリー (露地) [花蕾] 2002年度 | 1 | 2,500 ^{WP} | 1 | 36 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 1 | 43 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | 1 | 2,500 ^{WP} | 1 | 47 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 1 | 54 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| ゴボウ (露地) [根部] 1996年度 | 1 | 2,000 ^{WP} | 1 | 126 | <0.007 | <0.007 | <0.007 | <0.007 |
| | 1 | 2,000 ^{WP} | 1 | 134 | 0.021 | 0.021 | <0.007 | <0.007 |
| ゴボウ* (露地) [根部] 1996年度 | 1 | 2,000 ^{WP} | 1 | 126 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| | 1 | 2,000 ^{WP} | 1 | 134 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| チコリ (施設) [茎葉部] 2006年度 | 1 | 1,500 ^{WP} | 1 | 145 | / | / | <0.01 | <0.01 |
| | | | 1 | 152 | | | <0.01 | <0.01 |
| | | | 1 | 159 | | | <0.01 | <0.01 |
| | 1 | 1,500 ^{WP} | 1 | 181 | | | <0.01 | <0.01 |
| | | | 1 | 188 | | | <0.01 | <0.01 |
| | | | 1 | 195 | | | <0.01 | <0.01 |
| チコリ (施設) [根株部] 2006年度 | 1 | 1,500 ^{WP} | 1 | 106 | / | / | <0.01 | <0.01 |
| | | | 1 | 113 | | | <0.01 | <0.01 |
| | | | 1 | 120 | | | <0.01 | <0.01 |
| | 1 | 1,500 ^{WP} | 1 | 142 | | | <0.01 | <0.01 |
| | | | 1 | 149 | | | <0.01 | <0.01 |
| | | | 1 | 156 | | | <0.01 | <0.01 |
| しゅんぎく* (施設) [茎葉] 2008年度 | 1 | 1,500 ^{WP} | 1 | 70 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 |
| | | | 1 | 77 | 0.01 | 0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 1 | 84 | 0.01 | 0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | 1 | 1,500 ^{WP} | 1 | 41 | 0.04 | 0.04 | 0.05 | 0.05 |
| | | | 1 | 48 | 0.05 | 0.04 | 0.06 | 0.06 |
| 1 | 55 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | | | |
| レタス (露地) [茎葉] 2006年度 | 1 | 1,500 ^{WP} | 1 | 35 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 1 | 42 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | 1 | 1,500 ^{WP} | 1 | 20 | 0.02 | 0.02 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 1 | 27 | 0.02 | 0.02 | <0.01 | <0.01 |
| レタス [茎葉] 1971年度 | 1 | 1,500 ^{WP} | 1 | 60 | 0.041 | 0.025 | <0.01 | <0.01 |
| | 1 | 1,500 ^{WP} | 1 | 57 | 0.016 | 0.011 | <0.01 | <0.01 |

| | | | | | | | | |
|---|---|----------|---|-----|--------|--------|--------|--------|
| もりあざみ (露地) 【根部】 2004年度 | 1 | 1,000 WP | 1 | 118 | | | <0.01 | <0.01 |
| | 1 | 1,000 WP | 1 | 112 | | | <0.01 | <0.01 |
| たまねぎ (露地) 【鱗茎】 1999年度 | 1 | 2,500 WP | 1 | 96 | <0.01 | <0.01 | <0.005 | <0.005 |
| | 1 | 2,500 WP | 1 | 103 | <0.01 | <0.01 | <0.005 | <0.005 |
| たまねぎ (露地) 【鱗茎】 2008年度、 2007年度 | 1 | 1,500 WP | 2 | 42 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 56 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | 1 | 1,500 WP | 2 | 42 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 56 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| たまねぎ* (露地) 【鱗茎】 1999年度 | 1 | 2,500 WP | 1 | 96 | <0.005 | <0.005 | | |
| | 1 | 2,500 WP | 1 | 103 | <0.005 | <0.005 | | |

WP：水和剤

#：分析対象：3,5-ジクロロ安息香酸骨格を有する化合物。プロピザミド換算値を示す。

*：分析対象化合物：プロピザミド

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

| 作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度 | 試験 圃場数 | 使用量 (kg ai/ha) | 回数 (回) | PHI (日) | 残留値(mg/kg) |
|---------------------------------------|-----------|--------------------|-----------|------------|------------|
| | | | | | プロピザミド |
| | | | | | 最高値 |
| レタス (露地) [head] 1995年 | 1 | 2.15 ^{SC} | 1 | 30 | 0.105 |
| レタス (露地) [head] 1995年 | 1 | 1.53 ^{SC} | 1 | 30 | 0.023 |
| レタス (露地) [Whole plant] 1997年 | 1 | 1.97 ^{SC} | 1 | 30 | 0.42 |
| | | | 1 | 45 | 0.06 |
| | | | 1 | 60 | 0.02 |
| | | | 1 | 90 | <0.01 |
| レタス (露地) [Whole plant] 1998年 | 1 | 1.98 ^{SC} | 1 | 30 | 0.13 |
| | | | 1 | 45 | 0.05 |
| | | | 1 | 60 | <0.01 |
| | | | 1 | 64 | nd |
| レタス (露地) [head] 1997年 | 1 | 0.6 ^{WP} | 1 | 30 | <0.01 |
| | | | 1 | 45 | nd |
| レタス (露地) [head] 1997年 | 1 | 0.6 ^{SC} | 1 | 30 | nd |
| | | | 1 | 45 | nd |
| レタス (露地) [head] 1997年 | 1 | 0.6 ^{WP} | 1 | 30 | 0.02 |
| | | | 1 | 45 | <0.01 |
| レタス (露地) [head] 1997年 | 1 | 0.6 ^{SC} | 1 | 30 | 0.01 |
| | | | 1 | 45 | <0.01 |
| レタス (露地) [head] 1997年 | 1 | 0.6 ^{WP} | 1 | 30 | <0.01 |
| | | | 1 | 45 | nd |
| レタス (露地) [head] 1997年 | 1 | 0.6 ^{SC} | 1 | 30 | <0.01 |
| | | | 1 | 45 | nd |

| | | | | | |
|--------------------------------|---|--------------------|---|----|----------------|
| レタス (露地) [head] 1997年 | 1 | 0.6 ^{WP} | 1 | 30 | 0.01 |
| | | | 1 | 45 | <0.01 |
| レタス (露地) [head] 1997年 | 1 | 0.6 ^{SC} | 1 | 30 | 0.03 |
| | | | 1 | 45 | <0.01 |
| レタス (露地) [tuft] 1994年 | 1 | 1.95 ^{SC} | 1 | 30 | 0.095 |
| レタス (露地) [tuft] 1993年 | 1 | 2.05 ^{WP} | 1 | 30 | 0.04 |
| | | | 1 | 45 | not detectable |
| レタス (露地) [tuft] 1994年 | 1 | 1.77 ^{WP} | 1 | 30 | 0.10 |
| レタス (露地) [tuft] 1994年 | 1 | 2.17 ^{SC} | 1 | 30 | 0.04 |
| レタス (露地) [head] 1995年 | 1 | 2.02 ^{EW} | 1 | 30 | 0.29 |

nd : <0.0020 mg/kg、not detectable : <0.01 mg/kg

SC:フロアブル剤、WP : 水和剤、EW : 乳剤

<参照>

- 1 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 2 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
- 3 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 4 農薬抄録 プロピザミド（除草剤）（2010 年）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表
- 5 食品健康影響評価について（平成 22 年 3 月 19 日付け厚生労働省発食安 0319 第 3 号）
- 6 EPA: "Pronamide"Pronamide. Tolerance Reassessment Eligibility Decision (TRED). Chemical ID No.101701.(2002)
- 7 Japanese positive list response in support of Australian MRLs for Propyzamide.(2008)
- 8 EU : "Propyzamide" : Review report for the active substance propyzamide(2007)
- 9 食品健康影響評価について（平成 23 年 3 月 22 日付け厚生労働省発食安 0322 第 9 号）
- 10 プロピザミド海外作物残留試験成績：ダウ・ケミカル日本株式会社、未公表
- 11 IPCS : Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food、Annex 2、DOSE CONVERSION TABLE
- 12 食品健康影響評価について（平成 25 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安 0409 第 1 号）
- 13 プロピザミドの食品健康影響評価に係る追加資料について（2013 年）：ダウ・ケミカル日本株式会社、未公表
- 14 農薬抄録 プロピザミド（除草剤）（2013 年 1 月 18 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表