

内閣府食品安全委員会事務局
平成23年度食品安全確保総合調査

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された
農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る
食品健康影響評価に関する調査報告書

ブロモプロピレート

平成24年1月

株式会社三菱化学テクノロジー

はじめに

食品安全委員会では、ポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本報告書はこの内、ブロモプロピレートについて、国際的な評価機関である **FAO/WHO** 合同残留農薬専門家会議(以下「**JMPR**」という。)及び最新の評価を行っている欧州食品安全委員会(以下「**EFSA**」という。)の評価書の翻訳を行うとともに、評価に必要な情報について整理し、取りまとめたものである。

平成 24 年 1 月

株式会社三菱化学テクニサーチ

目 次

ブロモプロピレート

1. 調査の目的	5
2. 作業の概要	5
2.1. 調査対象物質	5
2.2. 評価書の翻訳	7
2.2.1. 評価書	7
2.3. 翻訳の整理	7
3. 評価書和訳	7
3.1 Jmpr(1973年)	9
3.2 Jmpr(1993年)	39
3.3 EFSA(2010年)	63

海外のリスク評価機関における農薬の評価結果に関する調査 報告書

プロモプロピレート

1. 調査の目的

食品衛生法の一部を改正する法律(平成15年法律第55号)の施行に伴い、いわゆるポジティブリスト制度が、平成18年5月29日に導入された。本施行に伴い、農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)758物質に暫定基準が設定され、食品安全委員会では、これらの物質について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本調査は、国際的な評価機関である JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議) 及び JECFA (FAO/WHO 合同残留添加物専門家会議) と最新の評価を行っている EFSA (欧州食品安全委員会) の評価書が、我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後評価を行うべき農薬のうち、JMPR 及び JECFA と EFSA の双方の評価を比較できるものについて、双方の評価書の翻訳を行うとともに評価に必要な情報について整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめたものである。

2. 作業の概要

本調査では JMPR 及び JECFA と EFSA における評価書の翻訳及び整理を以下のように実施した。

2.1. 調査対象物質

本調査全体では、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定された農薬等の 758 物質のうち、表1に示した 38 物質を調査対象とした。本報告書では、これらのうちプロモプロピレートの調査について報告した。

表 1 調査対象の農薬等

番号	物質名	主な用途
1	5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (アルベンダゾール)	動物薬・寄生虫駆除剤
2	イソメタミジウム	動物薬・寄生虫駆除剤
3	エトキシキン	農薬/飼料添加物・成長調整剤・抗酸化剤
4	オイゲノール	動物薬・麻酔薬
5	オルトフェニルフェノール	農薬・殺菌剤
6	カルバドックス(キノキサリン-2-カルボン酸含む)	動物薬・合成抗菌剤
7	キントゼン(PCNB)	農薬・殺菌剤
8	クロサンテル	動物薬・寄生虫駆除剤
9	クロルプロマジン	動物薬・鎮静剤
10	酢酸トレンボロン	動物薬・ホルモン剤
11	サラフロキサシン	動物薬・合成抗菌剤
12	ジエチルスチルベストール(DES)	動物薬・ホルモン剤
13	ジクラズリル	動物薬・寄生虫駆除剤
14	シクロキシジム	農薬・除草剤
15	ジブチルヒドロキシトルエン	飼料添加物・抗酸化剤
16	ジメトリダゾール	動物薬・寄生虫駆除・抗原虫剤
17	スペクチノマイシン	動物薬・抗生物質
18	スルファジミジン	動物薬・合成抗菌剤
19	ゼラノール	動物薬・ホルモン剤
20	デキサメタゾン	動物薬・ホルモン剤
21	テクナゼン	農薬・殺菌剤・成長調整剤
22	ドジン	農薬・殺菌剤
23	トリクラベンダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤

番号	物質名	主な用途
24	トリベヌロンメチル	農薬・除草剤
25	ナイカルバジン	動物薬/飼料添加物・合成抗菌剤・寄生虫駆除剤
26	ネオマイシン	動物薬・抗生物質
27	バシトラシン	動物薬/飼料添加物・抗生物質
28	ピオレスメリン	農薬・殺虫剤
29	ピペロニルブトキシド	農薬/動物薬・共力剤
30	ブチルヒドロキシアニソール	飼料添加物・抗酸化剤
31	フルアズロン	動物薬・ダニ駆除剤
32	フルメリン	農薬/動物薬・殺虫剤
33	プロモプロピレート	農薬・ダニ駆除剤
34	ポリミキシン B	動物薬・抗生物質
35	マレイン酸ヒドラジン	農薬・除草剤・成長調整剤
36	メロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤
37	モキシデクチン	動物薬・寄生虫駆除剤
38	ロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤

2.2. 評価書の翻訳

2.2.1. 評価書

ブロモプロピレートに関して、これまでに食品安全委員会にて収集を行っている JMPR と EFSA における評価書の指定部分の翻訳を行った。各評価書等を表 2 に示した。

表 2 調査対象の評価書

機関	発行年	タイトル
JMPR	1973	258. Bromopropylate (WHO Pesticide Residues Series 3)
JMPR	1993	857. Bromopropylate (Pesticide residues in food: 1993 evaluations Part II Toxicology)
EFSA	2010	Consumer safety assessment of certain EU MRLs established for bromopropylate

2.3. 翻訳の整理

評価書の翻訳について、評価書ごとに以下のように整理した。

- JMPR の評価書について、評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成した。
- 翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載した。
- JMPR 及び EFSA の評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

3. 評価書訳

以下に評価書の指定箇所の全訳を、評価書ごとに掲載した。

ブロモプロピレート 評価書和訳と情報整理

JMPR 1973

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v073pr06.htm>

258. Bromopropylate (WHO Pesticide Residues Series 3)

ブロモプロピレート 評価書和訳と情報整理 JMPR (1973) 目次

同一性 (原文 p.1).....	14
一日摂取許容量の評価 (原文 p.1).....	15
生化学的側面 (原文 p.1).....	15
吸収、分布及び排泄 (原文 p.1).....	15
生分解 (原文 p.1).....	15
毒性試験 (原文 p.2).....	16
繁殖に関する特殊試験 (原文 p.2).....	16
急性毒性 (原文 p.2).....	16
短期試験 (原文 p.2).....	17
長期試験 (原文 p.3).....	18
コメント (原文 p.3).....	18
毒性学的評価 (原文 p.4).....	19
食品における残留物及びその評価 (原文 p.4).....	19
使用様式 (原文 p.4).....	19
収穫前処理 (原文 p.4).....	19
収穫後処理 (原文 p.4).....	20
他の用途 (原文 p.4).....	20
管理下の試験から得られた残留物 (原文 p.4).....	20
残留物の運命 (原文 p.6).....	22
動物 (原文 p.6).....	22
植物 (原文 p.7).....	25
土壌中に (原文 p.8).....	26
保存及び処理では (原文 p.8).....	27
果実の調理 (原文 p.8).....	27
茶、製造と浸出 (原文 p.8).....	27
残留物の分析の方法 (原文 p.9).....	27
国内許容値 (原文 p.9).....	28
評価 (原文 p.9).....	29
勧告 (原文 p.12).....	35
さらなる試験又は情報 (原文 p.12).....	35

原文 目次

原文ページ

ブロモプロピレート	1
同一性	13
一日摂取許容量の評価	14
生化学的側面	14
吸収、分布及び排泄	14
生分解	14
毒性試験	15
繁殖に関する特殊試験	15
急性毒性	15
短期試験	16
長期試験	17
コメント	18
毒性学的評価	18
食品における残留物及びその評価	18
使用様式	18
収穫前処理	19
収穫後処理	19
他の用途	19
管理下の試験から得られた残留物	20
残留物の運命	21
動物	21
植物	24
土壌中に	26
保存及び処理では	26
果実の調理	26
茶. 製造と浸出	26
残留物の分析の方法	27
国内許容値	27
評価	28
勧告	33
さらなる試験又は情報	34
BROMOPROPYLATE	1
IDENTITY	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE	1
Biochemical aspects	1

Absorption, distribution and excretion	1
Biodegradation	1
TOXICOLOGICAL STUDIES	2
Special studies on reproduction	2
Acute toxicity	2
Short-term studies	2
Long-term studies	3
Comments	3
TOXICOLOGICAL EVALUATION	4
Level causing no toxicological effect	4
Estimate of acceptable daily intake for man	4
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	4
Use pattern	4
Pre-harvest treatments	4
Post-harvest treatment	4
Other uses	4
Residue resulting from supervised trials	4
Fruits	5
Vegetables	5
Cotton	5
Tea	5
Hops	5
Fate of residues	6
In animals	6
In plants	7
In soil	8
In storage and processing	8
Fruit cooking	8
Tea- manufacture and brewing	8
Methods of residue analysis	9
National tolerances	9
Appraisal	9
RECOMMENDATIONS	12
FURTHER WORK OR INFORMATION	12
REFERENCES	12

同一性 (原文 p.1)

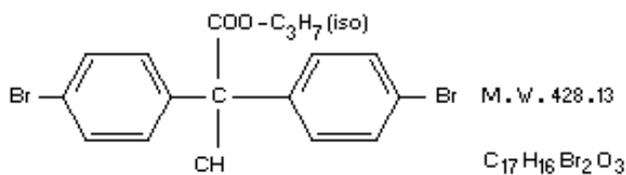
化学名

isopropyl-4,4'-dibromobenzilate
イソプロピル-4,4'-ジブロモベンジラート

別名

NEORON^(R), ACAROL^(R)
チバガイギー GS-19851

構造式



性質情報

物理的状态: 白色の結晶質粉末

融点: 77°C

蒸気圧: 5.5 x 10⁻⁷ mm Hg at 20°C
5.25 x 10⁻³ mm Hg at 100°C

密度: 1.59 g/cm³ at 20°C

溶解度: 水20°C <0.5 ppm
有機溶媒における可溶性あり

安定性: 中性溶媒又はわずかな酸性溶媒において極めて安定である
半減期
10%水性メタノールPH 0(IN HCl) 50日
10%水性メタノールPH 6-7(水) 3年超
10%水性メタノールpH 9(0.05 M ホウ砂バッファ) 15日

純度:

(Technical material)

イソプロピル-4,4'-ジブロモベンジラートの最小88%

イソプロピル-4-ブロモベンゾアート製造の最大12%の副産物

イソプロピル-4,4'-ジブロモベンジラートのイソプロピルエーテル

イソプロピル-4-ブロモベンジラート

イソプロピル α 、 α ビス(4-ブロモフェニル)

アセタート

トルエン

国際連合食糧農協機関(FAO)に秘密情報として提出された個別の不純物濃度の詳細は、会議で検討した。

一日摂取許容量の評価 (原文 p.1)

生化学的側面 (原文 p.1)

吸収、分布及び排泄 (原文 p.1)

ラット雄雌各2匹を用いて、 ^{14}C -標識プロモプロピレート 1.6 mg の用量で強制経口投与した。その後120時間にわたって、呼気 CO_2 、尿及び糞が回収され、24時間で血液及び他の組織が回収された。呼気 CO_2 中に活性の0.2%未満が認められた。雄では、活性が糞に90%みられ、尿に6%がみられたが、雌では、活性が糞中に55%、尿中に33%がみられた。活性物質の約75%が48時間で排泄されたが、120時間後に、組織、主に腎臓、肝臓及び脂肪中に投与量の2.6%(雄)が残存し、1.5%(雌)が残存した(Cassidy and Min, 1968)。

牛1頭を用いて、 ^{14}C -標識プロモプロピレート 0.33 mg/kg 体重/日を5日間摂餌投与した。さらに13日間は投与せず、その後動物はと殺された。20日間で投与した活性物質の94.9%が回収され、それらは乳汁中から0.96%、尿中から20.5%、糞中から73.4%であった。剖検時、脂肪組織において、活性が $0.06\text{-}0.17\text{ ppm}$ 検出されたが、その他の組織中からは検出されなかった(Murchison, 1968 ; Cassidy et al., 1968)。

生分解 (原文 p.1)

^{14}C -標識プロモプロピレートを 0.33 mg/kg 体重/日の用量で5日間投与した牛の脂肪組織及び乳汁中に、親化合物のみが検出された。最初の投与後のサンプルには、親化合物が92%、残りは未同定代謝物が含まれていた。その分析によって示されるように、糞中にみられたほとんどの活性は、親化合物であった。尿中の活性の大部分は、4,4'-ジブロモベンジル酸及びさらに極性の高い未同定代謝物から構成されていた。他の考えられる代謝物、4,4'-ジブロモベンゾヒドロール、4,4'-ジブロモベンゾフェノン及び4-ブロモ安息香酸は、みられなかった(Cassidy et al., 1968)。プロモプロピレートを投与されたラットの糞中において、活性の60%は親化合物であり、20%は4,4'-ジブロモベンジル酸であった(Cassidy et al., 1968)。

食肉用子牛3群各3頭を用いて、0、5及び50 ppmの用量でプロモプロピレートを混餌投与した。脂肪生検は、混餌投与の2週後及び8週後に行われ、各群より1頭が4週後及び6週後にと殺された。摂餌10週後に、5 ppm

の用量で投与された残りの動物がと殺された。50 ppm投与群の1頭は、と殺されるまでのさらに2週間、対照群の飼料を与えた。5 ppm投与群において、4週後、6週後、10週後に、脂肪中にブロモプロピレートそれぞれ、1.5 ppm、1.5 ppm、2.8 ppm生じた。50 ppm投与群では、4週後に7.3 ppmを生じ、6週後に8.0 ppmを生じた。2週間の対照群の摂餌後に、脂肪中のブロモプロピレートの濃度が0.3 ppmに下がった。筋組織では、未変化のブロモプロピレートの低い残留値がみられたが、肝臓と腎臓にも摂餌期間中に4,4'-ジブロモベンジル酸がみられた。(Cullen and Mattson, 1968 ; Fancher et al., 1968, b及びc)

毒性試験 (原文 p.2)

繁殖に関する特別試験 (原文 p.2)

ラット. 一群雄雌各20匹の第1世代ラット及び、一群雄雌各25匹の第2世代及び第3世代ラットを用いて、ブロモプロピレートを0、2.5、及び5 ppmを摂餌投与した3世代試験(各世代で生まれた2同腹子)を行った。2次試験では、一群雄雌各25匹のラットを用いて、0、30、及び100 ppmを摂餌投与した。試験を通じて、ブロモプロピレートに起因する異常は、雄又は雌ラットの生殖生理においてみられず、試験を通して、子における肉眼的異常所見の兆候はなかった。それぞれの同腹子数及び成長、生存率は正常であった。肝臓、腎臓及び脾臓の重量は、親に2.5及び5 ppmを投与されたF3b世代ラットにおいて対照群と同等であったが、親に30及び100 ppmを投与されたF3b世代の脾臓及び肝臓重量は対照群よりわずかに重かった。組織学的異常は、これらの動物に対してどの投与量においてもみられなかった(Coulston, et al. 1970c; Coulston et al., 1971)。

イヌ. 一群雄雌各3匹のイヌを用いて、ブロモプロピレートを0、30及び100 ppmを摂餌投与した。公表されていない時間後に、雌は同群の雄と交尾した。全交尾は、妊娠及び正常な大きさの同腹子の出産をもたらした。唯一の奇形の子動物は、対照群の同腹子にみられた。他のすべての子動物は、外見、行動及び成長において正常であった。ブロモプロピレート投与群の同腹子の大部分において、子動物の体重の増加は、対照群の子動物と同様であった。100 ppm投与群の同腹子における成長率の低下は、母動物の世話の欠如による結果に起因した(Coulston et al., 1970b ;Coulston及びBenitz, 1972)。

急性毒性 (原文 p.2)

本化合物の急性中毒作用を調査する試験結果は、表1に要約される。

表1. ブロモプロピレートの急性毒性

種	性	投与経路	純度	LD ₅₀ (mg/kg)	参考文献
マウス	雄	経口	工業用	8,000	(Ueda and Kondo, 1968)
ラット	雄+雌	経口	工業用	>5,000	(Stenger, 1967)
ラット	雄+雌	経口	製剤用	6,000	(Drake, 1970)
ラット		経口	製剤用	>23,100	(Fencher et al., 1968a and b)

短期試験 (原文 p.2)

ラット. 一群雄雌各10匹のラットを用いて、プロモプロピレート0、40、200、1,000及び5,000 mg/kg体重の用量で0.5%水性トラガカント懸濁液として、週6日で4週間、強制経口投与した。最高用量群は動物をと殺する前の21日間を通して多尿となり、最初の8日間は淡色の粘液便を産出した。体重増加率と摂餌量は最高用量群、1,000及び200 mg/kg群において減少した。5,000 mg/kg投与群のラットは、関連のある好中球増加症を発症したが、全群における血液学的検査の結果は正常であった。絶対肝重量及び相対肝重量は、上位三高用量群で増加し、細胞腫大及び周辺の炎症が見られた。肝壊死が最高用量群で生じた。40 mg/kg投与群では、試験中に死亡した動物1匹に同様の異常が肝臓にみられ、その群の他の動物は、正常に見えた(Paterson, 1967a)。

一群雄雌各10匹のラットを用いて、プロモプロピレート0、100、300及び1,000 ppmを90日間摂餌投与した。別群では、3,000 ppmを55日間摂餌投与し、4,000 ppmをさらに35日間摂餌投与した。最高用量群では、体重増加率と摂餌量が正常以下であり、剖検時に、肝臓、腎臓及び精巣の重量は対照群の体重と比較して増加し、好塩基球物質、色素沈着(おそらくリポフスチン)及び脂肪浸潤の減少が肝細胞中に認められた。軽度から重度の退行性変化が、組織学検査に関する試験において見られた。1,000 ppm投与群では、摂餌量がわずかに対照群より減少したが、体重増加は類似していた。精巣は対照群より軽く、同様の組織学的変化が肝臓に見られた。下位二低用量群では、少数のラットにおいて好塩基球材料の損失及び病巣が空胞変性した細胞腫大を示した。これらの変化は生理学的にSER肥大に起因されると考えられたが、これを確認するためのEM試験を実施しなかった。血液学的及び血液生化学試験の結果と尿分析の結果は、全群で同様であった。(Paterson and Drake, 1967.)

イヌ. 雄雌各2匹を用いた第1群は、プロモプロピレートを1 g/kg体重/日の用量で30日間、カプセルによって経口投与した。第2群は、2 g/kg体重/日の用量で4日間、その後、0.5 g/kg体重の用量でさらに26日間投与した。下痢及び嘔吐が、両群のイヌに発生した。最初の1週間において、摂餌量が減少し、体重が減少、又は正常値以下になった。血液検査の結果は正常であった。臓器重量の測定では、投与量による変化を示さなかった。両群において、血清トランスアミナーゼ及びアルカリホスファターゼ濃度は、投与によって増加し、肝細胞の細胞腫大と細かい空胞変性が認められた。成熟した精子は雄動物にみられなかったが、これは動物の年齢による可能性がある。(Paterson, 1967b.)

一群雄雌各8匹の4群に、プロモプロピレートを30、100、250及び1,000 ppmを2年間摂餌投与した。第5群は、4,000 ppmを3ヶ月間摂餌投与した。

一群雄雌各10匹を対照群として用いた。最高用量群は、1週後に明色の軟便を排泄し、その後、半液状便を排泄した。摂餌量は低下し、体重は減少した。2匹が死亡し(4週後、及び6週後)、残りの2匹は悪液質病を発症したため、と殺した。これらの動物4匹では、血清アルカリホスファターゼの増加、血清コレステロールの低下及び軽度の貧血がみられた。クッペル細胞、腎臓の近位細管細胞、脾臓及び骨髄のヘモジデリン沈着症、腎臓の遠位尿管の変性変化、骨髄の過形成及び髄外造血が、これらの動物の剖検時において見られた。3ヶ月でと殺された4,000 ppm投与群の動物では、脾臓及び骨髄のマクロファージ及びクッペル細胞にヘモジデリ

ンの蓄積が認められた。EMによる肝臓の検査では、S.E.R肥大とライソゾーム数の増加を示し、そのうちの多くは、層状組織を含有した。雄雌各2匹の動物を用いて、9ヶ月間、対照群の飼料を摂取させ、その後3ヶ月間4,000 ppmを摂餌投与した。便は1週間で標準硬度に戻り、体重は正常に増加した。生化学的及び血液学的パラメータも間もなく回復し、動物は、剖検時に対照群と区別できなかった。1,000 ppm投与群も軟便を排泄した。雄の体重増加は正常であったが、雌は体重が増えなかった。数匹の雌は、時々軽度の貧血を示した。ミクロソーム酵素、ピフェニルヒドロキシラーゼは、活動の増加を示し、これは6ヶ月及び2年における体重に比較した肝重量の増加と関連があった(雌においてのみ)。SER肥大は3ヶ月間で著しくみられ、非常に多くのミエリン様小体も認められた。2年間では、SER肥大は対照群と異ならなかったが、ミエリン様小体は依然として存在した。

ミクロソーム酵素の上昇は、250 ppm群において肝臓肥大(体重と比較して)とともに6ヶ月でみられたが、2年ではみられなかった。毒性影響は、100及び30 ppm投与群のイヌにおいて観察されなかった(Coulston et al., 1970b)。

長期試験 (原文 p.3)

ラット. 一群雄雌各50匹のラットを用いて、ブロモプロピレート0、15、30及び100 ppmを2年間摂餌投与した。各群から雄雌各5匹が6か月後及び1年後にと殺され、剖検が行われた。外観又は行動において変化は起こらなかった。試験中の摂餌量及び体重増加は、試験の全体にわたる対照群と同様であり、生存率は最初の18ヶ月間において同様であった。18ヶ月の時点で生存していた対照群の雌動物の約半分は、24ヶ月まで生存したが、30及び100 ppm投与された試験動物の3分の1のみがこの期間以上にわたり生存した。ブロモプロピレートに起因する変化は、試験動物における血液検査又は血清分析の結果にみられなかった。本殺虫剤摂取に起因する肉眼又は顕微鏡的病変の臓器重量の変化は、動物が調べられたどの時点においても観察されなかった。しかしながら、2年間生存した100 ppm投与群動物の肝臓に関するEM試験では、対照群動物の肝臓より、わずかに少ないグリコーゲン、ミトコンドリアにおけるクリステ内空間の局所的拡大、SERの局所的肥大及びより顕著な脂質蓄積が認められた。これらの相違は、細胞微細構造における有意な病理学的変化であるとはみなされなかった。腫瘍数とその位置は、対照群及び試験群において同様であった(Coulston et al., 1970a)。

コメント (原文 p.3)

ブロモプロピレートは急速に吸収され、糞と尿の両方において排泄される。糞は親化合物を多く含むが、4,4"-ジブロモベンジル酸とより多くの極性(未同定)代謝物は尿中にみられる。摂取された化合物の高い割合は、雌ラットより雄ラットの糞に含まれた。ラットにおける単回投与の排泄は、120時間までに完了せず、その時、投与量の約2%が、組織中に主に腎臓、肝臓及び脂肪に検出されたが、ブロモプロピレート又はその代謝物が組織に蓄積する可能性があるという証拠はなかった。

ラット及びイヌにおける試験では、ブロモプロピレート100 ppmにおいて、生殖機能に関する悪影響及び催奇形性は見られない事が示された。2年間のラット試験における無影響レベルは、15 ppmであった。30又は100 ppm投与された雌ラットでは生存率が低下したが、試験の最後の数か月間のみであった。ブロモプロピレート100 ppmを投与されたラットの肝細胞のEMの様子では、いくつかの異常が観察されたが、これらの毒性学

的な有意性は疑わしい。100 ppm以上投与されたラットでは、体重増加率が減少し、摂餌量が減少し、肝及び腎重量が増加した。イヌの試験でみられた肝重量の上昇は、SER肥大とミクロソーム酵素活性の増加が伴った。ラットにおける肝臓の肥大も酵素誘導を示す組織学的様相が認められた。約3,000 ppm投与群では、色素沈着斑を生じ、ラットの腎臓と精巣に肝細胞及び変性変化の脂肪浸潤を示した。2年間のイヌ試験において無影響量は、100 ppmであった。2年間のラット試験では、ブロモプロピレートは発がん性を示さなかった。

ここから

毒性学的評価（原文 p.4）

毒性学的影響を及ぼさないレベル

ラット: 15 ppm (0.75 mg/kg体重等量)

イヌ: 100 ppm (2.5 mg/kg 体重等量)

ヒト男性に対する推定1日摂取許容量

0-0.008 mg/kg体重

食品における残留物及びその評価（原文 p.4）

使用様式（原文 p.4）

ブロモプロピレートは、1966年にまず野外におけるダニ抑制に対して試験された。製品は正式に承認されており、又は以下の国で登録が進行中である:

オーストラリア	フランス	ポルトガル
オーストリア	イラン	南アフリカ
ベルギー	イスラエル	スペイン
ブルガリア	イタリア	スイス
チリ	日本	トルコ
キプロス	オランダ	ソ連
		ユーゴスラビア

市販製剤は、有効成分を25%及び50%含んだ乳化性溶液である。

収穫前処理（原文 p.4）

推奨使用法。

ブロモプロピレートは、すべてのフシダニ科(フシダニ)、ヒメハダニ科(ハダニではない)及びハダニ科(ハダニ)

などのダニの全段階に対して有効である接触殺ダニ剤である(Vial et al., 1971)。

この化合物は顕著な殺卵作用を有さないが、初期の卵の発育段階においてある程度の活性を示し、新たに孵化した幼虫は、葉についた殺ダニ沈着物との接触で死亡する。

ブロモプロピレートはダニが有機塩素系化合物及び、又は有機リン酸化合物に、影響しやすいか又は抵抗力があるかであるすべての胚発生の後の段階でダニを殺す、(Westigard and Barry, 1970)。

適用の主な分野は、ナシ類、柑橘、ブドウの樹、ホップ及び綿である。さまざまな作物の推奨散布量は、次の表にまとめる。

単位面積あたりの有効投与量は、それぞれ葉数及び投与された植物の大きさに依存する。発育中の作物の成長期間における葉の表面の増加を配慮するべきである。ダニの数量が増大する前に散布し、気候条件がダニに好ましくないならば、通常は単回投与で良いであろう。一定の状況下では、2回目の散布を必要とする。

収穫後処理 (原文 p.4)

ブロモプロピレートは、育成中の作物に対しての適用のみ推奨される。

他の用途 (原文 p.4)

ブロモプロピレートは、観葉植物(投与量率: 37.5–50 g ai/100 L)にも使われる。

管理下の試験から得られた残留物 (原文 p.4)

ナシ類、核果、ブドウ樹、柑橘、バナナ、イチゴ、野菜、綿、茶及びホップを用いて、推奨濃度25-60 g ai/100 Lのスプレー混合物を25%及び50%ES製剤を使用して、野外試験が実施された。残留物は、微小電量検出器と同様に、電子捕獲検出器によるガスクロマトグラフィーによって、測定した。検出限界は、0.01–0.05 ppmまで幅があった。オーストラリア、カナダ、ドイツ、インド、インドネシア、イスラエル、日本、南アフリカ、スイス及びアメリカ合衆国で行われた残留物試験のデータは、表1にまとめた。

表1. さまざまな作物に対するプロモプロピレート推奨散布量

作物	g ai/100 L	g ai/ha
ナシ類	37.5-50	500-750
核果	37.5-50	500-750
柑橘類	37.5-50	500-750
ブドウの樹	37.5-50	
ホップ	37.5-50	
綿	37.5-50	500-750
大豆		500-750
野菜		400-600
茶	37.5	

果実

プロモプロピレートは、非浸透性及び非貫通型ダニ駆除剤である。果皮に残留し、果実の果肉内へ移動しない。リンゴ、柑橘類及びバナナを用いて、標識プロモプロピレート及び非標識プロモプロピレートのさまざまな試験では、散布された果実の果肉には残留物が無い、もしくは残留物の微量のみを含むことを明らかにした。

高用量による散布又は複数回の散布は、一般的により高い残留物が得られる。すなわち、散布直後の残留物量は、散布された有効成分量に比例する。

残留物の消失は、主に風化及び成長によって薄まることによる(Cassidy, 1967)。表2では、異なる作物を用いた散布直後と散布3週後のプロモプロピレートの残留物と推定半減期を示す。

明確に異なる果実の品種において、残留物の消失値及び消失率が極めて一定であることが非常に顕著である。限られたデータしかない果実を含む含めて許容値を広げること適切な理由がある。

表2. 異なる作物における、散布後様々な時間後及び推定半減期後のプロモプロピレートの残留値

作物	平均残留値(ppm)		半減期(週)
	散布直後	散布後3週後	
リンゴ	1.8	1.0	3-4
西洋ナシ	0.7	0.3 6	3
プラム	1.7	0.75	3
ブドウ	1.1	0.70	3
イチゴ	8.3	0.5	1-2
柑橘類	1.8	0.9	3
ホップ	13-50	4.4-2 7.0	2
茶	> 20	-	<1

野菜

トマト及びナスにおけるブロモプロピレート残留値は、通常使用量で単回投与の7～21日後において、0.12 ppm以下であった。

綿

綿の種子及び繊維は、別々に分析した。ブロモプロピレート50 g/100 Lの用量で散布の3日後において、種子には残留物検出の可能性はなかった。

茶

インドネシアにおける試験では、散布後1日、4日、7日、9日の茶樹からの各サンプルを2群に分けた。残留物の分析前に、各サンプルの2分の1は、製茶の通常のプロセスである茶葉を萎凋、揉捻、発酵、乾燥させた。残りの2分の1のサンプルは、25℃～30℃で乾燥のみさせた(乾燥茶)。ブロモプロピレート残留値は、製造茶及び乾燥茶においても急速に減少した(散布後9日以内で22.5-55 ppmから0.15-2.5 ppmに)。推定半減期は1週未満である。

ホップ

一般に、乾燥の間の濃縮のために、生のホップより乾燥ホップのほうが残留値は高い。実質的に、乾燥の間にブロモプロピレートの気化はない。

残留物の運命 (原文 p.6)

動物 (原文 p.6)

牛を用いて、0.33 mg/kg 体重/日の用量で¹⁴C-ブロモプロピレートを5日間カプセル投与した。それは9.7 ppmに相当した。20日以内に、放射性物質を糞、尿、乳汁から回収し、それぞれ、73.4%、20.5%、0.66%に達した。最終投与後、乳汁の¹⁴C-ブロモプロピレート相当量の濃度は0.09 ppmに近づき、投与後5日後に定量限界に達した時、急速に低下した。放射能は、投与期間の終了時に0.03 ppmに相当するような挙動を示した。放射性物質は、さらに4日後は検出されなかった。

動物が投与後20日後にと殺された時、脂肪のみが有意に放射性物質を含み、平均してブロモプロピレート相当量の0.13 ppmであった。他のすべての組織及び臓器(筋肉、肝臓、腎臓、心臓、脳、卵巣、脾臓)では、放射活性が検出限界である0.01 ppm等を下回っていた(Cassidy et al., 1968)。

本化合物を30日及び70日間、乳牛に混餌投与し(Fancher et al., 1968d ; Mattson et al., 1968)、肉用子牛に混餌投与し(Fancher et al., 1968c ; Cullen and Mattson, 1968)、残留物を乳汁、脂肪組織、肝臓、腎臓及び筋肉において追跡調査した(表3参照)。

乳汁における残留物は、飼料中のブロモプロピレートと飼料給与レベルに正比例するとわかり(Mattson et al., 1968)、5.3 ppmの投与割合で0.1 ppmを超えなかった。残留物は、主に脂肪組織にみられ、5 ppmの摂餌率で70日後、2.8 ppmに達した。しかしながら、ブロモプロピレートは急速に、脂肪組織から排泄された。70日間の50 ppmを含有する混餌投与に続く2週後、0.3 ppmのみのブロモプロピレートが検出された。筋肉では、70日間の5 ppmと28日間の50 ppm混餌投与後に、ブロモプロピレートをそれぞれ、0.19 ppm、0.42 ppm検出した。投与停止後に再び化合物の急速な排泄が観察された(70日間の50 ppm混餌投与の2週後において<0.04 ppm)。

肝臓と腎臓において、未変化の少量のブロモプロピレートに加えて、4,4'-ジブロモベンジル酸がみられた。4,4'-ジブロモベンジル酸の存在は、これらの臓器がブロモプロピレートの加水分解の部位である可能性があることを示した。腎臓における4,4'-ジブロモベンジル酸の存在が予想されたのは、尿中に排泄されると分かったからでもある(Cullen and Mattson, 1968)。

表3. 30日間及び70日間のブロモプロピレートのさまざまな投与率における、乳牛の乳汁と肉牛の組織中の残留物

動物	ブロモプロピレート ppm ^a	投与期間 (日)	残留値(ppm)				
			ブロモプロピレート	DBBA ^b			
乳牛	3	30	乳汁:	0.06			
	5.3		0.10				
	11.7		0.18				
	54.8		0.84				
児牛	5	70	経過後				
			(日):	28	70	28	70 ^c
			脂肪:	1.5	2.8	n.d. ^d	n.d.
			筋肉:	<0.04	0.19	n.d.	n.d.
			肝臓:	0.16	0.50	0.03	0.14
			腎臓:	0.17	0.07	0.03	0.10
			経過後				
			(日):	28	84	28	84 ^c
児牛	50	70	脂肪:	7.3	0.3	n.d.	n.d.
			筋肉:	0.42	<0.04	n.d.	n.d.
			肝臓:	0.04	<0.04	0.14	n.d.
			腎臓	0.05	<0.04	0.13	n.d.

^a飼料中の濃度。

^bDBBA = 4,4'-ジブロモベンジル酸。

^c最初の投与からの日数、

^dn.d= 不検出(<0.02)。

子牛を用いて、5 ppm及び50 ppmブロモプロピレート^cを70日間摂餌投与し続けた試験(Cullen and Mattson, 1968)において、さまざまな組織中に残留物を測定した。筋肉、肝臓及び腎臓中の残留物は約0.5 ppmであったが、化合物を飼料から取り除いてから2週後に、測定限界値未満まで減少した。脂肪中の残留物は8 ppmに達したが、14日間で0.3 ppmに減少した(表4参照)。

表4. 10週間の2種の投与率によるブロモプロピレートを混餌投与した子牛の組織中の残留物

分析した組織	投与週間	検出残留値(ppm)			
		ブロモプレート		DBBA ^a	
		5 ppm摂餌投与	50 ppm摂餌投与	5 ppm摂餌投与	50 ppm摂餌投与
脂肪	4	1.5	7.3	n.d. ^b	n.d.
	6	1.5	8.0	n.d.	n.d.
	10	2.8	-	n.d.	n.d.
	12	- ^c	0.3	n.d.	n.d.
筋肉	4	<0.04	0.42	n.d.	n.d.
	6	0.22	0.13	n.d.	n.d.
	10	0.19	-	n.d.	n.d.
	12	-	<0.04	n.d.	n.d.
肝臓	4	0.16	0.04	0.03	0.14
	6	0.12	0.11	0.08	0.50
	10	0.50	-	0.14	-
	12	-	<0.04	-	<0.02
腎臓	4	0.17	0.05	0.03	0.13
	6	0.30	1.04	0.02	0.50
	10	0.07	-	0.10	-
	12	-	<0.04	-	<0.02

^aDBBA = 4,4'-ジブロモベンジル酸。

^bn.d. = 不検出(<0.02)。

^c分析なし。

表5. 大豆の葉への¹⁴C- ブロモプロピレート塗布後の放射能の回収

処置後の日数	0	8	16
回収した放射能	95.5%	83.9%	62.6%

植物(原文 p.7)

大豆を用いて、葉に¹⁴C標識の化合物を局所塗布後にブロモプロピレートのわずかな転流のみが観察された(Hassan and Knowles, 1969)。この試験では、処置後39日後に用意された葉のオートラジオグラムは、大量の放射能が依然としてこの葉にとどまり、微小転移のみが葉柄に起こったことを明らかにした。表5では、塗布された放射能95.5、83.9及び62.2%が、塗布後の0、8及び16日後のこれらの葉から回収可能であったことを表5は示す。

¹⁴C- ブロモプロピレートの反応は、スプレー混合物100 Lあたり有効成分60gの用量でリンゴ樹にスプレー散布した後、リンゴ、リンゴの葉及び土壌において追跡調査をした(Cassidy, 1968; Cassidy et al., 1968)。残留物測定に関しては、散布後40日後の収穫まで定期的にサンプルを取った。試験では、ブロモプロピレートがリンゴの皮の表面ワックスにとどまり、果肉に浸透しなかったことを示した。これは明確に、リンゴのラジオオートグラム写真によって、記録されている(Cassidy, 1968a)。表6に示されたされた残留値は、果肉中の有意でないブロモプロピレート値のみを示している。

これら微量のブロモプロピレートは、化合物がまさしく果肉に浸透したというよりむしろ、皮を剥く間に使用したナイフによる汚染が原因である可能性がある。

収穫期のリンゴの中又はリンゴの表面に代謝物が存在したかどうかを測定するために、果皮及び果肉抽出物のアリコート(一部)をTLCプレート上に分画を行い、次にオートラジオグラフィーを行った。放射能の90%はブロモプロピレートそのものであり、約2%は4,4'-ジブロモベンジル酸のRf値があることが判明した。放射能の約9%は抽出可能ではなく、ブロモプロピレートとして表現された0.1 ppm未満の残留値に相当した。ブロモ安息香酸、4,4'-ジブロモベンゾフェノン、又は4,4'-ジブロモベンゾヒドロールは検出されなかった。

リンゴからの放射活性は、40日間有意に減少しなかった。残留物の濃度の低下は、主に成長により薄まるものであり、値は最初に1.0-1.5 ppmであり、収穫期に約0.5 ppmであった。ワックスでコートされたプラスチックに¹⁴C-ブロモプロピレートの溶液をつけ、その後風のある室内(乱気流)に置いた実験(Cassidy, 1967)では、フ、揮発によるブロモプロピレートの減少は実際にごくわずかであったと示された。リンゴの葉に分解が起こったかどうか測定するために、2本の散布した木から、さまざまな時間経過後に(表6)、無作為にサンプルを取った。葉は、酸性アセトン及び水で抽出した。アセトンが除去され、抽出物はクロロホルムと水との間に分割された。除去溶液の各段階及び、抽出の残留物において、放射能を測定した。クロロホルム画分の中の放射能を測定するために、

アリコートにTLCクロマトグラフィーを行った。それぞれのサンプリング間隔を示す葉にオートラジオグラフィーを行った(Cassidy, 1968b)。

表6. リンゴの果実及び葉の内外における¹⁴C-ブROMOPROPIレート投与後の異なる時間経過後の残留値

間隔(日)	¹⁴ C-ブROMOPROPIレートに相当するppm値					
	0	1'	5	12	19	40
りんご全体	1.25					0.5
果皮	8.2	2.3		2.1		5.8
果肉	0.06	0.03		0.02		0.08
木Iの葉	89.9	47.4	49.5	47.3	25	26.1
木IIの葉	108.6	69.5	69.3	46.4	19.8	15.3

これらのオートラジオグラムにおいて、葉、特に静脈の輪郭が十分に描かれ、投与後40日でさえ、放射能は主に個々の場所に限定され、実際に分布が起こらなかったことを示した(Cassidy, 1968b)。

スプレー散布直後に、葉における¹⁴C-ブROMOPROPIレートのppm平均値は約100であったが、それに対して40日後の値は15及び26であった。葉における放射能は大幅に減少した。しかしながら、投与後15日目及び16日目の雨が放射能除去の主な原因であった(表6参照)。リンゴの果実からの除去が非常に遅いので、¹⁴C-ブROMOPROPIレートは、明らかに、葉の表面のワックスよりもリンゴの果実についたワックスによってよりしっかりと保持される。

収穫時、投与後40日に、リンゴの残存放射能94%はクロロホルムにより抽出可能であった。唯一の確認された変換生成物は、4,4'-ジブROMOベンジル酸であり、これは、約7%に相当した。

土壤中に (原文 p.8)

残留物試験は、果樹に直接噴霧した後と同様に、直接処理後のさまざまな土壌において実施された。¹⁴C-ブROMOPROPIレートで処理された40日後の土壌から抽出された残留物は、95%以上は未変化のブROMOPROPIレートにより構成された。砂質土壌における半減期は約60日であり、シルト質土壌では約30日であると考えられた(Kahrs, 1969e, 1970, 1971)。

¹⁴C - ブROMOPROPIレートを散布したリンゴ樹の下で採取した土壌サンプル(Cassidy, 1968b)では、放射能において大きな変動が起こった。ブROMOPROPIレートの最初の値は約0.04 ppmであった。散布後40日の大雨の

後に、平均値は0.6 ppmであった。抽出可能な放射性残留物の約1-3%は、4,4'-ジブロモベンジル酸と同定された。植物と動物の試験と同様に、4,4'-ジブロモベンゾヒドロール及び4,4'-ジブロモベナオフェノンは、土壤中に検出されなかった。土壤の抽出不可能な放射能は、少量である約6-9%が残存した(Cassidy, 1968b, 1969, 1970)。

保存及び処理では (原文 p.8)

果実の調理 (原文 p.8)

残留物において加熱調理の影響を調べるために、高用量で強化したリンゴサンプル及び野外噴霧したリンゴサンプルを15分及び30分間調理した(Blass, 1973c)。未処理のサンプルは、5 ppmのブロモプロピレートで強化した。野外の散布済リンゴは、0.69及び0.41 ppmの残留物があった。表7に示すように、15分間の調理は、強化したサンプルと野外噴霧したサンプルの両方において、50%以上のブロモプロピレートを除去した。30分の調理後、化合物の約20%のみが検出された。

表7. リンゴを用いた強化サンプル及び散布済サンプルを調理した後のブロモプロピレートの残留物

サンプル	追加ppm	調理前ppm	調理時間(分)	検出ppm
強化	5.0	5.0	15	2.5
			30	1.3
噴霧	-	0.67	15	0.27
			30	0.10
		0.41	15	0.20
			30	0.07

茶. 製造と浸出 (原文 p.8)

茶葉の萎凋、揉捻、発酵、乾燥から成る製茶のプロセスでは、茶におけるブロモプロピレートの残留値に対して相当な影響がある。インドネシアにおける一連の試験では、製造過程によって空気乾燥後のみにみられたレベルに対して35-40%までに、下げたことを示した(19.5 ppmが8.3 ppmに低下した)。

インドにおける実験では、熱湯による浸出過程において、茶葉の中にブロモプロピレートがたとえあったとしても、ほとんど抽出されなかったことを示した。浸出後の湿った茶葉は、浸出前の同じ葉とほとんど同量の残留物を含んだ。

残留物の分析の方法 (原文 p.9)

ブロモプロピレートの残留物は、ガスクロマトグラフィー及び薄層クロマトグラフィーを利用している特定の方法によって測定できる。電子捕獲検出器、微小電量検出器及び水素炎イオン化検出器をうまく使用した(Geigy, 1968, 1968a, 1969 ; Cannizzaro et al., 1968)。

ホップ及びビールの中のブロモプロピレートの測定については、より厳格な精製を開発した(Geigy, 1968b)。乳汁及び動物組織のブロモプロピレートの残留物は、電子捕獲検出器を使用するGLCによって測定した(Geigy1968c)。

国内許容値 (原文 p.9)

異なる国々においてブロモプロピレートの許容値及び待機期間は、表8にまとめる。許容値及び次回の薬剤処理可能までの時間(待ち時間)の値は、異なる気象条件と農業慣行の違いの結果として、同じ作物でも国によって大幅に異なり、それら両方は残留物の消失率に影響する因子である。

表8. 植物生産物におけるブロモプロピレートの国内許容値及び待機期間

国	作物	許容値(ppm)	待機期間(日)
オーストラリア	ナシ類&核果	5	21
オーストリア	ナシ類&核果	-	21
	園芸作物	-	
ブルガリア	一般	-	7
フランス	ナシ類&核果	-	15
	ブドウ樹		
イスラエル	柑橘、ブドウ樹	-	7
	リンゴ、西洋ナシ		
	野菜		
日本	果物、柑橘、ホップ	-	-

表8.(続き)

国	作物	許容値(ppm)	待機期間(日)
オランダ	リンゴ、西洋ナシ	2	21
南アフリカ	バナナ	5	14
	柑橘、綿	5	10
スペイン	果物	-	15
スイス	ナシ類&核果	1.5	21
ソ連	綿	-	20
ユーゴスラヴィア	農作物、果物	-	7
	野菜、いちご	-	10

評価 (原文 p.9)

ブロモプロピレート(イソプロピル-4-4'-ジブロモベンジラート)は、広範囲にわたる全段階のダニに対して有効である接触型の殺ダニ剤である。主な適用領域は、ナシ類及び核果、柑橘、ブドウ樹、ホップ、綿であり、37.5-50 g/100 Lの割合で適用される。15か国以上で販売の登録がされている。特性及び使用は、多くの点で、クロロベンジレート及びクロロプロピレート(FAO/WHO 1965b, 1969b, 1973b)と同様である。市販製剤は、乳化性の溶液のみである。工業用は、最少88%のイソプロピル-4-4'-ジブロモベンジラートを含む。不純物を同定し、定量化している。

ブロモプロピレートは、成長中の植物への適用のみに推奨されている。通常、単回処置で十分であるが、場合によっては複数回適用も必要である。収穫後の処置は承認されておらず、今までに動物における使用はない。

ブロモプロピレートは非全身性及び非浸透性である。葉の上のダニに対して、高い残留効果を示す。果皮に残留し、果実の果肉内に移動しない。残留物濃度は、適用された有効成分量に比例する。複数回適用は、相加効果があり、より高い残留物をもたらす。残留物の消失は、主に風化及び成長による希薄によるものである。ほとんどの果実の半減期は3週であるが、ホップや茶などの葉の多い作物においては、消失率はさらに大きい。

11か国における、ナシ類、核果、ブドウ、柑橘類、イチゴ、バナナ、野菜、綿、ホップ及び茶葉に関する管理された野外試験から広範囲に及ぶデータが得られた。

表9.

国(年)	散布				前回の散布日と採取日の間隔(日)							
	製剤	散布回数	用量 g a.i./ 100L	分析した 作物	ブロモプロピレート残留値ppm							
					0	7	14	21	28	35	42	
<u>りんご</u>												
スイス	25E	1	37.5	果実全体	2.0	1.1	1.2	0.8	0.9	0.8		
(1966)				皮			9.0					
スイス	50E	1	25	果実全体	2.2	1.4	1.0		0.5		0.08	
(1967)	50E	1	37.5		2.9	0.8	0.7		0.6		0.15	
南アフリカ	25E	1	37.5	果実全体	2.0			1.3	1.5			
(1969)												
アメリカ	25E	1	30	果実全体		1.2	0.48	0.73	0.88	0.31	0.36	
(ワシントン)	25E	1	60	果実全体		1.8	1.3	0.94	0.67	0.49	0.67	
(1968)												
オーストラリア	30E	2	37.5	果実全体	1.85	1.07	1.15	1.01	0.77	0.77		
(1970)	30E	1	75	果実全体	1.76	1.46	1.3	1.21	1.16	1.17		
	30E	2	37.5	果実全体	1.59	1.42	1.04	0.8	0.8	0.75		
	30E	2	75	果実全体	3.58	2.44	2.45	2.06	1.93	1.87		
	30E	2	50	果実全体	2.23	1.81	1.43	1.38	1.37	1.28	1.27	
	30E	2	50	果実全体	2.73	2.73	2.27	2.25	2.10	1.9	1.97	
<u>西洋なし</u>												
スイス	25E	1	25	果実全体	0.7	0.5	0.5	0.4		0.4		
(1967)	25E	1	37.5	果実全体	0.85	0.65	0.65	0.5		0.3		
	50E	1	25	果実全体	0.5	0.5	0.35	0.25		0.4		
	50E	1	37.5	果実全体	0.85	0.55	0.3	0.3		0.6		

表9.(続き)

国(年)	散布				前回の散布日と採取日の間隔(日)							
	製剤	散布回数	用量 g a.i./ 100 L	分析した 作物	ブロモプロピレート残留値ppm							
					0	7	14	21	28	35	42	
スイス	25E	1	37.5	果実全体								
(1971)												
南アフリカ	50E	1	75	果実全体	2.0				1.0			1.0
(1969)												
<u>バナナ</u>												
南アフリカ	50E	1	25	皮		5.6						
(1968)				果肉		0.19						
<u>ぶどう</u>												
スイス	50E	1	25	果実全体	1.0	0.9	1.1	0.8	0.4	0.2	0.2	
(1967)			37.5	果実全体	1.2	1.2	1.5	2.1	1.8	0.4	0.4	
	25E	1	25	果実全体	0.7	0.8	0.4	0.4	0.15			
	25E	1	37.5	果実全体	0.6	1.0	0.5	0.5	0.4			
	50	1	25	果実全体	0.7	0.8	0.4	0.3	0.2			
	50	1	37.5	果実全体	0.9	0.9	0.7	0.6	0.3			
	25E	1	25	果実全体	0.9	1.1	0.9	0.5	0.7	0.4	0.4	
	25E	1	37.5	果実全体	1.3	1.0	1.0	0.9	0.7	0.6	0.5	
イスラエル	50E	1	75			3.4	1.5					
(1972)												
<u>グレープフルーツ</u>												
アメリカ	25E	1	30	果実全体	1.1	1.2	1.3		1.3			
(カリフォルニア)	25E	1	60	果実全体	1.3							
(1968)												
<u>ライム</u>												
アメリカ	25E	3	30	果実全体	0.96	1.5	1.4		0.96			

表9.(続き)

国(年)	散布				前回の散布日と採取日の間隔(日)						
	製剤	散布回数	用量 g a.i./ 100 L	分析した作物	プロモプロピレート残留値ppm						
					0	7	14	21	28	35	42
(フロリダ)	25E	3	60	果実全体	2.7		2.5		2.8		
(1968)	25E	3+オイル	60	果実全体	3.0		3.3		2.9		
<u>オレンジ</u>											
イスラエル	50E	1	25	皮		1.9	1.4		1.65		1.65
(1973)				果肉		0.05	0.05		<0.0		0.04
							5		4		5
<u>桃</u>											
オーストラリア	30ES	1エアブラスト	50	果実全体	3.1	2.02	1.36	1.21	1.13	0.5	
(1970)	30ES	1ハンドスプレー	50	果実全体	6.9	3.8	2.58	1.61	1.13	0.7	
	30ES	1エアブラスト	37.5	果実全体	2.86	1.35	0.70	0.66	0.79	0.3	
	30ES	1エアブラスト	37.5	果実全体	1.68	1.00	0.92	0.71	0.54	0.51	
<u>プラム</u>											
<u>スイス</u>											
(1967)	25E	1	25	果実全体	2.1	1.1	0.8	0.7	1.2	0.7	
	25E	1	37.5	果実全体	1.9	2.3	1.4	1.0	1.4	0.6	
	50E	1	25	果実全体	1.4	0.4	0.8	0.6	0.4	0.3	
	50E	1	37.5	果実全体	1.7	1.4	0.8	0.7	0.5	0.3	
	25E	1	37.5	果実全体	1.5	1.2	0.7				
<u>いちご</u>											
アメリカ	-	2	60	果実	8.3						
(フロリダ)											
(1969)											

表9.(続き)

国(年)	散布				前回の散布日と採取日の間隔(日)								
	製剤	散布回数	用量 g a.i./ 100 L	分析した 作物	ブロモプロピレート残留値ppm								
					0	7	14	21	28	35	42		
<u>トマト</u>													
イスラエル	50E	1	1 kg a.i./h a	果実全体		<0.10	0.11	<0.1 0					
(1971)						0.12	<0.1 0	0.10					
<u>ナス</u>													
イスラエル	50E	1	1 kg a.i./h a	果実		<0.1	<0.1	<0.1					
(1971)						<0.1	<0.1	<0.1					
					3	9	14	16					
<u>綿</u>													
南アフリカ	50E	1	50	種子	<0.0 2	<0.02		<0.0 2					
(1968)				繊維	0.22	0.06		0.11					

					0	1	4	7	9	14	15	21	26	37
<u>茶</u>														
インドネシア	50E	1	18.75	乾燥茶葉		22.5	19.5	1.7	0.15					
(1968)				製茶		30.0	8.3	3.8	2.5					
	50E	1	37.5	乾燥茶葉		55.0	20.5	19.5	0.5					
				製茶			7.8	4.9	0.36					

表9.(続き)

国(年)	製剤	散布回数	散布 用量 g a.i./100 L	分析した 作物	前回の散布日と採取日の間隔(日)										
					ブロモプロピレート残留値ppm										
					0	1	4	7	9	14	15	21	26	37	
ホップ															
ドイツ	25E	1	25	生		12.8		10.7		6.0		3.9			
(1967)	25E	1	25	乾燥	56.5			38.0		27.0		27.4			
	25E	1	25	生	13.0			8.6		5.8		4.8			
	25E	1	25	乾燥	43.0			32.0		32.0		27.4			

消失率は、放射性標識化合物を用いた同様の化学分析によって測定しており、揮発が有意でないことは明らかである。雨は残留物を減少させるうえで重要な因子であるが、これは果実よりも葉に影響する。それは、果実の表面にあるより重いワックス層の保護効果からであろう。

収穫における残留物は、主に親化合物であり、およそ7%は4,4'-ジブロモベンジル酸である。ブロモ安息香酸、4,4'-ジブロモベンゾフェノン又は4,4'-ジブロモベンゾヒドロールは検出できなかった。

試験では、土壌、動物及び果実、野菜及び加工に用いる植物原料において、残留物の運命を示すことができた。

土壌の処理の後に、ブロモプロピレートは上端10 cmを通してゆっくりと溶脱する。40-60日後、砂質土壌と壤土の両方から抽出された残留物は、未変化のブロモプロピレートから成る。耕地土壌における半減期は、ほぼ60日程度である。

乳牛を用いて5-55 ppm相当を摂餌投与した時、ブロモプロピレート残留物は乳汁にみられたが、最高レベルでさえ、残留物は1 ppmを超えなかった。飼料への本化学物質の投与中止の後に、乳汁における残留物は、7日間で検出限界値を下回った。ブロモプロピレートを混餌投与された子牛は、脂肪に相当量を蓄積したが、筋肉、腎臓及び肝臓にみられたのはほんのわずかであった。蓄積した残留物は、飼料への化学物質の投与中止から14日以内に消失した。

調理によって、リンゴにおける残留物の50%は15分で、80%は30分で取り除いた。茶葉から浸出した茶又はホップから作られたビールにおいて、残留物は検出できなかったが、茶葉、ホップそれぞれは、実際に受けた可能性がある最高レベルで残留物を含んでいた。

ブロモプロピレートに特有の分析方法は、利用可能である。これらは、電子捕獲、微小電流又は水素炎イオン化検出器によるGLCを使用する。方法を開発した人たちの管理下において、定量限界は0.01~0.05 ppmであることが報告された。

国内許容値は、3か国のみにおいて確立されている。

勧告（原文 p.12）

ブロモプロピレート承認された使用は、散布してから収穫するまでの間にゆっくりと低下する不可避な残留物をもたらすであろう。しかしながら、次の順序である待機期間を含む適切な農作業の後に、収穫時の残留物は、取引している特定作物に対する最大残留限界値として推奨された次の限界値を超えないであろう。単回投与によりダニの寄生を十分に制御するところでは、残留物は相当に少ないであろう。

残留物の有意な消失は、保管又は輸送の間は起こる可能性が低い。調理と加工はかなり残留値を下げ、したがって消費されるものとしての食品には示された残留物量のごく少量のみを含む。

	許容値(ppm)	散布から収穫までの間隔(日)に基づいた期間
リンゴ、バナナ(全体)、	5	21
サクランボ、柑橘類、ブドウ		
ネクタリン、桃、西洋ナシ		
プラム、プルーン		
イチゴ	5	14
ホップ(乾燥)	5	56
茶(製茶)	5	8
野菜、綿の種子	1	14
バナナ(果肉)、柑橘果肉	0.2	21

さらなる試験又は情報（原文 p.12）

望ましい試験

1. 長期混餌投与におけるラットの生存率への効果を明らかにする試験。
2. 動物の第2世代における長期試験。
3. ブロモプロピレートが肝臓に及ぼす作用に関する試験。ここまで

プロモプロピレートの毒性試験と結果の概要（評価書：JMPR 1973）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性（経口）	マウス雄		LD ₅₀ =8,000(mg/kg) (Ueda and Kondo, 1968)
急性毒性（経口）	ラット雌雄		LD ₅₀ >5,000 (mg/kg) (Stenger, 1967)
急性毒性（経口）	ラット雌雄		LD ₅₀ =6,000 (mg/kg) (Drake, 1970)
急性毒性（経口）	ラット		LD ₅₀ >23,100 (mg/kg) (Fencher et al., 1968a and b)
4 週間亜急性毒性	ラット	0、40、200、1,000 及び 5,000 mg/kg 体重	最高用量群は動物をと殺する前の 21 日間を通して多尿となり、最初の 8 日間は淡色の粘液便を産出した。体重増加率と摂餌量は最高用量群、1,000 及び 200 mg/kg 群において減少した。5,000 mg/kg 投与群のラットは、関連のある好中球増加症を発症したが、全群における血液学的検査の結果は正常であった。絶対肝重量及び相対肝重量は、上位三高用量群で増加し、細胞腫大及び周辺の炎症が見られた。肝壊死が最高用量群で生じた。
90 日間亜急性毒性 55 日間 35 日間	ラット	0、100、300 及び 1,000 ppm 3,000 ppm 4,000 ppm	最高用量群では、体重増加率と摂餌量が正常以下であり、剖検時に、肝臓、腎臓及び精巣の重量は対照群の体重と比較して増加し、好塩基球物質、色素沈着（おそらくリポフスチン）及び脂肪浸潤の減少が肝細胞中に認められた。軽度から重度の退行性変化が、組織学検査に関する試験において見られた。1,000 ppm 投与群では、摂餌量がわずかに対照群より減少したが、体重増加は類似していた。精巣は対照群より軽く、同様の組織学的変化が肝臓に見られた。下位二低用量群では、少数のラットにおいて好塩基球材料の損失及び病巣が空胞変性した細胞腫大を示した。
30 日間亜急性毒性	イヌ	1 g/kg 体重/日 2 g/kg 体重/日で 4 日間、0.5 g/kg 体重で 26 日間。	下痢及び嘔吐が、両群のイヌに発生。最初の 1 週間において、摂餌量が減少し、体重が減少、又は正常値以下になった。
2 年間慢性毒性及び発がん性	イヌ	30、100、250 及び 1,000 ppm	無影響量は、100 ppm。

		4,000 ppm を 3 か月	
2 年間慢性毒性及び発がん性	ラット	0、15、30 及び 100 ppm	無影響レベルは、15 ppm。30 又は 100 ppm 投与された雌ラットでは生存率が低下したが、試験の最後の数か月間のみであった。プロモプロピレート 100 ppm を投与されたラットの肝細胞の EM の様子では、いくつかの異常が観察されたが、これらの毒性学的な有意性は疑わしい。100 ppm 以上投与されたラットでは、体重増加率が減少し、摂餌量が減少し、肝及び腎重量が増加した

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LD ₅₀	50% Lethal Dose	半数致死量
EC	European Community	欧州委員会
n.d.	not detectable	不検出
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
DBBA	4,4'-dibromobenzilic acid	4,4'-ジブロモベンジル酸
bw	body weight	体重
d	day	日
LC ₅₀	50% Lethal Concentration	半数致死濃度
ADI	acceptable daily intake	一日摂取許容量
ha	hectare	ヘクタール
i.p	intraperitoneal	腹腔内
μM		
GGT	gamma-glutamyltranspeptidase	ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ
GLC	gas-liquid chromatography	ガス-液体クロマトグラフィ

ブロモプロピレート 評価書和訳と情報整理

JMPR 1993

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v93pr03.htm>
857. Bromopropylate (Pesticide residues in food: 1993 evaluations Part II Toxicology)

ブロモプロピレート 評価書和訳と情報整理 JMPR (1993) 目次

説明(原文 p.1)	43
一日摂取許容量(ADI)についての評価(原文 p.1)	43
生科学的データ(原文 p.1)	43
生化学的側面(原文 p.1)	43
吸収、分布及び排泄(原文 p.1)	43
ラット(原文 p.1)	43
生体内変化(原文 p.1)	44
酵素作用とその他生化学的パラメーター(原文 p.2)	45
マウス(原文 p.2)	45
毒性試験(原文 p.3)	47
急性毒性試験(原文 p.3)	47
短期毒性試験(原文 p.3)	47
ラット(原文 p.3)	47
イヌ(原文 p.4)	49
長期毒性/発がん性試験(原文 p.5)	50
マウス(原文 p.5)	50
ラット(原文 p.6)	50
繁殖試験(原文 p.6)	52
ラット(原文 p.6)	52
イヌ(原文 p.7)	52
胚/胎児毒性に関する特別試験(原文 p.7)	53
ラット(原文 p.7)	53
ウサギ(原文 p.7)	53
遺伝毒性に関する特別試験(原文 p.8)	53
細胞間情報交換及び肝腫瘍プロモーション作用の抑制に関する特別試験(原文 p.8)	54
皮膚及び眼に対する刺激性に関する特殊試験(原文 p.9)	56
皮膚感作に関する特殊試験(原文 p.9)	57
ヒトにおける所見(原文 p.9)	57
コメント(原文 p.9)	57
毒性学的評価(原文 p.10)	58
ブロモプロピレートの毒性試験と結果の概要 (評価書:JMPR 1993)	59
略称	61

原文 目次

原文ページ

EXPLANATION	10
EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE	10
BIOLOGICAL DATA	10
Biochemical aspects	10
Absorption, distribution and excretion	10
Rats	10
Biotransformation	11
Effects on enzymes and other biochemical parameters	12
Mice	12
Toxicological studies	15
Acute toxicity studies	15
Short-term toxicity studies	15
Rats (.....	15
Dogs	17
Long-term toxicity/carcinogenicity studies	19
Mice	19
Rats	20
Reproduction studies	22
Rats	22
Dogs	23
Special studies on embryo/fetotoxicity	24
Rats	24
Rabbits	24
Special studies on genotoxicity	24
Special studies on inhibition of cell-cell communication and liver tumour promotion	25
Special studies on skin and eye irritation	27
Special studies on skin sensitization	28
Observations in humans	28
COMMENTS	28
TOXICOLOGICAL EVALUATION (.....	30

ブロモプロピレート

素案 A. Takanaka

安全性生物試験研究センター、国立医薬品食品衛生研究所

東京、日本

説明(原文 p.1)

ブロモプロピレートは、1973年の合同会議で評価され、0~0.008 mg/kg 体重の一日摂取許容量(ADI)が決められた(付録1、参照20及び21)。この会議ではさらに以下のような試験が要求された:1)ラットの生存率に及ぼす影響を解明するための長期摂餌試験;2)第二世代の動物を用いた長期試験;3)ブロモプロピレートが肝臓に及ぼす影響試験。これらの試験結果及び追加データは現在の評価のために提出された。この研究論文は、過去の評価から見直されているデータを要約し、過去の研究論文から関連する試験を取り入れている。

一日摂取許容量(ADI)についての評価(原文 p.1)

生科学的データ(原文 p.1)

生化学的側面(原文 p.1)

吸収、分布及び排泄(原文 p.1)

ラット(原文 p.1)

ブロモプロピレートの吸収、分布及び排泄について、ラットを用いて評価した。[U-¹⁴C]フェニルブロモプロピレート 0.5 mg/kg 体重(無作用量)又は100 mg/kg 体重(薬理学的/毒物学的影響を生じさせるため)を、一群雌雄各5匹のラット(Sprague Dawley CrI:CD [SD] BR)に単回経口投与した。低用量レベルにおける追加の一群に、14日間連続で非標識化合物(純度>95%) 0.5 mg/kg 体重を投与した後、放射性標識化合物を単回投与した。3つの投与群全てにおいて、投与終了後168時間以内の放射性物質の総回収率は、90%又はそれ以上であった。投与した殆どが糞中に排泄された(雄:85.3-89.3%、雌:52.5-63.7%)。より少量の放射性物質が尿中に排泄された(雄:2.3-3%、雌:21.8-28.7%)。放射性物質の排出は、投与レベルや事前投与に関係なく、96時間以内に基本的に終了した。CO₂の中に放射性物質は含まれなかった。

低用量群の168時間後では組織濃度は低かったが、最高値は肝臓(雄又は雌の組織において、ブロモプロピレート0.05 µg/g 等量)及び腹部脂肪(雄又は雌の組織において、ブロモプロピレート0.02又は0.03 µg/g 等量)であった。高用量では、組織残留物パターンは同様で、放射性物質の最高濃度は腹部脂肪であった(雄又は雌の組織において、3.3又は8.7 µg/g 等量)。非標識化合物を事前投与した一群は、単回投与したラットに対し、投与後168時間における組織残留物は有意に変化しなかった。投与量や事前投与に関係なく、排泄率は速いと結論した。排泄ルートは雌雄で異なった。投与後168時間における組織残留物のレベルは低かった

(Cornelissen&Hopkins, 1991)。

雌雄 2 匹のラットに、それぞれ ^{14}C 標識プロモプロピレート 1.6 mg を強制経口投与した。呼気の CO_2 、尿及び排泄物を、24 時間ごとに 120 時間採取した。その後、血液や他の組織を採取し分析した。呼気の CO_2 中で検出された放射性物質は 0.2% 以下であった。雄では、放射性物質の 90% が排泄物から検出され、6% が尿中から検出された。一方雌では 55% が排泄物から、33% が尿中から検出された。放射性物質の 75% が 48 時間で排泄されたが、120 時間後に投与量の 2.6% (雄) 及び 1.5% (雌) が組織、主に腎臓、肝臓、及び脂肪中に残留していた (Cassidy *et al.*, 1968)。

生体内変化(原文 p.1)

雌雄ラットの尿、排泄物及び組織抽出物を用い、プロモプロピレートの代謝プロファイルを調べた。試験は低用量 (0.5 mg/kg 体重) 及び高用量 (100 mg/kg 体重) の単回経口投与と、低用量の反復経口投与が行われた。この実験では、吸収、分布及び排泄試験において使用された排泄物と身体組織のサンプルを使用した。

尿検体中に投与量の 1.7% から 26.4% が排出され、7 種の全く異なる代謝物が検出された。代謝物パターンは、投与量や投与方法による有意な変化はなかった。しかし、雌雄では明らかな違いが認められた: ベンジル酸は雄では僅かであったが (10-14%)、雌では主要分画であった (65-72%)。雌雄間における排泄物の代謝産物パターンは、投与量や投与方法による著しい差はなかったが、対照的に尿においては雌雄間の差が見られた。尿と糞便の代謝パターンは質的に異なった: 糞便中に未変化のプロモプロピレートに相当する非極分画があり、それは総糞便放射性物質中の 14~54% に相当した。

肝臓組織中の代謝産物パターンに雌雄差はなく、むしろプロモプロピレートとベンジル酸に相当する 2 つの主要分画がある単純なものであった。腎臓組織におけるパターンもまた雌雄同様であった。腎臓では、唯一の主要分画が放射性物質の少なくとも 80% を占め、それはベンジル酸に相当した。ベンジル酸は肺組織における放射性物質の、少なくとも雄では 70%、雌では 40% を占めた。脂肪組織には主要な化合物として、それぞれ放射性物質の 40% (雄) 及び 80% (雌) に相当する未変化のプロモプロピレートが含まれた。

このように試験実施用量範囲内において、ラットにおけるプロモプロピレートの代謝は投与量及び投与方法とは無関係であった。しかしすべての投与群で、雌雄差が明らかであった。ベンジル酸は、雄では少量の代謝物 (投与量の約 6%) 及び雌における主要な代謝物 (投与量の約 23%) であった。これは、排泄経路にみられる雌雄差と同様である。主要な化合物は、腎臓及び肺組織においてはベンジル酸であり、脂肪組織では未変化のプロモプロピレートであった。肝臓組織には両方が相当量含まれていた (Mathies, 1991)。

8 つの代謝物の構造は尿及び糞便から同定され、それぞれ投与量の 80% (雄) 及び 72% (雌) を占めた。代謝経路は図 1 で示した。プロモプロピレートは主にイソプロピル基の開裂により代謝され、少量はフェニル環及びイソプロピル基に対する酸化反応でおきたという結論に達した。エステル分解、ベンジル酸の後に形成された第一次産物は、多様なアミノ酸抱合体をもたらすその後の抱合反応に進む物であり、又はそのまま排泄された。酸化後に形成された代謝物は、3-ヒドロキシベンジル酸 (3-hydroxy-benzilate) 及び親化合物のプロピレングリ

コール誘導体であった (Schulze-Aurich, 1993)。

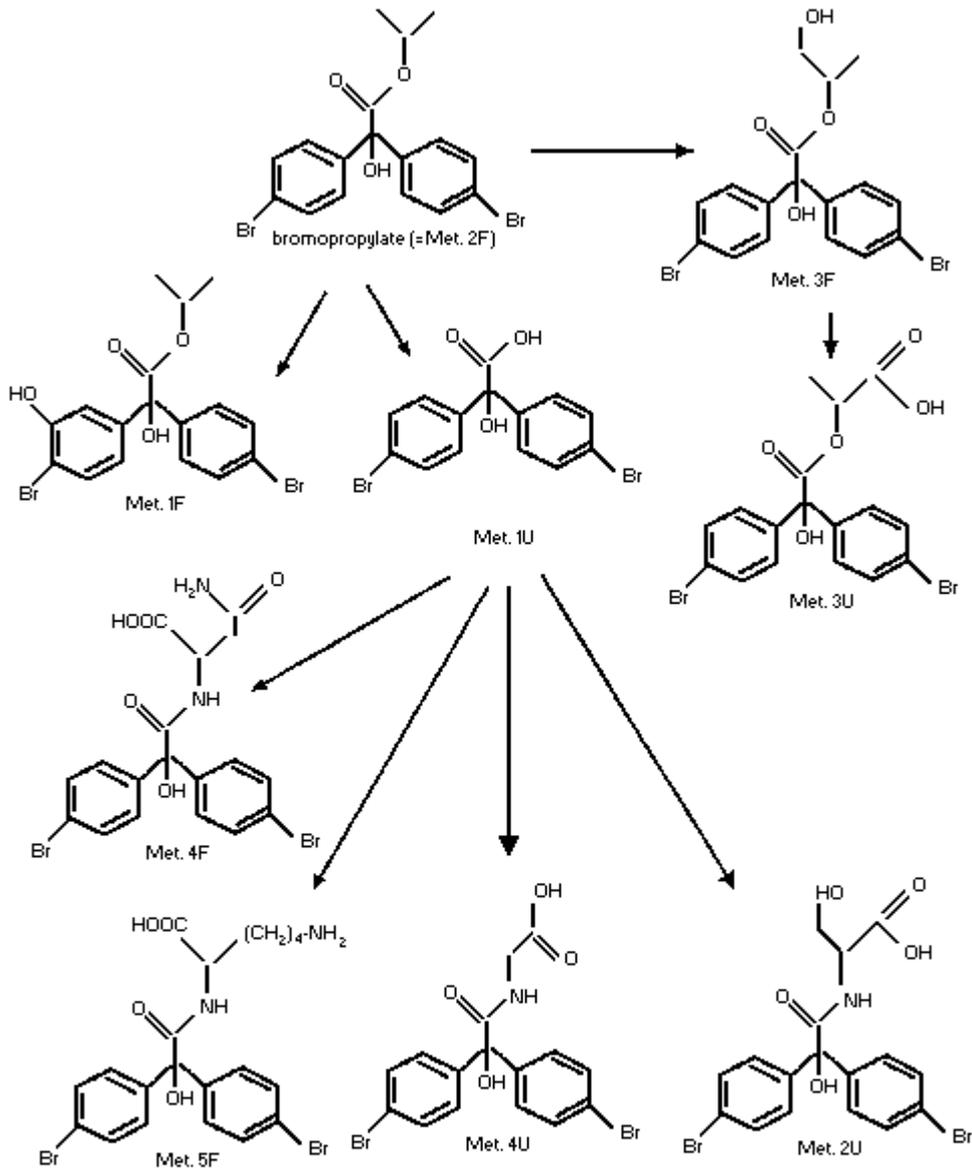
酵素作用とその他生化学的パラメーター(原文 p.2)

マウス(原文 p.2)

マウス(Tif: MAG f) 雄にブロモプロピレート(純度95%)を、一日量0、10、50、150又は300 mg/kg体重で14日間強制経口投与した。投与による肝重量の増加は、異物代謝に関わるとされる数種の酵素の緩やかな誘導及び肝細胞における滑面小胞体の僅かな拡散を伴った。特に、シトクロムP-450、エトキシマリンOデエチラーゼ及びスチレンオキシドヒドロラーゼ活性は、全容量において増加した。サイトゾルグルタチオンS-トランスフェラーゼ活性は二高用量群で増加した。一方、UDPグルクロニルトランスフェラーゼ活性は僅かに増加したが、細胞質のトランススチルベンオキシドヒドロラーゼは投与の影響を受けなかった。回復試験では、増加した肝重量及び調査した生化学的パラメーター共に、4週後に対照群と同じレベルに戻ったことが確認された。さらに滑面小胞体の増殖は消失した。そのため、確認された生物学的及び形態学的反応パターンは、機能的過負荷に対する可逆的適応反応であると言える(Waechter et al., 1986)。

最近の試験において、マウス(Tif: Mag f)雄6匹にブロモプロピレート(純度94.2%) 0、3、15、100又は300 mg/kg体重を、14日間単回経口投与した。2つの追加グループは、フェノバルビタール(40 mg/kg体重 腹腔内投与、4日連続)又は3-メチルコラントレン(と殺72及び48時間前 80 mg/kg体重、腹腔内投与)を投与した。症状はなく、死因は化合物に因るものではなかった。体重増加は、300 mg/kg体重で僅かに減少した。肝重量は高用量群及びフェノバルビタール又は3-メチルコラントレン投与群で増加した。肝臓におけるミクロソーム蛋白質含量は、ブロモプロピレート投与動物及び両方の対照物投与群で、投与量依存的に増加した。ミクロソームのP-450含量は、軽度から中程度の投与量依存的に増加した。

Figure 1. Metabolic pathways of bromopropylate in the rat



- Met. 1F: (4-bromo-3-hydroxy-phenyl)-(4-bromo-phenyl)-hydroxy-acetic acid isopropylester
 Met. 2F: bromopropylate (isopropyl-4,4'-dibromobenzilate)
 Met. 3F: bis-(4-bromo-phenyl)-hydroxy-acetic acid 2-hydroxy-1-methylethyl-ester
 Met. 4F: 2-[2-bis-(4-bromo-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-succinamic acid
 Met. 5F: 6-amino-2[2,2-bis-(4-bromo-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-hexanoic acid
 Met. 1U: 4,4'-dibromobenzilic acid
 Met. 2U: 2-[2-bis-(4-bromo-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-3-hydroxy-propionic acid
 Met. 3U: 2-[bis-(4-bromo-phenyl)-hydroxy-acetoxy]-propionic acid
 Met. 4U: [2,2-bis-(4-bromo-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-acetic acid

エトキシクマリン O-デエチラーゼ、エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ、ペントキシレゾルフィン O-デペンチ

ラーゼ及びテストステロンヒドロキシラーゼの全体の活性も増加した。4つの異なる遺伝子ファミリーのラット肝臓シトクロム P-450 アイソザイムに対するモノクローナル抗体による試験の結果では、ブロモプロピレートが緩やかなフェノバルビタールタイプ誘導物質に典型的な特性を持ち、おそらく非常に弱いペルオキシソーム増殖因子でもあることが確認された。ブロモプロピレートがマウスの肝臓において、フェノバルビタールのようなシトクロム P-450 誘導物質の特性を持つことがわかった。さらに、非常に弱いペルオキシソーム増殖因子として作用する可能性がある。そのため、高用量群での肝重量の増加及び生化学的変化は、機能的過負荷に対する可逆的適応であるとした。15mg/kg 体重/日ではごく僅かな生化学的変化が認められ、3 mg/kg 体重/日の低用量では全く影響がなかった(Thomas, 1991)。

マウス(Tif:MAG f)を用いてDNA結合試験を実施した。標識ブロモプロピレート(純度94.2%)を2週間連日300mg/kg体重で経口投与し前処理を行った。その後、放射性標識(ビスフェニル¹⁴C)ブロモプロピレートを300mg/kg体重で強制経口投与した。24時間後、肝臓からDNAを抽出し精製した。放射性物質は検出されなかった。ブロモプロピレートには、DNA結合による遺伝毒性の可能性はない(Sagelsdorff&Heuberger, 1990)。

毒性試験(原文 p.3)

急性毒性試験(原文 p.3)

ブロモプロピレートはラットとウサギに対する急性毒性はあまりない。世界保健機関(WHO)は通常の使用では急性毒性の危険性は低いとしてブロモプロピレートを分類した(WHO, 1992)。半数致死量(LD₅₀)及び半数致死濃度(LC₅₀)は表1に要約する。

短期毒性試験(原文 p.3)

ラット(原文 p.3)

ラット雌雄各10匹に、ブロモプロピレート0、40、200、1,000又は5,000 mg/kg体重/日を、0.5%水性トラガカント懸濁液として週6日4週間にわたり強制経口投与した。最高用量群で、と殺前21日間は多尿となった。また最初の8日間は淡い粘液糞便であった。体重増加率及び摂餌量が200及び1,000mg/kg体重/日投与群で減少した。5,000mg/kg体重/日群のラットは相対的な好中球増加症を発症したが、血液学的分析の結果はすべてのグループで正常であった。絶対及び相対肝重量は、3つの最高投与群で増加した。また細胞質の腫長及び門脈周囲の湿潤が見られた。

表1. ブロモプロピレートの急性毒性試験の結果

種	性別	経路	溶媒(賦形剤)	LD ₅₀ /LC ₅₀ (mg/kg体重)/ (mg/m ³ 空気)	引用文献
マウス ¹	雄	経口	—	8,000	Ueda&Kondo, 1968
ラット ¹	雄、雌	経口	—	>5,000	Stenger, 1967
ラット ²	雄、雌	経口	—	6,000	Drake, 1970
ラット ²	?	経口	—	> 23,000	Fancheret al., 1968a,b
ラット ³	雄、雌	経口	コーン油	約5,000	Kuhn, 1989a
ラット ⁴	雄、雌	経皮	PEG 400	> 4,000	Bathe & Sachsse, 1979
ラット ⁵	雄、雌	吸入	エタノール	> 4,000	Hartmann, 1989
ウサギ ⁴	雄、雌	経口	CMC6	> 4,000	Ullmann & Sachsse, 1979a
ウサギ ³	雄、雌	経皮	食塩水	> 4,000	Kuhn, 1989b

4. 工業用純度
5. 製剤用純度
6. 純度は書かれていないが、90%と知られている。
7. 純度90%
8. 純度95%
9. CMC=2%カルボキシメチルセルロース

最高用量群で肝壊死が起こった。40mg/kg体重/日では試験中に1匹が死亡したが、同様の異常が肝臓にみられた。グループの他のラットは正常にみえた (Paterson, 1967a)。

ラット雌雄各12匹に、90日間 0、100、300又は1,000ppmブロモプロピレートを摂餌投与した。別のグループに55日間3,000ppmを摂餌投与後、さらに35日間4,000ppmを摂餌投与した。最高用量群で摂餌量及び体重増加率が正常以下であった。剖検時、体重に対する肝臓、腎臓及び精巣の重量が対照群より高かった。好塩基球の腫脹及び減少、色素沈着(リポフスチンと思われる)及び脂肪浸潤が肝細胞中に見られた。組織学検査で、精巣に軽度から重度の退行性病変が見られた。1,000ppmでは、対照群に比較し摂餌量が僅かに少なかったが、体重増加は同様であった。精巣は対照群より軽く、肝臓に同様の組織学的変化が見られた。二低用量群のラットでは、好塩基性物質の損失及び病巣の空胞化を伴う細胞質の腫脹はあまり見られなかった。SER(滑面小胞体)肥大に起因していたという点で、これらの変化は生理的であると思われた。しかし、これを証明するため

のEM(電子顕微鏡)試験は実施しなかった。血液学的及び血液生化学試験の結果及び尿分析の結果は全グループ同様であった(Paterson&Drake, 1967)。

一群雌雄各5匹のラット(Tif:RAI f)の毛を剃った皮膚に、ブロモプロピレート(純度94.2%)を週5日4週間塗布した。1日の暴露は6時間であった。化合物を0、50、200又は1,000mg/kg体重/日の容量でガーゼに塗布し、包帯を巻いた。塗布が原因と考えられる死亡、臨床症状、局所刺激及び体重又は摂餌量の変化はなかった。1,000mg/kg体重/日では、やや低いグルコース濃度及び尿素の微増が血液化学検査で見られたが、血液学における変化はなかった。臓器重量、肉眼及び顕微組織病理学的所見はすべてのグループで同様であった。この試験における無毒性量(NOAEL)は、雌雄とも200mg/kg体重/日であった(Schneider et al., 1989)。

イヌ(原文 p.4)

イヌ一群雌雄各2匹にブロモプロピレート1,000 mg/kg体重/日をカプセルで、30日間経口投与した。第2群は2,000 mg/kg体重/日を4日間投与後、さらに500 mg/kg体重/日を26日間投与した。下痢及び嘔吐が両群で見られた。1週目に摂餌量及び体重が減少した。血液学検査の結果は正常であった。臓器重量の測定では、投与による変化はなかった。両群で投与により血清トランスアミナーゼ及びアルカリホスファターゼ濃度が上昇した。また細胞質腫脹及び肝細胞に細かい空胞形成が認められた。雄動物に成熟精子が見られなかったが、これは動物の年齢による可能性があった(Paterson, 1967b)。

4群雌雄各8匹のイヌに30、100、250又は1,000ppmブロモプロピレートを2年間摂餌投与した。第5群は3ヶ月間4,000ppmを摂餌投与した。雌雄各10匹を対照群とした。最高用量群において、投与1週間後に淡色の軟便、その後半液状の便を排泄した。摂餌量が低下し体重が減少した。悪液質のため2匹が死亡(4及び6週間後)し、他に2匹がと殺された。これらの4匹は血清アルカリホスファターゼの増加、血清コレステロールの低下及び軽度の貧血が見られた。剖検時に、クッペル細胞、腎臓の近位尿細管、脾臓及び骨髄のヘモシデリン沈着、腎臓の遠位曲尿細管の変性、骨髄肥厚及び骨髄外造血がこれらの動物に見られた。4,000ppm投与群の他のイヌを3か月でと殺した。脾臓及び骨髄のマクロファージ及びクッペル細胞におけるヘモシデリンの蓄積が認められた。EM(電子顕微鏡)による肝臓の検査で、SER(滑面小胞体)肥大及びライソゾーム数の増加が見られた。そのうちの多くはラメラ構造であった。さらに追加の雌雄各2匹に、3ヶ月間4,000ppmで摂餌投与後、9ヶ月間対照飼料を与えた。便は一週間で標準硬度に戻り、体重増加は正常であった。生化学的及び血液学的パラメーターは短期間で回復した。剖検時に対照群と見分けがつかなかった。1,000ppm摂餌投与群もまた軟便になった。雄の体重増加は正常であったが、雌の体重は増えなかった。数匹の雌は、軽度の貧血が見られる時もあった。ミクロソーム酵素、ビフェニルヒドロキシラーゼに活動亢進が見られた。これは6か月及び2年目における体重に比例した肝重量増加と関係した(雌のみ)。3ヶ月でSER肥大が見られ、多くのミエリン様小体も認められた。2年でSER肥大が対照群と同様になったが、ミエリン様小体は依然として認められた。6ヶ月で肝臓肥大(体重に比例)を伴うミクロソーム酵素の上昇が250ppm投与群で見られたが、2年目は見られなかった。30又は100ppm摂餌投与のイヌでは、有害作用は観察されなかった(Coulston et al., 1970a)。

一群雌雄各6匹のビーグル犬に、ブロモプロピレート(純度95%)を濃度0、100、400又は2,000ppmで1年間混餌投与した。投与期間終了後、潜在的毒性作用の可逆性を調べるために、雌雄各2匹をサブグループ

として1ヶ月間化合物なし(対照)の餌を与えた。化合物に起因する死亡はなく、臨床症状も見られなかった。28週以降において雌雄共に2,000ppmで著しく、雌の400ppmでわずかに体重増加量が減少した。摂餌量は影響を受けず、眼、血液学的又は尿の変化はなかった。雌2,000ppmでアルカリホスファターゼ活性が僅かに上昇したことが、血液化学における唯一関連のある変化であった。12ヶ月の投与期間末に肝重量がわずかに増加し、肝細胞に軽度の肥大が見られた。これらの変化は唯一2,000ppmで見られたが、1ヶ月の回復期間後は見られなかった。この試験における無毒性量(NOEL)は100ppm、2.7mg/kg体重/日等量(雄)及び2.8mg/kg体重/日等量(雌)であった(Gretener *et al.*, 1989)。

長期毒性/発がん性試験(原文 p.5)

マウス(原文 p.5)

発癌性試験では、マウス(Charles River CD-1、一群雌雄各50匹)に、ブロモプロピレート(純度98.7%)を、濃度0、30、300又は1,000ppmで雄18ヶ月及び雌20ヶ月間摂餌投与した。試験開始12ヶ月後に対照群及び投与群とも同様な体重減少がみられ、雄で平均6~7g及び雌で平均2~3gの減少であった。この体重減少は、投与群及び対照群共に生じた。しかし平均体重の統計的有意差は、どの投与群にも見られなかった。試験初期の6か月間は体重測定をしなかったため、体重増加に関する有意な評価は不可能である。観察期間中の体重増加不良は、全群に見られた。1,000ppm投与群における雄の平均生存期間は、著しく減少した。30及び1,000ppm投与群において、死亡率の著しい増加が見られた。これは同時発生的であると考えられる。投与に起因する所見は、肉眼的病理検査では見られなかった。組織病理学検査では、二高用量群において、用量依存の肝細胞小葉中心性肥大が見られた。追加の散発性組織病理学的所見では、投与には関連しないとされた。この試験では、化合物の発癌性は見られなかった(Charles *et al.*, 1979)。

雌雄マウス(Tif: MAGf(SPF)、MIGとNIHの近系交配種)にブロモプロピレート(純度95%)を0、30、150、1,000又は3,000ppm(一群雌雄各60匹)で24ヶ月間摂餌投与した。外観及び行動は投与による影響はなかった。体重増加不良が3,000ppm投与群の雄で12週以降及び雌で25週以降見られた。その後の平均体重は、対照群より雄で5-7%及び雌で15-18%低く推移した。摂餌量は最初の1年間、雌1,000及び3,000ppm投与群でやや低かった。飲水量は3,000ppmで増加した。血液パラメーターには投与による有意な影響はみられなかった。肝臓の絶対重量及び相対重量が、雌雄共1,000及び3,000ppm投与群で有意に増加した。これら2投与群では、投与に起因する肝臓の腫瘍及び小結節の増加が雌雄共に肉眼検査で見られた。3,000ppmの腎重量は対照群より低かった。肉眼で観察された肝臓の腫瘍及び小結節の大部分は、肝細胞腫瘍性の傷害、すなわち良性肝腫及び肝細胞癌であることが顕微鏡検査で判明した。これらの病変の出現頻度は、雌雄共1,000及び3,000ppmで有意に増加した。また、この2投与群は雌雄共肝細胞肥大が頻繁に見られた。他の化合物関連の所見は、高容量投与群(3,000ppm)の雌マウスで白脾髄の反応性過形成の発生頻度が増加したのみであった。この試験における無毒性量(NOEL)は、雌雄共に150ppm、16mg/kg体重/日等量であった(Basler *et al.*, 1990)。

ラット(原文 p.6)

一群雌雄各50匹のラットに0、15、30又は100 ppmブロモプロピレート²を2年間混餌投与した。各群から雌雄各5匹を、6ヶ月又は1年目にと殺し剖検した。外観又は行動変化はなかった。摂餌量及び体重増加は試験中を通し、投与群及び対照群とも同様であった。生存率は最初の18ヶ月間変わらなかった。18ヶ月時点で生存していた雌の対照群の約半数が24カ月まで生存した。30及び100ppm投与群でこの期間生存した動物は3分の1であった。試験動物における血液検査で、ブロモプロピレートに起因する変化は見られなかった。臓器重量の変化又は農薬投与による肉眼又は顕微鏡的病変は、どの時点の検査でも見られなかった。しかし、2年間生存した100ppm投与群の肝臓のEM試験では、対照動物に比べグリコーゲンの僅かな低下、ミトコンドリアにおけるクリスタ内空間*の局所的拡大、SERの局所的膨張及びさらに顕著な脂質蓄積が見られた。これらの差は有意な細胞微細構造の病理学的変化ではないと思われた。腫瘍数及びその部位は、対照及び投与群で同様であった(Coulston *et al.*, 1970b)。

*原文では「intracrestal space」となっていたが、「intracrystal space」として訳した。

ラット(Tif: Ralf、一群雌雄各80匹)に、濃度0、100、700又は5,000ppmのブロモプロピレート(純度95%)を摂餌投与した。試験期間は、雄119週及び雌131週であった。ブロモプロピレートの平均摂取量は、雄で3.7、26又は217 mg/kg 体重/日及び雌で4.4、32又は270 mg/kg 体重/日であった。雄5,000ppm群では15週以降平均体重が対照群より20%低下した。しかし雌は進行性乖離を示し、95週で対照値との差は37%になった。摂餌量は雌雄共5,000ppmで減少し、飲水量は雌雄共5,000ppm及び雄700ppmで増加した。測定された赤血球指数(平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH))は5,000ppm群の雄(80週以降)及び雌(27週以降)で減少した。これは赤血球の小球性及び低色素性への傾向を示唆していた。プロトンビン時間の延長は、12、27及び80週の雄で見られ、5,000ppmの雌では調査した週全てでみられた。12、27、53、80、105及び131週に血液試料を採取した。血中グルコースの非進行性の低下は、5,000ppm投与群の雄12～80週及び雌27、53、80週で見られた。高グロブリン血症による高蛋白質血症は、雌雄共5,000ppmで見られた。700ppm群の雌は同様の傾向を示したが、27～105週の間でそれほどの差はなかった。コレステロール及びリン脂質の高い値は、5,000ppm群の雄53週及び全ての雌で記録された。700ppm投与群では、高コレステロール値が12、27及び80週の雌で見られた。また、リン脂質の高値は12及び80週の雌で見られた。5,000ppm投与群の雌雄共、毎回グルタミルトランスペプチダーゼ活性の顕著な増加を示した。

53～105週の間及び試験終了時のと殺では、5,000ppm群の雌雄共に相対的肝重量が有意に増加した。さらに700ppm投与群ラットの相対的肝重量は、53週の雌及び試験終了時の雄で増加した。相対的腎重量は、5,000ppm群の雌雄で53週目に、及び雌105週目で著しく増加した。700及び5,000 ppm群の雄の相対的甲状腺重量は53週目に有意に増加し、5,000 ppm群の雄の相対重量は試験終了時にも増加した。肉眼検査では、5,000 ppm群で精巣に浮腫があるラット及び肝臓に嚢胞がある雌のラットの増加が明らかになった。組織病理学的検査では、肝細胞の局所的肝細胞肥大及び脂肪変化の発生頻度、及び色素沈着の増加も700及び5,000 ppm群の雌雄共に見られた。胆管嚢胞及び胆管線維症の発生頻度は、5,000 ppm群の雌で増加した。肺の肺胞泡沫細胞の発生は、5,000 ppm群の雌で増加した。5,000 ppm群において精巣細管萎縮及び随伴浮腫、及び結節性過形成(ライディッヒ細胞)を伴うラット数の増加が見られた。嚢胞状拡張及び甲状腺過形成を伴うラット数は、5,000 ppm群の雌雄で増加した。甲状腺腺腫の発生数は、5,000 ppm群の雄で増加した。この試験における無毒性用量(NOEL)は、100 ppm(雄3.7 mg/kg体重/日及び雌4.4mg/kg体重/日等量)であった(Basler *et al.*, 1989)。

繁殖試験(原文 p.6)

ラット(原文 p.6)

一群雌雄各20匹のラット第1世代及び一群雌雄各25匹のラット第2世代及び第3世代を用いて、3世代試験(各世代2同腹児)を実施した。ラットには0、2.5又は5 ppmブロモプロピレート(1)を摂餌投与した。2次試験では、一群雌雄各25匹のラットに0、30又は100ppm(2)ブロモプロピレートを摂餌投与した。試験中、ブロモプロピレートに起因する雌雄ラットの生殖生理学的異常はみられず、試験を通じて児動物の肉眼的異常所見はみられなかった。各同腹児数及び成長及び生存率は正常であった。親動物が2.5又は5ppmを摂餌投与されたF_{3b}世代の肝臓、腎臓及び脾臓の重量は対照と同等であった。一方親動物が30又は100 ppmを摂餌投与されたF_{3b}世代の脾臓及び肝重量は、対照より僅かに重かった。これら動物の組織学的異常は、どの投与量にも見られなかった(Coulston *et al.*, 1971)。

二世世代繁殖試験では、ラット(Sprague-Dawley-derived, Tif:RAI f)に濃度0、165、750又は2,250 ppm(3)ブロモプロピレート(純度93.5%)を摂餌投与した(28 ラット/雌雄/用量)。ブロモプロピレートの摂取量は、1日約雄親動物が12、54又は170mg/kg体重及び雌親動物が16、72又は218 mg/kg体重であった。投与はF₀親世代の交配10週前に開始し、F₁の交配、授乳及び離乳期からF₂世代の離乳まで続いた。

体重増加量及び摂餌量の減少が2,250 ppm群のF₀親動物で見られ、それより少ないが750ppm投与群においても見られた。F₁親世代の雌において、750及び2,250 ppm群で交配前に、また2,250 ppm群のみ授乳中に、摂餌量の一部低下が見られた。F₁動物の750及び2,250 ppm群において、肝重量に応じ用量依存的に軽度から重度の肝細胞肥大からなる組織学的変化が増加した。さらに高用量群の数匹の雄に肝細胞壊死が見られた。生殖パラメーター(交配、受胎能、妊娠、分娩及び飼育に関する)は、投与による影響を受けなかった。児動物に関しては、2,250 ppm群のF₁児動物に死亡率の増加が見られた。2,250 ppm 投与群のF₁及びF₂若年ラットは共に、離乳後より体重増加の減少が見られた。探索移動は、F₁ラットでは750及び2,250 ppmで減少したが、F₂ラットでは750ppmのみで減少した。

F₁ラットの組織病理学的検査では肝臓に変化がみられ、750 ppm群雌雄の3分の2及び2,250 ppm群の全動物が軽度から重度の肝細胞肥大を示した。雄において、壊死(2,250 ppm群で8/24)又は肝細胞のその他構造的変化(750ppm群で11/23、2,250 ppm群で22/24)がみられた。これらの結果に応じて、相対と同様に絶対肝重量は対照から高濃度に至るまで“プラス基調”で増加することが判明した。各種の試験期間中における化合物の平均最低一日摂取量は、測定では約9、40又は128mg/kg体重となった。この試験におけるNOAELは165 ppm(9 mg/kg体重/日等量)であった(Fritz *et al.*, 1986)。

イヌ(原文 p.7)

一群雌雄各3匹のイヌに、0、30又は100 ppm(4)ブロモプロピレートを摂餌投与した。投与期間は不明であるが、その後同一グループの雌雄を交配した。交配後すべて妊娠し、通常サイズの同腹児を出産した。唯一の奇

形児動物は、対照同腹児から生まれた。その他は外観、行動及び発達すべて正常であった。ブロモプロピレート投与群から生まれた児動物の体重増加は、ほぼ対照児動物と同様であった。100ppm群で1同腹児の成長率が減少したことは、母動物の世話不足によるものであった(Coulston *et al.*, 1970a ;Coulston&Benitz, 1972)。

胚/胎児毒性に関する特殊試験(原文 p.7)

ラット(原文 p.7)

妊娠中のラット(CRL: COBS CD[SD]BR、雌 26 匹/群)3 群に対し、妊娠 6~15 日の間に毎日一回、ブロモプロピレート(純度 90%)を 0、50、300 又は 700 mg/kg 体重で強制経口投与した。対照群のラット雌 26 匹には、0.5%Tween80 混 3%トウモロコシデンプン水溶液の等量(10 ml/kg 体重)を投与した。生存動物はすべて推定妊娠 20 日目にと殺した。臨床症状、母動物の体重、摂餌量、剖検及び骨格異常に対する評価を実施した。被験物質による影響は 300 及び 700 mg/kg 体重/日で発現した。これらの変化は以下に述べる:皮膚刺激性を伴う流涎及び脱毛症の発生頻度の増加;一過性の体重減少、及び 700 mg/kg 体重/日群における日常の摂餌量と 300 mg/kg 体重/日群における体重増加のわずかな減少が見られた。700 mg/kg 体重/日で雌雄とも平均胎児体重が僅かに減少した。300 及び 700 mg/kg 体重/日群において、完全に形成された第 14 肋骨及び未発達の第 14 肋骨の骨格変異の発生頻度が増加した。また 700 mg/kg 体重/日で前肢中手骨が骨化しなかった。胎児所見は、化合物誘導母体毒性を伴う、投与に起因する影響が僅かにあると思われた。胚/胎児毒性又は催奇形性の兆候は、700mg/kg 体重/日以下では見られなかった。この試験における母動物の NOAEL は、50 mg/kg 体重/日であった(Singh&Yau, 1990)。

ウサギ(原文 p.7)

妊娠中のウサギ(NZW ウサギ、雌 20 匹/群)3 群に対し、妊娠 7~19 日間にブロモプロピレート(純度 90%)0、20、60、又は 120mg/kg 体重を一日一回強制経口投与した。対照群の妊娠したウサギ 20 匹には、溶媒(5 ml/kg 体重)の等量を投与した。生存動物はすべて推定妊娠 29 日目にと殺した。臨床症状、母動物の体重、摂餌量、剖検、生殖パラメーター、胎児重量及び胎児の肉眼的、内臓及び骨の観察に基づき評価した。投与に起因した母動物への影響は、60 及び 120 mg/kg 体重/日で見られた。これらの変化は以下に述べる: 120 mg/kg 体重/日で 2 匹が死亡又は瀕死;120 mg/kg 体重/日で嗜眠及び 60 及び 120 mg/kg 体重/日で肛門性器の染みの臨床症状;120 mg/kg 体重/日で平均体重の減少、60 及び 120 mg/kg 体重/日で平均体重増加及び 120 mg/kg 体重/日での摂餌量の減少;120 mg/kg 体重/日における粘性/ゼラチン様物質を伴う拡張した胃の剖見所見。胚毒性、胎児毒性又は催奇形性の兆候はどの用量でもみられなかった。母体毒性のための NOAEL は、20 mg/kg 体重/日であった(Sing *et al.*, 1990)。

遺伝毒性に関する特殊試験(原文 p.8)

細菌、*in vitro*の哺乳類細胞及び*in vivo*の無傷動物を用いた遺伝毒性試験の結果は、表2a、b及びcに示

す。全ての試験において、ブロモプロピレートに変異原性潜在力はみられなかった。

細胞間情報交換及び肝腫瘍プロモーション作用の抑制に関する特殊試験(原文 p.8)

*in vitro*で チャイニーズハムスター線維芽細胞V79代謝協調試験及びWBF344ラット肝臓上皮細胞を用いたscrape-loading/dye-transfer試験によるブロモプロピレートのギャップ結合を介する細胞間情報交換阻害作用が検討された。また*in vivo*で雄のSDラットを用い、ブロモプロピレートの肝臓病巣試験及び肝臓における薬物代謝活性を調べた。以前に分析報告されたように、工業用ブロモプロピレート(純度94%)は同用量範囲内での6-チオグアニン耐性変異体の回復において、用量依存的増加を誘発した(Warngard *et al.*, 1985)。scrape-loading法では、工業用及び分析用ブロモプロピレート共に、細胞間情報交換は非細胞毒性濃度で遮断された。最低濃度(20 µM)から色素移動の完全な遮断を誘発する用量まで、色素移動の緩やかな減少があった。

ラットに11週間1,000ppmを摂餌投与したところ、ブロモプロピレートは肝腫脹及び肝ミクロソームにおけるシトクロムP-450b-関連O-デアアルキラーゼ酵素活性の誘導を引き起こした。これは肝代謝のフェノバルビタール型誘導であった。

ラットの肝臓を3分の2切除し、24時間後に30 mgニトロソジエチルアミン/kg体重を単回腹腔内投与した。切除2週後より13週目に終了までの間、動物に1,000 ppmブロモプロピレートを摂餌投与した。肝臓非切除、ノンジエチルニトロソアミン処置をしたラット一群にも、ブロモプロピレートを摂餌投与した。対照群に对照飼料を与えた。ブロモプロピレートにより、GGT陽性病巣発生頻度及び肝切除ラットにおいて病巣組織が肝臓に占める比率が高まった(Flodstrom *et al.*, 1990)。

表2a. *in vivo*での細菌を用いた変異原性試験

試験	試験対象	S-9ミックス	濃度	純度	結果	引用文献	
大腸菌	WP2hcr	+/-	10-5,000 μg/plate	99.7%	—	Shirasu et al., 1979	
大腸菌	B/r WP2 try- SD-4		500-2,000 μg/disc	?	—	Toyoshima et al., 1977	
枯草菌	rec+(H17) rec-(M45)		20-2,000 μg/disc	99.7%	—	Shirasu et al., 1977	
枯草菌	rec+(H17) rec-(M45)		50-2,000 μg/disc	?	—	Toyoshima et al., 1977	
ネズミチフス菌	TA98	+/-	10-5,000 μg/plate	99.7%	—	Shirasu et al., 1979	
	TA100	+/-			—		
	TA1535	+/-			—		
	TA1537	+/-			—		
	TA1538	+/-			—		
	TA98	+/-	313-5,000 μg/0.1 ml	94.2%	—		De Parade, 1989
	TA100	+/-			—		
	TA1535	+/-			—		
	TA1537	+/-			—		
		+/-			—		

表2b. *in vitro*での哺乳類細胞を用いた変異原性試験

試験	試験対象	濃度	純度	結果	引用文献
染色体異常	CHO細胞S-9ミックス有無	3.13-25 µg/ml	バッチop. 406162 94.2%	—	Strasser, 1990
DNA修復 (UDS)	ヒト線維芽細胞	0.5-60 µg/ml	バッチop. 406162 95%	—	Meyer & Puri, 1987
DNA修復 (UDS)	ラット肝細胞	0.4-40 µg/ml	バッチop. 406162 95%	—	Hertner & Puri, 1987

表2c. *in vivo*での哺乳類細胞を用いた変異原性試験

試験	試験対象	投与用量	純度	結果	引用文献
染色体異常	マウス 精母細胞	10日以内に5 回及び3,000 mg/kg	バッチP 43/78 90%	—	Hool & Müller, 1989a
染色体異常	マウス 精母細胞	5日間連続で5 回及び 3,000mg/kg	バッチP 43/78 90%	—	Hool & Müller, 1989b
核異常試験	チャイニーズハ ムスター、 骨髄	2日間連続で 2,500、5,000、 1,0000mg/kg を2回	バッチP 43/78 90%	—	Hool et al., 1980
優性致死試験	雄マウス	0、1,100又は 3,300 mg/kgを 単回経口投与	バッチMg. 68/77 91.5%	—	Hool & Müller, 1981

皮膚及び眼に対する刺激性に関する特殊試験(原文 p.9)

雌雄各3匹のNZWウサギを用いて、プロモプロピレート(純度90%)の一次眼刺激試験を実施した。結膜囊への無希釈試験物質100 mgの適用後に観察された刺激は、可逆的発赤、結膜浮腫及び分泌物が全てのウサギに、1匹のウサギでは虹彩の障害であった。化合物はそれぞれ非洗浄の目及び洗浄した目に対し、それぞれ9.3及び3.3の最大平均刺激値と共に、記述評定"軽度の刺激性"を与えられた。しかし、試験動物すべてについて24、48及び72時間から計算される平均値は、虹彩傷害が0.07、発赤が0.6、結膜の浮腫が0.3であった。

EEC指令83/467によると、試験物質はそれ故に目に対して「非刺激性」に分類される(Kuhn, 1989c)。

一郡雌雄各3匹のNZWウサギを用いて、ブロモプロピレート(純度90%)の一次皮膚刺激性試験を実施した。食塩水0.4 mlで加湿した試験物質500 mgの適用後に皮膚に観察された刺激は、1時間の判読時間で6匹中5匹のウサギに第1級紅斑からなった。化合物は、記述評価「軽微な刺激性」を与えられた。しかし、被験動物すべてについて24、48及び72時間の判読時間から計算されるスコアの平均値は、紅斑が0及び浮腫が0であった。EEC指令83/467にしたがうと、試験物質はそれ故に皮膚に対し「非刺激性」に分類される(Kuhn, 1989d)。

皮膚感作に関する特殊試験(原文 p.9)

誘導期(最適化試験)にフロイント完全アジュバントを使用したブロモプロピレート(純度90%)を用いた感作試験は、モルモット(Pirbright white 種、一群雌雄各10匹)を用い、溶媒としてプロピレングリコールを用いて濃度0.1%で実施された。投与群(14/20)と溶媒のみを投与した対照群(4/20)間の有意差は、皮内惹起適用(intradermal challenge application)後のみ、すなわち皮膚保護層が意図的にバイパスされた時にのみ見られた。表皮惹起適用(epidermal challenge application)後には、投与群(0/19)と対照群(0/20)群の差は見られなかった。そのため人工的に感作したモルモットにおいて、正常皮膚の暴露は接触皮膚炎を誘発しないと結論づけた(Ullmann & Sachsse, 1979b)。

ヒトにおける所見(原文 p.9)

利用可能な情報なし

コメント(原文 p.9)

[U-¹⁴C]フェニルブロモプロピレートの経口投与後、ほとんどの放射性物質は糞中に排泄され、少量が尿中に排泄された。排泄経路は性別によって異なった。

ブロモプロピレートは、優先的にイソプロピルエステルの開裂により代謝され、フェニル環及びイソプロピル基を攻撃する酸化反応によってわずかな程度まで代謝された。

ブロモプロピレートは、マウスの肝臓におけるシトクロムP-450のフェノバルビタール様誘導物質の特性を有する。マウスを用いたDNA結合試験では、放射活性は肝臓のDNA中には検出可能されず、ブロモプロピレートがこの組織における遺伝毒性の潜在性を欠いていることを示した。

ブロモプロピレートは、ラット及びウサギにおいて低い急性毒性がある。世界保健機関(WHO)はブロモプロピレートを通常使用における急性毒性の危険性は低いものとして、分類した。

餌中濃度0、100、400又は2,000 ppmのイヌを用いた1年試験において、400 ppm以上での体重増加の抑制に基づき、無毒性量(NOEL)は100 ppm(2.7 mg/kg体重/日等量)とした。

24ヶ月間、餌中濃度0、30、150、1,000又は3,000 ppmを投与したマウスの試験では、1,000 ppm以上での絶対及び相対肝重量の増加、及び肝細胞腫瘍病変の増加に基づいて、無毒性量(NOAEL)は150 ppm(16 mg/kg体重/日等量)とした。

ラットの長期毒性/発がん性試験を再検討した。1973年の合同会議によって検討された試験は、受け入れ難いものであると分かった。餌中濃度0、100、700又は5,000 ppmでの新しい試験では、700 ppm以上における飲水量の増加、相対肝重量及び甲状腺重量の増加に基づいて、無毒性量(NOAEL)は100 ppm(3.7 mg/kg体重/日等量)とした。局所的肝細胞肥大と脂肪変化の発生頻度の増加、及び肝細胞の色素沈着もまた700 ppm以上に観察された。

餌中濃度0、165、750又は2,250 ppmを与えたラットを用いた繁殖試験では、750 ppm以上のF₁動物における肝重量及び肝細胞肥大の増加に基づいて、無毒性量は165 ppm(9 mg/kg体重/日等量)とした。

催奇形性試験は、ラット及びウサギを用いて実施した。投与量0、50、300又は700 mg/kg体重/日のラットを用いた試験では、母動物の体重増加の低下、及び十分に形成された第14肋骨の骨格変異と未発達な第14肋骨の発生頻度の増加が、300 mg/kg 体重/日以上で記録された。この試験における母動物の無毒性量(NOAEL)は、50 mg/kg体重/日であった。胚/胎児毒性又は催奇形性の兆候は見られなかった。投与量0、20、60又は120 mg/kg体重/日を投与したウサギを用いた試験では、平均の体重増加が60 mg/kg体重/日で低下した。母体毒性のための無毒性量は20 mg/kg体重/日であり、胚/胎児毒性又は催奇形性作用は見られなかった。

利用可能な遺伝毒性データの再検討後、会議はブロモプロピレートには遺伝毒性がないと結論付けた。

イヌを用いた1年試験における無毒性量2.7 mg/kg体重/日に基づいて、一日摂取許容量(ADI)は100倍安全係数を用いて確立された。

毒性学的評価(原文 p.10)

毒性学的影響を及ぼさないレベル

マウス: 150 ppm、16 mg/kg体重/日等量(2年試験)

ラット: 100 ppm、3.7 mg/kg体重/日等量(2年試験)

イヌ : 100 ppm、2.7 mg/kg体重/日等量(1年試験)

ヒトの推定一日摂取許容量

0-0.03mg/kg体重

化合物の継続的評価において価値ある情報を提供すると考えられる試験

ヒトにおける所見

プロモプロピレートの毒性試験と結果の概要（評価書：JMPR 1993）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
4週間亜急性毒性(強制経口)	ラット	0、40、200、1,000 又は5,000 mg/kg 体重/日	LD ₅₀ : 雄 3,100 mg/kg 体重、雌> 5,000 mg/kg 体重
90日間亜急性経口毒性	ラット	0、100、300 又は 1,000ppm	NOAEL=10 mg/kg 体重/日 LOAEL=100 mg/kg 体重/日 腎臓病変(lesions)に基づく
4週間亜急性毒性(経皮)	ラット	0、50、200 又は 1,000mg/kg 体重/ 日	NOAEL=雌雄:200mg/kg 体重/日 1,000mg/kg 体重/日における、やや低いグルコース濃度及び尿素の微増に基づく。
30日間亜急性経口毒性	イス	1,000 mg/kg 体重/ 日 2,000 mg/kg 体重/ 日を4日間投与後、 500 mg/kg 体重/日を 26日間投与	下痢及び嘔吐が両群で見られた。 1週目に摂餌量及び体重が減少。 血清トランスアミナーゼ及びアルカリホスファターゼ濃度が上昇。 細胞質腫脹及び肝細胞に細かい空胞形成が認められた。
2年間慢性毒性/発がん性	イス	30、100、250 又は 1,000ppm	NOAEL=雄:100 ppm(4.3 mg/kg 体重/日)、雌:1,000 ppm(36.4 mg/kg 体重/日) LOAEL=雄:1,000 ppm(41.2 mg/kg 体重/日)、雌:2,000 ppm(81.5 mg/kg 体重/日) 雄では胸腺のリンパ組織過形成、雌では甲状腺ろ胞細胞上皮過形成の発生頻度の増加に基づく
1年間慢性毒性/発がん性	ビーグル犬	0、100、400 又は 2,000ppm	NOAEL=雄:100 ppm(2.7 mg/kg 体重/日)、雌:(2.8 mg/kg 体重/日) 400 ppm 以上での体重増加の抑制に基づく。
雄18ヶ月 雌20ヶ月 慢性毒性/発がん性	マウス	0、30、300 又は 1,000ppm	発癌性なし
2年間慢性毒性/発がん性	マウス	0、30、150、1,000 又は3,000ppm	NOAEL=雌雄:150ppm、16 mg/kg 体重/日等量 1,000 ppm 以上での絶対及び相対肝重量の増加、及び肝細胞腫瘍病変の増加に基づく。
2年間慢性毒性/発がん性	ラット	0、15、30 又は 100 ppm	<i>in vivo</i> 、140、280、560 mg/kg 体重(単回強制経口投与)。 陰性

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
雄 119 週及び雌 131 週慢性毒性/発がん性	ラット	0、100、700 又は 5,000ppm	NOAEL=100ppm、(雄 3.7 mg/kg 体重/日及び雌 4.4mg/kg 体重/日等量) 700 ppm 以上における飲水量の増加、相対肝重量及び甲状腺重量の増加に基づく。
繁殖試験	ラット	0、2.5 又は 5 ppm 0、30 又は 100ppm	親動物が 30 又は 100 ppm を摂餌投与された F _{3b} 世代の脾臓及び肝重量が対照より僅かに重かった。組織学的異常は、どの投与量にも見られなかった
二世世代繁殖試験	ラット	0、165、750 又は 2,250 ppm	NOAEL=165 ppm (9 mg/kg 体重/日等量) 750 ppm 以上の F ₁ 動物における肝重量及び肝細胞肥大の増加に基づく。
二世世代繁殖試験	イヌ	0、30 又は 100 ppm	外観、行動及び発達すべて正常であった
胚/胎児毒性に関する特殊試験	ラット	0、50、300 又は 700 mg/kg 体重	NOAEL=母動物:50 mg/kg 体重/日 胚/胎児毒性又は催奇形性の兆候は見られなかった。
胚/胎児毒性に関する特殊試験	ウサギ	0、20、60、又は 120mg/kg 体重	NOAEL=母動物:20 mg/kg 体重/日 胚/胎児毒性又は催奇形性作用は見られなかった。
遺伝毒性に関する特殊試験	表 2a、b、c 参照		潜在の変異原性はみられなかった。
眼に対する刺激性試験	NZW ウサギ	100 mg	「非刺激性」であった。
皮膚刺激性試験	NZW ウサギ		「非刺激性」であった。

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
WHO	World Health Organization	世界保健機関
LD ₅₀	50% Lethal Dose	半数致死量
LC ₅₀	50%Lethal Concentration	半数致死濃度
NOAEL	Non-Observed Adverse Effect Level	無毒性量
EM	Electron Microscope	電子顕微鏡
SER	Smooth Endoplasmic Reticulum	滑面小胞体
NZW ウサギ	New Zealand White	NZW ウサギ

ブロモプロピレート 評価書和訳と情報整理

EFSA 2010

ウェブサイト: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1640.pdf>

Consumer safety assessment of certain EU MRLs established for bromopropylate

ブロモプロピレート評価書和訳と情報整理 EFSA(2010) 目次

要約(原文 p.1)	67
目次(原文 p.3)	69
背景(原文 p.4)	69
委任事項(原文 p.4)	69
活性物質とその使用様式(原文 p.5)	69
評価(原文 p.7)	71
1. 分析方法(原文 p.7)	71
1.1. 植物由来食品中の残留物試験の実施方法(原文 p.7)	71
1.2. 動物由来食品中の残留物試験の実施方法 (原文 p.7)	71
2. 哺乳類の毒性(原文 p.7)	72
3. 残留物(原文 p.8)	72
3.1. 植物の残留特性及び量(原文 p.8)	72
3.1.1. 主な作物(原文 p.8)	72
3.1.1.1. 残留特性(原文 p.8)	72
3.1.1.2. 残留物の量 (原文 p.8)	72
3.1.1.3. 生産加工及び/又は家庭加工への影響 (原文 p.9)	74
3.1.2. 輪作作物(原文 p.10)	74
3.2. 家畜における残留特性及び量(原文 p.10)	75
4. 消費者リスク評価(原文 p.11)	76
結論と提言(原文 p.13)	77
付録 A 適正農業規範(GAPs)(原文 p.16)	80
付録 B 農薬残留物摂取モデル(PRIMo)(原文 p.18)	82
付録 C 既存の欧州委員会(EC)最大残留許容量(MRL)(原文 p.20)	86
付録 D 既存の最大残留基準値(CXL)(原文 p.24)	90

原文 目次

原文ページ

TABLE OF CONTENTS

Summary	1
Table of contents	3
Background	4
Terms of reference	4
The active substance and its use pattern.....	5
Assessment	7
1. Methods of analysis	7
1.1. Methods for enforcement of residues in food of plant origin.....	7
1.2. Methods for enforcement of residues in food of animal origin	7
2. Mammalian toxicology	7
3. Residues	8
3.1. Nature and magnitude of residues in plant	8
3.1.1. Primary crops	8
3.1.2. Rotational crops	10
3.2. Nature and magnitude of residues in livestock	10
4. Consumer risk assessment	11
Conclusions and recommendations	13
References	13
Appendix A – Good Agricultural Practices (GAPs).....	16
Appendix B – Pesticide Residues Intake Model (PRIMo)	18
Appendix C – Existing EC MRLs	20
Appendix D – Existing CXLs	24
Abbreviations.....	25

ここから理由付き意見書

プロモプロピレートに関する欧州連合(EU)最大残留基準値(MRL)の消費者安全評価¹

欧州食品安全機関² (EFSA)

欧州食品安全機関(EFSA), Parma, Italy

要約(原文 p.1)

規則(欧州委員会(EC))No396/20.05 の第 43 条に従い、2010 年 4 月 27 日に EFSA は EC より、ECMRL の消費者安全評価に関する理由付き意見書を提出するよう要請された。現在柑橘類、ナシ類及びブドウの ECMRL は全て 2mg/kg に設定されている。プロモプロピレートは既に EU では認可されていないため、EC は既存 EU MRL を検討し、不要となった MRL の削除を検討している。柑橘類、ナシ類及びブドウの EU MRL はコーデックス委員会の最大残留基準値(Codex CXL)と一致する。EFSA が要請したリスク評価は、消費者に対する健康リスクが不明であるためにこれらの MRL を維持すべきか、あるいは毒性参照値を超えた予期せぬ消費者暴露を避けるために削除するのが適切であるかを判断するために、科学的根拠を提供する必要がある。

EFSAは1973年、1995年の国際連合食糧農業機関(FAO)/世界保健機構(WHO)合同残留農薬専門家会議(JMPR)及び他の関係書類により実施された評価を踏まえ、検討中のMRLに関して以下の結論に達した。

プロモプロピレートの毒性特性は、1973 年及び 1993 年に JMPR により評価された。1993 年に、無毒性量(NOAE)に安全係数 100 を適用し、1 年間のイヌの試験から 0.03 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と定めた。1993 年において、急性参照容量(ARfD)は一般的な方法ではなかったため求めなかった。EFSA は毒性試験を利用できないため、EFSA は ARfD 案を提案できない。そのため、EFSA は短期摂取評価において急性影響も評価するために ADI を代用することを提案する。

JMPRは柑橘類、ブドウ及び大豆を用いてプロモプロピレートの植物代謝を評価した。JMPRは親化合物の残留定義のみ求めた。この残留定義には、マルチDFG S19法及びQuEChERS法が適用可能であることを一部実施研究室が実証した。

柑橘類、ナシ類及びブドウに実施された残留物試験が JMPR に提出された。しかしこれら全ての作物において、試験の大部分で散布量及び/又は PHI に関して適正農業規範(GAP)と一致していなかった。オランダは 1995 年に、柑橘類(2 mg/kg)とブドウに対する CXL 案についてデータベースが不十分であると、コーデックス残留農薬部会(CCPR)で疑念を表明した。それにもかかわらず CXL は 1997 年のコーデックス委員会(CAC)で採択された。EFSA もまたブドウ及び柑橘類の CXL に関して疑念を抱くとともに、ナシ類の CXL に対しても同様に疑念を抱いた。EFSA によれば、ナシ類全体の許容値を設定するには試験数が不十分である。ナシ類及びブドウの CXL は、既に無効である欧州の GAP に基づいていることを考慮し、欧州食品安全機関(EFSA)はこれらの作物に関する既存の最大残留基準値(CXL)を維持しないことを推奨する。

低温殺菌／煮沸／焼成／コッキング又は滅菌の状態を想定して残留特性を評価する試験はない。合同残留農薬専門家会議(JMPR)の評価において、加工品中の残留物量に関する情報が不十分であった。柑橘類果汁、リンゴジュース及びワインではブロモプロピレート残留物が有意に低下する一方で、リンゴや柑橘類圧搾粕では残留物が濃縮される可能性がある。しかし、加工係数を導き出すにはデータが不十分であった。

リンゴ及び柑橘類圧搾粕に対して初期加工係数2.5を使用する場合、家畜の推定摂餌量は酪農及び食肉反芻動物に対する0.1 mg/kg飼料(DM)のトリガー(誘発)値を超える。それは主にオレンジ圧搾粕の残留物に由来する。牛の代謝試験は、1973年にJMPRにより評価された。しかし、この試験は組織及び乳汁中の残留特性について最終的結論を導き出すのには不適切である。摂餌試験においてもまた、反芻動物が柑橘類及びリンゴ圧搾粕に由来する予測食餌性負荷と同等の残留物に曝露すると、測定可能な残留物が肝臓、腎臓、脂肪及び乳汁で計測されることがわかった。

EFSAは既存CXLを用い柑橘類、ナシ類及びブドウについてEFSA 残留農薬摂取量算出モデル(PRIMo)の改定2を使用し、指標となる消費者暴露評価を実施した。最も高い慢性暴露はドイツの子供で、一日摂取許容量(ADI)は124%を示した。適正農業規範(GAP)に準じた作物残留試験及び信頼できる加工試験が実施されていないことから、摂取量の推計はこれ以上精緻化できなかった。これらの計測には畜産品の最大残留基準値(MRL)を導くための適切な摂餌試験がないため、動物由来食品の残留物は含まなかった。

CXLによる急性経口暴露評価及び急性参照容量(ARfD)の代用であるADIを比較した。急性暴露では柑橘類(オレンジ884%、グレープフルーツ594%、マンダリン371%、レモン230%及びライム134%)、ナシ類(リンゴ653%、ナシ607%)、食用ブドウ(437%)及びワイン用ブドウ(158%)において毒性参照値の超過が確認された。

結果として、上記の計算から柑橘類、ナシ類及びブドウのブロモプロピレートの既存CXLは、消費者への暴露の点で許容できないと考えられる。しかしこれらのCXLの許容については、以下の情報を欧州食品安全機関(EFSA)に提出することを条件に再考される可能性がある:

- ・ ARfDの設定を可能にする毒性学的データセット；
- ・ EFSAが適正STMR値、最大残留値(HR値)及び剥離係数を求めるために利用可能な、柑橘類、ナシ類及びブドウに対して設定されたCXLに関する重要な適正農業生産規範(GAP)を裏付けるための一連の残留物試験
- ・ 加工産物の残留特性を調べる試験；
- ・ 動物、特に反芻動物由来製品における残留特性及び量を調べる試験；
- ・ 動物由来食品に対するMRLを求めるための分析方法

キーワード

ブロモプロピレート、ダニ駆除剤、ベンジル酸、柑橘類、ナシ類、ブドウ、CXL、国際食品規格 (Codex Alimentarius)、規則(欧州委員会 (EC)) No 396/20.05、消費者リスク評価.

目次(原文 p.3)

目次参照

背景(原文 p.4)

欧州委員会は、既に欧州連合 (EU) で認可されていない13農薬に対する最大残留物量 (MRL) を見直そうとしている。しかしこれらの物質の中には、既存のEU MRLがコーデックスMRL又は輸入許容値に該当する物があり、リスク評価を実施せずに削除することができない。欧州委員会は、削除前にリスク評価を必要とする3物質 (ブロモプロピレート、メチダチオン及びトリホリン) を特定した。

2010年4月27日に、欧州食品安全機関 (EFSA) は欧州委員会より、上記3物質のリスク評価を実施するよう要請を受けた。この要請はEFSA登録案件に含まれ、個々の活性物質につき1案件とした。ブロモプロピレートに関する案件は、参照番号EFSA-Q-2010-00843及び以下の主題が登録された:

ブロモプロピレート。ー柑橘類、ナシ果実、食用及びブドウ酒用ブドウに関して、既存MRLより導かれる急性リスク

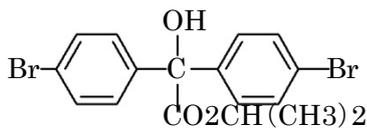
委任事項(原文 p.4)

規制 (EC) No396/20.05の第43条によれば、欧州委員会はEFSAに対しブロモプロピレートMRLの安全性について理由付き意見書を提出するよう求めた。特に柑橘類、ナシ果実、食用及びブドウ酒用ブドウに関するブロモプロピレートの、既存MRLにより導かれる急性リスクの検討が求められた。

欧州委員会は、規則No396/20.05の第44条が定めるように、意見書は科学技術委員会と協議せずにEFSAが発行すべきであると考えている。欧州委員会は最終意見書提出期限を2010年5月31日とした。

活性物質とその使用様式(原文 p.5)

ブロモプロピレートはイソプロピル4,4'-ジブロモベンジラート (IUPAC) の国際標準化機構 (ISO) における共通名であり、分子量は428.1 である。



ブロモプロピレートは、ベンジラート類に属する接触作用及び長期残留性を備えた非全身性ダニ駆除剤である。

ブロモプロピレートが指令91/414/EECの枠組みで再検討されなかったのは、製造元がこの活性物質に関する関係書類を提出しなかったためである。そのため2002年に、ブロモプロピレートを上記指令の添付書類Iに記載せず、2003年7月25日までにこの活性物質を含むすべての植物保護製品の認可を撤回するよう決定された。加盟国は処理、保管、市場に出回る製品及び在庫品の使用期限を2003年12月31日まで猶予された(委員会規則(EC) No 2076/2002)。しかしブロモプロピレート以外の効率的代替物がないことを表明した加盟国は、いわゆる「必要不可欠な利用」に限り、2007年12月31日以降は使用しないことで、2007年6月30日まで猶予期間が延長される可能性があった。ベルギー及びスペインについては、欧州委員会が豆、レモン、トマト、ナシ類及びブドウの木に対して必要不可欠な利用を認めた。2004年に、追加の必要不可欠な利用として、委員会規則(EC) No835/2004によりキプロスの柑橘類が認められた。

欧州水準では、お茶に対するブロモプロピレートの最大残留基準値(MRL)が1993年に指令93/58/ECにより定められ、1995年及び1998年に改訂された。果実、野菜、穀類及び動物由来の製品のMRLは指令2002/79/ECにより2002年に初めて定められ、2004年に指令2004/59/ECにより改訂された。上記の必要不可欠な利用に対応するために、柑橘類、ナシ類、食用ブドウ、ブドウ酒用ブドウ、トマト及びマメ(さや付き)のMRLが2008年12月31日までの期限付きで一時的に定められた。これらのMRLは修正せずに規制(EC) No396/20.05とした。施行対象の関連残留物は親化合物のみと定義した。

親化合物のみを含むと定義されたブロモプロピレートのMRLは、コーデックス委員会により国際基準としても認められる(付録D参照)。これらのMRLは1973年に合同残留農薬専門家会議(JMPR)で初めて評価され(WHO/FAO、1973)、その後1993年に定期的レビューが行われた(WHO/FAO、1993)。1993年のJMPRによるMRL案は、1995年にコーデックス残留農薬部会(CCPR)で検討された。しかし欧州委員会(EC)の一部代表団は、いくつかの作物で残留物試験がそれを立証するGAPと一致せず、及び/又は残留物試験数が限られている事について疑念を表明した(コーデックス委員会(CAC)、1995b)。そのためプラム、ナシ類及びイチゴのMRLのみステップ5/8へ進み、1995年のCAC会議で採択された。その他提出中のMRL案は1996年のCCPR会議で再検討され、柑橘類のデータ一式は不十分であったが、1997年にすべてステップ8へと進んだ。これらのCXLは、1997年のCAC会議で採択された(CAC、1997b)。次回の定期審査は2014年に行われる予定である。

1993年のJMPR評価において報告された、柑橘類、ナシ類及びブドウへのブロモプロピレートの登録使用は付録Aに編纂する。

以下の表は、欧州委員会が評価を求めた作物に対する、既存の欧州委員会 (EC) MRL及びCXLをまとめたものである。

作物/製品	欧州委員会 (EC) 最大残留基準値 (MRL)	コーデックス委員会が定めた CXL
柑橘類	2 mg/kg	2 mg/kg
ナシ類	2 mg/kg	2 mg/kg
食用及びブドウ酒用ブドウ	2 mg/kg	2 mg/kg

評価(原文 p.7)

評価は、主に1973年(世界保健機関/国際食糧農業機関(WHO/FAO)、1973)及び1993年(WHO/FAO、1993)のFAO/WHO合同残留農薬専門家会議(JMPR)の評価から検索されるデータに基づく。さらに、1995年、1996年及び1997年(コーデックス委員会(CAC)、1995b; CAC、1997a、CAC、1997b)のコーデックス残留農薬部会(CCPR)報告を調査した。評価にあたり、欧州食品安全機関(EFSA)は、農薬残留物の消費者リスク評価に関する現行の欧州連合(EU)ガイダンス文書を適用した(欧州委員会、1996、1997a、1997b、1997c、1997d、1997e、1997f、1997g、2000及び2008)。

1. 分析方法(原文 p.7)

1.1. 植物由来食品中の残留物試験の実施方法(原文 p.7)

1993年のJMPR評価(WHO/FAO、1993)では、1973年のレビューで評価されたガスクロマトグラフィー及び薄層クロマトグラフィーを用いた分析方法に言及する。リンゴ、柑橘類及び高水分含有の他の作物の定量限界は、0.02 mg/kgであった。これらの方法が分析方法の現行要件を満たすかどうかを決めるためには、レポートに記載されたデータでは不十分である。

データベースは地域参考検査室(CRL)が維持し、実施研究室が検証した方法についての情報を供給する。GC-ECD又はGC-MS検出システム(DFG S19及びQuEChERS法)を用いたプロモプロピレートの実験方法は、14の異なる研究室によって酸性、乾燥、脂質、糖含有及び含水基質が検証されたと報告されている。定量限界は全ての基質が0.005 mg/kgであったが、糖含有基質のみ最低有効濃度が0.01 mg/kgであった(<http://www.crl-pesticides-datapool.eu/>)。

EFSAは、最大残留基準値(MRL)施行に関与する分析研究室が、定期的なMRLモニタリングに用いる適切な方法を開発したと結論づけた。しかし、これらの分析方法の詳細をEFSAは利用できない。

1.2. 動物由来食品中の残留物試験の実施方法(原文 p.7)

動物由来の食品に含まれるブロモプロピレート残留物の測定に用いた分析方法に関する情報はない。

2. 哺乳類の毒性(原文 p.7)

ブロモプロピレートが欧州連合(EU)レベルで検討されなかったのは、指令91/414/EECによる再検討の中で活性物質が製造元によりサポートされなかったためである。

しかしブロモプロピレートは1973年に合同残留農薬専門家会議(JMPR)により評価され、一日摂取許容量(ADI)が0.008 mg/kg 体重/日と定められた(世界保健機関/国際食糧農業機関(WHO/FAO)、1973)。1993年の定期的な再評価の中でJMPRはADIを見直し、0.03 mg/kgとした。急性参照容量(ARfD)を求めなかったが、1993年にはこれが一般的な方法ではなかったためである(WHO/FAO、1993)。

表2-1. 毒性基準値の概要

	出典	発行年	値(mg/kg体重/日)	元になった試験	安全因子
ブロモプロピレート					
一日摂取許容量(ADI)	JMPR	1993	0.03	イヌを用いた1年試験	100
急性参照容量(ARfD)	評価されていない				

3. 残留物(原文 p.8)

3.1. 植物の残留特性及び量(原文 p.8)

3.1.1. 主な作物(原文 p.8)

3.1.1.1. 残留特性(原文 p.8)

1973年に、JMPRは大豆及びリンゴにおけるブロモプロピレートの代謝を評価した。1993年にリンゴ及び柑橘類についての追加の植物代謝試験が評価された(WHO/FAO、1993)。試験では特に食用部分の関連残留物は親化合物であることがわかった。しかし少量の代謝物(主に4,4'-ジブロモベンジル酸)が葉で認められた。そのためJMPRは、親化合物だけを含有する残留定義を求めた。柑橘類の試験では総放射能残留量(TRR)の多くは果皮に残留し、低濃度の僅かな放射性標識活性物質が果肉で認められた。

規則(EC)No396/20.05において同じ残留物定義(親ブロモプロピレート)が設定された。

3.1.1.2. 残留物の量(原文 p.8)

柑橘類:

JMPRは、オーストラリア、ブラジル、中国、ギリシャ、イスラエル、日本、モロッコ及びスペインで行われた柑橘類を用いた25の残留物試験結果を受け取った。多くの試験が散布量及び／又はPHIが受領国の適正農業生産規範(GAP)と一致しなかったことを考慮し、JMPRは最大残留基準値(CXL)の案を出すため、オレンジに関するブラジルの6試験及びレモンに関するスペインの4試験を選んだ(全試験、PHIは14日)。スペインの試験は、散布量1600～5200 g a.i./ haで実施した。ブラジルの試験は、散布量2.25～8.4g a.i./木又はスプレー散布30～65 g a.i./hlで実施した。残留物濃度は、果皮で0.6～5.8 mg/kg及び果肉で<0.02～0.4 mg/kgの結果となった。果皮が果実重量全体の30%とすると、果実全体の残留物は2 mg/kg未満であると考えられた(WHO/FAO、1993)。

1995年のコーデックス残留農薬部会(CCPR)では、柑橘類に関するJMPRの提案が検討された。不十分なGAPを基にMRLが求められたため、オランダの代表が疑念を表明した(コーデックス委員会(CAC)、1995b)。1997年のCCPRにおいて、データベースは不十分と認識されながら、柑橘類のCXLはステップ8に進んだ(CAC、1997b)。そのうえ、選択した試験は散布量(g/木、g/ha又はg/hlとして表されている)の点で非常に不均質であると判明した。そのため適切なSTMR値及び／又は最大残留値(HR)の算出は不可能である。派生したデータセットもまた、適切な剥離係数を求めるのに不十分である。

ナシ類:

JMPRは、ブラジル、チリ、フランス、ドイツ、ハンガリー、日本及びオランダで行われたナシ類を用いた40の残留物試験結果を受領した。多くの試験が散布量及び／又はPHIが受領国のGAPと一致しなかったことを考慮し、JMPRはオランダのGAP(650-980 g a.i./ha、PHI=21日)を支持するためにこれらの試験の一部を選択した。これらの試験はドイツで実施したリンゴに関する5試験、オランダで実施したリンゴに関する3試験及びドイツで実施したナシに関する4試験である。ドイツの散布量は563～750 g a.i./ haの範囲で3回散布された。オランダの試験は910～1300g a.i./ haの範囲で1回散布であった。残留物濃度の結果は0.4～1.6 mg/kgの範囲となり、2 mg/kgのMRL案が導き出された(WHO/FAO、1993)。

欧州食品安全機関(EFSA)は、JMPRが選択した10回の試験のうち最高散布量を遵守したのは3試験のみで、これらの散布回数に関しても不適切であると考えた。したがって、EFSAによる適切なSTMR値及び／又はHR値の算出は不可能である。

最大残留基準値(CXL)を導く基盤となったオランダの適正農業規範(GAP)は、もはや認可されていないことも記された。

ブドウ:

FAO/WHO合同残留農薬専門家会議(JMPR)は、フランス、ハンガリー、イスラエル、南アフリカ及びスイスで実施された、ブドウを用いた23の残留物試験結果を受領した。多くの試験が散布量及び／又はPHIが実施国のGAPと一致しなかったことを考慮し、JMPRはフランスのGAPを支持するためにブドウの4試験のみを選択し

た。これらの試験はフランスで散布量410～650g a.i./ haの範囲及びPHIは28日で2回実施した。残留物濃度の結果は0.42～1.43 mg/kgの範囲となり、2 mg/kgのMRL案が導き出された(WHO/FAO、1993)。

1995年のコーデックス残留農薬部会(CCPR)では、ブドウに関する JMPR の提案が検討された。不十分なGAPを基にMRLが求められたため、オランダの代表が疑念を表明した(コーデックス委員会(CAC)、1995b)。1997年のCCPRにおいて、ブドウに関するCXLはステップ8に進んだ(CAC、1997b)。

しかし欧州食品安全機関(EFSA)の見解は、ブドウのMRLを支持するには4回の残留物試験は不十分であるというものである。欧州の指導(欧州委員会、2008)によれば、主要作物における確実なMRLを導き出すには少なくとも8回の残留物試験が必要である。さらに散布量における矛盾する表記(g a.i./ ha 対 g a.i./hl)のため、JMPR が選択した試験が GAP に準拠しているかどうか明らかではない。したがって、EFSA による適切なSTMR 値及び/又は HR 値の算出は不可能である。

最大残留基準値(CXL)を導く基としたフランスの適正農業規範(GAP)は、もはや認可されていないことも記された。

3.1.1.3. 生産加工及び/又は家庭加工への影響(原文 p.9)

ブロモプロピレートを用いた低温殺菌、煮沸/製パン又は滅菌の加水分解安定性に関する試験はない。これらの処理条件下において、毒性学的関連性を持つ分解産物が作られる可能性は排除できない。

JMPRによれば、加工商品中の残留物量がリンゴジュース、柑橘類果汁及びワインで評価された。報告された詳細は限定的である。しかし、加工によりリンゴジュース、ワイン及び柑橘類果汁中のブロモプロピレート残留物は有意に低下することが示唆されている。リンゴジュース及びワインでは測定可能な残留物(< 0.02 mg/kg)が全く見つからなかった。柑橘類果汁の残留物は、<0.006～0.04 mg/kgであった(WHO/FAO、1993)。これらの所見は、ブロモプロピレートが単に他の代謝物に変換する可能性があるため、指標として検討を行うべきである。

さらに JMPR が報告した加工試験では、柑橘類圧搾粕及びリンゴ搾り粕中のブロモプロピレート残留物を調査しなかった。しかし所見に基づき、ジュース絞り粕に残留物が濃縮する可能性がある。

柑橘類圧搾粕(主に果皮、種子及びその他果肉から成る)は全体の果実重量の約40%に相当すると考えられる。残留物がすべて圧搾粕まで濃縮するとして、デフォルト処理係数2.5が導き出される。リンゴ搾り粕についても、デフォルト処理係数は同程度と思われる。

3.1.2. 輪作作物(原文 p.10)

ブロモプロピレート既に欧州連合(EU)では使用されていないので、輪作作物における残留物発生の可能性はこの評価には関係がない。

3.2. 家畜における残留特性及び量(原文 p.10)

柑橘類及びリンゴ搾り粕が家畜に与えられる可能性があることを考え、欧州食品安全機関 (EFSA) は、柑橘類及びナシ類中の残留物の濃度を 2 mg/kg 及びデフォルトの処理係数を 2.5 として直説食餌負荷量計算を実行した(表 3-3)。これらの値はやや慎重であると思われるが、EFSA はより正確な計算のための適切なデータを引き出すことができなかった(セクション 3.1.1.2 及び 3.1.1.3 参照)。

表3-3. 食餌性負荷量の計算のための入力値

商品	平均食餌性負荷量		最大食餌性負荷量	
	入力値 (mg/kg)	コメント	入力値 (mg/kg)	コメント
プロモプロピレート				
リンゴ搾り粕	5	CXL x PF	5	CXL x PF
柑橘類搾り粕	5	CXL x PF	5	CXL x PF

食餌負荷量計算の結果は表3-4をに示している。これらの計算から、反芻動物は飼料からプロモプロピレート残留物への暴露が有意である(特に柑橘類搾り粕及びリンゴ搾り粕)。

表3-4. 食餌性負荷量の計算結果

	最大食餌性負荷量 (mg/kg体重/日)	平均食餌性負荷量 (mg/kg体重/日)	最高寄与製品	最大食餌性負荷量 (mg/kgDM)	トリガー値を超える?
プロモプロピレート					
酪農反芻動物	0.079	0.079	オレンジ搾り粕	2.17	Yes
肉反芻動物	0.280	0.280	オレンジ搾り粕	6.52	Yes
家禽	0.000	0.000	関係なし	-	No
豚	0.000	0.000	関係なし	-	No

乳製品及び食肉用反芻動物のトリガー値は 0.1 mg/kg 飼料(DM)を有意を超えるため、柑橘類及びナシ類の最大残留基準値(CXL)が欧州連合(EU)のレベルに維持される場合は、動物由来食品における残留物の可能性を考慮しなければならない。

1973年にJMPRは、反芻動物代謝試験を評価した(WHO/FAO、1973)。授乳牛に、5日連続で0.33mg/kg/日、9.7 mg/kg相当を投与した。乳汁、尿及び糞便を20日間採取した。最終投与後、乳汁の残留物は乳汁中に0.03 mg等量/kgであった。投与中止後急速に低下した。最終投与の20日後に、牛をと殺した。有意な放射活性は脂肪でのみ検出された。他のすべての組織及び臓器では放射活性が検出限界以下であった(< 0.01 mg/kg)。

現行のガイドラインは試験動物を最終投与後6又は12時間以内にと殺するが、試験は現行のガイドラインに従って実施されなかったことが示される。さらに動物組織又は乳汁における放射性物質の特徴付けや同定をしなかった。

乳牛を用いた摂餌試験も報告された。主な発見は、投与量は6 mg/kg飼料(DM)の食餌負荷量計算値と同程度で、ブロモプロピレート残留物が乳汁、脂肪、肝臓及び腎臓で測定可能であると思われた。JMPRの評価では詳細が報告されていないため、欧州食品安全機関(EFSA)での定量的評価はできない。

反芻動物における明らかな残留物が、家畜において予想される。その結果柑橘類及びナシ類に対する既存のCXLがEU最大残留基準値(MRL)規程内に保持される場合は、動物由来の食品に対するMRLを求めるべきであるとEFSAは結論する。

4. 消費者リスク評価(原文 p.11)

慢性及び急性経口量の計算は柑橘類、ナシ類及びブドウの既存最大残留基準値(CXL)を考慮し、EFSA PRIMoの改定2を使用し実施した(EFSA、2007)。STMR及び最大残留値(HR値)はCXLが検討中のため求められなかった(第3.1.1.2節参照)。また加工製品中の残留特性は適切に調査されなかった(第3.1.1.3節参照)、柑橘類、ナシ類及びブドウのCXLを用いて表示摂取量の計算を実施することとした。慢性摂取計算について、欧州食品安全機関(EFSA)は別の作物を検討しなかった。それはブロモプロピレートの使用が既に欧州連合では認可されず、プラム、イチゴ、キュウリ、ペポカボチャ、メロン及びインゲンマメの既存のCXLは欧州の法規に該当しないためである。消費者の摂取計算に使用される入力値は全て表4-1にまとめる。

慢性及び急性経口量計算の結果の詳細は、この文書の付録Bで報告される。慢性及び急性経口暴露の相方を一日摂取許容量(ADI)と比較したのは、ブロモプロピレートの急性参照容量(ARfD)が今まで求められなかったためである。暫定MRLを設定するため、規制(欧州委員会(EC))No396/20.05 第24条のもとリスク評価の枠組みに同様の手法を適用したことをEFSAは言及する(EFSA、2007)。

表4-1. 消費者リスク評価のための入力値

商品	慢性リスク評価		急性リスク評価	
	入力値(mg/kg)	コメント	入力値(mg/kg)	コメント
ブロモプロピレート				
柑橘類*の果実	2	CXL	2	CXL
ナシ類	2	CXL	2	CXL
食用ブドウ	2	CXL	2	CXL
ブドウ酒用ブドウ	2	CXL	2	CXL

*原文では「Ctirus」となっていたが「Citrus」として訳した。

最も高い長期暴露がドイツの子供で算出され、ADIは124%であった。ドイツの子供は加工リンゴジュースとしてリンゴの消費率が高いため(独連邦リスク評価研究所(BfR)、2009)、リンゴジュースの削減の可能性については、精製摂取量の計算を考慮するべきである。しかし、加工製品の残留特性に関する試験はなく、また信頼できる加工係数は求められなかったため、EFSAはこの改定が現在は適切ではないという意見である。

急性暴露に関して、毒性学的基準値の超過は、柑橘類(オレンジ884%、ブドウ594%、ミカン371%、レモン229%及びライム134%)、ナシ類(リンゴ653%、ナシ607%)、食用ブドウ(437%)及びブドウ酒用ブドウ(158%)であった。総合評価にいくつかの点で限界があったため、測定された曝露は直接的と考え、検討中のCXLの受容性を判断する時に以下の点に注意すべきであるEFSAは考えている。

- ARfDがFAO/WHO合同残留農薬専門家会議(JMPR)により定義されなかったため、EFSAはADIと急性暴露を比較した。そのため急性消費者リスクを明らかに過大評価する可能性がある。過去に直接短期暴露評価を実施する際、同様のアプローチが仮のMRL設定の枠組みの中で合意されたことがある。
- 柑橘類では、可食部分の残留物濃度は果皮より低いことが判明した。しかし堅実な剥離係数を導く確実なデータがEFSAにはなかった。柑橘類のプロモプロピレート残留物への急性暴露は、それ故に上記計算値より低いと思われる。一方で、柑橘類の果肉で同定された最も高い残留物が0.4 mg/kgに達し、0.22 mg/kgの閾値残留物濃度がオレンジについて計算されたことは注目される(付録B参照)。剥離係数の検討は、それ故に柑橘類の許容急性暴露を結論付けるためには依然として不十分に思われた。
- リンゴジュースのプロモプロピレート残留物は、既存のCXLより低いと思われる。しかし加工食品の残留物の性質を分析する試験はないため、低温殺菌条件下で分解産物形成の可能性は除外できない。
- ワインでは、プロモプロピレート値が定量限界(LOQ)の0.02 mg/kgを下回ることが実証された。ブドウ酒用ブドウに含まれるプロモプロピレート残留物への急性暴露が、おそらく上記計算値より低いと思われる。それでもなお、加工食品の残留物特性は適切に調査されておらず、ワインに含まれる他のプロモプロピレート代謝物への曝露は除外できない。
- 動物由来の商品に含まれる残留特性及び量を評価するデータがEFSAにはなかったため、動物由来の製品に含まれるプロモプロピレート残留物への急性暴露は計算されなかった。
- STMR値を導き出す適切なデータ及び正確な加工係数がなかったため、慢性暴露はCXL値を用いた。そのため計算上の長期暴露は、実際の長期暴露を過大評価している。一方で、動物由来の製品に含まれるプロモプロピレート残留物の存在を調べていないため、同様に全体の長期暴露を過小評価する可能性があることに注意する。

結論と提言(原文 p.13)

ブロモプロピレートの毒性プロファイルは、1973年及び1993年にFAO/WHO合同残留農薬専門家会議(JMPR)より評価された。1993年に、1年間のイヌの試験から、無毒性量(NOEL)に100の安全係数を適用し、0.03 mg/kg体重/日の一日摂取許容量(ADI)を求めた。1993年に一般的な方法ではなかったため急性参照容量(ARfD)は求めなかった。関連する毒性試験が欧州食品安全機関(EFSA)にないので、EFSAはARfDを求める立場ではない。EFSAは短期経口評価においてADIを代用し、急性影響を評価することを提案する。

JMPRは、柑橘類、ブドウ及び大豆を用いてブロモプロピレートの植物代謝を評価した。JMPRは、親化合物だけを含む残留定義を求めた。この残留定義については、多方法DFG S19及びQuEChERS法が適用できることを一部実施研究室が実証した。

柑橘類、ナシ果実及びブドウについての管理下の残留物試験は、JMPRに提出された。しかし、これらすべての作物について、大多数の試験は、散布量及び/又はPHIの点でGAPと一致していなかった。オランダは1995年に柑橘類(2 mg/kg)とブドウの最大残留基準値(CXL)案について、データベースが不十分であるとしてコーデックス残留農薬部会(CCPR)で疑念を表明した。疑念にもかかわらず、1997年にコーデックス委員会(CAC)はCXLを採択した。EFSAもまたブドウ及び柑橘類のCXLに関して疑念を持つが、またナシ果実のCXLにも重大な欠陥がある。EFSAによれば、試験数がナシ果実のグループ公差の設定に不十分である。ナシ果実及びブドウのCXLがもはや無効であるヨーロッパの適正農業規範(GAP)に基づいたことを考えると、EFSAはこれらの商品に既存のCXLを保持しないよう推奨する。

低温殺菌、煮沸/焼成/コッキング又は滅菌の状態を想定した残留物特性を評価する試験はない。JMPR評価では、加工製品の残留物量に関して限定的な情報があった。柑橘類果汁、リンゴジュース及びワインにおいてブロモプロピレート残留物の有位な低下が予想される一方で、リンゴ及び柑橘類の圧搾物には残留物が濃縮される可能性がある。しかし加工係数を導き出すためのデータは不十分であった。

リンゴ及び柑橘類絞り滓にデフォルト加工係数2.5を適用すると、家畜の計測摂取量は酪農及び食肉用反芻動物に対して0.1 mg/kg飼料(DM)のトリガー値を超える。これは主にオレンジ圧搾粕の残留物に起因する。1973年にJMPRは牛を用いた代謝試験を評価した。しかしこの試験は、組織及び乳汁に含まれる残留物に関する最終的結論を導き出すには適切ではない。摂取試験では、反芻動物が柑橘類及びリンゴ搾り粕に起因する食餌性負荷計算値に相当する残留物に曝露すると、測定可能な残留物が肝臓、腎臓、脂肪及び乳汁で見られることが報告された。

EFSAは表示消費者暴露評価を実施した。CXLは、EFSA PRIMoの改定2で使用している柑橘類、ナシ類及びブドウの既存CXLを用いた。最高慢性暴露は、ドイツの子供について計算されADI124%を示した。正確なGAPを遵守する管理された野外試験及び信頼できる加工試験がないため、計測された摂取量はこれ以上精緻できなかった。これらの計算には動物由来の食品中の残留物が含まれなかった。畜産製品の最大残留基準値(MRL)案を引き出すために必要な適切な混餌試験がないためである。

急性経口評価ではCXLに起因する暴露とARfDの代用に使用したADIを比較した。急性暴露については、毒性学的基準値の超過が柑橘類(オレンジ88%、ブドウ59%、ミカン37%、レモン23%及びライム13%)、ナ

シ類(リンゴ653%、ナシ607%)、食用ブドウ(437%)及びブドウ酒用ブドウ(158%)で確認された。

結果的に上記の計算に基づき、柑橘類、ナシ類及びブドウに含まれるブロモプロピレート既存CXLは、消費者暴露の観点から許容することができない。

しかしこれらのCXLの許容について、以下の情報をEFSAに提出することを条件に再考される可能性がある：

- ・ 急性参照容量(ARfD)の設定を可能にする毒性学的データセット；
- ・ EFSAが適正STMR値、最大残留値(HR値)及び剥離係数を求めるために利用可能な、柑橘類、ナシ類及びブドウに対して設定されたCXLに関する重要な適正農業生産規範(GAP)を裏付けるための一連の残留物試験
- ・ 加工産物の残留特性を調査した試験；
- ・ 動物、特に反芻動物用由来製品における残留特性及び量を調査した試験；
- ・ 動物由来食品に対するMRLを求めるための分析方法

付録A 適正農業規範(GAPs)(原文 p.16)

1993年のFAO/WHO合同残留農薬専門家会議(JMPR)の評価で報告された、柑橘類、ナシ類及びブドウに対するプロモプロピレート登録使用(WHO/FAO、1993)。全て葉面散布である。

作物	国	構築	散布回数	投与あたり散布量		PHI	コメント
				kg ai/ha	g ai/hl		
リンゴ/ナシ類	オーストラリア	500 欧州委員会(EC)	-		50-75	21	
	ベルギー	500EC	2		37.5-50	56	温室効果
	チリ	500EC	1		50-60	21	
	フランス	250EC	1-2		50+3	15-28	ビフェントリン混入
	ハンガリー	500EC	1-2	0.75	75	30	
	イスラエル	500EC	1		50-70	7	
	イタリア	250EC	1		39.3-52.4	21	
	日本	450EC	2		22.5-30	21-30	
	韓国	450EC	3-4		45	21	
	N'lands	500EC	-	0.65-0.98	65	21	
	ニュージーランド	500EC	1-2		90	14	
	ペルー	500EC	HV 2-3	0.65-1	37.5-50	14	
	ポーランド	500EC	-	0.57-0.75		21	
	ポルトガル	500EC	1	0.5	50	21	
	スペイン	500EC	2-3	1.5	50-100	21	結実期
	スイス	250EC	>1		37.5	21	
	トルコ	500EC	1-2		50	21	
ウルグアイ	500EC	1-2		37.5-50	21		
柑橘類	ブラジル	500EC		0.8	40	14	開花期
					75	14	
	チリ	500EC	1		50-60	21	
	中国	500EC	2-3		33.3-50	14	
	キューバ	500EC		0.25-0.3		5	
	ホンジュラス	500EC	2		50	15	
	イラン		1-2		25	21	
	イスラエル	500EC	1		15-25	21	
	イタリア		>1		39.3-52.4	21	
	日本		2		22.5	30	
ヨルダン	500EC	1-2		100-125	14		

	ケニア	500EC	2	0.375	37.5	21	
	韓国		3-4		45	30	
	モザンビーク	500EC	2		15-50	21	
	ペルー	500EC	HV2	0.5-0.73	25-37.5	21	
	ポルトガル	500EC	2	0.5	50	28	
	スペイン	500EC	1	2-6	50-100	21	結実期
	台湾		2	0.25-0.125		21	
	タイ				37.5-50	21	
	トルコ	500EC	1-2		50	21	
	ウルグアイ	500EC			15-50	21	
	ベネズエラ	500EC	2-3		10-15		
	ジンバブエ	500EC	1	0.5-1.5	12.5	10	
		500EC	1	1.5-2		10	空气中

作物	国	構築	散布回数	投与あたり散布量		PHI	コメント
				kg ai/ha	g ai/hl		
ブドウ	チリ	500EC	1		50-60	21	
	フランス	250EC	1-2		50	56	温室効果
		250/15EC			37.5+ 2.25	21	
	ハンガリー	500EC	1-2	0.75	75	15-28	ビフェントリン混入
	イスラエル	500EC	2		50-75	30	
	イタリア	250EC	>1		39.3-52.4	7	
	ヨルダン	500EC	2-3		100-125	21	
	ポルトガル	500EC	2	0.5	50	21-30	
	スペイン	500EC	1-2	0.6	50-100	21	結実期
	スイス	250EC	>1		37.5	21	
	タイ	250EC			37.5-50	14	
	トルコ	500EC	1-2		50	14	
	ベネズエラ	500EC	>1		10-15	21	

付録B 農薬残留物摂取モデル(PRIMo)

プロモプロピレート			
活性物質の状態:		コードナンバー	
定量限界 (LOQ) (mg/kg体重):		提案された定量限界 (LOQ):	
毒性学的評価項目			
一日摂取許容量 (ADI) (mg/kg体重/日):	0.03	急性参照容量 (ARfD) (mg/kg体重):	
一日摂取許容量 (ADI) の出典:	JMPR	急性参照容量 (ARfD) の出典:	
評価された年:	1993	評価された年:	

慢性リスク評価

一日摂取許容量 (ADI) の%で表した理論最大一日摂取量 (TMDI) (範囲)
最小—最大
12 124
一日摂取許容量 (ADI) を超えている食料数: 1

82

ADIの% で表した 最高算出 TMDI	MS diet	MS dietへの 最高 貢献者 (ADI の%値)	農作物 / 貢献者グループ	MS dietへの 第二 貢献者 (ADI の%値)	農作物 / 貢献者グループ	MS dietへの 第三 貢献者 (ADI の%値)	農作物 / 貢献者グループ	定量限界 (LOQ) における pTMRLs(ADI の%値)
123.8	DE 子供	84.7	ナシ類	30.6	柑橘類	8.5	食用及びブドウ酒用ブドウ	
77.2	NL 子供	45.1	ナシ類	27.1	柑橘類	5.1	食用及びブドウ酒用ブドウ	
36.2	FR 幼児	19.2	ナシ類	15.6	柑橘類	1.4	食用及びブドウ酒用ブドウ	
35.7	FR 全世代	27.4	食用及びブドウ酒用ブドウ	4.3	柑橘類	4.0	ナシ類	
35.5	IE 大人	17.8	柑橘類類	9.9	ナシ類	7.8	食用及びブドウ酒用ブドウ	
34.0	WHO 食事群B	14.3	食用及びブドウ酒用ブドウ	10.4	柑橘類	9.4	ナシ類	
33.0	PT 一般	18.4	食用及びブドウ酒用ブドウ	9.4	ナシ類	5.1	柑橘類	
29.8	UK 幼児	15.4	柑橘類	12.6	ナシ類	1.9	食用及びブドウ酒用ブドウ	

27.1	NL 一般	12.4	柑橘類	9.0	ナシ類	5.7	食用及びブドウ酒用ブドウ
26.8	ES 子供	15.6	柑橘類	10.9	ナシ類	0.3	食用及びブドウ酒用ブドウ
26.4	FR 幼児	18.8	ナシ類	7.0	柑橘類	0.5	食用及びブドウ酒用ブドウ
24.4	WHO 複合食E	11.9	食用及びブドウ酒用ブドウ	6.9	ナシ類	5.6	柑橘類
23.2	DK 子供	20.0	ナシ類	2.0	柑橘類類	1.2	食用及びブドウ酒用ブドウ
21.4	UK 幼児	12.1	ナシ類	9.0	柑橘類	0.3	食用及びブドウ酒用ブドウ
20.2	SE 一般の母集団90%	9.4	ナシ類	9.3	柑橘類	1.5	食用及びブドウ酒用ブドウ
20.1	ES 大人	9.7	柑橘類	7.4	ナシ類	3.1	食用及びブドウ酒用ブドウ
18.5	PL 一般	15.5	ナシ類	2.1	食用及びブドウ酒用ブドウ	0.8	柑橘類
18.1	DK 大人	9.8	食用及びブドウ酒用ブドウ	6.6	ナシ類	1.7	柑橘類
17.6	WHO 食事群F	7.5	柑橘類	5.1	ナシ類	4.9	食用及びブドウ酒用ブドウ
17.4	UK ベジタリアン	7.0	柑橘類類	5.9	食用及びブドウ酒用ブドウ	4.5	ナシ類
15.3	UK 大人	7.6	食用及びブドウ酒用ブドウ	4.6	柑橘類	3.1	ナシ類
14.3	LT 大人	13.5	ナシ類	0.7	柑橘類	0.1	食用及びブドウ酒用ブドウ
13.9	IT 子ども/幼児	8.2	ナシ類	4.9	柑橘類	0.7	食用及びブドウ酒用ブドウ
13.7	WHO 地域的ヨーロッパ食	5.7	ナシ類	5.4	柑橘類	2.6	食用及びブドウ酒用ブドウ
12.6	FI 大人	7.5	柑橘類	2.9	ナシ類	2.2	食用及びブドウ酒用ブドウ
11.8	WHO 複合食D	5.0	ナシ類	3.7	食用及びブドウ酒用ブドウ	3.1	柑橘類類
11.6	IT 大人	6.9	ナシ類	3.9	柑橘類類	0.9	食用及びブドウ酒用ブドウ
結論:							
MS及び世界保健機関(WHO)の食事及びpTMRLに基づく推定理論最大一日摂取量は、一日摂取許容量(ADI)の116%~124%の範囲であった							
1つの食事については、一日摂取許容量(ADI)が上回る。推定食物摂取量の改良が実施されなかった。公衆衛生リスクは、瞬時に除外できない。							
急性リスク評価/子供				急性リスク評価/成人/一般母集団			

急性リスク評価は、急性参照容量(ARfD)が利用できなかったため、一日摂取許容量(ADI)に基づいている。

各物資については、計算は報告された最高MS摂取量/kg体重及び重要な消費のMSに対応する単位重量に基づく。MSからの単位重量データが利用できなかった場合、平均ヨーロッパ単位重量がIESTI計算に使用された。

IESTI 1計算において、変動係数は10、7又は5(JMPRマニュアル2002による)であり、レタスについては変動係数5を用いた。

IESTI 2計算において、10及び7の変動係数が5に置き換えられた。レタスについては、変動係数3を用いて計算した。

最大残留基準値(MRL)は、急性参照容量(ARfD)100%に対する暴露等量を表す予測残留物レベルである。

非加工品	ARfD/ADIを超えた作物数(IESTI 1):		8	ARfD/ADIを超えた作物数(IESTI 2):		7	ARfD/ADIを超えた作物数(IESTI 1):		6	ARfD/ADIを超えた作物数(IESTI 2):		5
	IESTI 1	*)	**)	IESTI 2	*)	**)	IESTI 1	*)	**)	IESTI 2	*)	**)
	ARfD/ADIの最高%値	作物	pTMRL/ MRL(mg/kg)	ARfD/ADIの最高%値	作物	pTMRL/ MRL(mg/kg)	ARfD/ADIの最高%値	作物	pTMRL/ MRL(mg/kg)	ARfD/ADIの最高%値	作物	pTMRL/ MRL(mg/kg)
884.1	オレンジ	2 /0.22	638.9	オレンジ	2 /0.31	211.6	食用ブドウ	2 /0.94	211.6	食用ブドウ	2 /0.94	
653.1	リンゴ	2 /0.3	594.7	グレープフルーツ	2 /0.33	170.6	オレンジ	2 /1.17	158.1	ブドウ酒用ブドウ	2 /1.26	
607.1	ナシ	2 /0.32	481.5	リンゴ	2 /0.41	158.1	ブドウ酒用ブドウ	2 /1.26	138.6	オレンジ	2 /1.44	
594.7	グレープフルーツ	2 /0.33	436.7	ナシ	2 /0.45	149.6	リンゴ	2 /1.33	124.5	リンゴ	2 /1.6	
436.5	食用ブドウ	2 /0.45	436.5	食用ブドウ	2 /0.45	143.1	ナシ	2 /1.39	109.6	ナシ	2 /1.82	
371.0	マンダリン	2 /0.53	279.0	マンダリン	2 /0.71	133.4	グレープフルーツ	2 /1.49	99.6	グレープフルーツ	2 /-	
229.6	レモン	2 /0.87	170.4	レモン	2 /1.17							
134.2	ライム	2 /1.49	95.9	ライム	2 /-							
97.8	マルメロ	2 /-										
重要なMRLの数(IESTI 1) 9				重要なMRLの数(IESTI 2) 8								

加工品	ARfD/ADIを超えた作物数:		4		ARfD/ADIを超えた作物数:		—	
			***)				***)	
	ARfD/ADIの最高% 値	加工された作物	pTMRL/MRL(mg/kg)		ARfD/ADIの最高% 値	加工された作物	pTMRL/MRL(mg/kg)	
	339.7	リンゴジュース	2 /0.58		67.1	オレンジジュース	2 / -	
	330.2	オレンジジュース	2 /0.6		43.8	リンゴジュース	2 / -	
	219.3	ブドウ果汁	2 /0.91		25.7	ワイン	2 / -	
	116.8	洋ナシジュース	2 /1.71		7.6	マルメロゼリー	2 / -	
	10.9	マルメロゼリー	2 / -		2.7	レーズン	2 / -	
<p>*) IESTIの計算結果は、少なくとも5つの商品について報告されている。急性参照容量 (ARfD) が5商品を超える場合、全 IESTI 値 > 急性参照容量 (ARfD) の90% を報告する。</p> <p>**) pTMRL: 暫定的な一時的最大残留基準値 (MRL)</p> <p>***) pTMRL: 加工品のための暫定的な一時的最大残留基準値 (MRL)</p>								
<p>結論:</p> <p>pTMRLが提出された食品及び消費量データが利用可能な食品を対象とした、プロモプロピレートに関する IESTI 1 及び IESTI 2 が計算された。</p> <p>予測短期摂取値 (IESTI 1) は、9つの商品で ARfD/ADI を超えた。</p> <p>また、 IESTI 2 計算値 (より保守的ではない変動因子を用いる) は、8つの商品に対する ARfD/ADI の超過という結果となった。</p> <p>加工品については、ARfD/ADI が1又はいくつかのケースにおいて越えた。</p>								

付録C 既存の欧州委員会(EC)最大残留許容量(MRL)(原文 p.20)

コード番号	MRLが適用されるグループ及び個別製品の例	プロモプロピレート
100000	1. 生又は冷凍の果物;ナッツ	
110000	(i) 柑橘類	2(ft)
110010	グレープフルーツ(ザボン、ホメロ、スイーティ、タンジェロ、アグリ及びその他ハイブリッド)	2
110020	オレンジ、キノット及びその他ハイブリッド)	2
110030	レモン(シトロン(レモン))	2
110040	ライム	2
110.050	マンダリン(クレメンタイン、タンジェリン、及び他のハイブリッド)	2
110990	その他	2
120000	(ii) 木のナッツ(殻入り又は殻から取り出されている)	0.05*
120010	アーモンド	0.05*
120020	ブラジルナッツ	0.05*
120030	カシューナッツ	0.05*
120040	栗	0.05*
120.050	ココナッツ	0.05*
120060	ヘーゼルナッツ(ハシバミ)	0.05*
120070	マカダミア	0.05*
120080	ペカン	0.05*
120090	松の実	0.05*
120100	ピスタチオ	0.05*
120110	クルミ	0.05*
120990	その他	0.05*
130000	(iii) ナシ類	2(ft)
130010	リンゴ(野生リンゴ)	2
130020	ナシ(東洋ナシ)	2
130030	マルメロ	2
130040	セイヨウカリシ	2
130.050	枇杷	2
130990	その他	2
140000	(iv) 核果	0.05*
140010	アズン	0.05*
140020	サクランボ(スイートチェリー、サワーチェリー)	0.05*
140030	桃(ネクタリン、類似のハイブリッド)	0.05*

コード番号	MRLが適用されるグループ及び個別製品の例	プロモプロピレート
140040	スモモ(西洋スモモ、グリーンゲージ、ミラベルプラム)	0.05*
140990	その他	0.05*
150000	(v) ベリー&小果樹	
151000	(a) 食用及びブドウ酒用ブドウ	2(ft)
151010	食用ブドウ	2
151020	ブドウ酒用ブドウ	2
152000	(b) イチゴ	0.05*
153000	(c) サトウキビ果実	0.05*
153010	ブラックベリー	0.05*
153020	デューベリー(Loganberries、ボイゼンベリー、及びクワウドベリー)	0.05*
153030	ラズベリー(エビガライチゴ)	0.05*
153990	その他	0.05*
154000	(d) その他小さな果物&ベリー類	0.05*
154010	ブルーベリー(ビルベリー、コケモモ(赤いビルベリー))	0.05*
154020	クランベリー	0.05*
154030	スグリ(赤、黒、白)	0.05*
154040	グズベリー(他のスグリ属とのハイブリッドを含む)	0.05*
154050	バラの実	0.05*
154060	桑(イワナシの実)	0.05*
154070	アザロール(mediterraneanセイヨウカリシ)	0.05*
154080	ニワトコ(黒いチョコベリー(アップルベリー)、ナナカマド、アザロール、クロウメドモキ(sea shallowthorn)、サンザシ、サービズベリー、他のtreeberries)	0.05*
154990	その他	0.05*
160000	(vi) その他フルーツ	0.05*
161000	(a) 食用皮	0.05*
161010	デザート	0.05*
161020	いちじく	0.05*
161030	テーブルオリーブ	0.05*
161040	金柑(丸美金柑、長見金柑)	0.05*
161050	ゴレンシ(Bilimbi)	0.05*
161060	柿	0.05*

農薬-Webバージョン :欧州連合(EU)MRL(11/05/2010 14:25上に作成されたファイル)

コード番号	MRLが適用されるグループ及び個別製品の例	プロモプロピレート
161070	Jambolan (java プラム) (java apple(水りんご)、pomerac、フトモモ、ブラジリアンチェリー、(grumichama)、タチバナアデク)	0.05*
161990	その他	0.05*
162000	(b) 不可食皮、小	0.05*
162010	キウイ	0.05*
162020	ライチ(Litchi) (Pulasan、ランプータン(毛深いレイシ))	0.05*
162030	パッションフルーツ	0.05*
162040	ウチワサボテン(サボテンの果実)	0.05*
162050	スターアップル	0.05*
162060	米柿(バージニア柿)(黒サボジラ、白サボジラ、緑サボジラ、canistel(黄色サボジラ)及びmammeyサボジラ)	0.05*
162990	その他	0.05*
163000	(c) 不可食皮、大	0.05*
163010	アボカド	0.05*
163020	バナナ(サンジャクバナナ、料理用バナナ、アップルバナナ)	0.05*
163030	マンゴー	0.05*
163040	パパイヤ	0.05*
163050	ザクロ	0.05*
163060	チェリモヤ(カスタードアップル、シュガーアップル(パンレイシ)、ラマ及び他の中型のパンレイシ科)	0.05*
163070	グアバ	0.05*
163080	パインナップル	0.05*
163090	パンノキの実(パラミツ)	0.05*
163100	ドリアン	0.05*
163110	トゲパンレイシ(トゲパンレイシ)	0.05*
163990	その他	0.05*
200000	2. 生又は冷凍野菜	
210000	(i) ルート及び塊根野菜	0.05*
211000	(a) じゃがいも	0.05*
212000	(b) 熱帯の根菜及び塊根野菜	0.05*

コード番号	MRLが適用されるグループ及び個別製品の例	プロモプロピレート
212010	キャッサバ(タロイモ、eddoe (国太郎)、アメリカサトイモ)	0.05*
212020	サツマイモ	0.05*
212030	ヤムイモ(芋豆(クズイモ)、メキシコヤムイモ豆)	0.05*
212040	くず	0.05*
212990	その他	0.05*
213000	(c) 他の根菜及び塊根野菜、サトウダイコンを除く	0.05*
213010	ビートの根	0.05*
213020	ニンジン	0.05*
213030	根用セロリー	0.05*
213040	西洋ワサビ	0.05*
213050	ククイモ	0.05*
213060	パースニップ	0.05*
213070	パセリルート	0.05*
213080	大根(クロハツカダイコン、ダイコン、小ダイコン及び類似品種)	0.05*
213090	サルシファイ(フタナミソウ、スペインサルシファイ(スペインパラモンジン))	0.05*
213100	スウェーデンカブ	0.05*
213110	カブ	0.05*
213990	その他	0.05*
220000	(ii) 鱗茎菜類	0.05*
220010	ニンニク	0.05*
220020	タマネギ(渋皮タマネギ)	0.05*
220030	シャロット	0.05*
220040	葱(ネギ、類似品種)	0.05*
220990	その他	0.05*
230000	(iii) 結実植物	
231000	(a) Solanacea	
231010	トマト(チェリートマト)	1(ft)
231020	コショウ(チリペッパー)	0.05*
231030	ナス(ナス)(ペピーノ)	0.05*
231040	オクラ、lady's fingers	0.05*
231990	その他	0.05*

コード番号	MRLを適用する個々の製品のグループ及び例	プロモプロピレート	コード番号	MRLを適用する個々の製品のグループ及び例	プロモプロピレート	コード番号	MRLを適用する個々の製品のグループ及び例	プロモプロピレート	コード番号	MRLを適用する個々の製品のグループ及び例	プロモプロピレート
232000	(b)蒸留瓶、食用果皮	0.05*	251060	ロケット、ルッコラ(セルバチコ)	0.05*	260990	その他	0.05*	402000	(ii) Oilfruits	
232010	キュウリ	0.05*	251070	レッドマスタード	0.05*	270000	(vii) 莖菜(生)	0.05*	402010	オリーブ油用のオリーブ	0.05*
232020	小キュウリ	0.05*	251080	アブラナの葉及び芽 属(水菜)	0.05*	270010	アスパラガス	0.05*	402020	パームナッツ(パーム核油)	0.1*
232030	ズッキーニ(ペボカボチャ、marrow (patisson))	0.05*	251990	その他	0.05*	270020	カルドン	0.05*	402030	パームフルーツ	0.1*
232990	その他	0.05*	252000	(b)ホウレンソウ&同様の葉物	0.05*	270030	セロリ	0.05*	402040	カボック	0.1*
233000	(c)蒸留瓶・非食用果皮	0.05*	252010	ホウレンソウ(ニュージーランドホウレンソウ、tumip greens(tumip tops))	0.05*	270040	ウイキョウ	0.05*	402990	その他	0.1*
233010	メロン(キワノ)	0.05*	252020	スベリヒユ(冬スベリヒユ(miner's lettuce)、大葉スベリヒユ、タチスベリヒユ、スカンボ、glassworth)	0.05*	270050	グロブアーティチョーク	0.05*	500000	5. シリアル	0.05*
233020	カボチャ(冬カボチャ)	0.05*	252030	ビートの葉(フダンソウ)(ビートの葉)	0.05*	270060	リーキ	0.05*	500010	ムギ	0.05*
233030	スイカ	0.05*	252990	その他	0.05*	270070	ダイオウ	0.05*	500020	ソバ	0.05*
233990	その他	0.05*	253000	(c) Vine leaves(グレープリープス)	0.05*	270080	タケノコ	0.05*	500030	トウモロコシ	0.05*
234000	(d)スイートコーン	0.05*	254000	(d)ミズガラシ	0.05*	270090	パームハート	0.05*	500040	キビ(アワ、テフ)	0.05*
239000	(e)その他結実植物	0.05*	255000	(e)チコリ	0.05*	270990	その他	0.05*	500050	エンバク	0.05*
240000	(iv)アブラナ科野菜	0.05*	256000	(f)ハーブ	0.05*	280000	(viii) 菌類	0.05*	500060	コメ	0.05*
241000	(a)開花アブラナ	0.05*	256010	チャービル	0.05*	280010	栽培(マッシュルーム、オイスターマッシュルーム、シイタケ)	0.05*	500070	ライ麦	0.05*
241010	ブロッコリー(カラブレス、中国ブロッコリー、ブロッコリーラーフ)	0.05*	256020	ニラ	0.05*	280020	野生(アンズタケ、トリュフ、モレル)	0.05*	500080	モロコシ	0.05*
241020	カリフラワー	0.05*	256030	セロリの葉(ウイキョウ、コリアンダー、ディール、カルダモン、ラビッジ、セイヨウトウキ、ヤブニンジン及びその他キク科の植物)	0.05*	280990	その他	0.05*	500090	小麦(スベルトライ小麦)	0.05*
241990	その他	0.05*	256040	バセリ	0.05*	290000	(ix) 海藻	0.05*	500990	その他	0.05*
242000	(b)ヘッドアブラナ	0.05*	256050	セージ(冬キダチハッカ、夏キダチハッカ)	0.05*	300000	3. 乾燥豆類	0.05*		6. 紅茶、コーヒー、ハーブティー及びココア	
242010	芽キャベツ	0.05*	256060	ローズマリー	0.05*		豆(ソラマメ、navy beans, flageoles、タチナタマメ、リマ豆、一寸ソラマメ、ササゲ)	0.05*	600000	(i) 茶(乾燥した葉及び茎、チャノキの発酵又は別)	0.1*
242020	キャベツ(pointed head cabbage、レッドキャベツ、チリメンキャベツ、white cabbage)	0.05*	256070	タイム(マジョラム、オレガノ)	0.05*	300010	レンズ豆	0.05*	610000	(ii) コーヒー豆	0.1*
242990	その他	0.05*	256080	バジル(パームの葉、ミント、ペパーミント)	0.05*	300020	エンドウマメ(ヒヨコマメ、サヤエンドウ、chickling vetch)	0.05*	620000	(iii) ハーブティー(乾燥)	
243000	(c) leafy brassica	0.05*	256090	ローリエ(月桂樹)	0.05*	300030	エンドウマメ(ヒヨコマメ、サヤエンドウ、chickling vetch)	0.05*	630000	(a) 花	0.05*
243010	白菜(インド(中国)カラシナ、バクチヨイ、ターサイ(tai goo choi)、白菜(pe-tsau)、cow cabbage)	0.05*	256100	タラゴン(ヒソップ)	0.05*	300040	Lupins	0.05*	631010	カモミール	0.05*
243020	ケール(ケール(curly kale)、コラード)	0.05*	256990	その他	0.05*	300990	その他	0.05*	631020	ハイビスカス	0.05*
243990	その他	0.05*	260000	(vi) legume 豆類野菜(生)	0.05*	400000	4. 油料種子及び OILFRUITS		631030	バラの花びら	0.05*
244000	(d) 球茎甘藷	0.05*	260010	インゲン(さや付き)(グリーンビーンズ(サヤインゲン、サヤエンドウ)、ペニバナインゲン、slicing bean、yardlong bean)	1(ft)	401000	(i) 油料種子	0.1*	631040	ジャズミン花	0.05*
250000	(v) 葉菜類&新鮮な葉草	0.05*	260020	インゲン(さや無)(ソラマメ、ツルなしインゲン、タチナタマメ、ライマメ、ササゲ)	0.05*	401010	アマニ	0.1*	631050	ライム(リンデン)	0.05*
251000	(a) レタス及びその他サラダ用野菜、アブラナ科野菜を含む	0.05*	260030	エンドウ(さや付き)(さや付きインゲン(スナップエンドウ))	0.05*	401020	ピーナッツ	0.1*	631990	その他	0.05*
251010	ラムのレタス(サラダ菜の一種)(Italian consalad)	0.05*	260040	エンドウ(さや無)(エンドウ、グリーンビーンズ、ヒヨコ豆)	0.05*	401030	ケシの実	0.1*	632000	(b) 葉	0.05*
251020	レタス(サラダ菜、サニーレタス(チジャ)、レタス、ロメイン(cos)レタス)	0.05*	260050	レンズ豆	0.05*	401040	ゴマ	0.1*	632010	イチゴの葉	0.05*
251030	スカロル(広葉エンダイブ)、野生のチコリ、トレビス、ラディッキオ、葉がカールしたエンダイブ、シュガーローフ・チコリ)	0.05*				401050	ヒマワリ種子	0.1*	632020	ルイボスの葉	0.05*
251040	クレソン	0.05*				401060	アブラナ種子(鳥菜種、カブ菜種)	0.1*	632030	マテ	0.05*
251050	ランド・クレス	0.05*				401070	ダイズ	0.1*	632990	その他	0.05*
						401080	カラシの種子	0.1*	633000	(c) 根	0.05*
						401090	綿実	0.1*	633010	フレリアナ根	0.05*
						401100	カボチャ種子	0.1*	633020	朝鮮ニンジン	0.05*
						401110	ペニバナ	0.1*	633990	その他	0.1*
						401120	ポリジ	0.1*	639000	(d) その他ハーブティー	0.1*
						401130	ニセ亜麻	0.1*	640000	(iv) カカオ(発酵豆)	0.1*
						401140	麻の実	0.1*		(v) イナゴマメ(ヘバリカムブレット)	0.1*
						401150	トウゴマ種子	0.1*	650000	7. ホップ(乾燥)、ホップ入り小球及び非濃縮粉末	0.1*
						401990	その他	0.1*	700000	8. スパイス	0.1*
									800000	(i) 種子	0.1*
									810000		0.1*
									810010	アニス	0.1*

コード番号	MRLを適用する個々の製品のグループ及び例	プロモプロピレート
810020	黒キャラウエー	0.1*
810030	セロリ種子(ラビジ種子)	0.1*
810040	コエンドロの実	0.1*
810050	クミン種子	0.1*
810060	ディル種子	0.1*
810070	ウイキョウ種子	0.1*
810080	フェヌグリーク	0.1*
810090	ナツメグ	0.1*
810990	その他	0.1*
820000	(ii) 果実及びしょう果類(イチゴを除く)	0.1*
820010	オールスパイス	0.1*
820020	アニスコショウ(日本コショウ)	0.1*
820030	キャラウエー	0.1*
820040	カルダモン	0.1*
820050	ジュニバーベリー	0.1*
820060	コショウ、黒及び白(長コショウ、ピンクペッパー)	0.1*
820070	パニラ(さや付き)	0.1*
820080	タマリンド	0.1*
820990	その他	0.1*
830000	(iii) 樹果皮	0.1*
830010	シナモン(カッシア)	0.1*
830990	その他	0.1*
840000	(iv) 根又は地下茎	0.1*
840010	カンノウ	0.1*
840020	ショウガ	0.1*
840030	ウコン(ウコン)	0.1*
840040	西洋ワサビ	0.1*
840990	その他	0.1*
850000	(v) 芽	0.1*
850010	クローブ	0.1*
850020	ケイパー	0.1*
850990	その他	0.1*
860000	(vi) 花の柱頭	0.1*
860010	サフラン	0.1*
860990	その他	0.1*
870000	(vii) 仮種皮	0.1*
870010	メース	0.1*
870990	その他	0.1*
900000	9. 糖料植物	0.05*
900010	テンサイ(根)	0.05*
900020	サトウキビ	0.05*
900030	チコリー根	0.05*
900990	その他	0.05*
100000		
100000	10. 動物製品(陸生動物)	
101000	(i) 肉、食肉、臓物、血液、動物脂肪フレッシュの調査品	0.05*

コード番号	MRLを適用する個々の製品のグループ及び例	プロモプロピレート
	冷蔵又は冷凍、塩水に塩漬け、乾燥又は燻製あるいは粉末やその他加工食品として荒挽き(ソーセージ及びこれらを原料とする調査食品)	
1011010	肉	0.05*
1011020	脂肪のない赤身	0.05*
1011030	肝臓	0.05*
1011040	腎臓	0.05*
1011050	食用臓物	0.05*
1011990	その他	0.05*
1012000	(b) 牛	0.05*
1012010	肉	0.05*
1012020	脂肪	0.05*
1012030	肝臓	0.05*
1012040	腎臓	0.05*
1012050	食用臓物	0.05*
1012990	その他	0.05*
1013000	(c) 羊	0.05*
1013010	肉	0.05*
1013020	脂肪	0.05*
1013030	肝臓	0.05*
1013040	腎臓	0.05*
1013050	食用臓物	0.05*
1013990	その他	0.05*
1014000	(d) ヤギ	0.05*
1014010	肉	0.05*

コード番号	MRLを適用する個々の製品のグループ及び例	プロモプロピレート
1014020	脂肪	0.05*
1014030	肝臓	0.05*
1014040	腎臓	0.05*
1014050	食用臓物	0.05*
1014990	その他	0.05*
1015000	(e) 馬、ロバ、ラバ	0.05*
1015010	肉	0.05*
1015020	脂肪	0.05*
1015030	肝臓	0.05*
1015040	腎臓	0.05*
1015050	食用臓物	0.05*
1015990	その他	0.05*
1016000	(f) 家禽の鶏、ガチョウ、鴨、七面鳥及びホロホロ鳥、ダチョウ、ハト	0.05*
1016010	肉	0.05*
1016020	脂肪	0.05*
1016030	肝臓	0.05*
1016040	腎臓	0.05*
1016050	食用臓物	0.05*
1016990	その他	0.05*
1017000	(g) その他家畜(ウサギ、カンガルー)	0.05*
1017010	肉	0.05*
1017020	脂肪	0.05*
1017030	肝臓	0.05*
1017040	腎臓	0.05*

コード番号	MRLを適用する個々の製品のグループ及び例	プロモプロピレート
1017050	食用臓物	0.05*
1017990	その他	0.05*
1020000	(ii) 濃縮されてなく砂糖無添加の乳汁及びクリーム、乳汁、チーズ及び凝乳から作られたバターや脂肪	0.05*
1020010	牛	0.05*
1020020	羊	0.05*
1020030	ヤギ	0.05*
1020040	馬	0.05*
1020990	その他	0.05*
1030000	(iii) 鳥の卵(新鮮保存状態)又は調理済み殻付き卵及び卵黄(生、乾燥、蒸したのもの、茹でたもの、砂糖や甘味料を用いて又はなして成型、冷凍又は貯蔵)	0.05*
1030010	鶏	0.05*
1030020	鴨	0.05*
1030030	ガチョウ	0.05*
1030040	ウズラ	0.05*
1030990	その他	0.05*
1040000	(iv) ハチミツ(ローヤルゼリー、花粉)	0.1*
1050000	(v) 両生類及び爬虫類(食用カエルの後脚、ワニ)	
1060000	(vi) カタツムリ	
1070000	(vii) その他陸生動物製品	

(*)分析の測定下限を示す

0110000 (i) 柑橘類

一時的最大残留基準値(MRL)は2008年12月31日まで有効であり、規定2076/2002/ECに従って使用する。

0130000 (iii) ナシ類

一時的最大残留基準値(MRL)は2008年12月31日まで有効であり、規定2076/2002/ECに従って使用する

0151000 (a) 食用及びブドウ酒用ブドウ

一時的最大残留基準値(MRL)は2008年12月31日まで有効であり、規定2076/2002/ECに従って使用する

0231010 トマト(チェリートマト)

一時的最大残留基準値(MRL)は2008年12月31日まで有効であり、規定2076/2002/ECに従って使用する。

0260010 豆(さや付) (サヤマメ(french beans, snap beans)、花豆(scarlet runner bean)、slicing bean、ササゲ)

一時的最大残留基準値(MRL)は2008年12月31日まで有効であり、規定2076/2002/ECに従って使用する。

付録D 既存の最大残留基準値(CXL)(原文 p.24)

プロモプロピレートのための最大残留基準値				
商品	MRL	採択年	記号	注記
柑橘類	2 mg/Kg	1997		
インゲンマメ(さや及び/又は未熟種子)	3 mg/Kg	1997		
キュウリ	0.5 mg/Kg	1997		
ブドウ	2 mg/Kg	1997		
メロン(スイカ以外)	0.5 mg/Kg	1997		
プラム(ブルーン等)	2 mg/Kg	1995		
ナシ類	2 mg/Kg	1995		
スカッシュ、夏	0.5 mg/Kg	1997		
イチゴ	2 mg/Kg	1995		

プロモプロピレート毒性試験と結果の概要(評価書:EFSA 2010)

該当する試験なし

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
a.s.	active substance	活性物質
ADI	acceptable daily intake	一日摂取許容量
ARfD	acute reference dose	急性参照用量
bw	body weight	体重
CAC	Codex Alimentarius Commission	コーデックス委員会
Ca	Chemical Abstract Service	ケミカルアブストラクツサービス
CCPR	Codex Committee on Pesticide Residues	コーデックス残留農薬部会
CXL	codex maximum residue limit	コーデックス最大残留基準値
D	day	日
DAT	days after treatment	治療後の数日
DM	dry matter	乾燥物
EC	European Community	欧州委員会
EC	Emulsifiable concentrate	乳剤
EFSA	European Food Safety Authority	欧州食品安全機関
EU	European Union	欧州連合
FAO	Food and Agriculture Organisation of the United Nations	国連食糧農業機関
GAP	Good Agricultural Practice	適正農業規範
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
ha	hectare	ヘクタール
hL	hectolitre	ヘクトリットル
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HR	highest residue	最大残留物
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry	国際純正・応用化学連合

L	litre	リットル
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS	liquid chromatography mass spectroscopy	液体クロマトグラフィー質量分光
LOQ	limit of quantitation	定量下限
MRL	Maximum Residue Limit	最大残留基準値
MS	Member state	加盟国
NOAEL	non-observed adverse effect level	無毒性量
PF	processing factor	処理ファクタ
PHI	pre harvest interval	前収穫間隔
PRIMo	Pesticide Residues Intake Model	残留農薬の吸気モデル
RMS	rapporteur Member State	報告者加盟国
STMR	supervised trials median residue	残留農薬濃度中央値
TMDI	Theoretical maximum day's intake	理論最大一日摂取量
TRR	Total radioactive residues	総放射性残留物
WHO	World Health Organisation	世界保健機関