

## No. 20 プロポキスル

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

### 調査報告書

平成25年1月

(株) 東レリサーチセンター

# 目 次

ページ

1. 調査の概要 .....	1
2. 作業内容 .....	1
2. 1 専門家の選定等.....	1
2. 2 翻訳 .....	2
2. 3 評価書の情報の整理 .....	3
3. 調査期間 .....	3
4. 調査結果 .....	3

## 1. 調査の概要

ポジティブリスト制度導入に伴い、食品安全委員会において、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が行われている。

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 FAO/WHO 合同添加物専門家会議（以下「JECFA」という。）と最新の評価を行っている欧州食品安全機関（以下「EFSA」という。）、欧州医薬品庁（以下「EMA」という。）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、動物用医薬品及び飼料添加物（以下「農薬等」という。）のうち、JMPR、JECFA、EFSA 及び EMA の評価結果を有しているものについて、それぞれの評価書の翻訳を行うとともに必要な情報を整理し、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。

## 2. 作業内容

ポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準が設定された農薬等のうち、平成24年度に要請される予定の物質のうち表1に示す物質を調査対象とし、JMPRにおける評価書の翻訳を行うとともに、必要な情報の整理を行った。

表 1 調査対象の農薬等

No.	物質名	用途
20	プロポキスル	農薬/動物薬・殺虫剤

### 2. 1 専門家の選定等

本調査では、5分野（①動物代謝、②植物代謝及び環境中運命（土壤中、水中、土壌残留）、③毒性（一般毒性、病理、発がん性）、④生殖発生毒性、⑤遺伝毒性）の専門家に、翻訳確認のご協力を頂いた。専門家一覧を表2に示した（五十音順）。

専門家の選定は、食品安全委員会事務局担当官殿の了解のもとに実施した。

表 2 専門家一覧

分野	氏名	所属※
② 植物代謝及び環境運命	上路 雅子	日本植物防疫協会 顧問
① 動物代謝、③ 毒性	宇佐見 誠	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部 第4室長
④ 生殖発生毒性	江馬 眞	(独)産業技術総合研究所 安全科学研究部門 招聘研究員
① 動物代謝	黒瀬 陽平	北里大学獣医学部 准教授
③ 毒性	三枝 順三	(独)科学技術振興機構 技術参事

⑤ 遺伝毒性	下位 香代子	静岡県立大学 環境科学研究所 教授
① 動物代謝	須藤 まどか	(独)農業・食品産業技術総合研究機構 畜産草地研究所 栄養素代謝研究チーム長
③ 毒性	高木 篤也	国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 室長
④ 生殖発生毒性	高橋 研	(財)残留農薬研究所 毒性部 生殖毒性研究室 主任
② 植物代謝及び 環境運命 ③ 毒性	中田 晴彦	熊本大学大学院 自然科学研究科 准教授
⑤ 遺伝毒性	松元 郷六	(財)残留農薬研究所 毒性部副部長 兼 遺伝毒性研究室長
② 植物代謝及び 環境運命	與語 靖洋	(独)農業環境技術研究所 有機化学物質研究領域 研究コーディネータ

(※平成 25 年 1 月現在)

## 2. 2 翻訳

評価書の必要部分を原文に忠実に翻訳を行った。調査対象の評価書を表 3 に示した。

翻訳に際しては「食品の安全性に関する用語集（食品安全委員会第 4 版）」等を用いて翻訳し、原文に記載の略称等は英語での正式名称、日本語訳をまとめた表を作成した。

2. 1 に示した専門家には、専門分野に係る試験方法、試験結果等（数値及び単位を含む。）の専門的な表現、記述等について翻訳文の確認を依頼した。

表 3 調査対象の評価書

番号	物質名	評価書タイトル	文書番号 (物質名_発行機関_通し番号)
20	プロボキスル	271. Propoxur (WHO Pesticide Residues Series 3)	プロボキスル _JMPR_01
		562. Propoxur (Pesticide residues in food: 1981 evaluations)	プロボキスル _JMPR_02
		642. Propoxur (Pesticide residues in food: 1983 evaluations)	プロボキスル _JMPR_03
		797. Propoxur (Pesticide residues in food: 1989 evaluations Part II Toxicology)	プロボキスル _JMPR_04

## 2. 3 評価書の情報の整理

評価書の次の①～③の項目について情報の整理を行った。

- ① 評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成。
- ② 翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載。
- ③ 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。該当する試験がない場合はその旨を記載。

## 3. 調査期間

平成 24 年 6 月 19 日～平成 25 年 1 月 31 日

## 4. 調査結果

表 1 に示した物質における評価書（表 3）について「毒性試験とその結果の概要一覧」および「評価書の翻訳文」（以下、「和訳版」）を作成した。その結果を物質ごとに整理して、調査報告書にまとめた。

以上

## 添 付 資 料

評価書 (受領文書番号) : 4 報

- プロポキスル \_JMPR\_01
- プロポキスル \_JMPR\_02
- プロポキスル \_JMPR\_03
- プロポキスル \_JMPR\_04

## プロポキスルの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 271. Propoxur (WHO Pesticide Residues Series 3))

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
生殖毒性 (経口)	ラット	0、250、750、 2000、6000 ppm (三世代)	母体毒性 ・ 2000ppm 以上：親世代の健康悪 化、泌乳量・産児体重・親の成長 速度・F3B 世代の産児の各臓器重 量低下 (3 週齢時)。 ・ 6000 ppm：産児数が減少。	4	5
遺伝毒 性：優性 致死試験	雄マウ ス	0、2.5、5.0 mg/kg (単回投与)	5 mg/kg で雄の生殖能力に一時的 な影響 (処理後 1 週間に受精した雌 の着床数を減少)。 変異原性が無いことを示唆する胎 児の早期吸収は認められなかった。	5	6
神経毒性 (経口)	雌ニワ トリ	100 ~ 1000 mg/kg (単回投与)	神経毒性の徴候なし。	5	7
神経毒性 (腹腔内)	ニワト リ	25 ~ 100 mg/kg (単回投与)	神経毒性の徴候なし。	5	7
神経毒性 (経口)	ニワト リ	飼料中濃度 0、300、 1500、3000、 4500 ppm (30 日間)	遅発性神経毒性の徴候なし。	5	7
その他： 相乗作用 (腹腔内)	ラット	—	プロポキスルと、20 種類の抗コリン エステラーゼ系殺虫剤(LD <sub>50</sub> の半量 値を投与)との相乗作用無し。	5	7
生殖毒 性：催奇 形性(経 口)	ラット	飼料中濃度 0、1000、 3000、 10000ppm	・ 3000ppm 以上：母体への悪影響 あり。胎盤重量の用量依存性の減 少を伴う胎児体重の減少 (統計学 的に有意)。 ・ 10000ppm：胎児数の減少と胚吸 収部位数の増加あり。 ・ いずれの用量でも催奇形性は認 められなかった。	6	7
急性毒性 (経口)	ラット	—	LD <sub>50</sub> ：80~191 mg/kg	6	8
急性毒性 (経口)	モルモ ット	—	LD <sub>50</sub> ：40 mg/kg	6	8
急性毒性 (経口)	ニワト リ	—	LD <sub>50</sub> ：150~750 mg/kg	6	8
急性毒性 (腹腔内)	ラット	—	LD <sub>50</sub> ：10~30 mg/kg	6	8
急性毒性 (腹腔内)	モルモ ット	—	LD <sub>50</sub> ：16 mg/kg	6	8

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性 (腹腔内)	マウス	—	LD <sub>50</sub> : 14~20 mg/kg	6	8
急性毒性 (経皮)	ラット	—	LD <sub>50</sub> : 1000~>2400 mg/kg	6	8
急性毒性 (静脈内)	ラット	—	LD <sub>50</sub> : 10.6 mg/kg	6	8
急性毒性 (筋肉内)	ラット	—	LD <sub>50</sub> : 53 mg/kg	6	8
急性毒性	ラット		急性投与後、震え、筋痙攣、流涙、流涎および紅涙分泌などが急速に現れたが、短時間で回復。	6	9
亜急性毒性 (経皮)	ウサギ	500 mg/kg (2週間)	一般行動と体重増加量に影響を与えず、2週間にわたる血液、尿、肝臓および腎臓機能の臨床検査の結果は正常。	7	9
亜急性毒性 (経皮)	ウサギ	投与量不明 (耳介内側に 24時間)	非皮膚刺激性。	7	9
亜急性毒性 (経皮)	ラット	投与量不明 (剃毛した腹 部皮膚に 4 時間)	非皮膚刺激性。	7	9
亜急性毒性 (経口)	ラット	飼料中濃度 0、1000、 2000、4000、 8000ppm (9週間)	<ul style="list-style-type: none"> <li>4000ppm 以上で、死亡率が増加。</li> <li>全ラットで、飼料消費量と体重増加量の減少。</li> </ul>	8	10
慢性毒性 (経口)	ラット	5mg/kg/日 (週 6 日で 6 ヶ月間)	投与による影響なし。	8	10
亜急性毒性 (経口)	ラット	飼料中濃度 0、5、10、 50、400、800 Ppm (最初の 2週間は、0、 5、10、50、 100、 200ppm) (16週間)	飼料消費量、成長、死亡率、組織の肉眼的検査および組織学的検査の結果に影響なし。血液、脳および顎下腺のコリンエステラーゼ活性に影響なし。	8	10
亜急性毒性 (経口)	ラット	0、3、10、 30 mg/kg (4週間)	30mg/kg で毒性徴候あり。 10 および 30 mg/kg で、コリンエステラーゼ阻害あり。	8	11
亜急性毒性 (経口)	ラット	飼料中濃度 0、250、 750、 2000ppm (15週間)	毒性徴候を示さず、一貫したコリンエステラーゼ阻害もなし。	8	11



試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
亜急性毒性 (経口)	ラット	飼料中濃度 0、250、 500、1000、 2000 ppm (16週間)	NOEL : 500ppm 1000ppm 以上での雌の飼料消費量と体重増加量の減少、12週目での全血コリンエステラーゼ活性の低下、試験終了時の血漿・全血・脳コリンエステラーゼ活性の低下、肝臓の組織病理学的変化に基づく。	8	11
慢性毒性 (経口)	イヌ	飼料中濃度 0、100、 250、750、 2000 ppm (2年間)	NOEL : 750 ppm (50 mg/kg 体重/日) 2000ppm : 高い死亡率、飼料消費量・コリンエステラーゼ活性の低下、雄で肝臓/体重比の僅かな増加。 750ppm 以上でロイシンアミノペプチダーゼ活性の微増が認められたが、他の全ての試験結果に基づき、NOEL は 750ppm とみなされた。	8	11
慢性毒性 (経口)	ラット	飼料中濃度 0、250、 750、2000、 6000 ppm (2年間)	非発癌性 NOEL : 250ppm (肝臓/体重比の増加に基づく) ・ 雄 6000ppm、雌 2000ppm 以上で飼料消費量が減少。 ・ 2000ppm 以上で体重増加量が低下。 ・ 雄 6000ppm、雌 750ppm 以上で肝臓/体重比が増加。 ・ コリンエステラーゼ活性には影響なし。	9	12
急性毒性 (経口)	ヒト	110、116 mg/ 人 経口投与	・ 疾患の徴候なし。 ・ 尿中フェノール類濃度は、臨床的毒性徴候を示さずに、140ppm に達した。	9	12
急性毒性 (経口)	ヒト	135 mg/人 (1.5 mg/kg 体重) 経口投与	・ 摂取 20 分以内にカルバメートによる臨床的毒性徴候あり。 ・ 赤血球コリンエステラーゼ活性は有意に低下、血漿コリンエステラーゼ活性は低下せず。 ・ 2 時間後に毒性徴候は消失 ・ 尿中フェノール類は、4 時間以内に最大値が約 200ppm に達し、プロポキスルの吸収と排泄は極めて迅速であったことが示された。 ・ 総フェノール類の全排泄量のうちの 81% は、投与 5 時間以内に排泄された。	9	12
急性毒性 (経口)	ヒト	0.36 mg/kg (単回)	・ 赤血球コリンエステラーゼ活性は一時的に低下(投与 10 分後に正常時の 57%)、3 時間以内に回復。 ・ 投与後 10 分以内に一時的な胃の不快感、視力障害、顔面発赤および顔面発汗。	9	12

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性 (経口)	ヒト	0.15、0.2 mg/kg (30分毎に5 回)	症状を伴わない赤血球コリンエステラーゼ活性の低下(正常値の約60%)が起こり、投与を中止すると2時間以内に回復。	10	
ADI	ヒト		0~0.02 mg/kg 体重		

## 代謝物の毒性

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性 (腹腔内)	マウス	—	2-ヒドロキシフェニル N-メチルカルバメート LD <sub>50</sub> : >167 mg/kg	6	8
急性毒性 (腹腔内)	マウス	—	5-ヒドロキシプロポキスル LD <sub>50</sub> : >56 mg/kg	6	8
急性毒性 (腹腔内)	マウス	—	4-ヒドロキシプロポキスル LD <sub>50</sub> : 52 mg/kg	6	8
急性毒性 (腹腔内)	マウス	—	プロポキスル※ LD <sub>50</sub> : 12 mg/kg ※原文では代謝物の表に含まれている。	6	8
急性毒性 (経口、経皮)	ラット	—	O-イソプロピルフェノール LD <sub>50</sub> : >1000 mg/kg	6	8

プロポキスル JMPR 1973 年

物質情報 (原文、1 ページ)

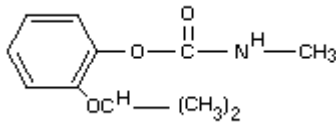
化学名

2-イソプロキシフェニル-N-メチルカルバメート (2-isopropoxy-phenyl-N-methyl carbamate)

別名

PHC (日本での一般名)  
 Uden<sup>®</sup> (主として農業使用において)  
 Baygon<sup>®</sup>, Blattanex<sup>®</sup>  
 Bay 39007  
 OMS-33  
 Bö 58 12 315

構造式



工業用原料(technical material)は、少なくとも 95% のプロポキスルを含む。

物質情報と特性に関するその他の情報

(a) プロポキスル原体(technical propxur)の組成

プロポキスル原体試料の分析により以下の結果が示された:

成分	%		
プロポキスル	min. 95%		
0-イソプロポキシフェノール	max. 3%	)	合わせて最大 4.5%)
N, N ジメチル-0-イソプロポキシ		)	
フェニル アロファネート	max. 2%	)	
1, 2-ジイソプロポキシベンゼン	max. 0.5%	)	

(b) 物理的および化学的特性

物理的状态: 白からクリーム色、弱いフェノール臭をもつ結晶性粉末 r

分子量: 209.2

融点:工業用品(techn. product) 86-89° C; 純粋プロポキスル 91.5° C

蒸気圧:  $6.5 \times 10^{-6}$  mHg (20° C) ;  $1 \times 10^{-2}$  mHg (12° C)

比重: 20/4°Cで 1.19

溶解度: 水への溶解度はおよそ 0.2% (20° C) ; ほとんどの極性有機溶媒に溶解性。

安定性: 通常の保存と使用条件において安定

加水分解速度: プロポキスルはアルカリ性媒体に加水分解性;

水溶液における半減期(half life values)

20° C、 pH 10.8 - 40 分

pH 11.8 - 11.5 分

pH 12.8 - 1 分;

1%の pH7 の水溶液中では、1.5%/日の比率(rate)で加水分解する。

用いられる剤形: 水和剤 50%;

液体 (EC) 20% w/w, 比重(gravity) 20/4°Cで およそ 1.09;

粉末(dust) 1 および 2%;

ハエとゴキブリ餌 1 および 2%;

ハエ対策のボール(balls against flies) 50 mg プロポキスル/ボール

**一日許容摂取量のための評価 (原文、3 ページ)**

生化学的側面 (原文、3 ページ)

吸収、分布および排出 (原文、3 ページ)

放射性ラベルしたプロポキスルをラットに用量 5-8 mg/kg で経口投与した。ラットは、投与した放射性物質の 85%を 16 時間以内に排出した。投与した用量のおよそ 25% (注: 25%のタイプミスの可能性あり) は揮発性化合物(CO<sub>2</sub>: アセトン; 85: 15)として得られ、60%が尿中に見出された。糞便中には非常にわずかな量の放射性物質しか見出されず、速やかな吸収が生じていたことが示唆された。

本研究により、ラットでは、急性的な投与の後には、プロポキスルは速やかに吸収され排出されることが明らかとなった(Everett and Gronberg, 1970)。

#### 生体内変換 (原文、3 ページ)

プロポキスルの代謝運命は、哺乳類、植物、昆虫の *in vivo*、多様な生物学的由来の標本を用いた *in vitro* や非生物学的および環境運命を試験するための人工的なシステムを用いて研究された。(Dorough and Casida, 1964; Oonithan and Casida, 1966; Abdel-Wahab et al., 1966; Krishna and Casida, 1966; Dorough et al., 1963; Kuhr and Casida, 1967; Oonithan and Casida, 1966, 1968; Tsukamoto and Casida, 1967a and b; Casida et al., 1968; Balba and Casida, 1968; Shrivastava et al., 1969; Kuhr, 1968, 1970; Everett and Gronberg, 1968; Gronberg, 1970; Metcalf and Fukuto, 1965; Metcalf et al., 1967; Everett and Gronberg, 1971). さまざまな補助因子(cofactor)を添加したラット肝臓ミクロソームとプロポキスルの培養では、2 ヒドロキシフェニルメチルカルバメート、5 ヒドロキシプロポキスル、N-ヒドロキシメチルプロポキスルと 2-イソプロポキシフェノール(2 hydroxyphenyl methylcarbamate、5 hydroxy propoxur、N-hydroxymethyl propoxur、2-isopropoxyphenol)の形成がもたらされた。*in vitro* では、UDP-グルクロン酸の存在下において、これらの産物は抱合されるだろう。*in vivo* では、これら同じ代謝物質はイソプロポキシ基の 2 番目の炭素がヒドロキシル化された追加の化合物とともに見出される。代謝の主要経路は、イソプロポキシフェノール(isopropoxy phenol)を産生する 2-ヒドロキシフェノール-N-メチルカルバメート(2-hydroxyphenol-N-methylcarbamate)への脱プロピルと加水分解である。代謝のマイナーな経路は、5 あるいは 6 位の環状ヒドロキシル化、次いで脂肪族側鎖(aliphatic<sup>1</sup> sidechain)の 2 位の炭素におけるヒドロキシル化とカルバメートの n-メチルヒドロキシル化である。ラットにおいて同定された代謝(産)物は、植物や昆虫、および *in vitro* の系で認められたものと同様であった。溶液中のプロポキスルの光分解に関する *in vivo* 研究では、6 種の N-メチルカルバメートのうちプロポキスルのみが、与えた条件下において安定な化合物であるという知見が得られた(Crosby et al., 1965)。固体表面上で光に暴露した場合、プロポキスルは未確認の 2 つの有機可溶性物質にわずかに分解された(Abdel-Wahab at al., 1966)。

#### 酵素とその他の生化学的パラメータに及ぼす影響 (原文、4 ページ)

ヘプチルコリンエステラーゼ(neptyl<sup>2</sup> cholinesterase)の活性部位に対するその構造的な相補性(complimentarity)により、プロポキスルは生物学的に活性のある物質である。コリンエステラーゼの阻害剤として、プロポキスルは、アセチルコリンエステラーゼの正常な作用を妨げることによってその毒作用を発現する合成神経ホルモンとしてふるまい、それによりシナプス接合部において基層のアセチルコリンが蓄積する。生体内において、中毒の徴候は、易刺激性(irritability<sup>3</sup>)、

<sup>1</sup> 原文 allphatic は aliphatic のスペルミスと解釈した。

<sup>2</sup> 原文 neptyl は heptyl のスペルミスと解釈した。

<sup>3</sup> 原文 irritability. ではピリオドがあったが、次の単語 tremors は大文字からはじまっていないため、カンマのスペルミスと解釈した。

振戦、協調運動障害、麻痺および死亡によって明らかとなる。いくつかのその他のカルバメート殺虫剤(カルバリル(carbaryl), ランドリン(Landrin)、など)が、高用量の投与の後に一時的な麻酔作用を引き起こすのに対して、プロポキスルではそのような作用は認められていない(Vandekar et al., 1971)。生体内(in vivo)と生体外(in vitro)の研究により、プロポキスルは様々なタイプのコリンエステラーゼの強力な阻害物質であることが示されている。 $I_{50}$  (50%の阻害を起こすときの阻害剤濃度)もしくは二分子反応速度定数( $LM^{-1}min^{-1}$ )を、次の表に示した。

この表から、プロポキスルは、血漿もしくは血清コリンエステラーゼよりもウシのコリンエステラーゼおよびRBC コリンエステラーゼに対する特異性により、真性コリンエステラーゼに対する特異性が明らかである。この選択性は、プロポキスルのヒトに及ぼす影響に関する試験でも認められた(‘ヒトにおける知見’の項を参照)。

Vandekar et al. (1971)は、血液中のコリンエステラーゼ活性の低下が、毒性徴候が生じる短期間の間にしか確認できないことに気付いた。プロポキスルの急性投与後には、毒性徴候の程度と赤血球コリンエステラーゼ活性低下との間に相関関係が認められた。毒性徴候はコリンエステラーゼ活性が正常時の50%未満に低下した時に初めて現れた。ラットに、 $LD_{50}$ 値とほぼ同じ用量のプロポキスルを経口投与した結果、血液および脳中コリンエステラーゼ活性は約50%低下したことが、分光光度法による分析によってわかった。しかし、電気的方法や比色法によるコリンエステラーゼ活性の測定では、このようなプロポキスルによるコリンエステラーゼ阻害効果は認められなかった。

他のカルバミン酸エステル類と同様に、プロポキスルは他の酵素や他の生化学パラメータに対する阻害作用を示さないようである。

### 毒性試験 (原文、5 ページ)

#### 繁殖試験 (原文、5 ページ)

標準的な三世代 (2 腹/世代) 繁殖試験において、ラット (雄 10 匹・雌 20 匹/群) にプロポキスルが、0、250、750、2000 および 6000ppm の濃度で混餌投与された。2000 および 6000ppm は、親世代の健康状態に影響を与えて泌乳量の減少を招き、産児体重と親の成長率を低下させた。また、6000ppm では産児数の減少を含むいくつかの影響が認められた。試験終了時に、2000ppm 以上が与えられた F3B 世代の産児の様々な組織を調べた結果、各臓器重量の全般的な低下が 3 週齢時に認められた。しかし、臓器重量/体重比は対照群と同等であり、飼料中に存在する 2000ppm 以上のプロポキスルが児ラットの成長を抑制したことが示唆された。組織学的検査では、肉眼的検査で通常よりも小さいと判断された組織も含めて、奇形は認められなかった。また、顕微鏡による病理学的検査でもプロポキスル投与による変化の徴候は認められなかった。飼料中濃度 750ppm 以下のプロポキスル投与は、妊性、産児数および泌乳量に影響を及ぼさなかった (Loser, 1968a; Mawdesley-Thomas, 1969a)。

## コリンエステラーゼ阻害 (原文、6 ページ)

酵素源	$I_{50}$ (M)	$K_i$ ( $LM^{-1}min^{-1}$ )	参考文献 <sup>a</sup>
ウシ	$7 \times 10^{-7}$	$0.5 - 1.0 \times 10^5$	Vandekar et al., 1971 (O'Brien, 1966; (Reiner and Aldridge, 1967
ハエ	$0.1 - 8 \times 10^{-8}$	$1 \times 10^5$	(Weiden, 1971; (Metcalf, 1971 Metcalf, 1971
ヒト血清		$0.95 \times 10^3$	Metcalf, 1971
ヒト血漿	$2.3 \times 10^{-5}$		Wilhelm, 1967
ヒト赤血球	$4.6 \times 10^{-7}$		Wilhelm, 1967

<sup>a</sup> いずれの値も Bull. Wld Hlth Org., 1971, 44 (1, 2, 3), 1-470 においてレビューされたか、もしくは元データとして提示された様々な情報源から引用された。

## 変異原性試験 (原文、6 ページ)

“優性致死試験”は、雄マウス 12 匹に 0、2.5 および 5.0 mg/kg のプロポキスルが単回腹腔内投与されて実施された。未経産雌マウス 3 匹をこれらの雄と 1 週間おきに 6 週間、交尾させ、生殖指数が記録された。5 mg/kg 処理群の雄マウスは処理後 1~2 日間の身体活動が僅かに減少し、処理後 1 週間に受精した雌の着床数を減少させた。プロポキスルの急性投与は、雄の生殖能力に一時的な影響を与えることがわかったが、変異原性が無いことを示唆する胎児の早期吸収は認められなかった (Arnold et al., 1971)。

## 神経毒性試験 (原文、7 ページ)

白色レグホン種の雌ニワトリに、プロポキスルを、100~1000 mg/kg で単回経口投与、もしくは 25~100 mg/kg で単回腹腔内投与した。3 試験のうち 2 試験では、処理前に PAM (100 mg/kg) と硫酸アトロピン (50 mg/kg) を腹腔内注射した。TOCP で認められた様な神経毒性の徴候は、処理後 6 週間の観察期間には認められなかった (Kimmerle, 1964, 1966a)。

白色レグホン種の雌ニワトリに、飼料中 0、300、1500、3000 および 4500 ppm のプロポキスルが 30 日間、混餌投与した。遅発性神経毒性の徴候は給餌期間にも 4 週間の処理後観察期間にも認められなかった。坐骨神経と脊髄の組織学的検査において脱髄は認められなかった (Kimmerle, 1966a; Hobik, 1967)。

## 相乗作用試験 (原文、7 ページ)

成熟雌ラットへのプロポキスルの腹腔内投与と、LD<sub>50</sub>の半量値での20種類の抗コリンエステラーゼ系殺虫剤（19種類は有機リン系、1種類はカルバメート系）投与との組み合わせでは、急性毒性の増加は認められなかった（DuBois and Raymund, 1961b and c; Nelson, 1967）。プロポキスルは抗エステラーゼ活性を相乗的に高める効果は無いように思われ、偽性コリンエステラーゼの弱い阻害剤であるため（血清コリンエステラーゼの  $K_i=9.5 \times 10^2 \text{ Lmol}^{-1} \text{ min}^{-1}$ ）、相乗作用の指標としてより適切なアリエステラーゼ阻害が有意に低下することは疑わしい。

#### 催奇形性試験（原文、7 ページ）

妊娠ラット 10 匹からなる群にプロポキスルが 0、1000、3000 および 10000ppm の飼料中濃度で混餌投与された。3000ppm 以上の投与では、母体への悪影響が認められた。10000ppm では胎児数の減少と胚吸収部位数の増加が認められたが、3000ppm では認められなかった。胎盤重量の用量依存性の減少を伴う胎児体重の減少（3000 および 10000ppm 群だけが統計学的に有意であったが）の間には、用量依存関係があるようにみえた。1000ppm の飼料中濃度は母体と胎児に耐容され、平均胎児体重の僅かな低下を除いて有害な影響を示さなかった。本試験では、いずれの用量でも催奇形性は認められなかった（Lorke, 1970）。

#### 急性毒性（原文、8 ページ）

##### (a) 親化合物

動物種	性別	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	参考文献
ラット	雄雌	経口	80-191	Ben Dyke et al., 1970; DuBois and Raymund, 1961a; Gaines, 1969; Kimmerle, 1961, 1966b, 1971; Klimmer, 1963
モルモット	雄	経口	40	DuBois and Raymund, 1961a
ニワトリ	雌	経口	150-750	DuBois, 1962; Kimmerle, 1964
ラット	雄雌	腹腔内	10-30	DuBois and Raymund, 1961a; Kimmerle, 1961; Klimmer, 1963; Nelson, 1967
モルモット	雄	腹腔内	16	DuBois and Raymund, 1961a
マウス	雄雌	腹腔内	14-20	DuBois and Raymund, 1961a
ラット	雄雌	経皮	1000->2400	Ben Dyke et al., 1970; DuBois and Raymund, 1961a; Gaines, 1969; Kimmerle, 1961;



			Klimmer, 1963
ラット	静脈内	10.6	Vandekar, 1965
ラット	筋肉内	53	Vandekar, 1965

## b) 代謝物

動物種	性別	投与経路	LD50 (mg/kg)	参考文献
2-ヒドロキシフェニル				
N-メチルカルバメート				
マウス		腹腔内	>167	Balba and Casida, 1968
5-ヒドロキシプロポキシル				
マウス		腹腔内	>56	Balba and Casida, 1968
4-ヒドロキシプロポキシル				
マウス		腹腔内	52	Balba and Casida, 1968
プロポキシル				
マウス		腹腔内	12	Balba and Casida, 1968
0-イソプロピルフェノール				
ラット	F	経口 経皮	>1000	DuBois, 1963

プロポキシルによる毒性徴候は、コリエステラーゼ阻害性カルバミン酸エステル類によって誘導される典型的なものである。振戦 (tremor)、筋痙攣 (muscle spasm)、流涙 (lacrimation)、流涎 (salivation) および紅涙分泌 (secretion of red tears) が急性投与後のラットに認められた。これらの症状は投与後急速に現れたが、短時間で回復した。

ラットへのプロポキシル経口投与後の硫酸アトロピンの腹腔内投与は解毒作用を示したが、オキシムによる処置は (PAM, 50 mg/kg and BH6, 20 mg/kg) は解毒作用を示さず禁忌であった (Kimmerle, 1961b)。テトラエチルアンモニウムクロリドもプロポキシルの急性毒性効果を防げないことがわかった (Kimmerle, 1971)。

亜急性経皮毒性 (原文、9 ページ)

ウサギ (雄雌各 5 匹/群) に、500 mg/kg のプロポキシルを 2 週間、経皮投与した。各々の投与前に皮膚に残っていたプロポキシルの残留物は、洗い落とさなかった。最終投与から 24 時間後、石鹼と水で皮膚を洗浄し、2 週間観察した。その結果、本処理は一般行動と体重増加量に影響を与えず、2 週間にわたる血液、尿、肝臓および腎臓機能の臨床検査の結果は正常であった (Kimmerle and Solmeeke, 1971)。また、耳介内側に 24 時間処理した場合、プロポキシルはウサギの皮膚に対して非刺激性であった。剃毛したラットの腹部皮膚に 4 時間処理した場合、プロポキシルによる刺激性もしくは毒性の徴候は認められなかった (Kimmerle, 1961)。

### 短期試験 (原文、10 ページ)

ラット 雄雌各15匹/群のラットに飼料中0、1000、2000、4000 および8000ppm(雌は0 および4000ppmのみ)のプロポキシルを9週間、混餌投与した。その結果、4000 および8000ppm 処理群では死亡率の増加が認められ、飼料消費量と体重増加量の減少が全個体に認められた(Löser, 1965)。

雄ラット 25 匹への5mg/kg/日、6日/週のプロポキシルを6ヶ月間、経口投与した結果(雄ラット20匹を対照群とした)、プロポキシル投与による影響は認められなかった。また、成長および飼料消費量は対照群と同等であり、組織の肉眼的検査および組織学的検査でもプロポキシル投与による影響は認められなかった(Kl immer, 1963)。

雄雌各12匹のラットに飼料中0、5、10、50、100 および200ppmのプロポキシルを16週間、混餌投与した(100 および200ppm 処理群は第3週以降の用量をそれぞれ400 および800ppmに増量した)。飼料中800ppmまでのプロポキシル投与は、飼料消費量、成長、死亡率、組織の肉眼的検査および組織学的検査の結果に影響を与えなかった。また、検圧的に測定された血液、脳および顎下腺のコリンエステラーゼ活性は、影響を受けなかった(Root et al., 1963)。

0、3、10 および30 mg/kgのプロポキシルをラットに4週間、経口投与した。30mg/kgのプロポキシルは毒性徴候を引き起こし、コリンエステラーゼ阻害は10 および30 mg/kgで認められたが、3 mg/kgでは認められなかった(Eben and Kimmerle, 1973)。

飼料中0、250、750 および2000ppmのプロポキシルをラットに15週間、混餌投与した。プロポキシルは耐用性で毒性徴候を示さず、一貫したコリンエステラーゼ阻害も認められなかった(Eben and Kimmerle, 1973)。

雄雌各10匹/群のラットに飼料中0、250、500、1000 および2000ppmのプロポキシルを16週間、混餌投与した。1000ppm以上のプロポキシルを投与した雌の飼料消費量および体重増加量は減少した。臓器重量データに関する有意な変化は認められなかった。1000 および2000ppmのプロポキシル投与は試験12週目に全血コリンエステラーゼ活性の低下を引き起こし、試験終了時には血漿、全血および脳のコリンエステラーゼ活性の低下が認められた。臨床酵素学的データは全て正常範囲内であったが、1000 および2000ppm群の肝臓には幾つかの組織病理学的変化が認められた。本試験における無影響量は500 ppmと判断された(Syrowatka et al., 1971)。

イヌ 雄雌各4匹/群のビーグル犬に飼料中0、100、250、750 および2000ppmのプロポキシルを2年間、混餌投与した。死亡率は2000ppm群で高かった。2000ppmでは試験終了時まで、雄1匹が生き残り、雌はすべて生き残らなかった。2000ppmでは飼料消費量が低下した。2000ppmでは、コリンエステラーゼ活性低下の徴候がときどき、特に最初の6ヶ月間、認められた。750ppm以下の飼料中濃度では、外観、行動、飼料消費量および成長に影響を及ぼさなかった。血液学的検査、肝機能検査および腎機能検査では、いずれの用量でもプロポキシルの影響は認められなかった。ロイシンア

ミノペプチダーゼ活性は、750 および 2000ppm で僅かに増加した。各組織の肉眼的検査では、2000ppm 群の雄で肝臓の比重量に僅かな増加が認められた。組織学的検査では、いずれの組織にも細胞障害は認められなかった。750ppm ではロイシンアミノペプチダーゼ活性の微増が認められたが、他の全ての試験結果に基づいて、750ppm は無影響量と見なされた。なお、飼料消費量のデータに基づくイヌの無影響量は 50 mg/kg 体重/日と考えられる (Löser, 1968c; Mawdesley-Thomas, 1969c)。

#### 長期試験 (原文、12 ページ)

SPF ラット (雄雌各 25 匹/群、対照群は雄雌各 50 匹) に飼料中 0、250、750、2000 および 6000ppm のプロポキスルを 2 年間、混餌投与した。雄ラットでは 6000ppm で飼料消費量が減少し、雌ラットでは同様の影響が 2000ppm 以上で生じた。この飼料消費量の減少は、2000 および 6000ppm 群の体重増加量の低下に反映された。肉眼的検査では、2 年後に一部の臓器に僅かな影響が認められた。特に、肝臓では 6000ppm の雄ラットおよび 750ppm 以上の雌ラットで肝臓/体重比の増加が認められた。この肝臓重量の増加は、肝機能検査や臨床化学検査の結果には反映されなかった。全血コリンエステラーゼ検査 (6 ヶ月目にのみ実施) では、6000ppm の雄雌にもコリンエステラーゼ活性の低下は認められなかった。各組織の組織学的検査でも、プロポキスル投与による影響は認められなかった。本試験における無影響量は、相対的な肝臓/体重比の増加に基づき、250ppm である (Loser, 1968b; Mawdesley-Thomas, 1969b)。

#### ヒトにおける知見 (原文、12 ページ)

プロポキスルの広範な実験による見解と WHO の支援を通じた管理により、ヒトにおける幾つかの重要な知見が入手可能になっている (Plestina, 1968; Dawson, 1964; Vandekar, 1969; Vandekar et al., 1968, 1971)。プロポキスル代謝物の測定のための定量方法を開発する研究において、Dawson et al. (1964) は、110 および 116 mg/person の経口投与が疾患の徴候を生じないことを示した。尿中フェノール類濃度は、臨床的毒性徴候を示さずに、140ppm に達した。散布作業または他の職業暴露に従事する人々では一様に、尿中濃度 80ppm 以上の時は疾患を伴う。別の試験では、Vandekar et al. (1971) が 135 mg/person を男性ボランティア (1.5 mg/kg 体重) に投与した結果、摂取 20 分以内にカルバメートによる臨床的毒性徴候が認められた。有意な赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が臨床的毒性徴候と同時に現れたが、血漿コリンエステラーゼ活性の低下は認められなかった。プロポキスル摂取 2 時間後に毒性徴候は認められず、症状は赤血球コリンエステラーゼ活性の速やかな回復と一致して速やかに消失した。尿中フェノール類の測定では 4 時間以内に最大値が約 200ppm に達したことから、プロポキスルの吸収と排泄は極めて迅速であったことが示された。総フェノール類の全排泄量のうちの 81% は、投与 5 時間以内に排泄された。別の試験でも、0.36 mg/kg の単回投与により赤血球コリンエステラーゼ活性が急速に低下して、投与 10 分後に正常時の 57% になった。コリンエステラーゼ活性は 3 時間以内に正常値に回復した。プロポキスル投与後 10 分以内に、短時間の胃部不快感 (stomach discomfort)、かすみ目 (blurred vision)、中程度の顔面発赤 (facial redness) および顔面発汗 (facial sweating) がボランティアに現れた。

ヒト体内へのプロポキスルの貯蔵または蓄積による影響を調べるための試験が多く実施された。ボランティアが0.15もしくは0.2 mg/kgのプロポキスルを30分毎に5回摂取した。いずれの用量でも、症状を伴わない赤血球コリンエステラーゼ活性の低下（正常時の約60%）が認められた。投与を中止すると、酵素活性は速やかに回復して2時間以内に正常に戻った。同様の著しくかつ概して症状を伴わない、毎日のコリンエステラーゼ活性の低下および再活性化が、プロポキスルの職業的暴露を受けるヒトにも認められた。ヒトでの諸試験から、赤血球コリンエステラーゼ活性の低下は（血漿コリンエステラーゼ活性よりも）プロポキスル暴露の重要な指標であることを示している。これは、*in vitro*におけるプロポキスルの、二つの酵素に対する親和性と一致している。赤血球および血漿コリンエステラーゼに対する $I_{50}$ 値はそれぞれ $4.6 \times 10^{-7}$  Mおよび $2.3 \times 10^{-5}$  Mであった。

Vandekar et al. (1968)は、WHOの農薬管理計画の一環としてイランの散布作業員および近隣住民に実施された試験の結果を公表した。数人の散布作業員および近隣住民が、過剰暴露後に頭痛（headache）や吐き気（nausea）などの軽度の一時的なコリン作動性毒性徴候に苦しんだことが報告された。ほとんどの場合、訴えはプロポキスルによる重度の皮膚汚染によることがわかった。

これらの試験から、プロポキスルの単回経口投与（0.2~0.4 mg/kg）はヒトに短期間の症状を引き起こすことがわかる。高用量でも数回に分けて投与したり、適度に短い期間に投与したりすることによって、毒性を発現せずに（顕著な赤血球コリンエステラーゼ阻害があるが）耐用性を示す。コリンエステラーゼ活性の低下は、暴露後2時間以内に正常に回復すると考えられる。

#### コメント（原文、14ページ）

プロポキスルは抗コリンエステラーゼ性カルバミン酸エステルであり、典型的なコリンエステラーゼ阻害の徴候を実験動物およびヒトのいずれにおいても誘発する。コリンエステラーゼ活性の可逆的低下が暴露後短時間で現れるが、様々な出所のコリンエステラーゼの感受性は動物種によって異なる。ヒトでは、赤血球コリンエステラーゼ活性は血漿コリンエステラーゼよりも有意に感受性が高い。ラットの脳コリンエステラーゼと血漿コリンエステラーゼの感受性は同程度と思われる。ヒトへの0.36 mg/kgの投与は急性毒性徴候を引き起こしたが、0.2 mg/kgを30分毎に2.5時間反復投与しても毒性徴候は現れずコリンエステラーゼ活性の低下が認められた。このコリンエステラーゼ活性は暴露後2時間以内に正常に回復した。

プロポキスルは速やかに吸収、代謝されて排泄される。ラットの催奇形性および変異原性試験は陰性結果を示し、生殖もプロポキスルによる影響を受けなかった。

ラット長期試験は、発癌性を示さなかった。肝臓重量は高用量投与の雄雌両方で増加した。肝機能検査、臨床化学検査および組織学的検査では異変は認められなかった。組織学的変化の面では、短期間に1000ppmの暴露を受けたラットの肝臓において相対的肝臓重量の増加が有意な影響として認められた。そして、飼料中250ppmが、ラットにおける無影響量と認められた。

イヌの2年間試験では、ロイシンアミノペプチダーゼの僅かな増加は、有意な増加とは見なされなかった。肝臓の損傷に基づく無影響量は飼料中750ppmであり、飼料消費量のデータに基づく無影響量は50 mg/kg 体重であった。コリンエステラーゼ活性の低下は、ラットまたはイヌの2年間試験で認められなかった。会議では、これらの試験でコリンエステラーゼ活性の測定に用いられた方法は、プロポキスルによる活性低下の測定には不適切であったことが明らかにされた。

ラットの長期試験における無影響量は、ADI 算出の根拠として用いられた。

ヒトでは急性毒性徴候の迅速な可逆性と、長期暴露中にプロポキスルの毒性効果に対する感受性が低下したという事実が、ADI 算出において、再確認された。

### 毒性評価 (原文、15 ページ)

#### 毒性学的無影響量 (原文、15 ページ)

ラット: 飼料中250ppm (12.5 mg/kg 体重に相当)

イヌ: 50 mg/kg 体重/日

#### ヒト一日摂取許容量の推定 (原文、15 ページ)

0~0.02 mg/kg 体重

### 食品中残留物およびその評価 (原文、15 ページ)

#### 代謝的側面 (原文、15 ページ)

プロポキスルの代謝は、哺乳動物では Dawson et al. (1964)、Everett and Gronberg (1970)、Krishna and Casida (1966)、Waggoner and Olson (1971); ヒトでは Dawson et al. (1964)、Hayes (1971); 昆虫においては Metcalf et al. (1967)、Shrivastava (1969); 植物では Aba el Wahab (1966)、Dorough and Casida (1964)、Everett and Gronberg (1968)、Gronberg (1970)、Kuhr and Casida (1967) により研究された。

in vitro での動物試験は、Crosby et al. (1965)、Dorough and Casida (1964) および Oonithan and Casida (1966, 1968) によりおこなわれた。

#### ラット体内 (原文、16 ページ)

ラットで認められた代謝物 (下記参照) は、植物および昆虫で検出されたものや、マイクロソームが

ら得られたものを含む。

哺乳動物では酸化的経路と加水分解は同程度に進行するが、植物では酸化産物の生成が優位を占める。また、土壌中では加水分解が優勢である。

ラットにおける生体内変化を含めた哺乳動物における吸収、分布および排泄：ラットでは経口投与後、プロポキスルは速やかに消化管の中に摂取され、体内で代謝されて排泄される。

ラットは<sup>14</sup>Cカルボニル基標識、<sup>14</sup>Cイソプロポキシ基標識、<sup>3</sup>Hイソプロピル基標識プロポキスルを経口投与した後、16時間以内に放射能の85%以上を排泄した。このうちの60%は抱合体として尿中排泄され、20~25%は揮発性化合物として85:15のCO<sub>2</sub>/アセトン比で排泄された。糞中では同じ期間に1~5%の放射能しか認められなかった(Everett and Gronberg, 1970)。

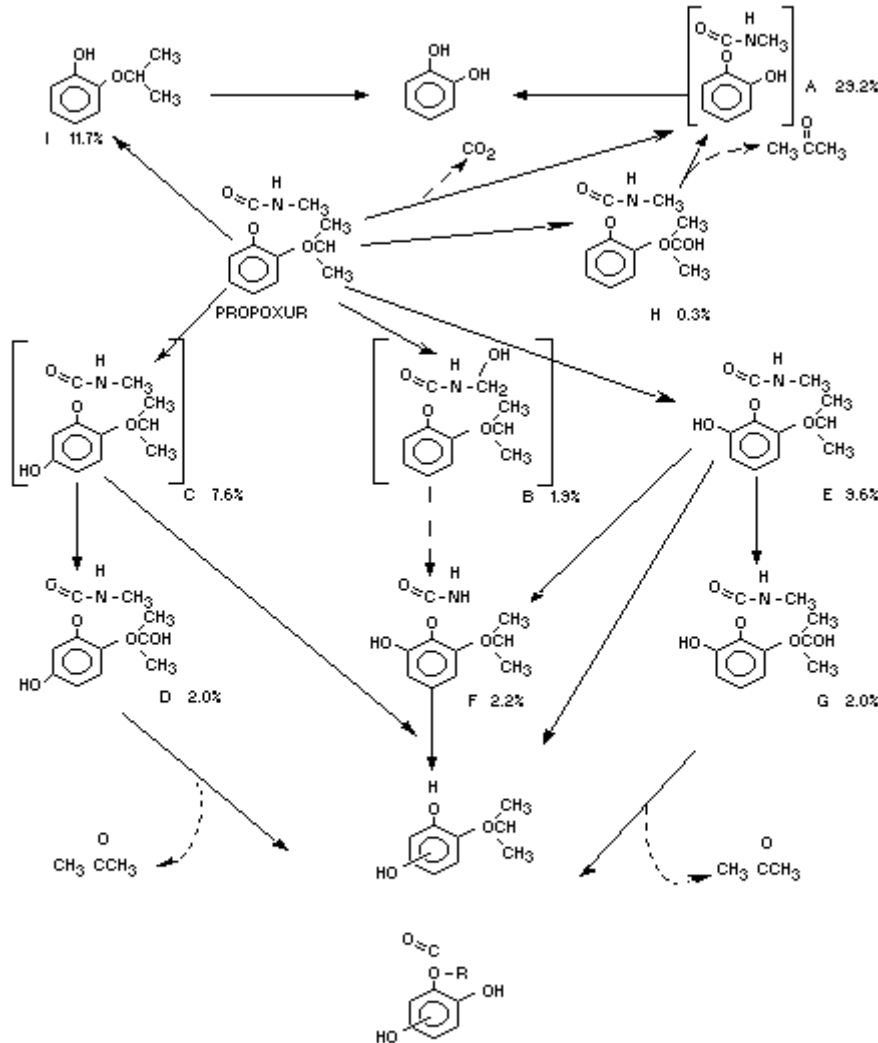
同じ著者により、ラットにおける主要代謝経路は2-ヒドロキシフェニル-N-メチルカルバメートへの脱プロピル化(代謝物A)と、それに続くイソプロポキシフェノール(代謝物I)への加水分解であることを示す試験結果が得られた。

マイナー代謝経路は5位もしくは6位の環水酸化(代謝物CおよびE)で、次に多いのはイソプロポキシ基の2-炭素原子の水酸化(代謝物DおよびG)とN-メチル基の水酸化である。

尿中の抱合化合物からは、以下の代謝物がグルクロニダーゼや酸による尿試料の加水分解により生成された。これらは赤外および質量スペクトルと、プロポキスルの二重標識によって得られた<sup>3</sup>H/<sup>14</sup>C比から同定された：2-ヒドロキシフェニル-N-メチルカルバメート(A)、2-イソプロポキシフェニル-N-ヒドロキシメチルカルバメート(B)および2-イソプロポキシ-5-ヒドロキシフェニル-N-メチルカルバメート(C)。

Everett and Gronberg (1970)が提示したラットのプロポキスル代謝経路を、次ページの図に示す。

Proposed metabolic pathway of propoxur in the rat



All indicated metabolites were conjugated. Positive identification of metabolite is indicated by brackets.

Krishna and Casida (1966)は、ラットに  $^{14}\text{C}$  カルボニル基標識化プロポキシルを腹腔内投与した。48 時間後には、投与した放射能の 2.1%しか体内に残っていなかった；放射能の 60%は最初の 29 時間で尿中排泄され、糞中排泄は 1.2%だけであった。また、48 時間以内に投与放射能の 31.2%が  $\text{CO}_2$  として呼気排出された。

これらのデータから、カルバメート基はプロポキシル投与量の 3 分の 1 から解離すると結論付けられる。

$^{14}\text{C}$  イソプロピル基標識プロポキシルを用いた同様の試験では、70~75%の放射能が尿中排泄され、投与された放射能の 30%が  $^{14}\text{CO}_2$  として呼気排出された；放射能の 4%が体内に残り、糞中排泄さ

れたのは0.7%だけであった。

したがって、イソプロピル基は投与量の約4分の1から解離すると結論付けられる。

Dorough and Casida (1964)は、ラット肝臓ミクロソームをプロポキスル添加下で培養した結果、30%が代謝物へ転換された。そして、得られた代謝物から酸によりイソプロポキシフェノールとホルムアルデヒドが生成された。同時色相分析と赤外分光分析を用いて調べた結果、代謝物は代謝物Bであることが確認された。

Oonithan and Casida (1968)は、プロポキスルの代謝運命をラット肝臓ミクロソームとNADPH<sub>2</sub>を含む系で調べた。2つの代謝物が生成され、それらは恐らく代謝物AおよびBと考えられた。

#### ウシ体内 (原文、19 ページ)

Waggoner and Olson (1971)はプロポキスル含有飼料を28日間与えた後のウシの組織および乳汁中残留物を調べた。その結果、残留物が検出された場所では代謝物Aの含有量が親化合物よりも多かった。

プロポキスル7.5 mg/kg/日を混餌投与した後、親化合物および代謝物Aの残留物はそれぞれ下表の通りとなった：

	プロポキスル ppm	代謝物A ppm
腎臓	0.04	0.13
乳汁	0.001	0.0027

#### 昆虫体内 (原文、19 ページ)

Metcalf et al. (1967)が<sup>14</sup>C イソプロピル基標識プロポキスルでハエを処理した結果、CO<sub>2</sub>への代謝が認められた。ピペロニルブトキシドによる前処理は、CO<sub>2</sub>の生成を1/3に減らした。

Dorough et al. (1963)およびDorough and Casida (1964)は、プロポキスル投与後のゴキブリから代謝物Bを検出した。

Shrivastava et al. (1969) (Ruhr, 1968, 1970 も参照)は、イエバエ体内のプロポキスル代謝物を *in vivo* および *in vitro* で調べた。代謝物は、(多い順に) 代謝物C、A、アセトン、代謝物B および2-イソプロポキシフェニルカルバメートが検出された。これらの代謝物はいずれもヒドロキシル基により抱合され、アセトンに溶けて蒸発した (Casida et al., 1968 も参照)。



Tsukamoto and Casida (1967a and b)は、イエバエミクロソームと NADPH2 との反応系においてプロポキスル代謝物を調べ、代謝物 A、B および C が主要代謝物として認められた。

プロポキスルは非全身カルバメート系殺虫剤であり、比較的広範囲の畑作物、果物および野菜の害虫（ワタムシなどのアブラムシ類、カスミカメムシ類、ヨコバイ類、ハバチ類、アザミウマ類およびヤスデ類など）の防除に用いられる。

プロポキスル製剤はヨーロッパを始めとした世界各地の様々な国で登録されて、使用されてきた。

プロポキスルは、家庭、ホテル、レストランおよび倉庫の衛生管理目的でゴキブリ類やハエ類などに対して広く使用されている。

#### 収穫前処理（原文、20 ページ）

プロポキスルが使用される主な作物は、イネ、サトウキビ、仁果類、核果類、小果類、野菜およびイモ類である。それぞれの使用率は以下のように推定できる：

イネ 約 30%

その他の畑作物 約 30%

カカオ 約 20%

その他の果物、野菜および観賞用作物 約 20%.

以下の表に、農業生産工程管理手法による使用量や収穫前期間などについての提案をまとめた。

作物	用量 g a. i. /ha あるいは g a. i. /100 L	最低限の収穫前期間 days
畑作物		
芋類	250-600 g/ha	7
イネ	400-750 g/ha	7
サトウキビ	750-1000 g/ha	7
カカオ	250-600 g/ha	7
果物		
仁果類		
リンゴ、ナシ	50-75 g/100 l 600-1200 g/ha	7
核果類		
モモ、プラム	50-75 g/100 l	7

	900-1200 g/ha	
小果類		
ブラックベリー、セイヨウスグリ、 アカフサスグリ、ラズベリー、イ チゴ	50-75 g/100 l	7
	600-1200 g/ha	
野菜（露地栽培）		
インゲンマメ、キャベツ、ガーキ ン、リーキ、レタス、タマネギ、 エンドウ、ハウレンソウ	400-750 g/ha	4-7
野菜（ハウス栽培）		
パプリカ、キュウリ、ガーキン、 メロン、トマト	400-750 g/ha	4
葉菜類		
レタス、ハウレンソウ	400-750 g/ha	4-21

収穫後処理（原文、22 ページ）

推奨される処理無し。

その他の使用法（原文、22 ページ）

プロポキスルは観賞用植物や花卉類にも使用される。

また、プロポキスルは衛生管理の分野においてエアロゾル、熱霧用濃縮物、ベイト剤、水和剤および乳剤の形で、ナンキンムシ類、ゴキブリ類、ハエ類、カ類、甲虫類およびセイヨウシミなどの多くの家庭害虫に広く用いられている。

これまでに各国で公的に設定された収穫前期間（原文、22 ページ）

オーストリア

35 日間、全果物および野菜

ベルギー

21 日間、冬作のレタスおよびエンダイブ（温室栽培）

14 日間、レタスおよびエンダイブ（露地および温室栽培）

7 日間、下記以外の野菜 ・ 農作物

3 日間、ガーキン（露地および温室栽培）・トマト（露地および温室栽培）・パプリカ・キュウリ・メロン

#### デンマーク

14 日間、果物・野菜 および畑作物

#### ドイツ

21 日間、穀類

14 日間、芋類

7 日間、葉菜（レタス以外）・トマト・ガーキン・メロン

4 日間、仁果類・核果類・セイヨウスグリ・アカフサスグリ・クロフサスグリ・ラズベリー・イチゴ・キャベツ・ニンジン・セロリ・ガーデンビート・リーキ・レタス・タマネギ・ダイコン・セイヨウワサビ・サトウダイコン・飼料用ビート

#### オランダ

21 日間、11～3 月作のレタス・エンダイブ（温室栽培）

14 日間、レタス・エンダイブ（露地および温室栽培）

7 日間、果物（ベリー類を含む）・下記以外の野菜

4 日間、ガーキン（露地および温室栽培）

3 日間、トマト・パプリカ・キュウリ・メロン

#### ニュージーランド

21 日間、全作物

ポーランド

7 日間、芋類

スペイン

30 日間、果物・サトウダイコン・ワタ

スウェーデン

14 日間、野菜

7 日間、野菜以外の全作物

イギリス

7 日間、露地栽培の全作物

2 日間、キュウリ・トマト（温室栽培）

ユーゴスラビア

21 日間、果物

作物残留試験からの残留データ（原文、24 ページ）

リンゴ、オウトウ（酸味桜桃・甘味桜桃）、モモ、プラム、クロフサスグリ、アカフサスグリ、グ  
ースベリー、莢インゲン、パプリカ、赤キャベツ、白キャベツ、サボイキャベツ、ニンジン、キュ  
ウリ、レタス、リーキ、タマネギ、エンドウ、ホウレンソウ、トマト、アルファルファ、穀類、米、  
タバコ、ココア、牧草などの幾つかの果物、野菜および畑作物の試験から残留物データが得られた。  
それらのデータを表 1 と表 2 にまとめた。

表 1. プロポキスル残留濃度 (ppm)

作物	国	年	散布		剤型	収穫後期間(日)								
			No.	散布量 kg a. i. /ha (... g/100 l)		0	2/3	4/6	7/8	10/13	14/17	20/21	>21	
果物類														
リンゴ	ベルギー	1964	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	0.3	n. d.		n. d.					
		1966	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	1.6	0.96		0.48		0.43			
	オランダ	1966	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	2	0.95		0.95	0.95	0.8			
		1964	1	(50 g/100 l)	w. p. 50%	1.3	0.8	0.7	0.6	0.6				
		1964	1	(100 g/100 l)	w. p. 50%	2	1.4	0.7	0.6	0.6				
		1964	2	(l. v.)	w. p. 50%	1.0-1.4	0.5-0.7	0.4-0.5		0.2-0.4		0.1-0.2		
		1964	2	(h. v.)	w. p. 50%	0.6-1.1	0.2	0.2		0.1-0.3		0.1-0.3		
		1965	2.5	(h. v.)	w. p. 50%	0.33-1.6				0.38-		0.31-		
										0.8		0.44		
		1965	2.5	(h. v.)	w. p. 50%					0.29-		0.28-		
								0.42		0.33				
酸味オウトウ	ドイツ	1969	1	1.5	w. p. 50%	3.1		0.45	0.18					
			1	1.5	w. p. 50%	5		0.3	0.24					
甘味オウトウ	ドイツ	1968	1	(50 g/100 l)	w. p. 50%						0.05			
			2	(50 g/100 l)	w. p. 50%						0.06			
モモ	ドイツ	1967	1	(50 g/100 l)	w. p. 50%	1.55			0.5		0.25	0.2		
		1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	3		2	1.25	0.65				
		1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	8.7		2.36	1.65					
		1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	2.9		1.8	0.9					
		1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	3.9		1.5	0.5					
		1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	3.9		1.5	0.5					
プラム	ドイツ	1967	1	(50 g/100 l)	w. p. 50%	0.55		n. d.		n. d.		n. d.		
		1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	2.16		0.52	0.2					
		1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	3.71		1.75	1.5					
		1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	3.05		1.5	0.7					
		1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	1.6		0.7	0.15					
		1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	2.75		1.45	0.7					
		1969	1	1.5	w. p. 50%	2.5		1.35	<0.05					

表 1. (続き)

作物	国	年	散布			収穫後期間 (日)							
			No.	散布量 kg a. i. /ha (... g/100 l)	剤型	0	2/3	4/6	7/8	10/13	14/17	20/21	>21
アカフサスグリ	オランダ	1969	1	1.5	w. p. 50%	<0.05		<0.05	<0.05				
		1965	1	0.75 (l. v.)	w. p. 50%	1.31-2.1	1		<0.01- 0.08		<0.01- <0.01		
クロフサスグリ	ドイツ	1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	7.25		0.75	0.45				
		1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	14.1		0.64	0.61				
	オランダ	1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	8.2		1.1	0.64				
		1964	1	(50 g/100 l)	w. p. 50%		2.35			0.7			
		1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	15		0.7	0.45				
		1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	13.4		0.6	0.4				
ゲースベリー	ドイツ	1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	16.7		2.45	1.35				
		1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	4.2		1.3	0.45		0.11		
		1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	3.5		0.6	0.3				
		1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	5.8		0.6	0.25				
		1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	3.6		0.45					
		1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	6.7		0.53	0.2				
野菜類 英インゲン	ドイツ	1968	1	(75 g/100 l)	w. p. 50%	6.3		0.83	0.23				
		1964	1	0.7	w. p. 50%	1.25	0.25		<0.1				
		1969	1	0.45	w. p. 50%	1.65		0.55	0.2				
		1968	1	0.75	w. p. 50%	0.5		0.25					
		1968	1	0.75	w. p. 50%	1.6		1.1	1				
		1969	1	0.75	w. p. 50%	0.5		0.35	0.25				
		1969	1	0.75	w. p. 50%	0.6	0.4		0.25				
		1967	1	0.5	w. p. 50%	0.75	0.3		0.15				
		1968	1	0.45	w. p. 50%	0.9		0.2	0.1				
		1968	1	0.45	w. p. 50%	0.7		0.3	0.1				
		1969	1	0.45	w. p. 50%	1.6		0.5	0.08				
	UK	1964	1	0.7	w. p. 50%	0.25							
													-1.55

表 1. (続き)

作物	国	年	散布			収穫前期間(日)							
			No.	散布量 kg a. i. /ha (... g/100 l)	剤型	0	2/3	4/6	7/8	10/13	14/17	20/21	>21
パプリカ (温室栽培)	オランダ	1968	1	0.38	w. p. 50%	0.75	0.3		<0.1				
赤キャベツ	ドイツ	1964	1	0.15	w. p. 50%	1	0.4	0.2	<0.2				
		1964	1	0.6	w. p. 50%	1.6	1.3	0.9	0.4				
サボイキャベツ	ドイツ	1964	1	0.15	w. p. 50%	3.9	0.9	0.2	<0.2				
		1964	1	0.15	w. p. 50%	2.7	0.8	0.7	0.6				
		1968	1	0.6	w. p. 50%	5.3	2.1	0.7	1.2				
		1968	1	0.6	w. p. 50%	8	3.9	3.4	1.8				
		1964	1	0.15	w. p. 50%	2.2	1.3	0.6	<0.2				
白キャベツ	ドイツ	1964	1	0.6	w. p. 50%	5.8	2.1	1.2	0.6				
		1968	1	0.45	w. p. 50%	0.1		n. d.	n. d.				
ニンジン	ドイツ	1968	1	0.75	w. p. 50%	n. d.		0.2	0.25				
		1968	1	0.75	w. p. 50%	0.1		0.15	0.25				
		1969	1	0.75	w. p. 50%	n. d.		n. d.	n. d.				
		1969	1	0.75	w. p. 50%	0.3	0.7	0	0.3				
		1970	1	0.5	dust 2%	0.05	0.07	n. d.					
キュウリ (温室栽培)	オランダ	1970	1	0.5	dust 2%	0.07	0.06	n. d.					
		1968	1	0.45	w. p. 50%	0.5		n. d.	n. d.				
リーキ	ドイツ	1968	1	0.45	w. p. 50%	0.6		0.1	n. d.				
		1968	1	0.45	w. p. 50%	10.9		1.1	1				
		1968	1	0.6	w. p. 50%	2.9		0.6	0.6				
		1968	1	0.75	w. p. 50%	2.3		0.25	0.1				
		1968	1	0.75	w. p. 50%	2		0.7	0.15				
		1964	1	0.6	w. p. 50%	6.8	0.4	0.2	0.1				
		1964	1	0.6	w. p. 50%	5.1	0.2	1.3	1.1				
レタス (露地栽培)	ドイツ		1		w. p. 50%	1.8	0.4	0.2	0.1				
			1		w. p. 50%	2.2	1.6	0.9	0.7				
		1963	1	0.66	w. p. 50%	17.2-	9.2-	5.4-	1.8-4.1	0.9-1.9	0.5-0.8		
							20.2	10.9	10.4				

表 1. (続き)

作物	国	年	散布			収穫前期間(日)								
			No.	散布量 kg a. i. /ha (... g/100 l)	剤型	0	2/3	4/6	7/8	10/13	14/17	20/21	>21	
タマネギ	ドイツ	1971	1	0.8-0.9	w. p. 50%	15.2	10.9					4.1		
		1971	1	0.6-0.9	w. p. 50%	10	7.45					3.1		
		1971	1	0.6-0.9	w. p. 50%	4	5.5					1.9		
		1971	1	0.6-0.9	w. p. 50%	8.5	7					2.7		
		1971	1	0.6-0.9	w. p. 50%	7.25	6.8					2.4		
		1968	1	0.45	w. p. 50%	n. d.			n. d.	n. d.				
		1968	1	0.45	w. p. 50%	n. d.			n. d.	n. d.				
		1968	1	0.45	w. p. 50%	9.3			4.2	0.87				
		1968	1	0.45	w. p. 50%	<0.05			<0.05	<0.05				
		1968	1	0.45	w. p. 50%	<0.05			<0.05	<0.05				
		1969	1	0.75	w. p. 50%	n. d.			n. d.	n. d.				
		1969	1	0.75	w. p. 50%	n. d.			n. d.	n. d.				
		1969	1	0.75	w. p. 50%	n. d.			n. d.	n. d.				
		エンドウ 莢	ドイツ	1964	1	0.7	w. p. 50%	0.3	n. d.			n. d.		
1964						0.4	0.1			<0.1				
ハウレンソウ	ドイツ	1968	1	0.45	w. p. 50%	5.7			n. d.	n. d.				
		1968	1	0.45	w. p. 50%	6.8			n. d.	n. d.				
		1969	1	0.45	w. p. 50%	32			0.6	0.06				
		1969	1	0.45	w. p. 50%	33.5			0.7	0.06				
		1969	1	0.75	w. p. 50%	27	7.3			0.6				
トマト (温室栽培)	オランダ	1971	1	0.5	dust	0.28	<0.05	n. d.						
		1971	1	0.5	dust	0.33	<0.05	n. d.						
		1971	1	11 g/100 m3	smoke	0.07	n. d.							
畑作物														
アルファルファ	USA	1970	1	1	w. p. 70%	59.9	12.2							
			1	1	w. p. 70%	11.6	2.17							
			1	1	w. p. 70%	15.5	2.06							
			1	1	w. p. 70%	65.8	7.14							



表 1. (続き)

作物	国	年	散布		剤型	収穫前期間(日)							
			No.	散布量 kg a. i. /ha (... g/100 l)		0	2/3	4/6	7/8	10/13	14/17	20/21	>21
干し草 種子殻 籾殻			1	1	w. p. 70%	36.8	3.4		1.15		0.2		0.59 (28)
			1	1	w. p. 70%	65.8	7.14		3.17		0.66		<0.12 (29)
			1	1	w. p. 70%	16.4	3.67						
			1	1	w. p. 70%	3.21	1.33						
			3	1	w. p. 70%								0.35 (28)
			3	1	w. p. 70%								0.18 (29)
			2	1.5	w. p. 70%								0.13 (46)
			2	1.5	w. p. 70%								0.13 (92)
			3	1	w. p. 70%								0.63 (28)
			3	1	w. p. 70%								0.24 (29)
オオムギ 穀粒	USA	1970	1	0.4a	w. p. 50%						<0.05		
			1	0.4a	w. p. 50%						<0.24		
			1	0.4a	w. p. 50%						<0.03		
			1	0.4a	w. p. 50%						0.32		
エンバク 穀粒	USA	1970	1	0.4a	w. p. 50%						0.09		
			1	0.4a	w. p. 50%						0.15		
			1	0.4a	w. p. 50%						0.1		
			1	0.4a	w. p. 50%							<0.04 (25)	
			1	0.4a	w. p. 50%								
			1	0.4a	w. p. 50%						0.01		
			1	0.4a	w. p. 50%						0.07		
			1	0.4a	w. p. 50%						<0.19		
ライムギ 穀粒 藁	USA	1970	1	0.4a	w. p. 50%							0.01 (25)	
			1	0.4a	w. p. 70%					<0.03			
			1	0.4a	w. p. 70%					0.04			

表 1. (続き)

作物	国	年	散布		収穫前期間(日)									
			No.	散布量 kg a. i. /ha (... g/100 l)	剤型	0	2/3	4/6	7/8	10/13	14/17	20/21	>21	
コムギ	USA													
穀粒			1	0.4	w. p. 50%							0.21		
葉												1.41		
牧草	USA		1	0.25	w. p. 70%	11.82		6.99	1.02					
					U. L. V.									
			1	0.5	w. p. 70%	0.63	0.59		1.2	0.76				
放牧草	USA		1	0.25	w. p. 70%	29.8	1.49		0.76					
カカオ														
豆全体			2	0.5	E. C. 20%									n. d. (24)
			2	0.25	E. C. 20%									n. d. (24)
外皮			2	0.84	E. C. 20%				0.3			0.3		0.3 (56)
			3	0.84	E. C. 20%		0.3							
ニブ (胚乳部)			3	0.84	E. C. 20%		<0.1							

<sup>a</sup> 種子処理 500 g/100 kg seed および葉面散布

h. v. =大量散布型製剤; l. v. =少量散布型製剤; U. L. V. =超少量散布型製剤

表 2. プロポキスル残留濃度 (ppm)

作物	国	年	No.	散布量 kg a. i. /ha	剤型	収穫前期間(日)						
						1-10	11-20	21-30	31-40	41-50		
脱穀米	日本	1972	1	0.4	dust 1%	0.02	0.06-0.09					
			1	0.4	dust 1%		0.03	0.02-0.04				
			1	0.4	dust 1%		0.02		0.02			
			1	0.4	dust 1%		0.02	<0.02-0.19				
			1	0.4	dust 1%	<0.02		0.02				
			1	0.4	dust 1%	0.02-0.11						
			1	0.4	dust 1%			0.21	0.02			
水稻	日本	1972	1	0.2-0.75	E. C. 25%	0.03	0.08-0.33					
										0.05-0.56		
											0.26-0.40	<0.02-0.05
高地イネ	日本	1972	1	0.2-0.75	E. C. 25%							
										0.47-0.54		
									0.18			
										0.19		
							0.11					
									0.13			

## 残留物運命 (原文、27 ページ)

### 光の影響 (原文、27 ページ)

プロポキスルは光の暴露を受けても全くあるいはほとんど光分解を示さない。Crosby (1965) は、プロポキスルは6種のN-メチルカルバメートの1つに過ぎないが、紫外線や太陽光を受けても他のコリンエステラーゼ阻害剤に変換されなかったことを明らかにした。

シリカゲル被覆した皿上のプロポキスルに長波長紫外光を照射しても分解産物は生成されなかったが、短波長紫外光を照射すると3つの分解物を生成し、それらはニンヒドリンによる呈色反応を示すことがわかった (Abdel-Wahab et al., 1966)。

一方、シリカゲル被覆皿上のプロポキスルに太陽光を照射した場合は、増感剤を添加しても何も変化が認められなかった (Ivlie and Casida, 1971)。

### 不活性表面 (接触面の影響) (原文、28 ページ)

プロポキスルの不活性表面からの消失は主として速やかな蒸発による。消失速度は表面の性状によって異なる。実験室内条件下に置かれたガラス上の残留プロポキスルは、1.8時間後でも50%が残存した (Abdel-Wahab et al., 1966)。

野外条件下に置かれた磁器皿上のプロポキスルの半減期は、約3日であったが (Wright and Jackson, 1971)、ポリエチレン箔上では2日であることがわかった (Marchart, 1970)。

濾紙にプロポキスルの水溶性乳剤を噴霧した。室内 (平均気温 23°C (21~29°C) および平均相対湿度 52% (42~68%)) で濾紙に2.5インチ離れたところから垂直方向に噴霧した結果、プロポキスルの50%が約6週間で蒸発した (Links, 1965)。

プロポキスル水和剤を噴霧して無加温の大型貯蔵庫に貯蔵されたヘシアンバックには、3か月後にプロポキスルの60%が存在した (Linke, 1965)。

ベニヤ板にプロポキスルを散布すると、使用製剤の剤型に関係なく、その50%が15日で蒸発した (Dorough and Crouch, 1966)。

それぞれの著者による試験結果が食い違うのは、温度条件の違いのためだけでなく、空気の流れの違いのためでもあると考えられる (Marchart, 1970)。しかし、空気の流れによる影響が大きいにもかかわらず、定量的に研究は実施されていない。

生物もしくは非生物基質からのプロポキスルの蒸発は、実に重要である。かなり多い割合で植物表面の残留物が蒸発によって除かれる (Abdel-Wahab et al., 1966; Gronberg, 1970; Marchart, 1970, 1971)。一方、気相に存在するプロポキスルは貯蔵害虫や家庭害虫の防除に利用されている (Gahan and Wilson, 1970; Wright et al., 1969)。

#### 水中 (原文、29 ページ)

プロポキスルは pH7 未満の水中で比較的安定である。イソプロポキシフェノールを生成する加水分解の速度は、pH7 以上から急速に増加する。20°Cの緩衝液中における親化合物の半減期は、pH8 では16日、同pH9では38時間およびpH10では3時間であった (Aly and El-Dib, 1971)。

また、30°Cではプロポキスルの半減期はpH7で3日、pH9で1.2時間であった。

Flint and Shaw (1971)は野外試験により、プロポキスルの半減期を、沈泥と湖水を充填した蓋のない浅型の容器で調べた。その結果、プロポキスルの50%が27~36°C・pH7で12.7時間後に消失した。

ほぼ気密状態の小型の容器を用いて同様の試験を行った結果と、無菌系で実施した同様の試験では、半減期はそれぞれ54.9および80.8時間であった (温度5~22°C)。

#### 土壌中 (原文、29 ページ)

プロポキスルは土壌から蒸発する。土壌からの蒸発量は、土壌水分含量の増加に伴って増加する。

土壌残留物の濃度を初期濃度から半減させるのに要する時間は6~8週間であり、土壌型によって異なった (Flint and Shaw, 1971)。

#### 土壌中の代謝 (原文、29 ページ)

各土壌型におけるプロポキスルの代謝は、Church and Flint (1971)によって放射標識化合物を用いて調べられた。<sup>3</sup>H-イソプロポキシ基および<sup>14</sup>C-カルボニル基標識プロポキスルを土壌処理した結果、<sup>3</sup>Hの放射能は有機溶媒可溶性画分に認められたが、<sup>14</sup>Cの放射能は水溶性画分に集中した。有機溶媒可溶性画分の放射能は、イソプロポキシフェノールと微量のプロポキスルであった。<sup>14</sup>Cの放射能は未知の水溶性物質に取り込まれ、もはやカルバメートとしての性質を失っていた。

無菌土壌や嫌気性土壌では、<sup>14</sup>C放射能活性は減少したが<sup>3</sup>H放射能活性は一定に保たれた。したがって、これらの条件ではイソプロポキシフェノールへの単純な化学的加水分解が生じていたと考えられる (Flint and Shaw, 1971)。

生物活性がある土壌では  $^{14}\text{C}$  および  $^3\text{H}$  放射能は 9 日後に激減し、微生物による分解が示唆された。この場合には、抱合化合物は検出されなかった (Church and Flint, 1971)。

Flint and Shaw はプロポキシル水溶液を異なるタイプの土壌に混和した。これらの条件下では、プロポキシルの土壌粒子への吸着は僅かであった。吸着係数は、砂壤土 0.63、シルト質埴壤土 0.49、および高有機物含有シルト質埴壤土 1.12 であった。

耕耘直後の土壌では、プロポキシルは水によって横方向にも移動できる。

土壌リーチング試験では、土壌充填カラム中を水とともに移動した。水系でのプロポキシルの安定性は低いことから、通常の使用で地下水や表層水を汚染するリスクをもたらすとは考えられない。

通常処理量では、プロポキシルは土壌微生物に微々たる影響しか与えなかった (Church and Flint, 1971; Houseworth and Tweedy, 1972)。また、廃棄物汚水処理用貯水池における微生物に与える影響も僅かであった。

#### 植物体内 (原文、30 ページ)

葉面に処理されたプロポキシルの大部分は蒸発する (Everett and Gronberg, 1968; Marchart, 1970, 1971; Abdel-Wahab et al., 1966)。

放射性標識プロポキシルを用いて、葉面から葉の内部への浸透は少量であることが示された。処理 5 日後には、親化合物プロポキシルが全  $^{14}\text{C}$  放射能残留量の 69~98% を占めた。葉の内部に浸透したのは、主に親化合物プロポキシルと 2-ヒドロキシフェニル N-メチルカルバメートの  $\beta$ -グルコシド抱合体を主とする水溶性代謝物であった。

下方への転流は認められなかった (Everett and Gronberg, 1968)。

植物根による水溶液からのプロポキシルの吸収には、水分吸収が直接関与していることが示された。プロポキシルとその代謝物は、水溶液とともに葉の表面に転流され、さらに葉の表面から一部が蒸発した。

マメの茎やワタ植物体に注入された  $^{14}\text{C}$  カルボニル基標識プロポキシルは、水溶性代謝物に変換されて、比較的長い間、安定に保たれることがわかった (Dorough and Casida, 1965)。その後の試験で Abdel-Wahab et al. (1966) らは、水溶性代謝物がカルバメートの構造を保持していたことを明らかにした。マメ植物体に注入された親化合物プロポキシルの半減期は 1 日であった。

Kuhr and Casida (1967) は薄層クロマトグラフィーを用いて、水溶性代謝物を同定した。 $\beta$ -グルコシダーゼとともにインキュベーションをおこなうと、エーテルで抽出可能な水溶性代謝物のアグリ

コン類が 76%の収率で得られた。コクロマトグラフィーで暫定的に行った同定では、そのうちの 91.3%を 2-ヒドロキシフェニル-N-メチルカルバメート (Everett and Gronberg (1970)による“動物体内運命”の項の代謝経路図の代謝物“A”) が占め、4.9%を代謝物 B すなわち 2-イソプロポキシフェニル-N-ヒドロキシメチルカルバメートが占めた。

これらの試験では、マメに注入 6 日後、代謝物 A と B が注入放射能のそれぞれ 30.2%および 1.5% を占め、両者合わせて水溶性代謝物の 96%を占めた。

マメおよびトウモロコシへの  $^{14}\text{C}$  カルボニル基標識およびイソプロポキシ基標識プロポキスルの葉面散布 5 日後の葉面上の残留物は、事実上、親化合物だけであった。代謝物 A も検出されたが、無視できるほどの少量 (<1%) であった。植物体内でも、有機溶媒で抽出可能な最大割合の放射活性物質はプロポキスルが占めた。散布 3、5、7、9 および 14 日後の測定可能放射能に対するプロポキスルが占める割合は、それぞれ 58.7%、45.0%、51.3%、50.1%および 36.4%であった。

カルボニル基標識物質の大部分は水相中に存在し、イソプロピル基標識物質の割合はそれよりも少なかったことから、処理された親化合物ではかなり多くのイソプロポキシ基が開裂されたことが示唆された。この仮説は、チャンバー中空気からのアセトンの検出によって裏付けられた (Everett and Gronberg, 1968)。

カルボニル基標識およびイソプロポキシ基標識プロポキスルを含有する水中から根を介して吸収させた試験では、 $^{14}\text{C}$  放射性化合物の割合が試験期間の 14 日間に増加を続けた。 $\beta$ -グルコシダーゼ処理により、抱合代謝物のアグリコン類はほとんど完全に分離された。コクロマトグラフィーで代謝物 A および B と一致した。これらの化合物の比率は 9 : 1 であった (Everett and Gronberg, 1968)。

後に実施された試験で、Gronberg (1970) は、トウモロコシ根が標識プロポキスルを吸収してから 14 日後でも植物体内の残留物の 50%を親化合物が占め、19.2%を代謝物 A、3.5%を代謝物 B が占めたことを明らかにした。いずれの代謝物も抱合体から分離され、赤外分光法により明確に同定された。2-イソプロポキシ-4-ヒドロキシフェニル-N-メチルカルバメートは生成されなかったことが示された。

#### 残留分析法 (原文、32 ページ)

残留プロポキスルの検出のため、土壌ではイエコオロギを被験昆虫として (Burkhardt and Fairchild, 1967)、果実作物ではオオミジンコ (*Daphnia magna*) (Parker et al., 1970) を用いた生物検定法が開発された。Voss (1968) は、コリンエステラーゼ阻害による果物水抽出物中のプロポキスルの自動残留分析法を開発した。

上記の分析法は特異的ではないため、規制目的の分析には適していない。これらの方法は現在ではおこなわれていない。

幾つかの比色分析法が開発されている。唯一の実用的な方法は、染料に転換される光度測定的に測定可能なイソプロポキシフェノールへの加水分解による方法である（下表を参照）。

測定限界は0.05~0.1ppmである。

#### TLC法（原文、33 ページ）

幾人かの著者が、プロポキスルの分析のための TLC 法について述べている。最適な方法はコリンエステラーゼ阻害を利用した方法である。この方法は、クリーンアップ方法が最も簡単であり、様々なタイプの作物に用いることができる。

通常の測定限界は、約0.1ppmである。

#### GLC法（原文、33 ページ）

プロポキスルは、他のカルバメート類と同様に高温で直ぐに分解されるため、GLC 法の開発ではプロポキスルを電子捕獲型検出器で検出可能な安定な誘導体に転換しなければならない。また、誘導体化後に蛍光光度検出器を用いる方法も紹介された。

#### 分光光度法によるプロポキスルの残留分析

作物	検出法	感度	参考文献
サトウダイコン茎葉、 レタス ブドウ 牛乳 果物、野菜、イモ類、 穀類、ホップ	IR: N-H 伸縮結合 IR: N-H 伸縮結合 蛍光分光分析法	0.2 ppm ? 1.4 ppm	Niessen and Frehse (1963) Broderick (1966) Bowman and Beroza (1967)
ヒト尿 レタス	アミノアンチピリン法 アミノアンチピリン法 2,6-ジブromo-ベンゾキノ ン-クロロイミド法	0.05-0.1 ppm 10-20 ppm 0.1 ppm	Niessen and Frehse (1964) Dawson et al. (1964) van Gils (1970)
サトウダイコン 芋類	p-ニトロベンゼン法 ジアゾニウムフルオロボレ ート法	0.05 ppm	George (1967)

<sup>a</sup> 鹼化後。

#### 薄層クロマトグラフ法によるプロポキスルの残留分析

作物	固定相	溶媒系	検出法	感度	参考文献
----	-----	-----	-----	----	------



水	シリカゲル	各種	ジメチルアミノ- ベンズアルデヒド; ニトロベンゼン- ジアゾニウム フルオボレート	0.1 ppm	Abbot et al. (1967)
水	シリカゲル	各種	ジメチルアミノ- ベンズアルデヒド	0.1 ppm	El-Dib (1970)
エンドウ、 ニンジン	シリカゲル	アセトン +ヘキサン 20 + 80	コリンエステラー ゼ阻害	10 ng (0.1 ppm)	Mendoza and Shields (1971)
タバコ	酸化アルミニウ ム	アセトン +ヘキサン 10 + 90	fast blue B; ジクロロキノン- クロロイミド	0.5 ppm	Nesemann and Seehofer (1970)
リンゴ、 ビート、 キャベツ、 ニンジン レタス、 ラズベリー、 家禽肉	シリカゲル	アセトン +ヘキサン  20 + 80	コリンエステラー ゼ阻害	1 µg	Wales et al. (1968)

ガスクロマトグラフ法によるプロポキスルの残留分析

作物	カラム	誘導体 <sup>a</sup>	感度	参考文献
リンゴ、キュウリ、 トマト、牛乳	Chromosorb W DMCS XE - 60	-クロロアセチル	0.04 ppm	Argauer (1969)
トウモロコシサイ レージ、牛乳	Gaschrom Q DC-200	-チオホスホリル	0.02-0.04 ppm	Bowman and Beroza (1967)
芋類、サトウダイコ ン、リンゴ、牧草	Gaschrom Q DC-200	-トリクロロアセチル	0.01-0.1 ppm	Butler and McDonough (1968)
水、エンドウ、 レタス、リンゴ	Chromosorb GAWDMCS XE 60 + Epikote 1001	-2,4-ジニトロフェニ ル	0.2 ppm	Cohen et al. (1970)
ハウレンソウ	Anakrom A B S XE -60	-2,4-ジニトロアニリ ン <sup>b</sup>	0.05-0.2 ppm	Holden et al. (1969)
土壌	Gaschrom Q OV -1	-トリクロロアセチル	0.02 ppm	Stanley (1971)
動物組織・乳汁	Gaschrom Q OV -1	-トリクロロアセチル	0.002-0.02 ppm	Stanley and Thornton (1972)
アルファルファ、 トウモロコシ、 牧草、穀物	Gaschrom Q	-トリクロロアセチル	0.02-0.05 ppm	Stanley et al. (1972)

<sup>a</sup> イソプロポキシフェノールの。

<sup>b</sup> メチルアミンとの反応から。

上記の GLC 法は比較的時間がかかるが、それでもよく選ばれる方法である。感度が非常に高く、特異性があるからである（測定限界 0.002~0.05 ppm）。

TLC および GLC 法は規制目的に適している、もしくは適用可能と考えられる。

本稿で触れた Bayer によって実施された試験では、Niessen and Frehse (1964) の比色法によって残留プロポキスル測定がおこなわれた。この方法は、親化合物しか測定できず、完全に特異性ではない。

この方法は、上述の方法にも用いられた植物成分を沈殿させる過程を含む。

本稿で述べた Chemagro によって実施された残留試験における分析は、Stanley et al. (1972) によって紹介された GLC 法による方法であった。この方法はかなり複雑であるが、親化合物と主要代謝物 (A および B) を別々に高感度で測定できる。

抱合代謝物 A (2-ヒドロキシフェニルメチルカルバメート) および B (2-イソプロポキシフェニルヒドロキシメチルカルバメート) は、酵素加水分解によってクリーンアップ前に放出される。その後、代謝物 A はアルキル化される。そして、フェノール類への鹼化を経て、電子捕獲検出法による GLC 分析で測定可能なトリクロロアセチル誘導体に転換される。

#### 自然条件下での忍容性 (原文、36 ページ)

ベルギー      果物および野菜    3 ppm  
(芋類を除く)

ドイツ                      果物    3 ppm  
                                 サトウダイコン 3 ppm  
                                 野菜    3 ppm  
                                 キャベツ 4 ppm  
                                 レタス    4 ppm  
                                 その他植物製品    0.5 ppm

フランス                    果物および野菜    3 ppm

イタリア                    果物および野菜    2.25 ppm

オランダ                    果物および野菜    3 ppm

#### 忍容性と実用残留限界についての提言 (原文、36 ページ)

##### 評価結果 (原文、36 ページ)

プロポキスルは非全身性カルバメート系殺虫剤であり、畑作物、果物および野菜の比較的広範囲の害虫 (アブラムシ類、カスミカメムシ類、ヨコバイ類、アザミウマ類およびハバチ類など) に対して様々な国でかなり大規模に使用される。

プロポキスルは衛生管理目的でゴキブリ類やハエ類などに対しても広く使用され、鑑賞用植物や花

弁類の害虫に対して使用されることもある。

原体は95%以上の2-イソプロポキシフェニル-N-メチルカルバメートを含む。原体中の不純物は既知である。

プロポキスルは水和剤、乳化剤、ダスト剤、ハエおよびゴキブリ用ベイト剤、およびハエ用の丸剤などの形で市販される。

散布濃度および散布量は、害虫、作物および散布方法によって異なる。通常の散布量は、250~1000 g/ha である。

入手可能な残留データは、様々な国、地域、気候および害虫発生状況で得られた。ヨーロッパで得られた残留データのほとんどは、親化合物のデータしか示されていない。アメリカで実施された試験およびその他の国々で実施された一部の試験では、親化合物のプロポキスルのみならず主要植物代謝物（代謝物A:2-ヒドロキシフェニル-N-メチルカルバメートおよび代謝物B:2-イソプロポキシフェニル-N-ヒドロキシメチルカルバメート）も測定されている。

土壌、植物、哺乳動物体内およびハエ類などの他の動物体内における残留プロポキスルの運命に関する情報が入手可能である。

プロポキスル処理作物を動物に餌として与えた後の動物由来製品に関する幾つかのデータが入手可能であり、残留物が極めて低濃度であることが示されている。ウシ、ブタおよびニワトリで実施されたもっと許容限界すれすれの試験結果によってその真偽を確認するのが望ましいと考える。

植物および動物体内におけるプロポキスルの分解は、同じ経路を辿る。ラット、植物および *in vitro* のミクロソームでは共通の代謝物が同定されている。

ラット体内では酸化分解と加水分解の両方が同定程度に進行するが、植物体内では酸化産物の生成が優位を占める。また、土壌中では加水分解が優勢である。

植物もしくは動物由来食品中の残留物は、推奨使用法および推奨収穫前期間に従って生産された場合、大部分が親化合物で構成される。植物製品では、上記の代謝物AおよびBが約9:1の比率で生じる。しかし通常は、これらの代謝物は測定された全残留物の1/3未満しかない。

貯蔵および家庭調理を含めた加工中におけるプロポキスルおよびその代謝物の残留濃度の減少速度に関しては、僅かな情報しか入手可能ではない。また、流通過程における食品中の残留プロポキシルに関する情報も、僅かにしか入手可能ではない。

プロポキスルおよびその主要植物体内代謝物（代謝物AおよびB）、或いは動物由来製品中の代謝

物の分析には、これらに特異的な薄層クロマトグラフおよびガスクロマトグラフ法が利用可能である。

上記の GLC 法はプロポキシルを GLC 条件下でも安定な誘導体に転換しなければならないため、かなりの時間を要する。これらの GLC 法および TLC 法は規制目的に適している、もしくは適用可能である。最適な TLC 法は、コリンエステラーゼ阻害を利用した方法である。

通常の TLC 法の測定限界は、約 0.1ppm である。GLC 法は、ほとんどの作物および動物由来製品の残留物の高感度で特異性の高い分析が可能である（測定限界は商品によって異なるが、0.002~0.05 ppm の範囲である）。

**提言（原文、38 ページ）**

以下の忍容性は、現在使用されている方法による収穫時に検出されると予想される残留物に基づいている。残留物はプロポキシルおよびその主要代謝物として測定され、プロポキシルとして表記される。

	忍容性	提言の根拠とされた収穫前期間 (日)
果物類 (リンゴ、ナシ、オウトウ、モモ、プラム等)	3	4-7
小軟果類 (アカフサスグリ、ブラックベリー、グースベリー、イチゴ等)	3	4-7
野菜 (芋類および根菜以外)	3	露地栽培 4-7 温室栽培 葉菜類 14, その他の野菜 3-7
芋類、根菜	-	-
穀類	0.5	14
イネ (脱穀米)	0.1	7
カカオ豆	0.05 <sup>a</sup>	7
肉類	0.05 <sup>a</sup>	-
牛乳 (全乳)	0.05 <sup>a</sup>	-
飼料	5	7-14

<sup>a</sup> 測定限外もしくは測定限界付近の値

最大残留限界を決定するのに用いられた散布から収穫までの期間は、多くの国における農作業に適合している。

**今後の作業または連絡事項（原文、39 ページ）**

以下の試験の実施が望ましい

1. ラットにおける相対肝臓重量の変化の有意性を明らかにするための試験
2. 様々な種における毒性とコリンエステラーゼ活性に及ぼす影響との間の関係を明らかにするための薬物動態学的試験を含む試験
3. ラット以外の動物種における長期毒性試験
4. コリンエステラーゼ活性に注目した継続的な疫学試験
5. 行動反応に関する試験（特に低濃度暴露による試験）
6. 動物製品中の制限に関する提言を固めるための肉（家禽肉を含む）、牛乳および卵における性質と残留濃度を調べるための許容限界すれすれでの試験

以下も参照:

[Toxicological Abbreviations](#)

[Propoxur \(ICSC\)](#)

[Propoxur \(PDS\)](#)

[Propoxur \(Pesticide residues in food: 1981 evaluations\)](#)

[Propoxur \(Pesticide residues in food: 1983 evaluations\)](#)

[Propoxur \(Pesticide residues in food: 1989 evaluations Part II Toxicology\)](#)

## 原文目次

PROPOXUR JMPR 1973.....	1
IDENTITY .....	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE.....	3
Biochemical aspects .....	3
Absorption, distribution and excretion.....	3
Biotransformation.....	3
Effects on enzymes and other biochemical parameters .....	4
TOXICOLOGICAL STUDIES.....	5
Special studies on reproduction.....	5
CHOLINESTERASE INHIBITION.....	6
Special studies on mutagenicity .....	6
Special studies on neurotoxicity .....	7
Special studies on potentiation.....	7
Special studies on teratogenicity .....	7
Acute toxicity .....	8
Subacute dermal toxicity.....	9
Short-term studies .....	10
Long-term studies .....	12
Observations in man.....	12
Comments.....	14
TOXICOLOGICAL EVALUATION .....	15
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION .....	15
Metabolic aspects .....	15
In rats.....	16
In cattle.....	19
In insects.....	19
Pre-harvest treatments .....	20
Post-harvest treatments.....	22
Other uses .....	22
Pre-harvest intervals officially established in various countries in days.....	22
Residue data from supervised trials .....	24
Inert surfaces .....	28
In water .....	29
Metabolism in soil .....	29
Methods of residue analysis.....	32
TLC methods .....	33
GLC methods.....	33
National tolerances .....	36

RECOMMENDATIONS FOR TOLERANCES AND PRACTICAL RESIDUE LIMITS .....	36
Appraisal .....	36
RECOMMENDATIONS.....	38
FURTHER WORK OR INFORMATION .....	39
REFERENCES .....	40

原文リンク先: <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v073pr19.htm>

## 略称等

略称等	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
EC	emulsifiable concentrate	乳剤
GLC	gas chromatography	ガスクロマトグラフ法
IR	infrared spectroscopy	赤外分光法
LD50	Lethal Dose 50%	半数致死量
PAM	2-pyridine aldoxime methiodide	2-ピリジン-アルドキシム-メチオジド
RBC	Red Blood Cell	赤血球
SPF	specific pathogen-free	特定病原菌フリー
TLC	Thin Layer Chromatography	薄層クロマトグラフィ
TOCP	Phosphoric acid tri- <i>o</i> -tolyl ester	リン酸トリオルトクレシル
WHO	World Health Organization	世界保健機関
UDP	uridine diphosphate	ウリジン二リン酸



プロポキスルの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書：JMPR, 562. Propoxur (Pesticide residues in food: 1981 evaluations))

一覧表に記入すべき毒性情報はなかった。

試験 種類	供試 動物等	投与量 (投与期間等)	結 果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)

**食品中に存在する農薬残留物 1981 年**

FAO および WHO の共催

1981 年評価

国際連合食糧農業機関

ローマ

FAO PLANT PRODUCTION AND PROTECTION PAPER 42

食品中に存在する農薬残留物:

1981 年評価

モノグラフ

食品および環境中の残留農薬に関する FAO 専門家会議及び残留農薬に関する WHO 専門家グループの  
合同会議によるデータおよび勧告

ジェノバ、1981 年 11 月 23 日 - 12 月 2 日

国際連合食糧農業機関

ローマ 1982 年

## プロポキスル

### 説明

カカオの実におけるプロポキスルの最大残留基準値 0.05 mg/kg は、Codex 策定手続きの step6 にある。この数字(figure)は、分析手法における定量限界として 1973 年に判断されたものである<sup>\*</sup>。しかしながら、この基準は、非現実的な低さであり、この数字(figure)を施行するには、実施可能な分析手法は適切でないことが経験的に判明した。

### 残留と分析的側面 (RESIDUE AND ANALYTICAL ASPECTS)

会議は、カカオの実中のプロポキスルの残留分析手法を改善そして認証する作業が進行中であるとの情報が提供され、代替される数字(figure)がまだ提案されていないにしても、現在の 0.05 mg/kg という数字は妥当ではなく、廃案にすべきであることが明らかである、と結論した。

以下も参照のこと:

[Toxicological Abbreviations](#)

[Propoxur \(ICSC\)](#)

[Propoxur \(PDS\)](#)

[Propoxur \(WHO Pesticide Residues Series 3\)](#)

[Propoxur \(Pesticide residues in food: 1983 evaluations\)](#)

[Propoxur \(Pesticide residues in food: 1989 evaluations Part II Toxicology\)](#)

---

<sup>\*</sup> See Annex II for FAO and WHO documentation.

原文目次

PESTICIDE RESIDUES IN FOOD - 1981.....	1
PROPOXUR.....	2
RESIDUE AND ANALYTICAL ASPECTS.....	2

略称等

略称等	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関

プロポキスルの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書 : JMPR, 642. Propoxur (Pesticide residues in food: 1983 evaluations))

一覧表に記入すべき毒性情報はなかった。

試験 種類	供試 動物等	投与量 (投与期間等)	結 果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)

## 食品中に存在する農薬残留物- 1983 年

FAO および WHO の共催

1983 年評価

食品および環境中の残留農薬に関する FAO 専門家会議及び残留農薬に関する WHO 専門家グループの  
合同会議によるデータおよび勧告  
ジェノバ、1983 年 12 月 5 日 - 14 日

国際連合食糧農業機関  
ローマ 1985 年

プロポキスル

残留物

説明

農薬残留に関するコーデックス委員会(The Codex Committee on Pesticide Residues)は、本会議に残留の定義を再検討するよう要求した。1973 年の会合<sup>1</sup>に提出されたオリジナルデータは調査され、該当する情報は本再評価においてまとめられている。

農薬の作物残留試験による残留物

プロポキスルは、噴霧表面より主として揮発により消失し、わずかな量のみが葉の中に浸透する。表面の残留は光分解に影響を受けない、あるいはわずかである。そのため、表面残留の主要な比率を占める

---

<sup>1</sup> See Annex 2 for FAO and WHO documentation,

のは原型の親化合物である。植物に浸透した残留の一部は、速やかに可溶性代謝物質、主に 2-ヒドロキシフェニル-N-メチルカルバメート(代謝物質 A) と 2-イソプロキシフェニル-N-ヒドロキシメチルカルバメート(代謝物質 B)に変換される。代謝物質は、植物グルコシドと共役し、有機溶媒では抽出できない。マメ科植物では、有機可溶性残留物は親化合物で構成されており、その量は、3 日後で 58.7%、1日後で 50.1%であった。

FAO/WHO 1973 にリスト化されている果物と野菜における農薬の作物試験の結果は、親化合物のみを測定した手法を適用して得られたものであった。

農作物の残留は特異的な手法により同定され、共役した代謝物質はクリーンアップのために酵素加水分解によってリリースされた。1973 年の評価のために提出された原著論文(original reports)は、親化合物と代謝物質 A と B のレベルと全体の残留を指摘している。FAO/WHO 1973 には含まれていなかったこれらの結果のまとめを表 1 に示す。

## 勧告

会議は、代謝物質は残留の定義から除外することができると結論づけた。最大残留基準値(MRLs)は、親化合物のみについて言及する。残留の新しい定義と実験結果の再考の結果により、穀物の基準値- 0.5 mg/kg、試料とワラ- 5 mg/kg、野菜動物飼料(青飼料 (green))- 5 mg/kg が変更されるべきであった。果物と野菜の最大残留基準値は同じで存続する。

新しい基準値(The new limits)は:

穀物	0.1 mg/kg
飼料とワラ	1 mg/kg
野菜動物飼料(青飼料 (green))	1 mg/kg



表1 農薬の作物試験から得られたプロポキスルの残留

作物	用量 (mg a.i./ha)	散布後の 期間(日)	残留 (mg/kg) <sup>1</sup>			計
			親化合物	代謝物質 A	代謝物質 B	
牧草	0.28	0	<0.01-19.4 (8)			
		0	11.8	<0.05	<0.02	11.82
		1	7.8	0.98	0.09	8.83
		3	4.5	2.3	0.19	6.99
		7	0.02	0.92	0.08	1.02
放牧地牧草	0.28	0	29.8	<0.05	<0.03	29.8
		1	5.28	<0.05	0.09	5.37
		3	1.46	<0.05	0.03	1.49
		7	0.56	0.09	0.11	0.76
	2 x 0.56	3	0.09	0.31	0.19	0.59
		7	0.53	0.47	0.2	1.2
		10	0.08	0.48	0.2	0.76
牧草	1.12	0	73.1	<0.05	0.03	73.13
		3	0.74	0.73	0.69	2.16
		7	0.22	0.57	0.7	1.49
		14	0.08	0.13	0.28	0.42
		21	0.05	0.15	0.12	0.32
穀物 茎葉飼料(forage)	0.56	30-95	<0.01-	-0.05	<0.01-	<0.05-
			0.79(7)	0.63 (7-)	0.37 (7-)	1.73
オーツ麦	0.56 + 0.42 <sup>2</sup>	93-96	nd-0.02(5)	0.05(5)	<0.01	
		14	<0.04	<0.05	0.09	0.09
		14	0.09	0.06	<0.01	0.15
アルファルファ	1.12	3	10.75	1.22	0.19	12.26
			1.43	0.53	0.21	2.17
			1.7	0.2	0.16	2.06
		0	36.81	<0.05	<0.03	36.8
		3	2.83	0.45	0.12	3.4
		7	0.65	0.38	0.12	1.15
		13	<0.04	<0.05	<0.02	<0.05
ワラ	14	0.24	<0.05	<0.01	0.24	
ワラ		0.32	<0.05	<0.01	0.32	
ライ麦	14	<0.02	<0.01	<0.01		
小麦	14	<0.01	<0.05	<0.01	<0.05	
ワラ		0.21	<0.05	<0.01	0.21	

1 括弧内の数字は、試験の回数を示す。

2 0.56 mg ai/400 kg 種 + 葉面散布 0.42 mg ai/ha.

以下も参照のこと:

[Toxicological Abbreviations](#)

[Propoxur \(ICSC\)](#)

[Propoxur \(PDS\)](#)

[Propoxur \(WHO Pesticide Residues Series 3\)](#)

[Propoxur \(Pesticide residues in food: 1981 evaluations\)](#)

[Propoxur \(Pesticide residues in food: 1989 evaluations Part II Toxicology\)](#)

原文目次

PESTICIDE RESIDUES IN FOOD - 1983.....	1
PROPOXUR .....	1
RESIDUES .....	1
RESIDUES RESULTING FROM SUPERVISED TRIALS.....	1
RECOMMENDATION .....	2

略称等

略称等	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関

## プロポキスルの毒性試験と結果の概要一覧

(評価書: JMPR, 797. Propoxur (Pesticide residues in food: 1989 evaluations Part II Toxicology))

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
急性毒性 (経口)	マウス	-	LD <sub>50</sub> : 雄 37 mg/kg 体重 雌 39 mg/kg 体重	7	11
急性毒性 (経口)	ラット	-	LD <sub>50</sub> : 雄 167~196mg/kg 体重 (絶食個体 39~94 mg/kg 体重) 雌 96~126mg/kg 体重 (絶食個体 47~68mg/kg 体重)	7	11
急性毒性 (腹腔内)	ラット	-	LD <sub>50</sub> : 雄 16 mg/kg 体重 雌 13 mg/kg 体重	7	11
急性毒性 (経皮)	ラット	-	LD <sub>50</sub> : >5000 mg/kg 体重 (雌雄)	7	11
急性毒性 (吸入)	ラット	-	LC <sub>50</sub> : >498 mg/ m <sup>3</sup> (雌雄)	7	11
短期毒性 (経口)	ラット	0、15、30 mg/kg 体重/日 (5日間、胃管投与)	全投与群で、痙攣と無気力症が用量依存的に生じた。	8	10
慢性毒性 (経口)	イヌ	0、200、 600ppm、1800 ~5400ppm [1~40週: 1800ppm、 41~44週: 3600ppm、 45~52週: 5400ppm] (52週間、混餌投与)	NOEL: 200ppm 1800~5400ppm 群(1~40週に 1800ppm、41~44週に 3600ppm、45 ~52週に 5400ppm): 5400ppm まで 高めた後、コリン作動性症状あり、 1/6の個体が死亡。血小板数、白血 球数、網状赤血球数、ハインツ小体 の発生、ALAT、SAP、肝臓重量お よび甲状腺重量が増加、胸腺重量が 減少、中程度の胸腺萎縮が発生。 600ppm 以上で成長遅延、血漿コ レステロールと N-デメチラーゼの 活性増加。	8	11
亜急性毒 性(吸入)	ラット	0、5.7、18.7、 31.7 mg/m <sup>3</sup> (6時間/日×5日 間/週で、12週 間)	31.7 mg/m <sup>3</sup> で血漿・赤血球・脳中コ リンエステラーゼ活性が低下。	8	12
短期毒性 (吸入)	ラット	0、15.3、45.3、 139.6 mg/m <sup>3</sup> (6時間/日×5日 間/週で、4また は8週間)	・ 139.6 mg/m <sup>3</sup> 群でコリン作動性 症状。 ・ 45.3mg/m <sup>3</sup> 以上で4週後、15.3 mg/m <sup>3</sup> 以上で8週後に脳中コリ ンエステラーゼ活性が低下。	8	12

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
発がん性 (経口)	マウス	0、700、2000、 6000ppm 混餌投与 (24 時間)	<ul style="list-style-type: none"> <li>700ppm 以上：僅かな成長遅延。</li> <li>6000ppm 群：雌で ALAT の増加が 6 ヶ月後にだけ。</li> <li>全投与群：精巣および脾臓の相対重量の、それぞれ用量依存的な増加および低下。</li> <li>腫瘍発生の増加なし。</li> </ul>	9	13
発がん性 ／慢性毒性(経口)	ラット	0、250、750、 2000、6000ppm (混餌投与)	<ul style="list-style-type: none"> <li>2000ppm 以上：成長遅延、飼料消費量の減少</li> <li>6000ppm：肝臓重量の増加。</li> <li>NOAEL：250ppm</li> <li>膀胱切片の再調査(組織病理学的検査)の結果、全用量群で膀胱の変性なし。</li> </ul>	9	13
発がん性 ／慢性毒性(経口)	ラット Wistar 系	0、50、200、 800ppm 混餌投与 (18 ヶ月間)	NOAEL：200ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>800ppm：雌で僅かに成長が低下。試験終了時に、全血・脳中コリンエステラーゼ活性の阻害。</li> </ul>	9	13
発がん性 ／慢性毒性(経口)	ラット Wistar 系	0、200、1000、 5000ppm 混餌投与 (2 年間)	NOAEL：200ppm(9.6 mg/kg 体重/日) <ul style="list-style-type: none"> <li>1000ppm 以上：成長遅延。1 年後の屠殺時に、膀胱過形成がの発生率が増加。</li> <li>5000ppm：僅かな神経筋の変化、ASAT の減少(雄雌)、尿素の増加(雌のみ)。心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎の相対重量が減少。</li> </ul>	9	14
発がん性 ／慢性毒性(経口)	ラット Wistar 系	0、50、250、 1000、3000、 5000、8000 ppm 混餌投与 (104 週間)	NOAEL：250ppm <ul style="list-style-type: none"> <li>1000ppm 以上：膀胱過形成が発生。</li> <li>3000ppm 以上：成長遅延、肝臓と腎臓の相対重量増加。</li> <li>5000ppm 以上：膀胱上皮の過形成が発達し、104 週後には雌ラットの膀胱に用量依存性の過形成、乳頭腫および癌種の増加。</li> </ul>	10	14～15
発がん性 (経口)／ 系統特異性	ラット SD 系	0、3000、8000 ppm 混餌投与 (52 週間)	プロポキスルに対する膀胱過形成発生に関して、SD 系とウイスター系のラットは同等の感受性を持つ。 <ul style="list-style-type: none"> <li>全群で成長遅延、肝臓・肺・腎臓重量が増加、膀胱過形成。</li> <li>3000 および 8000ppm 群：4 週以降、膀胱の単純過形成。</li> <li>8000ppm 群：27 週以降に新血管新生を伴う過形成、乳頭状過形成および初期の結節性過形成が膀胱に生じた。</li> </ul>	10	15

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
その他： 慢性毒性 (経口)／ 種特異性	マウス	0、3000、8000 ppm 混餌投与 (53週間)	<ul style="list-style-type: none"> <li>8000ppm 群：成長は僅かに減少。8000ppm：相対肺重量の増加。</li> <li>3000 および 8000ppm：肝臓重量の増加および脂肪変性。</li> <li>膀胱上皮への悪影響なし。</li> </ul>	11	16
その他： 慢性毒性 (経口)／ 種特異性	ハムスター	0、3000、8000 ppm 混餌投与 (53週間)	<ul style="list-style-type: none"> <li>3000 および 8000ppm：死亡発生率が僅かに増加し、全身状態の障害(特定されない)が認められ、成長が遅れた。</li> <li>8000ppm：腎臓と副腎の相対重量の増加。</li> <li>膀胱上皮への悪影響はなし。</li> </ul>	11	16
その他： 亜急性毒性 (経口)／ 種特異性	アカゲザル	40mg/kg 体重/ 日 挿管投与 (13週間)	<ul style="list-style-type: none"> <li>コリン作動性症状あり。</li> <li>膀胱上皮への悪影響なし。</li> </ul>	11	16
その他： ビタミンCの影響 (経口)	ラット	飼料中濃度 0、1000、3000、 8000ppm+1%ビ タミンC 混餌投与 (49週間)	<p>プロポキスルがラットの膀胱上皮におよぼす作用に、ビタミンC影響なし。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1000ppm 以上：成長遅延、肺・腎臓の相対臓器重量の増加、膀胱過形成が発生(ビタミンC添加群と無添加群とで同程度)。</li> <li>8000ppm：肝臓の相対臓器重量の増加。</li> <li>全投与群：成長遅延、プロポキスルによる膀胱上皮の過形成病変。</li> </ul>	11	17
その他： 飼料の種類の影響 (経口)	ラット	半合成カゼイン飼料にて 0、 8000ppm 混餌投与 (4、8、14週間)	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与群で、成長遅延、水摂取量の減少、肝臓・腎臓重量の増加あり。</li> <li>組織病理学検査では膀胱の病変なし。</li> </ul>	12	17
その他： 飼料の種類の影響 (経口)	ラット	半合成カゼイン飼料にて 0、 3000、8000ppm 混餌投与 (最大 100 週間)	<ul style="list-style-type: none"> <li>3000ppm 以上：成長遅延。</li> <li>8000ppm：肺・肝臓・腎臓重量が増加。</li> <li>組織病理学検査では投与個体の膀胱にプロポキスル投与による病変は認められなかった</li> </ul>	12	17
その他： 複合毒性 (経口)	ラット	等毒性用量の プロポキスル+ アジンホスメ チル	毒性の相加的効果があることが明らかになった。	12	18
その他： 複合毒性 (経口)	ラット	等毒性用量の プロポキスル+ シフルトリン	LD <sub>50</sub> 値は、単独投与での影響から予想した値よりも低かった。	12	18

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
生殖毒性 (経口)	ラット	0、3、9、27 mg/kg 体重/日 強制経口投与 (妊娠 6～15 日)	母体毒性 NOAEL : 3 mg/kg 体重/日 ・ 27 mg/kg 体重群 : 振戦、腹面横臥、一部が死亡(3/24 匹)。 ・ 9 mg/kg 体重以上 : 投与開始後数時間以内に、身づくろい、咀嚼運動、歯ぎしり等。母動物の飼料消費量と体重増加の用量依存的低下。	12～13	18
生殖毒性 (経口)	ウサギ	0、1、3、10 mg/kg 体重/日 (妊娠 6～18 日)	非母体毒性、非胎仔毒性、非催奇形性なし。 ※ただし、本試験は限られた軟部組織の検査のみ実施。	13	19
生殖毒性 (経口)	ウサギ	0、3、10、30 mg/kg 体重/日 強制経口投与 (妊娠 6～18 日)	母体毒性および胎児毒性 NOAEL : 10 mg/kg 体重/日 ・ 30 mg/kg 体重群 : 不隠行動、呼吸困難、体重低下、一部が死亡(3/16 匹)、着床後胚損失率が増加。	13	19
皮膚刺激性	ウサギ 剃毛無傷皮膚、 剃毛擦過皮膚	非希釈 (24 もしくは 72 時間)	皮膚刺激性なし。	17	20
皮膚刺激性	ウサギ 剃毛無傷皮膚	0.5g (4 時間・閉塞条件)	皮膚刺激性なし。	17	20
眼刺激性	ウサギ	非希釈 (5 分または 24 時間)	24 時間暴露個体の 2/3 に結膜に僅かな紅斑あり(洗浄後、24 時間で消失)。	17	20
眼刺激性	ウサギ	0.1g	・ 重度の縮瞳を生じたが、投与後 24 時間以内に消失。 ・ 適用後 96 時間まで、眼刺激性の影響はなし。	17	20
皮膚感作性	モルモット	—	マキシミゼーションテストにおいて感作効果なし。	17	20

## 遺伝毒性

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
エームス試験	<i>S. typhimurium</i>	50 nmol/plate	陰性	14	21
エームス試験	<i>S. typhimurium</i>	0.1～1000 µg/pl 溶媒 DMSO	陰性	14	21
エームス試験	<i>S. typhimurium</i>	10～1500 µg/pl	陰性	14	21
エームス試験	<i>S. typhimurium</i>	0.25～100 µg/ml	陰性	14	21
エームス試験	<i>S. typhimurium</i>	20～12500 µg/pl	陰性	14	21

試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
復帰突然変異	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	75~10000 µg/ml 溶媒 DMSO	陰性	14	21
復帰突然変異	<i>E. coli</i> WP2 hcr. B/r try WP2	20 µl/disk	陰性	14	21
復帰突然変異	<i>E. coli</i> WP2 hcr. <i>S. typhimurium</i>	10~5000 µg/pl	陰性	14	21
復帰突然変異	<i>E. coli</i> WP2 hcr. <i>S. typhimurium</i>	500~25000 µg/pl	陰性	14	22
HGPRT	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞	25~125 µg/ml (S9 mix 無添加) 600~1500 µg/ml (S9 mix 添加)	陰性	14	22
有糸分裂遺伝子変換試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4	5 x 10 個の細胞に懸濁液 2 ml(有効成分 1000 ppm 含有) 溶媒 DMSO	陰性	14	22
Pol A1	<i>E. coli pol A+</i> <i>E. coli pol A-</i>	62.5~10000 µg/pl 溶媒 DMSO	陰性	14	22
DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i>	3~300 µg/disk 溶媒 DMSO	陰性	14	22
DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H17 Rec+, M45 Rec-	20 µg/disk 溶媒 DMSO	陰性	14	22
DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H17 Rec+, M45 Rec-	20~2000 µg/disk	陰性	15	22
DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H17 Rec+, M45 Rec-	50~10000 µg/disk	陰性	15	22
姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球	S9 mix 無添加 : 125~500 µg/ml S9 mix 添加 : 250~1000 µg/ml 溶媒 DMSO	陰性	15	22
DNA 一本鎖切断試験	ヒト繊維芽細胞	10 <sup>-5</sup> M	陰性	15	22
染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞	S9 mix 無添加 : 157~625 µg/ml S9 mix 添加 : 615 および 1250 µg/ml 溶媒 DMSO	陰性	15	22
DNA 代謝試験 (in vivo)	ラット雄の脾臓細胞	10 mg/kg 体重 経口	陰性	15	23
姉妹染色分体交換試験(in vivo)	チャイニーズハムスター 骨髄細胞	75、150 mg/kg 体重経口	陰性	15	23



試験種類	供試動物等	投与量 (投与期間等)	結果	和訳版 (ページ)	原文 (ページ)
細胞遺伝学試験(in vivo)	チャイニーズハムスター精原細胞	2 x 75 mg/kg 体重 2 x 150 mg/kg bw	陰性	15	23
細胞遺伝学試験(in vivo)	チャイニーズハムスター骨髄細胞	75~300 mg/kg 体重経口	陰性	15	23
小核試験(in vivo)	ICR マウス雌雄の骨髄細胞	25 mg/kg 体重 + 25 mg/kg 体重 NaNO <sub>2</sub> ; 経口	陰性	15	23
小核試験(in vivo)	NMRI マウス雌雄の骨髄細胞	2 x 5 mg/kg 体重 2 x 10 mg/kg 体重; 経口	陰性	15	23
優性致死試験(in vivo)	マウス雄	5 x 25 mg/kg 体重 5 x 50 mg/kg	陽性	15	23
優性致死試験(in vivo)	マウス雄	10 mg/kg 体重; 経口	陰性	15	23

## プロポキスル

### 序説 (原文、1 ページ)

プロポキスルは、1973 年に既に WHO の専門家グループによって評価された。この評価により、ADI は 0~0.02 mg/kg 体重 (WHO/FAO, 1974) に設定された。1973 年の評価以降は実質的に全毒性学的観点の新たなデータが入手可能になっている。本文書の添付書類にこれらのデータがまとめられ、プロポキスルの安全性が再評価されている。

### 一日許容摂取量の評価 (原文、1 ページ)

### 生物学データ (原文、1 ページ)

### 生化学的観点 (原文、1 ページ)

### 吸収、分布および排泄 (原文、1 ページ)

ICR マウスの雌が 12 時間の絶食後に  $^{14}\text{C}$ -プロポキスル (環標識化) 1 mg/kg 体重を単回腹腔内投与された。腸から吸収された  $^{14}\text{C}$  の量 (投与量に対する%で表記) は、1、5、15、30 および 60 分後にそれぞれ 25、48、54、66 および 74%であった。投与から 5 分後に  $^{14}\text{C}$  が血液、肝臓および死体中に存在した。捕集した  $\text{CO}_2$  には、僅かな  $^{14}\text{C}$  活性しか認められなかった。尿中には、15、30 および 60 分後にそれぞれ投与量の 16、28 および 50%の  $^{14}\text{C}$  が認められた (Ah Day et al. 1981)。

ラットにおいて  $^{14}\text{C}$ -プロポキスル (環標識化) 約 5 mg/kg 体重が単回投与された後、72 時間にわたって放射能の分布が全身オートラジオグラフィ試験により調べられた。最初の 8 時間では、最も高い濃度が腎臓、胃腸管内容物、膀胱内容物、リンパ液、鼻粘膜および咽頭粘膜に認められた。また、これらよりも幾らか低濃度の放射能が血液、肺、唾液腺、耳下腺および結合組織 (皮膚、軟骨、骨、靭帯、睾丸、副睾丸、精嚢膜) に認められた。その次に高い濃度であったのは、脾臓、副腎および眼窩下腺であった。放射能が低濃度に認められたのは、筋肉組織、脂肪、脳、脊髄および胸腺であった。投与 24 時間後には、ほとんどの組織で放射能濃度が著しく低下していた。排泄は試験期間の後の方になるほどゆっくり進行した。オートラジオグラフはプロポキスルの迅速な排泄を示唆し、ほとんどが尿中排泄されて糞中排泄は少ないことを示唆した (Weber, 1988)。

Long-Evans ラットの雄雌に  $^{14}\text{C}$ -プロポキスル (標識部位は報告されなかった) が単回経口投与された。投与後 48 時間以内に投与量の 62~91%が尿中排泄され、3~33%が糞中排泄された (Abd-Elraouf et al. 1981)。

42 匹/群のラットが毎日 30 mg/kg 体重の投与を 2 週間受けた後、毎日 50 mg/kg 体重/日のプロポキスル投与を 4 週間受けた。そして、1、7、14、28 および 42 日目の腎臓、肝臓、血液および脳中

のプロポキシルおよび代謝物2-イソプロポキシフェノール (M2) の濃度が測定された。プロポキシル濃度は腎臓 (1.6~7.0 mg/kg) で最も高く、続いて肝臓 (0.7~1.4 mg/kg)、血液 (0.27~0.49 mg/l) および脳 (0.22~0.29 mg/kg) の順で濃度が高かった。代謝物の濃度分布も同様であった。投与量を増やした後に認められた増加は別として、組織中プロポキシル濃度の唯一の一貫した傾向として腎臓中濃度の経時的増加が認められた (Krechniak & Foss, 1983a)。

代謝物2-イソプロポキシフェノールの分布と排泄を調べるため、Wistar ラットの雄に 50 mg/kg 体重が単回静脈内投与された。その結果、排泄動態は 2 つの特徴を示した。まず、約 20~60 分間に 85% のプロポキシルが各臓器および組織から排泄された。最も高濃度で検出されたのは、血液と腎臓であった。5 日間で投与量の 53% が尿中排泄され、このうちの 95% が最初の 24 時間以内に回収された (Krechniak & Foss 1983b)。

プロポキシルの経皮吸収量を測定するため、Sprague Dawley ラットの雄の剃毛した無傷皮膚 15 cm<sup>2</sup> に 0.65、6.9、70 および 690 µg/cm<sup>2</sup> の <sup>14</sup>C-プロポキシルが単回投与された。賦形剤には、エタノールと脱イオン水が混合して用いられた。そして皮膚浸透量が、投与 0.5、1、2、4、8 および 24 時間後に測定された尿、糞、血液、死体および皮膚の投与部位の <sup>14</sup>C 濃度から算出された。暴露 8 時間後の吸収率は、0.65、6.9、70 および 690 µg/cm<sup>2</sup> の投与量でそれぞれ 46、54、22 および 17% であった (Eigenberg, 1988)。

泌乳牛に 0.21 mg/kg 体重の <sup>14</sup>C-プロポキシル (環標識化) がゼラチンカプセルにより単回経口投与された。そして、血液、尿、糞および乳汁中の <sup>14</sup>C 濃度が投与 3 日後まで測定された。血液中の総 <sup>14</sup>C 濃度は投与 1 時間後にピークに達した。また、全投与量の 96% が尿中排泄され、32 時間後には尿中排泄は完了した。糞中排泄は 0.74% だけしか検出されず、乳汁中では 0.1% 未満であった。投与 7 日後、泌乳牛に再び <sup>14</sup>C-プロポキシルが投与され、各組織中の <sup>14</sup>C 濃度を測定するために 2.5 時間後に屠殺された。腎臓、肝臓、脂肪、心臓、筋肉および脳中の <sup>14</sup>C 濃度は、それぞれ 0.355、0.051、0.017、0.016、0.009 および <0.003 ppm であった。2-イソプロポキシフェノールが肝臓、腎臓および尿中の主要代謝物として同定された (Bell & Gronberg, 1975)。

生体内変化 (原文、3 ページ)

質的代謝物パターン (原文、3 ページ)

マウス、ラット、ハムスター、サルおよびヒトで試験が実施された。試験結果を以下にまとめた。

Wistar ラットの雄 10 匹に飼料中 8000ppm のプロポキシルが 13 週間混餌投与された。尿が 24 時間にわたって採集され、数多くの代謝物が同定された。その結果、ラットにおける生体内変化経路は脱プロポキシル化、エステル結合の加水分解、N-メチルヒドロキシル化および脱メチル化、環上位置 3、4 および 5 の環ヒドロキシル化で構成されることがわかった。ラットにおけるプロポキシルの予想代謝経路を図 1 に示す (Eben et al. 1984; 1985b)。

同じ研究者が同様の試験を NMRI マウス と Golden ハムスター で実施している。これらの動物種に認められた主な代謝物パターンはラットの場合と類似しており、脱プロポキシル化、エステル結合の加水分解、N-脱メチル化および環上位置 3、4 および 5 の環ヒドロキシル化がマウスとハムスターでも認められた。しかし、ラットで同定された代謝物 MS3、MS4 および M6C11 は、マウスとハムスターでは確認できなかった ( Eben et al. 1986a;1987)。

アカゲザルでの同様の試験 (40 mg/kg 体重/日で 13 週間実施) では、霊長類における生体内変化が齧歯類と同じように脱プロポキシル化、エステル結合の加水分解およびN-脱メチル化を含むことが明らかになった。しかし、サルでは環ヒドロキシル化が齧歯類と異なり、環の 4 位と 5 位だけで生じて 3 位では生じなかった。ラットで同定された代謝物 M4A、MS3、M6C11、MS4、M7A および M8 は検出されなかった (Eben et al. 1986b)。

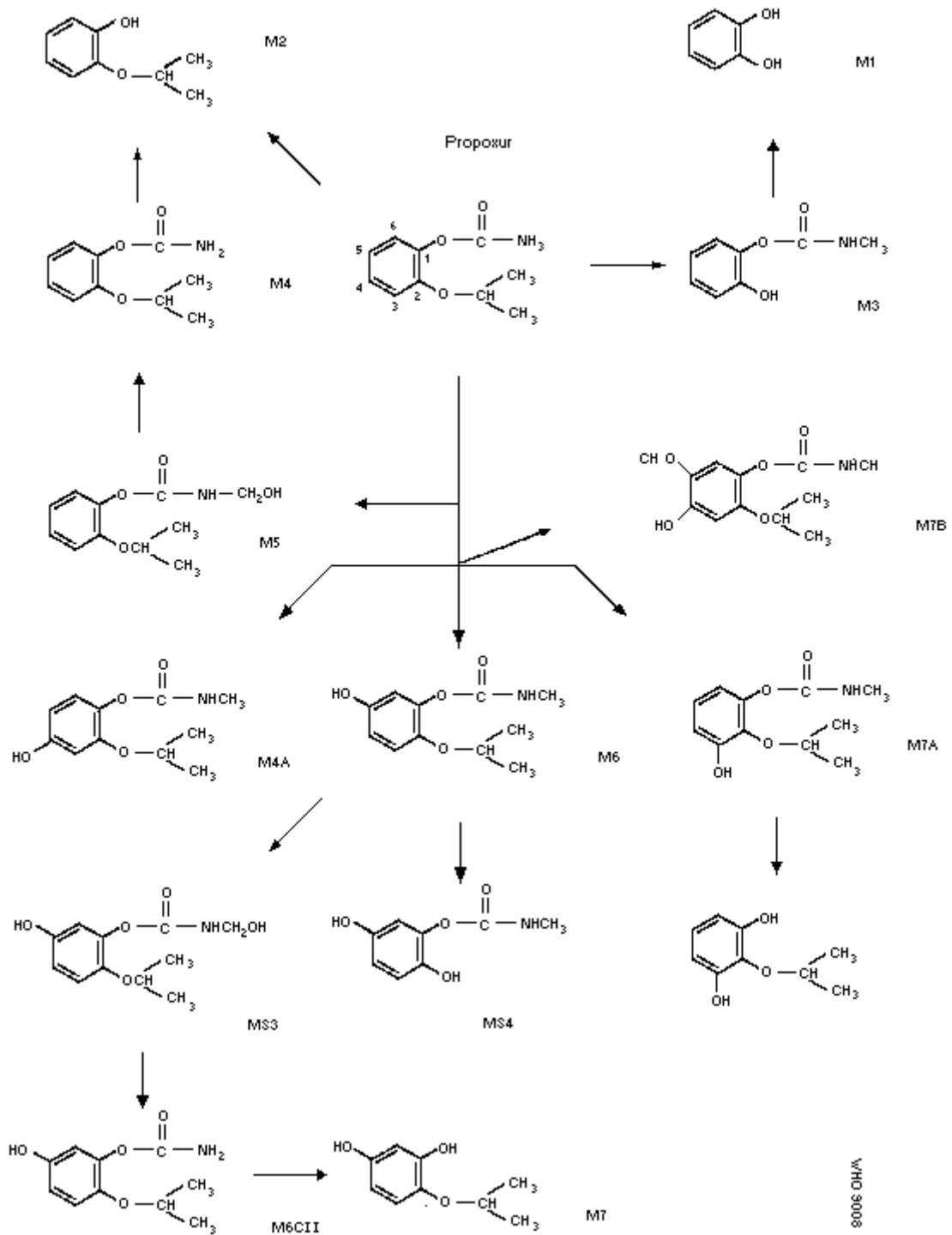
ヒトのデータは少ない。自殺により大量のプロポキシル乳剤を摂取したヒトの尿から数多くのプロポキシル代謝物が同定された。これらの代謝物は遊離化合物もしくはグルクロニドや硫酸との抱合体として存在した。また、生体内変化経路は他の動物種と同様に、脱プロポキシル化、エステル結合の加水分解およびN-脱メチル化で構成された。サルに似て齧歯類とは対照的に、ヒトでは環ヒドロキシル化が環の 4 位と 5 位だけで生じた (3 位はヒドロキシル化されなかった) (Eben et al. 1985a)。

#### 量的代謝物パターン (原文、4 ページ)

Long-Evans ラットの雄雌が  $^{14}\text{C}$ -プロポキシルの単回投与を受けた。尿と糞が投与 48 時間後まで採集された。代謝物の同定のために TLC が実施された。尿中の放射能のうちの 34%が未変化のプロポキシル、8%が M2、5%が M3 として存在し、52%は同定されなかった。糞中では 37%が未変化のプロポキシル、40%が M2、9%が M3 として存在し、14%は同定されなかった (Abd-El raof et al. 1981)。

腎臓内での代謝物パターンが飼料の種類や用量に依存する程度を調べるため、以下の試験がおこなわれた。供試飼料は、半合成カゼイン基本飼料と標準飼料 Altromin であった。5 匹/群の Wistar ラットが両飼料中に 50、250 および 5000ppm のプロポキシルの混餌投与を 4 週間受けた後で、1 mg/kg 体重の  $^{14}\text{C}$ -プロポキシル (環標識化) を単回投与された。いずれの処理群も、投与された  $^{14}\text{C}$  の 90% 以上が尿から回収された。

**FIGURE 1: Metabolic pathway of propoxur in the rat  
(as proposed by Eben et al. 1984; 1985b)**



尿中の抱合代謝物のパターンは、いずれの用量および飼料の種類においても類似していた。高用量群（5000ppm）では、代謝物 M5 および M6 の割合が高く、M2 および M7 の割合は低い傾向にあった。抱合代謝物における  $^{14}\text{C}$  分配を表 1 にまとめた。

表 1. ラットの尿中代謝物における  $^{14}\text{C}$  分配

代謝物	尿中に存在する $^{14}\text{C}$ の割合 (%) (全用量および飼料での範囲)
M1	7.0~15.5
M2	17.2~25.2
M3	22.2~30.2
M5	0.6~ 2.5
M6	4.5~ 7.9
MS3	0.3~ 1.2
M7	14.0~16.3
M7A	5.9~ 8.3
M8	1.7~ 4.1

(Karl, 1986; Karl & Schneider, 1987)

さらに肝臓中のプロポキスル代謝が、in vivo 試験でラット、マウス、ハムスターおよびサル（ヒト）の肝臓のポストミトコンドリア画分を用いて調べられた。同様の試験がヒトの肝臓調製物でも実施された。試験結果は、ラットの肝臓では代謝物 M5 が主要代謝物であり、M3 と M6 がそれよりも少量生成されることを示している。また、全代謝物に対する M5 の割合はマウスからハムスターやサルへと高等化するほど減少する。アカゲザルの肝臓調製物では、M3 と M6 が M5 よりも多く生成された。追加試験では、M5 以降の代謝がラットとマウスの肝臓細胞画分ではおこなわれず、ハムスターでは少量しかおこなわれなかったことがわかった。一方、アカゲザルとヒトの肝臓細胞画分は、M5 を更に他の 4 つの代謝物（未同定）に代謝することができる (Schmidt, 1987)。

コリンエステラーゼ活性に及ぼす影響（原文、8 ページ）

雄雌の Wistar ラットに、0、1、5 および 25 mg/kg 体重のプロポキスルを胃管により単回経口投与した。コリンエステラーゼ活性は、血漿、赤血球および脳中で投与後に、0.5 時間~14 日の様々な間隔で測定された。最高用量の 25 mg/kg 体重では、血漿および赤血球中のコリンエステラーゼ活性は投与 30 および 60 分後に低下したが、3 時間後には低下は明かではなかった。脳中のコリンエステラーゼ活性は同一の群において投与 3~5 時間後に低下したが、投与 3 日後では明かではなかった。1 および 5 mg/kg 体重では影響が認められなかった (Heimann, 1982c)。

2.1、7.0、20.9、50 または 70 mg/kg 体重のプロポキスルを単回経口投与された雄ラットでは、全血コリンエステラーゼ活性が投与 10 分後に全用量群で低下した (2.1 mg/kg 体重では僅かな減少)。しかし、この活性低下は投与 24 時間後にはなかった。同じ研究者が、雄ラットに 30 mg/kg 体重/

日 で 14 日間経口投与した後に 50 mg/kg 体重で 28 日間経口投与し、全血および脳中コリンエステラーゼ活性を調べた。その結果、活性低下が血液および脳のいずれにおいても最初の 14 日間に認められた。しかし、この活性低下はその後の 28 日間の処理の間に次第に消失した。これは適応を示す。(Krechniak & Foss, 1982)。

吸入試験では、雄雌のラットを、0.4、1.2、9.0、30.0、78.0 または 172.0 mg/m<sup>3</sup> のプロポキスルに 6 時間暴露した。暴露停止直後に、血漿および赤血球中のコリンエステラーゼ活性を測定し、試験前の値と比較した。30、78 および 172 mg/m<sup>3</sup> では活性低下が認められた。また、172 mg/m<sup>3</sup> ではコリン作動性症状が暴露開始 30 分後に認められた(Kimmerle & Eben, 1978a)。

肝臓酵素活性に及ぼす影響 (原文、8 ページ)

マウス (原文、8 ページ)

雄マウスに、プロポキスル (純度 98.8%) を 6 週間、濃度を 1 週間ごとに 50~2000ppm まで増加させながら飲水投与した。このように 6 週間処理したラットにおけるプロポキスルの LD<sub>50</sub> 値は無処理対照群よりも有意に高かった。これは、プロポキスルの急性毒性に対する耐性が生じたことを示す知見である。また、ヘキソバルビタール誘発睡眠時間が有意に減少し、肝臓ミクロソーム酵素の誘導が示された。しかし、肝臓、血漿および脳中のカルボキシエステラーゼ活性の測定ではプロポキスル処理群における有意な活性の増加は認められなかった(Costa et al. 1981)。

ラット (原文、9 ページ)

雌雄のラットに 0、15 および 30 mg/kg 体重/日のプロポキスルを 5 日間、経口投与した。プロポキスル処理群のラットは対照群のラットと比べて、複合機能オキシダーゼ活性の誘導を示さなかった (陽性対照群にはフェノバルビトンナトリウム 50 mg/kg 体重/日を 5 日間投与し、複合機能オキシダーゼ活性の誘導が認められた) (Mihail, 1982)。

雌ラットでの短期試験に並行して、肝臓組織の酵素活性が 0 または 5000ppm のプロポキスル混餌投与において、3、7、14 および 28 日目に測定された。投与 3 日後から、チトクローム P-450 依存性モノオキシゲナーゼ類 (すなわち、7-エトキシマリンドエチラーゼ、エトキシレゾルフィンデエチラーゼ、アルドリンエポキシダーゼ) が誘導された (2~3 倍に増加)。また、ミクロソームエポキシドヒドロキシラーゼの活性も同程度に増加した。一方、細胞質グルタチオン-S-トランスフェラーゼは対照群と比べて僅かな変化しか示さなかった。なお、本試験では Altromin 飼料が使用されたが、半合成力ゼイン飼料を用いた同様の試験もプロポキスルによるモノオキシゲナーゼ活性の誘導を示した。しかし、後者の試験における絶対活性は、Altromin 飼料での試験の同時対照群や処理群に認められた値よりも約 50% も低い値であった。(Machemer & Schmidt, 1988)。

毒性試験（原文、9 ページ）

急性毒性（原文、10 ページ）

ラットとマウスに対するプロポキスルの急性毒性を表 2 に示した。

認められた中毒症状は、コリンエステラーゼ阻害を示す症状（痙攣 (convulsion)、筋振戦 (muscular tremor)、筋痙縮 (muscular spasm)、呼吸困難 (dyspnoea)、流涎 (salivation)）であった (Flucke, 1980; Heimann, 1982b)。

表 2. 動物におけるプロポキスルの急性毒性

動物種	性別	経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	参考文献
マウス	雄	経口	37	-	Haley et al. 1974
	雌	経口	39	-	Haley et al. 1974
ラット	雄*	経口	39	-	Thyssen et al. 1977
	雄*	経口	45	-	Flucke, 1984
	雄	経口	196	-	Flucke, 1980
	雌	経口	126	-	Flucke, 1980
	雄*	経口	94	-	Flucke, 1980
	雌*	経口	68	-	Flucke, 1980
	雄	経口	167	-	Heimann, 1982b
	雌	経口	96	-	Heimann, 1982b
	雄*	経口	69	-	Heimann, 1982b
	雌*	経口	47	-	Heimann, 1982b
	雄	腹腔内	16	-	Heimann, 1982b
	雌	腹腔内	13	-	Heimann, 1982b
	雄雌	経皮	>5000	-	Flucke, 1980
	雄雌	吸入	-	>498	Pauluhn, 1988

\* 絶食個体

短期毒性（原文、10 ページ）

経口毒性試験（原文、10 ページ）

ラット（原文、10 ページ）

プロポキスル原体（純度 98.6%）とプロポキスル再結晶化物（純度 99.2%）の毒性が、5 日間の試



験で比較された。Wistar ラット（雄雌各 5 匹/群）に 0、15 および 30 mg/kg 体重/日の両純度のプロポキスルを胃管により 5 日間、経口投与した。外観、行動および体重を毎日記録した。5 日後、全個体を屠殺し、肉眼病理検査がおこない、肝臓と腎臓の重量が調べた。また、臨床化学検査も全個体を対象におこなった。肝臓ホモジェネート中の N-デメチラーゼ、O-デメチラーゼ、チトクローム P-450 およびトリグリセリドも測定した（コリンエステラーゼ活性は測定しなかった）。痙攣（convulsion）と無関心（apathy）のみが全投与群で用量依存的に認められた。2 つの純度の間で毒性の差異は認められなかった（Heimann, 1983）。

#### イヌ（原文、11 ページ）

ビーグル犬（雄雌各 6 匹/群）に飼料中 0、200 および 600ppm のプロポキスル（純度 99.4%）を 52 週間、混餌投与した。これらに加えて追加の 1 群には、第 1~40 週に 1800ppm、第 41~44 週に 3600ppm、第 45~52 週に 5400ppm を投与した（この用量の増加は顕著な毒性徴候を起こさせるために設定した）。外観、行動および体重を記録した。全試験期間にわたって何度も、反射試験、眼底鏡検査、血液検査、臨床化学検査、尿検査およびコリンエステラーゼ活性（血漿および赤血球中）の測定をおこなった。屠殺時に、臓器重量を測定し、肉眼的病理学検査と組織病理学検査を実施した。肝臓内については N-デメチラーゼとチトクローム P-450 の活性を測定した。コリン作動性症状が最大用量群で 5400ppm まで用量を高めた後に認められ、1/6 の個体が死亡した。さらに、この投与群では血小板数、白血球数、網状赤血球数、ハインツ小体の発生率、ALAT、SAP、肝臓重量および甲状腺重量が増加し、胸腺重量の減少と中程度の胸腺萎縮が認められた。また、最大用量群と 600ppm 群では、成長が遅れ、血漿コレステロールと N-デメチラーゼ活性が増加した。この試験の無毒性量は 200ppm である（Hoffmann & Gröning, 1984）。

#### 吸入毒性試験（原文、12 ページ）

Wistar ラット（雄雌各 10 匹/群）を、0、5.7、18.7 および 31.7 mg/m<sup>3</sup> のプロポキスル（純度 98.9%）を含むエアロゾルに、6 時間/日で 5 日間/週、12 週間にわたり暴露した。行動、成長、血液検査、臨床化学検査、尿検査、臓器重量および組織病理学検査について悪影響は認められなかった。唯一の影響として、31.7 mg/m<sup>3</sup> のみに血漿、赤血球および脳中コリンエステラーゼ活性の低下が認められた（Kimmerle & Iyatomi, 1976）。

Wistar ラット（雄雌各 5 匹/群）を、0、15.3、45.3 および 139.6 mg/m<sup>3</sup> のプロポキスル（純度 99.6%）を含むエアロゾルに 6 時間/日で 5 日間/週、4 もしくは 8 週間にわたり暴露した。臨床徴候、体重、4 および 8 週間後の屠殺時における血漿・赤血球・脳中コリンエステラーゼ活性測定、尿検査、肉眼的病理学検査（全臓器）および組織病理学検査（4 組織/個体）、並びに臓器重量（4 臓器/個体）の測定、を含む観察を実施した。コリン作動性症状は 139.6 mg/m<sup>3</sup> 群で認められた。脳中コリンエステラーゼ活性は 4 週後に 45.3 および 139.6 mg/m<sup>3</sup> 群で、8 週後に 15.3 mg/m<sup>3</sup> 群で抑制された。膀胱上皮には、臓器特異的な損傷または変性の徴候は認められなかった（Pauluhn & Rühl, 1985）。

## 長期発癌性試験（原文、12 ページ）

## マウス（原文、12 ページ）

雄雌各 50 匹/群の CF1/W74 マウスに飼料中 0、700、2000 および 6000ppm のプロポキスル（純度 99.6%）を 24 ヶ月、混餌投与した。また、雄雌各 10 匹のサテライト群のマウスに同用量のプロポキスルを混餌投与し、6 ヶ月後の中間屠殺に供した。臨床徴候、体重、飼料消費量、血液検査と臨床化学検査を含む観察を実施した。一頭あたり 6 種類の臓器重量を記録された。さらに、肉眼的病理学検査および一部の組織病理学検査（約 20 組織/個体）を実施した。僅かな成長遅延が 700、2000 および 6000ppm 群の雄に認められた。6000ppm 群の雌では ALAT の増加が 6 ヶ月後にだけ認められた。すべての投与群において、精巣および脾臓の相対重量のそれぞれ用量依存的な増加および低下が認められた。腫瘍の発生は増加しなかった (Bonhard & Löser, 1981; Reid Patterson, 1980)。

## ラット（原文、13 ページ）

1974 年以降の WHO/FAO のモノグラフに要約された慢性毒性試験では、飼料中 0、250、750、2000 および 6000ppm のプロポキスル（純度 99.8%）が投与された。2000\* および 6000ppm で成長遅延と飼料消費量の減少が、6000ppm で相対肝臓重量の増加が認められた（この試験の無毒性量は 250 ppm）(WHO/FAO, 1974)。

この試験で作られた組織切片の再調査がおこなわれた。膀胱切片の組織病理学的検査により、全用量群で膀胱の変性がないことが確認された (Luckhaus, 1984)。

雄雌各 20 匹/群の Wistar ラットに飼料中 0、50、200 および 800ppm のプロポキスル（純度 97.25%）を 18 ヶ月間、混餌投与した。臨床徴候、飼料摂取量、体重、血液検査および臨床化学検査を含む観察を実施した。試験終了時に、全個体を屠殺した。臓器重量を測定し、組織病理学検査をおこなった。成長は 800ppm 群の雌で僅かに減少した。試験終了時には 800ppm 群で全血および脳中コリンエステラーゼ活性の阻害が認められた。この試験における無毒性量は 200ppm である (Jurek, 1978)。

雄雌各 50 匹/群の Wistar ラットに飼料中 0、200、1000 および 5000ppm のプロポキスル（純度 99.4%）を 2 年間、混餌投与した。追加処理群として雄雌各 10 匹/群が同じ用量で処理され、1 年後の中間屠殺に供された。臨床徴候、体重、肉眼的病理学検査および組織病理学検査を含む観察を実施した。成長遅延が 1000 および 5000ppm 群で認められた。また、5000ppm では僅かな神経筋の変化（後肢の末梢神経障害および筋委縮の発生率上昇）、ASAT の減少（雄雌）および尿素の増加（雌のみ）が認められた。さらに、5000ppm では多くの臓器（心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎）の相対重量が減少した。中間屠殺の剖検では、膀胱過形成の発生率が 1000 および 5000ppm 群で増加した（0、200、1000 および 5000ppm でそれぞれ 0/20、0/20、6/20 および 19/20 匹の発生率）。試験終了時の膀胱に認められた所見を表 3 に示す。

\* 原文は 200 となっていたが、前後の文脈から 2000 のタイプミスであると判断した。

表 3. 雄雌のラットにおける膀胱変性の発生率

変性の種類	対照	200 ppm	1000 ppm	5000 ppm
過形成	1/98	1/96	15/99	92/97
乳頭腫	0/98	0/96	1/99	53/97
癌種	0/98	0/96	0/99	13/97

この試験における無毒性量は 200ppm (9.6 mg/kg 体重/日に相当) である (Suberg & Löser, 1984, Glaister, 1984)。

膀胱への影響に関する用量-反応/暴露-時間の関係を更に調べるため、雌 70 匹/群の Wistar ラットに飼料中 0、50、250、1000、3000、5000 および 8000ppm のプロポキスル (純度 99.6~99.9%) を 104 週間、混餌投与した。4、7、12、26、53 および 78 週間後、5 もしくは 10 匹/群のラットを中間剖検のために屠殺した。臨床徴候、飼料摂取量、水摂取量、体重および各臓器重量を調べた。肉眼的病理学検査と組織病理学検査 (腎臓、膀胱、尿管および肝臓) も実施した。成長遅延は 3000ppm 以上の用量で認められた。肝臓と腎臓の相対重量は 3000、5000 および 8000ppm で増加した。膀胱上皮の過形成が 1000ppm (53 週以降)、3000ppm (12 週以降)、5000ppm (4 週以降) および 8000ppm (2 週以降) で認められた。5000 および 8000ppm では 53 週後にそれらが血管新生を伴う著しい過形成と、乳頭状および結節性過形成に発達していた。さらに 104 週間には、雌ラットの膀胱に用量依存性の過形成、乳頭腫および癌種の増加が認められた。

この試験における無毒性量は 250 ppm である (Hahnemann & Rühl-Fehlert, 1988f)。

多くの追加試験で、プロポキスルが膀胱におよぼす影響が更に深く調べられた。明らかにすべき事柄は、系統および種特性、飼料の種類による影響、並びにビタミン C 添加による影響であった。

系統特異性 (原文、15 ページ)

Wistar 系ラットに認められたプロポキスルが膀胱に及ぼす影響の系統特異性について、Sprague Dawley 系ラットにおける経口投与試験で調べた。50 匹/群の雌の Sprague Dawley 系ラットに飼料中 0、3000 および 8000ppm のプロポキスル (純度 99.6~99.9%) を 52 週間、混餌投与した。いずれの用量でも成長遅延が認められ、肝臓、肺および腎臓の相対重量が増加した。また、膀胱の単純過形成が 3000 および 8000ppm 群で 4 週以降に認められた。8000ppm 群では、27 週以降に新血管新生を伴う過形成、乳頭状過形成および初期の結節性過形成が膀胱に認められた。したがって、この系統のラットには、プロポキスルに対する膀胱過形成発生に関して Wistar 系ラットと同程度の感受性がある (Hahnemann & Rühl-Fehlert, 1988b)。

種特異性 (原文、15 ページ)

イヌにおける2つの短期経口投与毒性試験(本文書の関連項および1974年のWHO/FAOモノグラフにおいてそれぞれ要約された)と、マウスにおける長期毒性試験(本文書の長期毒性試験に関する項で要約)では、膀胱上皮への影響は認められなかった。種特異性に関するそれ以上の証拠は、以下の試験で得られた。

#### マウス (原文、16 ページ)

50匹/群の雌のNMRIマウスに飼料中0、3000および8000ppmのプロポキスル(純度99.6~99.9%)を53週間、混餌投与した。成長は8000ppm群で僅かに減少した。肝臓重量の増加および脂肪変性が、3000および8000ppmで発生した。相対肺重量は8000ppmでのみ増加が認められた。膀胱上皮への悪影響は認められなかった(Hahnemann & Rühl-Fehlert, 1988c)。

#### ハムスター (原文、16 ページ)

50匹/群の雌のシリアンゴールデンハムスターに飼料中0、3000および8000ppmのプロポキスル(純度99.6~99.9%)を53週間、混餌投与した。両用量において、死亡発生率が僅かに増加し、全身状態の障害(特定されない)が認められ、成長が遅れた。腎臓と副腎の相対重量は8000ppm群でだけ増加した。膀胱上皮への悪影響は認められなかった(Hahnemann & Rühl-Fehlert, 1988a)。

#### アカゲザル (原文、16 ページ)

雄雌各3匹/群のアカゲザルに40mg/kg体重/日のプロポキスル(純度99.6%)を13週間、経口挿管投与した。この1日投与用量は最大耐量であることが事前に確認された。対照群は設定しなかった。コリン作動性症状がプロポキスル投与後に認められた。膀胱上皮への悪影響は認められなかった(Hoffmann & Rühl, 1985)。

#### ビタミンC添加の影響 (原文、16 ページ)

50匹/群のWistarラットに飼料中1%のビタミンCと0、1000、3000および8000ppmのプロポキスル(純度99.6~99.9%)を49週間、混餌投与した。また、追加投与群においてビタミンC無添加飼料と同じ用量のプロポキスルを与えた。全プロポキスル投与群に成長遅延が認められた。相対臓器重量の増加が、肝臓(8000ppmのみ)、腎臓および肺(全用量)に認められた。また、プロポキスルによる膀胱上皮の過形成病変が全投与群に認められ、この病変の程度はビタミンC添加と無添加とで差が無かった。したがって、ビタミンCはプロポキスルがラットの膀胱上皮におよぼす作用に影響を及ぼさなかった(Hahnemann & Rühl-Fehlert, 1988e)。

#### 飼料の種類の影響 (原文、17 ページ)

プロポキシルが膀胱の変性を引き起こすことが判明したラットの試験で用いられた飼料は、Altromin B21 標準飼料であった。供試飼料が膀胱の病変発生の関連要因であったかどうかを調べるため、2つの追加試験が半合成飼料を用いて実施された (Casein diet no. 1/0)。

50匹/群の雌のWisterラットに、0および8000ppmのプロポキシル（純度99.9%）を含む半合成カゼイン飼料no. 1/0を4、8もしくは14週間与えた。成長遅延および水摂取量の減少が投与個体に認められた。また、肝臓および腎臓の相対重量が増加した。組織病理学検査では膀胱の病変は認められなかった (Hahnemann & Rühl-Fehlert, 1988d)。

50匹/群の雌のWisterラットに、0、3000および8000ppmのプロポキシル（純度99.6%）を含むカゼイン飼料no. 1/0を最大100週間で与えた。成長遅延は3000および8000ppmで認められた。肺、腎臓および肝臓の相対重量が8000ppmで増加した。組織病理学検査では投与個体の膀胱にプロポキシル投与による病変は認められなかった (Hahnemann & Rühl-Fehlert, 1988g)。

<sup>14</sup>C-プロポキシルを用いた試験により、Altromin 飼料と半合成カゼイン飼料のプロポキシル吸収率の差異に関する可能性は否定された。したがって、カゼイン飼料を使用した場合に膀胱への影響が認められなかったのは、この飼料からのプロポキシルの吸収率が低いためではない (Weber, 1986)。ラットにAltromin 標準飼料もしくは半合成カゼイン飼料をプロポキシル0、250および5000ppmの用量で4週間、予め投与した後に<sup>14</sup>C-プロポキシル（環の標識）を単回経口投与して腎臓中の代謝物パターンを調べた試験において、さらに関連する結果が認められた。すなわち、代謝物の種類に飼料の種類による違いは認められなかった (Karl, 1986; Karl & Schneider, 1987)。

#### 複合毒性試験（原文、18ページ）

毒性が等しい用量のプロポキシルとアジンホスメチルを雄のWistarラットに急性経口複合投与した結果、これら2つの農薬の組合せによる毒性の相加的効果が明らかになった (Thyssen, 1977)。

毒性が等しい用量のプロポキシル（純度99.3%）とシフルトリン（純度93.7%）の複合投与に対する雄のWistarラットのLD<sub>50</sub>値は、単独投与での影響から予想した値よりも低いことがわかった (Flucke, 1984)。

#### 胎児毒性および催奇形性試験（原文、18ページ）

##### ラット（原文、18ページ）

24匹/群の妊娠中の雌のWistarラットに0、3、9または27mg/kg体重/日のプロポキシル（純度99.4%）が妊娠6～15日に強制経口投与された。外観、行動、体重および摂餌量が毎日記録された。妊娠21日に全個体を安楽死させ、胎児が帝王切開により摘出された。着床数、胚吸収数（早期および後期）および黄体数が調べられた。胎児に関しては、胎児数と胎児体重が調べられるとともに、

肉眼的病理検査と病理組織学的検査（骨格および臓器）が実施された。27 mg/kg 体重群では、試験終了前に3個体が死亡した。9 および 27 mg/kg 体重群では、身づくろいの増加、咀嚼運動および歯ぎしりなどの徴候が投与期間全体にわたって投与開始後数時間以内に認められた。また、27 mg/kg 体重では振戦と腹臥位姿勢が認められた。9 および 27 mg/kg 体重群では、母ラットの摂餌量と体重増加が用量依存的に低下した。その他の影響は認められなかった。この試験での母体毒性の NOAEL は、3 mg/kg 体重/日である (Becker et al. 1989a)。

#### ウサギ（原文、18 ページ）

15 匹/群のヒマラヤンウサギに 0、1、3 または 10 mg/kg 体重/日のプロポキスル（純度 99.6%）が妊娠 6～18 日に経口投与された。母体毒性、胎児毒性もしくは催奇形性作用の徴候は認められなかった。しかしながら、この試験は限られた軟部組織の検査しかおこなわれなかった (Schlüter, 1981)。

16 匹/群のチンチラウサギに 0、3、10 または 30 mg/kg 体重/日のプロポキスル（純度 99.4%）が妊娠 6～18 日に強制経口投与された。外観、行動、体重および摂餌量が毎日記録された。妊娠 28 日に全個体を安楽死させ、胎児が帝王切開により摘出された。着床数、胚吸収数（早期および後期）および黄体数が調べられた。胎児に関しては、胎児数と胎児体重が調べられるとともに、肉眼的病理検査と病理組織学的検査（骨格および臓器）が実施された。30 mg/kg 体重群では、不穏行動 (restless behaviour) と呼吸困難 (dyspnoea) が投与 1～3 日目の投与後に認められ、3 個体が試験終了前に死亡した。また、30 mg/kg 体重群では体重減少（妊娠 6～9 日）が起こるとともに、着床後胚損失率が増加した（必然的に 1 母体あたりの胎児数が減少）。この試験での母体毒性と胎児毒性の NOAEL は 10 mg/kg 体重/日である (Becker et al. 1989b)。

#### 変異原性試験（原文、19 ページ）

プロポキスルを用いた数多くの変異原性試験が実施されている。それらの試験結果を表 4\* (in vitro 試験) と表 5\* (in vivo 試験) にまとめた。また、原核生物における in vitro 試験が多くのプロポキスル代謝物を用いて実施されている。それらの試験結果については表 6 にまとめた。

---

\* 原文は、Table 2、Table 3 となっていたが表内容から入力ミスであると判断した。

<表 4~6 は原文では 21~23 ページに位置していたが、以下 14~16 ページに移動した>

表 4. プロポキスルの in vitro 変異原性試験の結果 (原文、21 ページ)

試験の種類	試験対象	濃度	純度	結果	参考文献
エームス試験*	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 TA1537, TA1538	50 nmol/plate	約 95%	陰性	Blevins et al. 1977b
エームス試験*	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 TA1537, TA1538	0.1~1000 µg/pl 溶媒 DMSO	98.0%	陰性(1)	Inukai & Iyatomi, 1978
エームス試験*	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 TA1537, TA1538	10~1500 µg/pl	>96%	陰性(1)	De Lorenzo et al. 1978
エームス試験	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 TA1537, TA1538	0.25~100 µg/ml	97%	陰性	Jaszczuk et al. 1979
エームス試験*	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 TA1537, TA1538	20~12500 µg/pl	98.6%	陰性(1)	Herbold, 1982
復帰突然変異試験 *	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7	75~10000 µg/ml 溶媒 DMSO	99.8%	陰性(1)	Herbold, 1985e
復帰突然変異試験	<i>E. coli</i> WP2 hcr. B/r try WP2	20 µl/disk	?	陰性	Shirasu et al. 1976
復帰突然変異試験 *	<i>E. coli</i> WP2 hcr. <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 TA1537, TA1538	10~5000 µg/pl	98.05	陰性(1)	Shirasu et al. 1979
復帰突然変異試験 *	<i>E. coli</i> WP2 hcr. <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 TA1537, TA1538	500~25000 µg/pl	98.0%	陰性(1)	Ohta & Moriya, 1983
HGPRT 試験*	チャイニーズ ハムスター 卵巣(CHO) 細胞	25~125 µg/ml (S9 mix 無添加) 600~1500 µg/ml (S9 mix 添加)	99.6%	陰性(1)	Lehn, 1988
有糸分裂遺伝子変 換試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4	5 x 10 <sup>6</sup> 個の細胞懸濁 液 2 ml(有効成分 1000 ppm 含有) 溶媒 DMSO	99.8%	陰性	Siebert & Lemperle, 1974; Siebert & Eisenbrand, 1974
Pol A1 試験 *	<i>E. coli</i> pol A+ <i>E. coli</i> pol A-	62.5~10000 µg/pl 溶媒 DMSO	98.5%	陰性(1)	Herbold, 1983a
DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> NIG17, NIG45	3~300 µg/disk 溶媒 DMSO	98.0%	陰性(1)	Inukai & Iyatomi, 1978
DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H17 Rec+, M45 Rec-	20 µg/disk 溶媒 DMSO	?	陰性	Shirasu et al. 1976
DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i>	20~2000 µg/disk	98.0%	陰性(1)	Shirasu et al. 1976

試験の種類	試験対象	濃度	純度	結果	参考文献
	H17 Rec+, M45 Rec-				
DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H17 Rec+, M45 Rec-	50~10000 µg/disk	98.0%	陰性(1)	Ohta & Moriya, 1983
姉妹染色分体交換 試験*	ヒト リンパ球	S9 mix 無添加: 125~500 µg/ml S9 mix 添加: 250~1000 µg/ml 溶媒 DMSO	99.6%	陰性(1)	Herbold, 1985d
DNA 一本鎖切断試 験	ヒト 繊維芽細胞	10 <sup>-5</sup> M	約 95%	陰性	Blevins et al. 1977a
染色体異常試験	チャイニーズ ハムスター 卵巣(CHO) 細胞	S9 mix 無添加: 157~625 µg/ml S9 mix 添加: 615 および 1250 µg/ml 溶媒 DMSO	97.8%	陰性(1)	Putman & Morris, 1988

\* 代謝活性化ありおよび無しの方で実施された。

(1) 陽性対照で陽性結果が得られた。

表 5. プロポキスルの in vivo 変異原性試験の結果 (原文、22 ページ)

試験の種類	試験対象	濃度	純度	結果	参考文献
DNA 代謝試験	ラット雄の 脾臓細胞	10 mg/kg 体重; 経口	?	陰性(1)	Klein, 1984
姉妹染色分体交換試 験	チャイニーズ ハムスター 骨髄細胞	75, 150 mg/kg 体重経 口	99.6%	陰性(1)	Herbold, 1985c
細胞遺伝学試験	チャイニーズ ハムスター 精原細胞	2 x 75 mg/kg 体重 2 x 150 mg/kg 体重	99.6%	陰性(1)	Herbold, 1986
細胞遺伝学試験	チャイニーズ ハムスター 骨髄細胞	75~300 mg/kg 体重; 経口	99.6%	陰性(1)	Herbold, 1988
小核試験	ICR マウス雌雄の 骨髄細胞	25 mg/kg 体重 + 25 mg/kg 体重 NaNO <sub>2</sub> ; 経口	?	陰性	Seiler, 1977
小核試験	NMRI マウス雌雄の 骨髄細胞	2 x 5 mg/kg 体重; 2 x 10 mg/kg 体重; 経 口	99.2%	陰性(1)	Herbold, 1980b
優性致死試験	マウス雄	5 x 25 mg/kg 体重 5 x 50 mg/kg	?	陽性(1) (1)	Tyrkiel, 1977
優性致死試験	マウス雄	10 mg/kg 体重; 経口	99.2%	陰性	Herbold, 1980a

(#) Herbold (1978) が重要なレビューにおいて試験結果の多義性を指摘し、著者の結論の妥当性に疑問があるとしている。

(1) 陽性対照で陽性結果が得られた。



表 6. プロポキスル代謝物の変異原性試験の結果 (原文、23 ページ)

試験の種類	試験対象	濃度	結果	参考文献
<b>M1</b>				
エームス試験*	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537	20 and 12500 µg/plate	陰性	Herbold, 1983c
Poly A1 試験 *1	<i>E. coli pol A+</i> <i>E. coli pol A1-</i>	625~6075 µg/plate	陰性	Herbold, 1984b
<b>M2</b>				
エームス試験*	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100 TA1535, TA1537	20~12500 µg/plate	陰性	Herbold, 1983b
有糸分裂組換え試験*	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7	185.9~30000 µg/plate	陰性	Herbold, 1984e
<b>M3</b>				
エームス試験*	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 TA1537, TA1538	312.5~5000 µg/plate	陰性	Herbold, 1984c
DNA 代謝試験	雄ラット脾臓細胞	10 mg/kg 体重	陰性(1)	Klein, 1984
<b>M4</b>				
エームス試験*	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 TA1537, TA1538	312.5~5000 µg/plate	陰性	Herbold, 1984a
DNA 代謝試験	雄ラット脾臓細胞	10 mg/kg 体重	陰性	Klein, 1984
<b>M5</b>				
エームス試験*	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535 TA1537, TA1538	8~8748 µg/plate	陰性	Herbold, 1984d
DNA 代謝試験	雄ラット脾臓細胞	10 mg/kg 体重	陰性(1)	Klein, 1984
<b>M7</b>				
エームス試験では評価不可能(試験培地中での分解のため)				
<b>M8</b>				
エームス試験*	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100 TA1535, TA1537	評価領域: 8~1800 µg/plate	陰性	Herbold, 1984f
<b>プロポキスル 尿 (ラット、飼料中 8000 ppm)</b>				
エームス試験	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100 TA1535, TA1537	767 µl/plate	陰性	Herbold, 1985b
<b>プロポキスル 尿抽出液 (ラット、飼料中 8000 ppm)</b>				
エームス試験	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100 TA1535, TA1537	評価領域: 14.5~29 µl/plate	(2)	Herbold, 1985a

\* 代謝活性化ありおよび無しの両方で実施された。

- (1) 半保存的 DNA 合成の抑制が認められた。
- (2) 試験の概要と結果が不適切に報告された。

## 皮膚および眼刺激および感作試験（原文、19 ページ）

非希釈プロポキスル（純度 99.2%）に、New Zealand ウサギ 6 匹の剃毛無傷皮膚および剃毛擦過皮膚を 24 もしくは 72 時間、暴露した。皮膚刺激性は認められなかった（Thyssen, 1978）。

0.5 g のプロポキスル（純度 99.6%）を純水で湿らせ、雄の New Zealand White ウサギ 6 匹の背中  
の剃毛無傷皮膚に 4 時間、密封条件で適用した。適用後 72 時間まで皮膚刺激性は認められなかった  
（Yamane, 1986a）。

3 もしくは 5 匹/群の New Zealand ウサギで眼刺激性試験を、非希釈プロポキスル（純度 99.2%）を  
で実施した。暴露後 5 分もしくは 24 時間後に目を洗浄し、7 日間、観察した。眼刺激性の徴候は、  
24 時間暴露個体の 2/3 に結膜に僅かな紅斑が認められただけであった。洗浄後 24 時間では、結膜  
の紅斑はすでになかった（Thyssen, 1978）。

New Zealand White ウサギの雄 9 匹の眼に 0.1 g のプロポキスル（純度 99.6%）を適用した結果、重  
度の縮瞳（miosis）を生じたが、適用後 24 時間以内に消失した。適用後 96 時間まで、眼刺激性の  
影響は認められなかった（Yamane, 1986b）。

プロポキスル（純度 98.8%）はモルモットでのマキシミゼーションテスト（Magnusson & Kligman）  
において感作効果を示さなかった（Heimann, 1982a）。

## ヒトにおける知見（原文、20 ページ）

## 経皮吸収（原文、20 ページ）

<sup>14</sup>C-プロポキスルのアセトン溶液 0.1 ml を、6 人のヒト（性別の報告なし）の前腕内側に適用した  
（皮膚面積 2.8~20 cm<sup>2</sup>; 適用量約 5 µg propoxur/cm<sup>2</sup>\*）。皮膚の適用部位は保護せず、被験者達は  
その部分を 24 時間洗浄しないように求められた。そして、適用開始後 5 日の間に採集した尿中の  
<sup>14</sup>C を調べた。静脈内投与後の尿中に検出された <sup>14</sup>C のデータを用いて、不完全な尿中回収率につい  
てデータを補正した。用量の 19.6%の皮膚吸収が認められた（Feldmann & Maibach, 1974）。

<原文では、ここに表 4~6 が示されているが、これらの表は変異原性に関するものであるため、14  
~16 ページに移動した>

Baygon スプレー剤（プロポキスル 2.0%およびジクロロボス 0.5%を含有）を、4 人（男性 3 人、女  
性 1 人）のヒトの上腕に 10 分間隔で 1 秒ずつ 6 回噴霧器で適用した。プロポキスルの適用量は 41 mg/

\* 原文は、5 µg propoxur/cm<sup>2</sup>であったが、入力ミスと判断した。

人であった。経皮吸収は、処理開始後 6 時間までの、血漿および赤血球中のコリンエステラーゼ活性と血中プロポキシル濃度の測定によって評価した。24 もしくは 48 時間採取された尿試料のプロポキシルの代謝物であるイソプロポキシフェノールの濃度を調べた。プロポキシルの皮膚透過は認められなかった。同じ方法を、500mg の Baygon ダスト剤（プロポキシル 1%w/w）を 4 人の男性被験者の上腕の密封パッド下の擦過皮膚に 2 時間適用した試験に用いた（適用部位は絆創膏を貼って 30 分後に剥がすことによって擦過された）。プロポキシルによる皮膚透過の徴候は認められなかった（Eben & Kimmerle, 1974b）。

#### コリンエステラーゼ阻害（原文、24 ページ）

ヒト被験者 4 人（男性 3 人、女性 1 人）を、3 mg/m<sup>3</sup>（純度 100%）のプロポキシルを含むエアロゾルの吸入により 4 時間、暴露した。血液中のプロポキシル濃度と血漿コリンエステラーゼ活性を、処理 120 分後まで測定した。また、尿中のプロポキシル代謝物である 2-イソプロポキシフェノール濃度を暴露後 72 時間まで測定した。血液中にプロポキシルは検出されず、コリンエステラーゼ活性は低下しなかった。2-イソプロポキシフェノールは尿中に存在したが、その濃度は減少し、24 時間後には痕跡程度になり（その後、この化合物は消失した）、この間に排泄されたことを示唆した（Kimmerle & Eben 1978b）。

#### コメント（原文、24 ページ）

ラットへの経口投与後、プロポキシルは速やかに排泄される。ほとんど全部が尿から排泄され、ほんの僅かな量が糞中に検出される。尿中にプロポキシルは未変化で、もしくは遊離化合物やグルクロン酸または硫酸抱合体として存在する数多くの代謝物の 1 つとして排泄される。生体内変換経路は、すべての供試動物種において、脱プロポキシ化、エステル結合の加水分解および N-脱メチル化で構成される。環の水酸化も生じるが、齧歯類では環の 3、4 および 5 位、霊長類では 4 および 5 位でしか生じない。ヒトにおける生体内変換経路は、アカゲザルと同じである。

プロポキシルはラット肝臓の薬物代謝酵素を誘導する。この効果は Altromin 飼料のほうが半合成飼料よりも大きい。

プロポキシルは強い急性経口毒性を各供試動物種で示した。

プロポキシルのラット（強制経口投与、5 日間）およびイヌ（混餌投与、52 週間）への短期投与により、コリン作動性徴候、成長遅延および血中・脳中コリンエステラーゼ活性の阻害が、主な毒性影響として明らかになった。イヌでは、ミクロソーム酵素活性の増加も認められた。イヌの試験での無影響量は 200 ppm (300 mg/kg 体重/日に相当) であった。

マウスでの長期混餌投与試験では、6000 ppm で有意な成長阻害が認められた。無毒性量は 2000 ppm (300 mg/kg 体重/日に相当) であった。

Wistar ラットでの長期混餌投与試験では、成長遅延、コリンエステラーゼ活性の阻害および膀胱変性が主な影響として認められた。飼料の種類によっては、ラットの膀胱に過形成や腫瘍性の変化が認められた。過形成は、素因となる飼料中に塩化アンモニウムを投与することによって、恐らく尿中 pH への影響により軽減することができた。これらの変化はマウス、ハムスター、イヌおよびアカゲザルには認められなかった。

ラットの膀胱上皮過形成に関する無影響量は 200 ppm (10 mg/kg 体重/日に相当)であった。アセチルコリンエステラーゼ阻害に関する無影響量も同じ値である。

着床後死亡胚の増加が、ウサギでの催奇形性試験において 30 mg/kg 体重/日で認められた。無影響量は 10 mg/kg 体重/日であった。ラットでは、最大用量(27 mg/kg 体重/日)でも胚毒性は認められなかった。催奇形作用はいずれの動物種においても認められなかった。

入手可能な全ての invitro および in vivo 短期試験を審査した結果、委員会はプロポキスルの遺伝毒性を示す根拠は存在しないと結論付けた。

1973 年の JMPR より入手可能なヒトのデータの再評価に基づいて、0.2 mg/kg 体重の単回経口投与量をヒトに対する無影響量と考えることができた。これは、赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が 20%未満であったこと、および回復が非常に速かったことによる。これらのデータは、WHO 専門家委員会により審査されてきた(WHO, 1973)。

### 毒性評価 (原文、26 ページ)

毒性学的影響を起ささない量

- マウス： 飼料中 2000 ppm、300 mg/kg 体重/日に相当  
(コリンエステラーゼ活性は測定されず)
- ラット： 飼料中 200 ppm、10 mg/kg 体重/日に相当
- イヌ： 飼料中 200 ppm、5 mg/kg 体重/日に相当
- ヒト： 0.1 mg/kg 体重

ヒトの一日許容摂取量の推定値

0~0.02 mg /kg 体重

プロポキスルの継続的評価に有用な情報を提供すると思われる試験

より詳細なヒトにおける所見

以下も参照:

Toxicological Abbreviations

Propoxur (ICSC)

Propoxur (PDS)

Propoxur (WHO Pesticide Residues Series 3)

Propoxur (Pesticide residues in food: 1981 evaluations)

Propoxur (Pesticide residues in food: 1983 evaluations)

## 原文目次

PROPOXUR .....	1
EXPLANATION .....	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE.....	1
BIOLOGICAL DATA.....	1
Biochemical aspects .....	1
Absorption, distribution and excretion.....	1
Biotransformation.....	3
Qualitative metabolite pattern.....	3
Quantitative metabolite pattern.....	4
Effect on cholinesterase activity.....	8
Effect on liver enzyme activity .....	8
Toxicological studies.....	9
Acute toxicity .....	10
Short-term toxicity .....	10
Oral studies.....	10
Inhalation studies .....	12
Long term carcinogenicity studies .....	12
Strain specificity .....	15
Species specificity .....	15
Effect of vitamin C supplementation.....	16
Effect of diet .....	17
Special studies on combination toxicity .....	18
Special studies on embryotoxicity and teratogenicity .....	18
Special studies on mutagenicity.....	19
Special studies on skin and eye irritation and sensitization .....	19
Observations in humans .....	20
Dermal absorption .....	20
Cholinesterase inhibition .....	24
COMMENTS.....	24
TOXICOLOGICAL EVALUATION .....	26
REFERENCES .....	26

<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v89pr13.htm>

## 略称等

略称等	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国際連合食糧農業機関
HGPRT	hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase	ヒポキサンチン-グアニン ホスホリボシル基転移酵素
LC50	Lethal Concentration 50%	半数致死濃度
LD50	Lethal Dose 50%	半数致死量
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting of Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家 会議
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
SAP	Serum amyloid P component	血清アミロイド P 成分
TLC	Thin Layer Chromatography	薄層クロマトグラフィ
WHO	World Health Organization	世界保健機関