

(案)

動物用医薬品評価書

プロペタンホス

2010年6月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

頁

1		
2		
3		
4	○審議の経緯
5	○食品安全委員会委員名簿
6	○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿
7	○要約	
8		
9	I. 評価対象動物用医薬品の概要
10	1. 用途
11	2. 有効成分の一般名
12	3. 化学名
13	4. 分子式
14	5. 分子量
15	6. 構造式
16	7. 使用目的及び使用状況
17		
18	II. 安全性に係る試験の概要
19	1. 薬物動態試験（吸収・分布・代謝・排泄）
20	（1）吸収・分布・代謝・排泄試験（ラット①）
21	（2）吸収・分布・代謝・排泄試験（ラット②）
22	2. 残留試験
23	（1）残留試験（羊①）
24	（2）残留試験（羊②）
25	（3）残留試験（羊③）
26	（4）残留試験（羊④）
27	（5）残留試験（羊⑤）
28	（6）残留試験（羊⑥）
29	（7）残留試験（牛）
30	（8）残留マーカ－に関して
31	3. 単回投与毒性試験
32	（1）急性毒性試験（マウス、ラット及びウサギ）
33	（2）急性毒性試験（ラット・吸入）
34	（3）ラット単回投与におけるChE活性
35	（4）急性遅発性神経毒性試験（ラット及び鶏）
36	（5）急性遅発性神経毒性試験（鶏）
37	（6）局所刺激性・感作性試験
38	①ウサギ皮膚刺激性試験
39	②ウサギ眼粘膜刺激性試験
40	③モルモット皮膚感作性試験

1	4. 亜急性毒性試験
2	(1) 4週間亜急性毒性試験 (ラット①)
3	(2) 4週間亜急性毒性試験 (ラット②・吸入)
4	(3) 13週間亜急性毒性試験 (ラット③)
5	(4) 13週間亜急性毒性試験 (ラット④)
6	(5) 6ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)
7	5. 慢性毒性試験
8	(1) 52週間慢性毒性試験 (イヌ)
9	6. 慢性毒性/発がん性併合試験
10	(1) 93週間慢性毒性/発がん性試験 (マウス)
11	(2) 93週間慢性毒性/発がん性試験 (ラット)
12	7. 生殖発生毒性試験
13	(1) 2世代繁殖試験 (ラット)
14	(2) 催奇形性試験 (ラット①)
15	(3) 催奇形性試験 (ラット②)
16	(4) 催奇形性試験 (ラット③)
17	(5) 催奇形性試験 (ラット④)
18	(6) 催奇形性試験 (ウサギ①)
19	(7) 催奇形性試験 (ウサギ②)
20	8. 遺伝毒性試験
21	9. ヒトに関する知見
22		
23	Ⅲ. 食品健康影響評価
24	1. EMEAにおける評価について
25	2. ADIの設定について
26	3. 食品健康影響評価について
27		
28		
29	・ 表5 プロピタンホスの無毒性量等の比較
30	・ 検査値等略称
31	・ 参照
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		

1 <審議の経緯>

2 2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照 1)

3 2010年 2月 15日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価
4 について要請 (厚生労働省発食安 0215 第 83 号)

5 2010年 2月 18日 第 320 回食品安全委員会 (要請事項説明)

6 2010年 6月 21日 第 126 回動物用医薬品専門調査会

12 <食品安全委員会委員名簿>

13 (2009年7月1日まで)

14 小泉直子 (委員長)

15 見上 彪 (委員長代理*)

16 長尾 拓

17 野村一正

18 畑江敬子

19 廣瀬雅雄

20 村田容常

21 * : 2009年7月9日から

26 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

27 (2010年3月31日まで)

(2010年4月1日から)

28 三森 国敏 (座長)

三森 国敏 (座長)

29 寺本 昭二 (座長代理)

寺本 昭二 (座長代理)

30 石川 さと子 能美 健彦

石川 さと子 福所 秋雄

31 石川 整 舞田 正志

石川 整 舞田 正志

32 小川 久美子 松尾 三郎

小川 久美子 松尾 三郎

33 寺岡 宏樹 山口 成夫

寺岡 宏樹 山口 成夫

34 天間 恭介 山崎 浩史

天間 恭介 山崎 浩史

35 頭金 正博 山手 丈至

頭金 正博 山手 丈至

36 中村 政幸 渡邊 敏明

寺岡 宏樹 渡邊 敏明

能美 健彦

要約

有機リン系殺虫剤であるプロペタンホス(CAS No. 31218-83-4)について、
EMEAレポート等を用いて食品健康影響評価を実施した。 [以降は審議後に記載]

1 **I. 評価対象動物用医薬品の概要**

2 **1. 用途**

3 殺虫剤

4
5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：プロペタンホス

7 英名：Propetamphos

8
9 **3. 化学名**

10 IUPAC

11 英名：(RS)-[(E)-O-2-isopropoxycarbonyl-1-methylvinyl O-methyl
12 ethylphosphoramidothioate]

13 CAS (No. 31218-83-4)

14 和名：(E)-3-[[[(エチルアミノ)(メトキシ)ホスフィノチオイル]オキシ]-2-
15 ブテン酸イソ プロピル

16 英名：(E)-3-[[[(Ethylamino)(methoxy)phosphinothioyl]oxy]-2-
17 butenoic acid isopropyl

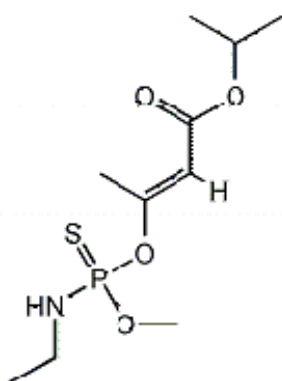
18
19 **4. 分子式**

20 $C_{10}H_{20}NO_4PS$

21
22 **5. 分子量**

23 281.307

24
25 **6. 構造式**



26
27 (プロペタンホス；日本化学物質辞書から引用 J3.489D)

28
29 **7. 使用目的及び使用状況(EMEA, 1)**

30 プロペタンホスは、有機リン化合物である。工業用(technical grade)プロペ
31 タンホスは、幾何異性体 2 種類 (シス及びトランス) 及び光学異性体 2 種類
32 (S 体及び R 体) の計 4 種類の異性体から成る。活性成分の大部分はシス体

1 であり、通常工業用製品の 90%w/w を超える。プロペタンホスオキシ酸のキ
2 ラル分離から類推すると、シス-プロペタンホスは、S 体と R 体エナンチオマ
3 ーの等量ラセミ混合物である。通常、トランス体は工業用製品の 0.1%未満し
4 か存在しない。

5 海外では、プロペタンホスは、動物用医薬品として泌乳羊等の羊に局所投
6 与される。羊の疥癬、クロバエの皮膚ハエ蛆症、ダニ、ヒツジシラミバエ及び
7 シラミを抑えるための外部寄生虫駆除剤として用いられる。羊の浸液薬はプロ
8 ペタンホスの 5.6~40%溶液で、水で希釈し約 0.03%w/v の薬液とする。

9
10 日本では、動物用医薬品としての承認はないが、ゴキブリ、ノミ、イエダニ
11 の防除を目的とした殺虫剤が一般用医薬品（公衆衛生薬）として承認されてい
12 る。

13 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値^aが設定されている。

14 15 **II. 安全性に係る知見の概要**（参照 1~3）

16 本評価書は、プロペタンホスに関する EMEA レポート等をもとに毒性に関す
17 る主な知見を整理したものである。

18 19 **1. 薬物動態試験（吸収・分布・代謝・排泄）**

20 **（1）吸収・分布・代謝・排泄（ラット①）**

21 ラットを用いて ¹⁴C-標識プロペタンホスの単回（0.5、0.6、6、16、18 mg/kg
22 体重）及び反復（6.4 mg/kg 体重/日で 8 日間及び 18 mg/kg 体重で 15 日間）
23 経口投与による薬物動態試験が実施された。いずれの場合においても、プロ
24 ペタンホスは迅速にはほぼ完全に吸収された。~~投与後 1 時間以内に~~血清最高濃
25 度（C_{max}）~~は投与後 1 時間以内に達し観察され、また~~投与量に比例してい
26 た。残留放射活性物質は全身の組織に広く分布しており、肺、脂肪、肝臓と
27 皮膚~~が~~に最大~~であった~~の残留が見られた。~~排泄は吸収された ¹⁴C-標識プロペ~~
28 ~~タンホスの~~大部分が CO₂ として呼気~~を介して~~排泄され、尿中にも少量が~~見ら~~
29 ~~れた。~~排泄された。消失半減期(T_{1/2})は約 25 時間であった。尿中では少なくと
30 も 7 種類の代謝物が~~尿中に見られた~~同定されたが未変化体は見られなかった。
31 生物濃縮は認められなかった。~~尿中の代謝物は同定されたが、~~組織中残留物
32 の性状は調べられなかった。 (EMEA、2)

33 34 **（2）吸収・分布・代謝・排泄（ラット②）**

35 雌 Wistar ラットに ¹⁴C-標識プロペタンホス（0.6、6、16 mg/kg 体重、PEG
36 懸濁液）を経口投与し、放射活性の尿中、糞便中及び呼気中への排泄量並び
37 に血中及び組織内濃度を調べた。

38 尿中排泄量は、0~96 時間で 0.6 mg/kg 体重投与では 12.4%、6 mg/kg 体重

^a 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

1 投与では 19.7%、16 mg/kg 体重投与では 38.4%であった。糞便中の排泄量は
 2 いずれの投与量においても約 3%に過ぎなかった。呼気中への排泄量は、0~7
 3 時間で 0.6 mg/kg 投与では 49.5%、6 mg/kg 投与では 46.0%、16 mg/kg 投与
 4 では0~48時間で34.6%が排泄され、呼気中への排泄が大きいことが示された。

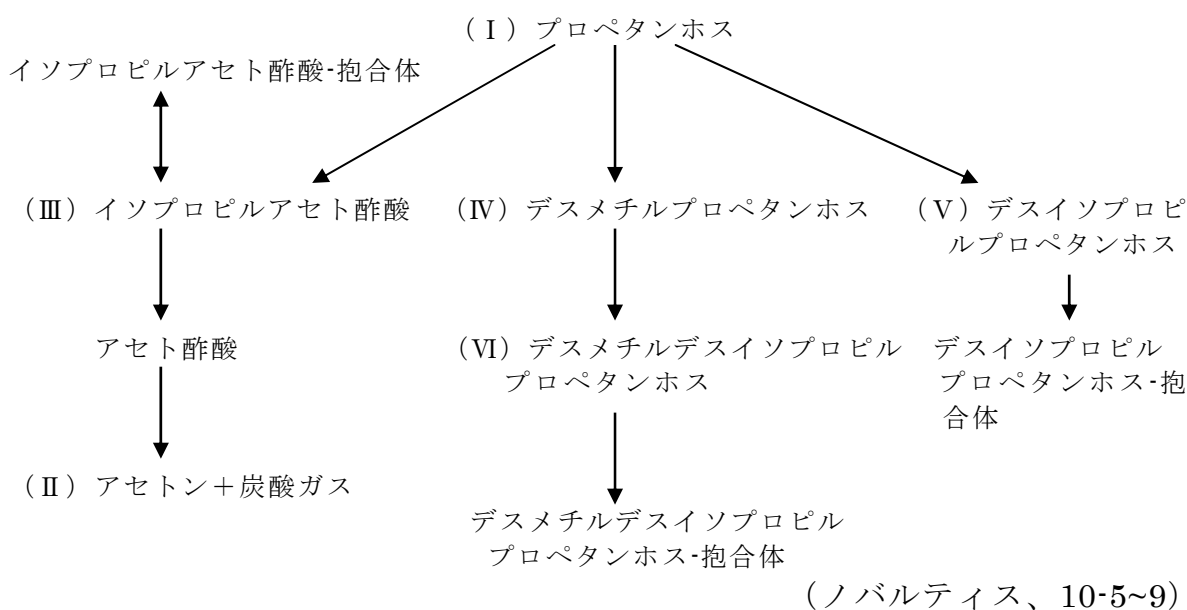
5 血中及び組織内濃度は、いずれの投与量においても、2~4 時間で最高値を
 6 示し、以降徐々に低下した。ピーク時の各組織内濃度は、血中に比べ骨髄、
 7 肝臓、肺臓、子宮、卵巣、腎臓、脾臓、及び皮膚での濃度が高かった。

8 尿中の代謝物を同定した（表 1）。

10 表 1. 尿中のプロペタンホス代謝物

	代謝物
非抱合型画分	デスメチルプロペタンホス (IV)、 デスイソプロピルプロペタンホス (V)、 デスメチルデスイソプロピルプロペ タンホス (VI)、未知代謝物 3 種
抱合型画分	VI (グルクロン酸及び硫酸抱合)、 V、VI (酸水解)
その他の極性画分	未同定代謝物
その他	アセトン (II)、イソプロピルアセト酢 酸 (III)

11 以上の実験結果から、代謝経路を以下のように推定した。



31 2. 残留試験

32 (1) 残留試験 (羊①)

33 子羊 (去勢雄、3 頭/群) が用法用量どおりに市販製剤に薬浴され、GC-ECD

1 (電子捕獲型検出器付ガスクロマトグラフィー) を用いて 7、14 及び 21 日後
2 にプロペタンホスの残留が調べられた。検出限界は、全組織で 1 µg/kg 組織で
3 あった。組織中の残留量には 大きな変動が ~~大きかった~~ が見られた。投与 14 日
4 後にと殺した 1 例では、筋肉 400 µg/kg、腎臓 220 µg/kg であったが、他の動
5 物での 筋肉及び腎臓中の残留量は検出限界以下であった。最も大きな残留量
6 が脂肪中の ~~残留が最大で~~ 見られ、投与 7 日後で 330~3,570 µg/kg の 残留が
7 投与 7 日後で観察された ~~間であった~~ が、21 日後には検出限界以下 ~~であった~~ と
8 なった。肝臓中では、投与 7 日後の 1/3 例 (310 µg/kg) と投与 14 日後の 1/3
9 例 (620 µg/kg) にのみ検出 ~~可能であった~~ された。(EMEA、15)

11 (2) 残留試験 (羊②)

12 雑種 Suffolk 羊 (4 頭/雌雄/群) が用法用量どおり市販製剤に薬浴され、7、
13 10、14、28 及び 35 日後にと殺され、GC-ECD を用いてプロペタンホスの残
14 留が調べられた。全組織につき検出限界は 10 µg/kg、定量限界は 25 µg/kg で
15 あった。筋肉、肝臓及び腎臓の全試料中の残留は、いずれの時点においても
16 検出限界以下であった。皮下脂肪中の残留は 変動的で幅が大きく、投与 7 日
17 後 では、10 µg/kg ~244 µg/kg 未満、10 日後 では、10 µg/kg 未満から 25 µg/kg
18 未満、14 日後では 10 未満~280 µg/kg 未満 であった。投与後 28 日及び 35 日
19 後に採取された全ての脂肪試料中の残留は検出限界以下であった。
20 (EMEA、16)

22 (3) 残留試験 (羊③)

23 GLP 対応試験において、24 頭 (4 頭/群、計 6 群) の羊が 320 mg プロペタ
24 ンホス/L の濃度に調製されたプロペタンホス に薬浴され、1、3、7、10、14
25 及び 21 日後にと殺された。筋肉と脂肪中のプロペタンホス濃度が GC-ECD
26 を用いて調べられた (検出限界 10 µg/kg、定量限界 25 µg/kg)。筋肉中のプロ
27 ペタンホス濃度は、全試料で 10 µg/kg 未満であった。脂肪については、投与
28 7 日及び 10 日後に採取された 1/4 例に検出限界から定量限界のプロペタンホ
29 スが検出された。生データが提出されていず、本試験報告には分析手法に関
30 する手順やデータが含まれていないため、確かな結論を導き出すことが出来
31 なかった。(EMEA、17)

33 (4) 残留試験 (羊④)

34 残留消失予備試験において、¹⁴C-標識プロペタンホス 200 mg が 2 頭の羊の
35 除毛背部(100×200 mm)に局所投与され、1 日又は 2 日後にと殺された。組織
36 中プロペタンホスの総残留濃度が燃焼後液体シンチレーション計測(LSC)及
37 び/又はアセトン抽出 LSC にて調べられた。尿と糞便中の代謝物が放射 TLC
38 により、単離されたデスイソプロピルプロペタンホス画分が GC-ECD にて定
39 量された。腎臓中に 最高濃度の総残留が ~~腎臓中に~~ 見られ (投与 1 日と 2 日後、
40 それぞれ 529 と 443 µg eq/kg)、その内デスイソプロピルプロペタンホス が ~~は~~

1 約 24% ~~であった~~ を占めた。肝臓、筋肉及び脂肪中の総残留濃度は、投与 1 日
2 後でそれぞれ 559、137 及び 141 µg eq/kg、投与 2 日後ではそれぞれ 317、63
3 及び 27 µg eq/kg であった。デスイソプロピルプロペタンホス濃度は、投与 1
4 日後でそれぞれ総残留の 1.1、6.6、7.1%、2 日後でそれぞれ 1.9、6.3、48.1%
5 であった。未変化体は投与 1 日後に採取した脂肪中では総残留濃度の 34% で
6 あったが、他の組織中では わずかに過ぎず わずかで、大部分（80%超）は未
7 同定の極性 及び 非抽出物質であった。（EMEA、18）

8 9 (5) 残留試験（羊⑤）

10 引き続き実施された本試験では、上記(4)と同様に ¹⁴C-標識プロペタンホス 200
11 mg が羊に局所投与され、その後 4 頭（松尾先生コメント：各時点で 4 頭がと殺された
12 のですか?）が 1、3 及び 7 日後にと殺された。組織中のプロペタンホスの総残留
13 が LSC にて、デスイソプロピルプロペタンホス濃度が GC-ECD にて調べられ
14 た。本試験では、未変化体プロペタンホスの残留は調べられなかった。投与 1
15 日後の腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪中の総残留濃度は、513、174、35 及び 17 µg
16 eq/kg、7 日後では 376、348、65 及び 50 µg eq/kg であった。腎臓中のデスイ
17 ソプロピルプロペタンホス濃度は投与 1、3 及び 7 日後でそれぞれ 207、56 及
18 び 41.2 µg eq/kg であった。投与 1、3 及び 7 日後の肝臓、筋肉及び脂肪中のデ
19 スイソプロピルプロペタンホス濃度は、各組織の定量限界（102、20 及び 20
20 µg/kg）未満であった。（松尾先生コメント：この値（102 µg/kg）が肝臓の定量限界値で
21 ですか?）

22 （EMEA、18）

23 24 (6) 残留試験（羊⑥）

25 泌乳羊を用いて、2 種類の乳汁中残留消失試験が実施された。最初の試験で
26 は 6 頭が用いられ、用法用量どおり市販製剤中に薬浴された。30 時間後、プ
27 ロペタンホス ~~の残留~~ は 2 例の乳汁中には検出されず、残り 4 例 ~~の~~ では 乳汁中
28 に残留は 340~1,370 µg/kg の残留が認められた ~~であった~~。薬浴 44 時間後、乳
29 汁中の残留は 1 例 で のみ検出された（40 µg/kg）。2 番目の試験では、3 頭の
30 交雑雌羊が用法用量どおり市販製剤中に浸された。17 時間後、乳汁中のプロ
31 ペタンホスの残留は 140~710 µg/kg で、66 時間後には検出不能であった。乳
32 汁中残留物の組成に関する情報はなく、残留マーカを選択することはでき
33 ないとされた。（EMEA、19）

34 35 (7) 残留試験（牛）

36 ホルスタイン乳用雄子牛（3~4 ヶ月齢、雄）及びホルスタイン泌乳牛（4~5
37 経産）にプロペタンホス 50%水和剤の 500 及び 200 倍希釈液を 1 回/週で連続
38 7 回直接噴霧した。血液、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、小腸及び乳汁中の残留分
39 析を行った。雄子牛については、最終噴霧 1、7、14 及び 21 日後に、泌乳牛
40 については噴霧前、噴霧開始 15、29、43 日後、及び最終噴霧後 1、3、5 及

1 び14日後に各組織についてガスクロマトグラフィーにより残留分析を行った。
2 検出限量限界は、~~0.2 ng(0.02 ppm)~~ 0.02 µg/kgであった。

3 乳用雄子牛については、血液及び肝臓では全試料ともプロペタンホスは検
4 出限界(0.02 ppm)未満であった。腎臓、筋肉、脂肪、小腸では、最終噴霧 1
5 日後に検出され、特に脂肪には低・高用量の両群とも高濃度~~が~~で検出された
6 (0.43~3.14 ppm)。最終噴霧 7 日後では、脂肪のみ残留が検出されたが
7 (0.02~0.05 ppm)、他の試料は全て検出限界未満であった。脂肪中の残留は、
8 最終噴霧 14 日以降は、低・高用量の両群とも検出限界未満になった。

9 乳汁中へのプロペタンホスの移行については、噴霧開始 15 日後の全試料か
10 ら既に検出されたが(0.05~0.13 ppm)、噴霧回数を重ねても乳汁中濃度が高ま
11 る傾向は観察されなかった。低用量群では、最終噴霧 3 日以降、高用量群で
12 は最終噴霧 5 日以降は検出限界未満となった。

13 (ノバルティス、11-1~3)

14 (8) 残留マーカに関して

15 EMEA では、羊で得られたデータから、適当な残留マーカ及び組織中の
16 残留マーカの総残留値に対する相対値を決めることができなかつたために、
17 残留マーカをプロペタンホスとデスイソプロピルプロペタンホスの残留の
18 和としている。(EMEA、CONCLUSION AND RECOMMENDATION)

19 また、乳汁中残留物の組成に関する情報はなく、残留マーカを選択する
20 ことはできないとされた。(EMEA、19)

21 22 3. 単回投与毒性試験

23 (1) 急性毒性試験(マウス、ラット及びウサギ)

24 マウス、ラット及びウサギに於ける LD₅₀/LC₅₀ 値を以下の表にまとめた。

25 26 表 2. プロペタンホスの急性致死量 (LD₅₀/LC₅₀ 値)

動物	投与経路	LD ₅₀ mg/kg 体重 (95%信頼限界) 及び LC ₅₀ mg/m ³	参照
マウス	経口	雄 67.7 (62.6~73.6) 雌 62.4 (56.6~71.2)	ノバルティス
	皮下	雄 142 (136~148) 雌 117 (100~131)	ノバルティス
	経皮	雄 312 (275~351) 雌 206 (182~233)	ノバルティス
ラット	経口	雄 98.8 (90.9~108) 雌 94.2 (86.7~103)	ノバルティス
	経口	雄 119 雌 59.5	EMEA
	皮下	雄 187 (177~197) 雌 140 (124~158)	ノバルティス
	経皮	雄 1,282 (1,190~1,389) 雌 564 (512~621)	ノバルティス
	吸入	雄 3,300 (LC ₅₀ mg/m ³)	ノバルティス

		雌 3,020 (LC ₅₀ mg/m ³)	
ウサギ	経皮	486	EMEA

工業用プロペタンホスの急性毒性は被験動物種、性別と年齢、及び溶媒により変動する。ラットにおける経口 LD₅₀ は、59.5 mg/kg 体重（雌 Wistar）から 119 mg/kg 体重（雄 CD）の範囲であった。経口に比べ経皮投与の方が毒性が低い。NZW ウサギに於ける急性経皮 LD₅₀ は閉塞包帯下原液投与で 486 mg/kg 体重であり、雌 Wistar ラットに於けるポリエチレングリコール 200 溶媒中投与での 2,260 mg/kg 体重より重篤であった。（EMEA、3）

ICR マウス及び SD ラット（共に 6 週齢、10 匹/雌雄/群）を用いて、プロペタンホスを経口、皮下又は経皮投与し一般症状、死亡及び剖検観察を行った。各投与経路にほぼ共通して、自発運動減少、失調性歩行、歩行困難などの中枢抑制症状と振戦、流涙、流涎、縮瞳及び呼吸不整などが観察された。これらの症状は、有機リン系化合物に一般的に見られる症状であった。途中死亡例の剖検結果では、胃及び小腸に充血、潰瘍、出血などがほぼ全例に見られた。生存例の剖検では、同様の所見が数例に見られた。

（ノバルティス、4-2~3）

（2）急性毒性試験（ラット・吸入）

10 週齢の各 10 匹/雌雄の Wistar ラットを用いてプロペタンホス原体について 4 時間の急性吸入毒性試験を行い、以降 2 週間、一般症状、生死、体重測定を行った。投与量は、1,440~7,290 mg/ m³ である。死亡例は死後直ちに、生存例は試験終了時にと殺し剖検した。LC₅₀ 値は、雄で 3,020 mg/m³ 以上、雌で 3,300 mg/m³ 以上であり、雄の方がやや高い感受性を示した。

一般症状では、曝露開始 2 時間後頃より呼吸促迫、軽度の間代性痙攣、流涎、流涙、軟便の排泄、尿の失禁が見られ、早期の死亡例はこれらの症状を呈しながら死に至った。他の死亡例は徐々に消瘦を呈し死に至った。これらの症状の他に雌では曝露後 1 日目より眼瞼周囲に血液様物質の付着が認められたが、3~6 日で全例正常に復した。体重変化では、雄では対照群を下まわる体重増加を示したが、雌ではほぼ同様の値を示した。

剖検所見では、死亡例の肺にうっ血水腫が認められた以外、いずれの臓器にも異常は認められなかった。（ノバルティス、6-20~21）

（3）ラット単回投与における ChE (Choline esterase) 活性

Han-Wistar ラット（雄 5 匹/群）にプロペタンホスのほぼ等価の毒性用量を各々経口(34 mg/kg/体重)、皮下(170 mg/kg/体重)又は吸入(0.5 mg/L)により投与した。異なった投与経路でも等価毒性用量を投与した場合、血中 ChE 活性の阻害度は同程度であった。正常な活性値への回復は、経口、皮下及び吸入投与のいずれの場合でも、4 日以内であった。また、血漿 ChE 活性の方が

1 赤血球 ChE 活性よりも遙かに低下した。同程度の ChE 活性を阻害を~~生ぜし~~
2 ~~めす~~る薬量は経口投与の方が皮下投与より少量であった。

3 (ノバルティス、6-29~30)

4 OFA ラットを用いて (10 匹/雄/群)、プロペタンホス中毒に対する解毒剤の
5 効果を観察した。プロペタンホスを 120 mg/kg 体重単回経口投与し、その後
6 アトロピン 0.5 mg/kg/回、オビドキシムクロライド 15 mg/kg/回、又はアトロ
7 ピン 0.5 mg/kg/回+オビドキシムクロライド 15 mg/kg/回を各々腹腔内投与
8 (10 分、30 分、60 分、2 時間、6 時間、8 時間及び 23 時間後) し、2 週間
9 観察した。死亡数及び中毒症状から判断すると、アトロピン投与及びアトロ
10 ピン+オビドキシムクロライド併用投与が、プロペタンホスで中毒したラッ
11 トの解毒剤として有効であった。 (ノバルティス、6-31)

13 (4) 急性遅発性神経毒性試験 (ラット及び鶏)

14 ラットと雌鶏において、*in vivo* 試験~~[原文の ex vivo は in vivo 試験の間違いで~~
15 ~~は?]が実施された。雌成鶏には 200 mg/kg 体重、雄成獣ラットには 40 mg/kg~~
16 ~~の工業用プロペタンホスが単回経口投与され (アトロピン解毒と併用 with~~
17 ~~atropine protection)、脳 AChE 活性の統計学的に有意な低下が 72 時間持続~~
18 ~~する結果となつた。いずれの動物にも脳又は脊髄の神経障害標的エステラ~~
19 ~~ーゼには有意な影響はなかつた。工業用プロペタンホスがアトロピン解毒下~~
20 ~~で単回投与された。脳 AChE 活性の統計学的に有意な低下が 72 時間持続した~~
21 ~~が、いずれの動物にも脳又は脊髄の神経障害標的エステラーゼには有意な影~~
22 ~~響はなかつた。ラットに於ける用量設定試験において、120 mg/kg 体重 (解~~
23 ~~毒剤なしの致死量 an unprotected lethal dose) の単回 protected 用量で投与~~
24 ~~により、統計学的に有意であるが、生物学的には有意でない (寺岡先生コメン~~
25 ~~ト: EMEA の原本どおりと思いますが、成績と解釈を混在して表記するのは大丈夫~~
26 ~~でしょうか?)~~

27 松尾先生修正案: 有意な脳神経障害標的エステラーゼの 15% の低下が生じた) と
28 される脳神経障害標的エステラーゼの 20%未満 (15%) の低下が生じた。
29 このことは、神経障害標的エステラーゼの生物学的に有意な影響は致死量を
30 超える用量でのみ生じることを示唆するものである。

31 キラル分割したエナンチオマーとプロペタンホスオキシソ酸のラセミ体の抗
32 エステラーゼ活性がラット脳ホモジネートを用いて *in vitro* で調べられた。
33 オキシソ酸エナンチオマーとラセミ体は、1.563~6.25 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で AChE
34 活性の強力な阻害剤であり、阻害定数(k_a)はエナンチオマーで 13,262 と
35 10,527、ラセミ体が 11,553 であった。抗神経障害標的エステラーゼ活性は非
36 常に弱く、5,000 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で平均 k_a 値がエナンチオマーで 2.96 と
37 5.62、ラセミ体で 9.70 であった。神経障害標的エステラーゼ活性と AChE 活
38 性の k_a 比はその化合物の *in vivo* 活性と相関すると見なされている。一般的
39 にその比が 0.25 未満のものは神経毒性はない。プロペタンホスオキシソ酸エナ
40 ンチオマーとラセミ体の k_a 比は、それぞれ 0.00022、0.00053 及び 0.00084

1 であった。

2 トランスエナンチオマー及び工業用製品中の他の不純物に関するデータは
3 ないが、濃度が低いためそのようなデータは必要でないと見なされた。主要
4 なデスイソプロピル代謝物には構造上懸念される問題はなく、2年間プロペタ
5 ンホスが給餌されたラットに神経毒性は認められなかったことにも留意すべ
6 きである。総括すると、以上のデータからはプロペタンホスは遅発性神経障
7 害を誘起しないことが示唆された。(EMA、11)

8 9 【松尾先生コメント】

10 この試験での「atropine 解毒」の記載は削除すべきではないと考えます。下段に書か
11 れている「通常の致死量を超える生物学的に意味を持たない用量で初めて神経障害標
12 的エステラーゼへの影響が出る」ことの理解しやすくする民にも必要かと考えます。

13 14 (5) 急性遅発性神経毒性試験 (鶏)

15 雌鶏を用いた急性遅発性神経毒性試験において、180 mg/kg 体重の単回経
16 口用量では臨床上的運動失調は生じなかった。プロペタンホス投与群及び陰
17 性対照群の脳と脊髄に軸索変性、及びプロペタンホス投与群の脳に神経障害
18 標的エステラーゼ(neuropathy target esterase)活性の中程度の低下が認めら
19 れた。しかしながら、陽性対照群で観察された顕著な軸索変性や神経障害標
20 的エステラーゼ活性の低下に比べるとこれらの影響はわずかであった。

21 (EMA、11)

22 成鶏 (10羽/雌雄/群) にプロペタンホス 200 mg/kg 体重を経口投与 (21日
23 間隔で2回) し、急性遅発性神経毒性の有無を調べた。陰性対照群としてポ
24 リエチレングリコール 400(PEG-400)、2.0 mL/kg 体重及び陽性対照群として
25 リン酸トリ-*o*-クレジル (TOCP)、750 mg/kg 体重を用いた。プロペタンホス
26 投与群は、初回投与1日後、2回目投与日及び1日後に15~48時間、10~20
27 mg/kg のアトロピン皮下注若しくはプラリドキシムヨウ化メチル筋注、又は
28 両剤併用により解毒処理を施した。

29 プロペタンホス投与群及び陰性対照群(PEG)の各10例は、試験終了の2回
30 目投与1日後まで全例生存し、遅発性神経中毒症状は認められなかった。陽
31 性対照群(TOCP)では、10~15日後より9例に典型的な神経中毒が認められ、
32 残る1例はこの症状が発現する前、6日目に死亡した。

33 プロペタンホスは、経口 LD₅₀ 値の約3倍高い投与量でも、生存中並びに死
34 後の剖検時において、急性遅発性神経毒性を示さなかった。

35 (ノバルティス、6-26~28)

36 37 (6) 局所刺激性・感作性試験

38 ①ウサギ皮膚刺激性試験

39 NZW ウサギ (雌雄各3羽) を用い、プロペタンホス原体 0.5 mL を背部無
40 傷皮膚および擦傷皮膚に塗布し、24時間後と72時間後に皮膚刺激について

1 検査した。

2 非常に軽度な紅斑が無傷皮膚で 2 例、擦傷皮膚で 1 例見られた (24 時間後)
3 のみで、痂皮形成及び浮腫はいずれも観察されなかった。プロペタンホスの
4 皮膚に対する刺激性はないと評価された。

5 (ノバルティス、6-17)

6 NZW ウサギに 0(水)、0(コーン油)、0.5、2.5、5 mg/kg 体重/日のプロ
7 ペタンホスが 6 時間/日、5 日/週で 3 週間局所的に投与された。皮膚刺激性
8 の重症度は用量相関的で全投薬群及びコーン油対照群に観察された。しかし
9 ながら、病理組織学的試験では、投薬群と対照群の間に有意な違いは示され
10 なかった。全投薬群で血漿と赤血球の ChE 活性が低下した。脳 ChE 活性は
11 測定されなかった。試験報告書の不一致のため NOEL に関する結論は出せな
12 かった。[EMEA の原文には NOEL とありますが NOAEL とすべきでしょうか?以下同じ]

13 (EMEA、6)

14 工業用プロペタンホスには、ウサギに於ける皮膚刺激性は認められなかつ
15 た。(EMEA、3)

16 ②ウサギ眼粘膜刺激性試験

17 NZW ウサギ (雌雄各 3 羽) を用い、プロペタンホス原体 0.1mL を片眼の
18 結膜嚢に点眼した。他眼を無処置対照とした。投与 24、48、72 時間後、及び
19 7 日後に検眼した。

20 角膜の腫瘍化及び混濁、結膜の水腫は観察されず、虹彩及び結膜の状態は
21 正常であった。プロペタンホスの眼に対する刺激性はないと評価された。

22 (ノバルティス、6-17~18)

23 工業用プロペタンホスには、ウサギに於ける眼刺激性は認められなかった。

24 (EMEA、3)

25 ③モルモット皮膚感作性試験

26 モルモットを用いた Buehler 法による試験では、プロペタンホスは皮膚感
27 作物質ではないことが示された。(EMEA、12)

28 Hartley モルモットを用いて、Maximization 法によりプロペタンホス原体
29 の皮膚感作性の有無を検討した。

30 プロペタンホスで感作された 15 匹のうち 3 例に接触皮膚アレルギー反応
31 (感作率 20%) がみられた。同じ方法で行われたマラチオンの感作試験では、
32 24 例中 13 例陽性 (感作率 54%) と報告されている。したがって、プロペタン
33 ホスのモルモットに対する感作性は認められるものの、その感作率はマラチオ
34 ンに比べ低い値を示した。(ノバルティス、6-13~15)

4. 亜急性毒性試験

(1) 4週間亜急性毒性試験(ラット①)

SDラット(15匹/雌雄/群)を用いて、4週間の混餌投与(0、2.5、10、40 ppm)による亜急性毒性試験を実施した。投与期間中、一般症状は毎日観察し、体重及び摂餌量は週1回測定した。投与終了時に、血液検査、血液化学検査、尿検査、剖検及び臓器重量測定を行った。

一般症状では顕著な毒性症状は見られなかった。雄投薬群の体重増加率が対照群に比し8~10%高かったが有意差ではなかった。

~~血液検査及び血液学的検査では、いずれも2.5 ppm群の雄でヘモグロビン量のわずかな減少(6%)が見られたが、正常範囲内であった。~~

~~40 ppm群でヘマトクリット値がわずかに低かったが(7%)、有意差ではなかった。その他については全て正常であった。~~

~~血液化学的検査では、尿素窒素、血清アミロイドP蛋白、SGPT及び血清総蛋白は全て正常であった。空腹時血糖は、2.5 ppm群でわずかな、10 ppm及び40 ppm群においては顕著な上昇を示したが、全て正常範囲内であった。~~

4週目の血球ChE活性は雌雄ともに10 ppm群でわずかな、40 ppm群で顕著な低下が見られた(雄29%、雌32%)。血漿ChEは、40 ppm群の雌雄で同様に活性阻害が見られた(雄19%、雌40%)。尿検査では10 ppm群の雌1例で糖が検出された以外は正常であった。

いずれの投与群においても臓器に対する肉眼的影響は見られなかった。臓器重量については、対照群の雌の甲状腺重量のみが正常のものに比べ、1.8倍の値を示した。

本試験の結果より、用量に相関して影響を受けたChE活性阻害に基づき、NOAELは10 ppm(1 mg/kg体重/日)であった。

(ノバルティス、5-1~4)

(2) 4週間亜急性毒性試験(ラット②・吸入)

【小川先生コメント】 この試験は、吸入なので削除するか、参考としては如何でしょうか。

10週齢のWistarラット(10匹/雌雄/群)を用いて、1日1時間、週6日、4週間の亜急性吸入毒性試験を実施した。曝露量は、56、222、889 mg/m³で対照群も設定した。吸入装置は流動型(dynamic flow type)であり、頭部曝露型チェンバーを用いた。

一般症状では、最大曝露群の雄で曝露開始3日以降に軽度の自発運動低下並びに粗毛が見られた。これらの症状は曝露回数が増加するとともに、対照群を含む全例に及んだが、その程度は軽度であった。また、6日目頃から最大及び中間曝露群に、8日目頃から最小曝露群及び対照群にごく軽度の軟便の排泄がみられたが、20日目以降は正常に復した。一方、雌では雄に比しやや遅く上記の症状が発現した。曝露量に関係なく少数の雄において、鼻口周辺にわずかな血液様物質の付着が観察され、試験終了時まで継続した。試験期間中、死亡例はなかった。

1 222 mg/m³ 群の雄の体重が曝露 22 日目から試験終了まで有意に増加した。
2 56 mg/m³ 群の雌雄の尿 pH に有意差が認められた。同群の雄の肺に暗赤褐色
3 を呈する小豆大の部位が数個見られた。222 及び 889 mg/m³ 群の雌雄ともに
4 脳、血漿、全血、血球の ChE 活性が 20%以上低下した。ChE 活性の低下から、
5 NOAEL は 56 mg/m³ と考えられる。(ノバルティス、6-22~25)

7 (3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット③)

8 SD ラットに 0、2、4、8 ppm 飼料のプロピタンホス (純度 86%) が 13 週
9 間混餌投与された。本試験は GLP 導入前の試験であり、限定的な内容となっ
10 ているが試験実施内容が貧弱で、被験飼料の分析がなく、ラットの成長に伴
11 う飼料中濃度の調整がされていない。その結果、試験開始時により多くの被
12 験物質が摂取された。被験物質投与が関与した唯一の影響として、は血漿及
13 び赤血球の ChE 活性の用量相関的な低下であったが見られた。しかしながら、
14 常に統計学的に有意であるとは限らず、生物学的に有意とされる対照値の
15 20%を超える低下はまれであった。また、したがって、真の毒性影響という
16 よりはむしろただ単に曝露が反映されているに過ぎない。脳 ChE 活性の低下
17 は見られなかった。本試験の NOEL は、最高用量である 8 ppm 飼料、雌雄そ
18 れぞれで 0.70 mg/kg 体重及び 0.60 mg/kg 体重となった。(EMEA、4)

20 (4) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット④)

21 SD ラット (15 匹/雌雄/群) を用いて、13 週間の混餌投与 (0、2、4、8 ppm、
22 それぞれ 0、0.2 mg/kg 体重/日、0.4 mg/kg 体重/日、0.8 mg/kg 体重/日) によ
23 る毒性試験を実施した。投与期間中、一般症状は毎日観察し、体重及び摂餌
24 量は週 1 回測定した。投与開始 4、8、13 週後に、血液検査、血液化学検査、
25 尿検査を行った。投与終了時に剖検、臓器重量測定及び組織検査を行った。
26 更に、投与終了後、4 週間の回復期間を設け、血漿及び赤血球 ChE 活性を測
27 定した。

28 一般症状では、全ての例において明らかな中毒症状は見られなかった。又、
29 全て正常行動を示した。0.8 mg/kg 体重/日群の飼料効率のみがわずかに減少
30 したが、全て正常範囲内であった。

31 血液検査では、0.4 mg/kg 体重/日群で 4 週目に MCV (平均赤血球容積) 値
32 が、0.8 mg/kg 体重/日群で 13 週目に雌の網状赤血球にわずかな減少が見られ
33 たが、正常範囲内であり、用量に依存した傾向投与に関連した変化は認めら
34 れなかった。

35 血液化学検査では、赤血球 ChE 活性がは、0.8 mg/kg 体重/日群の雌雄で最
36 高の偏差を示したが、実際には正常範囲内にあった。0.2 mg/kg 体重/日から
37 0.8 mg/kg 体重/日に向かうにつれて 酵素活性が低下する傾向がにあった。が
38 正常範囲内であった。SGPT は全群で正常値を示した。4 週間後のアルカリフ
39 オスファターゼ活性は、全群の雄で低値 (16~21%) を示したが、時間に依存
40 したのではなく有意差もなかった。血漿 ChE 活性は、1 週及び 2 週目の雌

1 の 0.4 mg/kg 体重/日群、0.8 mg/kg 体重/日群で 20%以上の一過性の低下を示
2 したが、その後、正常値に回復した。

3 尿分析の成績及び沈渣の鏡検は、全ての群で常に同様の結果を示し、病理
4 学的所見は見られなかった。

5 病理解剖において特異的所見はなかった。臓器の絶対重量は正常値を示し
6 た。

7 ~~血漿 ChE 活性が、1 週及び 2 週目の雌の 0.4 mg/kg 体重/日群、0.8 mg/kg~~
8 ~~体重/日群で 20%以上の一過性の低下を示したが、その後、正常値に回復し、~~
9 ~~4 及び 8 ppm でも十分順応し、如何なる病理学的変化も見られなかった。~~最
10 初の 2 週間目での雌ラット群に於ける血漿 ChE 活性の減少を一過性の反応で
11 あると見なし、NOAEL は、本試験の最高用量の 8 ppm(0.8 mg/kg 体重/日)
12 と結論された。(ノバルティス、5-5~10)

13 【小川先生コメント】

14 血漿中の ChE で、一過性の変化ですが、有意な急性変化ととらなくても良いでしょう
15 か？

16 【松尾先生コメント】

17 一過性であってもこれ等の変化は毒性とみなすべきと考えます。従い NOAEL は 0.2
18 mg/kg 体重/日群にすべきと考えます。

20 (5) 6ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)

21 Beagle 犬(4 頭/雌雄/用量)にプロペタンホスが 6 ヶ月間混餌投与された。飼
22 料中濃度を最初の 6 週間は、0、6、12、24 ppm としたが、6 週間を経過した
23 時点で、6 ppm 群でも ChE が耐容限界(20%)を下回ったため、以降は 0、2、
24 4、24 ppm とした。投与期間中、一般症状は毎日観察し、体重及び摂餌量は
25 週 1 回測定した。投与開始 1、2、3、6 ヶ月後に血液学的検査、投与開始 2、
26 3 週前及び投与開始 1、2、3、6 ヶ月後に血液化学的検査、投与開始 2 週前及
27 び投与開始 4、8、12、27 週後に尿検査を行った。投与開始 28 週後に剖検、
28 臓器重量測定及び組織学的検査を行った。肝機能検査(ブロムサルファレイン
29 (BSP))を投与開始前と試験終了時に、脳と肝臓の ChE 活性を投与開始 28 週
30 後に測定した。

31 各投薬群及び対照群の全例について、一般症状は全試験期間中正常であった。

32 体重は、対照群及び投薬群の間で投薬に関連した差はなかった。

33 雄では平均摂餌量が対照群で高く、24 ppm 群で低かった。

34 血液学的検査では、雄においては、投薬群及び対照群で有意差はなかった。
35 24 ppm 群の雌で投与開始 4、12、26 週後に白血球の増加を示した。

36 糖、尿素窒素、クレアチニン、ビリルビンなどの代謝パラメーター及びコ
37 レステロールの平均値と個体値は、全群正常で著変はなかった。総蛋白濃度
38 は試験開始 4 週後に雌雄で比較的高く、11 週後と 26 週後には雌のみが高か
39 ったが投薬に関連した変動はなかった。血漿電解質では塩素や無機リンが目
40 立った変動を示し、対照群に比べ幾つかの統計学的有意差を示した。(松尾先生

1 コメント：用量の記載が必要と思います。）

2 血漿 ChE 活性は、雌雄とも 24 ppm 群では、明らかに低下し、その他の群
3 では用量変更前にはわずかに低下した。用量を 2 ppm と 4 ppm に減じてから
4 は血漿 ChE 活性は回復し、耐容限界内に回復した。24 ppm 群では赤血球 ChE
5 活性も同様に明らかに抑制されたが、6 ppm 群では抑制されなかった。2 及び
6 4 ppm 群では赤血球 ChE 活性は正常であった。

7 血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(SGPT)、血清グルタミン
8 酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(SGOT)並びにラクテートデヒドロゲナ
9 ーゼ (LDH) は、全期間通じて正常であった。

10 又、BSP 肝機能検査は、試験開始 26 週後でも正常で試験前と有意差はな
11 かった。肝代謝酵素、N-デメチラーゼ(NDM)及びヒドロキシラーゼ(ANHYDR)
12 の活性については、雌の 4 ppm/24 ppm 群で ANHYDR 活性が、24 ppm 群で
13 NDM 活性がわずかに低下した。

14 尿検査では、試験前において 4 ppm 群の雄の pH と比重のみが低かった。
15 その他の数値に著変はなかった。

16 検眼鏡検査では、用量又は試験期間と相関する特別な所見は見られな
17 かった。臓器重量及び病理所見では、肉眼的変化又は病変はなかった。

18 本試験で唯一目立った作用は、ChE 活性の抑制であり、その活性抑制に基
19 づき NOAEL は約 4 ppm となった。また、高用量群の 24 ppm では明らかな
20 中毒症状は生じなかった。(ノバルティス、5-5~12)

21 22 5. 慢性毒性試験

23 (1) 5 2 週間慢性毒性試験 (イヌ)

24 Beagle 犬(4 頭/雌雄/用量)に 0、4、20、100 ppm 飼料のプロペタンホスが
25 52 週間混餌投与された。100 ppm が与えられた雄 1 例が虚脱状態のため安楽
26 死された。100 ppm 群で、下痢、摂餌量低下、肝臓酵素及び肝重量の増加が
27 示された。100 ppm 群の 2 例に肝臓に局所的な壊死が観察された。20 ppm 群
28 においても肝重量が増加したが、該当する病理学的変化は見られなかった。
29 100 ppm 群において、血漿、赤血球及び脳の ChE 活性が有意に低下し、20 ppm
30 群においても血漿と赤血球の ChE 活性が有意に低下した。NOAEL は 4 ppm
31 飼料、雌雄それぞれで 0.14 mg/kg 体重/日及び 0.13 mg/kg 体重/日相当であっ
32 た。(EMEA、5)

33 34 6. 慢性毒性/発がん性併合試験

35 (1) 9 3 週間慢性毒性/発がん性試験 (マウス)

36 実施状況の良い慢性毒性/発がん性併合試験において、50 匹/雌雄/群の CD-1
37 マウスに 0(対照群 I)、0(対照群 II)、1、6、21 mg/kg 体重/日 (計算値) の
38 プロペタンホスが 93 週間混餌投与された。0.05 mg/kg 体重/日が与えられた
39 10 例/群の衛星群は血液学的検査と血液化学的検査及び中間剖検のために飼
40 育された。血漿、赤血球及び脳 ChE 活性に用量相関的な低下が見られた。1

1 mg/kg 体重群の雄で血漿、赤血球及び脳の ChE 活性に、雌では血漿 ChE 活
2 性に統計学的に有意な低下が見られた。6 と 20 mg/kg 体重群では、雌雄とも
3 に 3 種類の ChE 活性が有意に低下した。血漿と赤血球の ChE 活性阻害によ
4 り NOAEL は 0.05 mg/kg 体重/日となった。発がん性は認められなかった。
5 [LOAEL/NOAEL=1/0.05=20] (EMEA、10)

7 (2) 93 週間慢性毒性/発がん性試験 (ラット)

8 慢性毒性/発がん性併合試験において、SD ラットに 0、6、12、120 ppm 飼
9 料のプロペタンホスが 2 年間給餌された。~~【非 GLP 試験】生存率は悪く、雄生~~
10 ~~存例は~~死亡率が高いために、雄生存率は 91 週間でと殺屠殺された。対照群の
11 死亡を含めてほとんどの死亡は慢性腎症によるものであった。脳 ChE 活性が
12 120 ppm ~~飼料を与えられたラット投与群~~で有意に低下し、血漿と赤血球の
13 ChE 活性が 12 ~~と 120~~ ppm 飼料以上投与群で低下した。ChE 阻害により、
14 NOAEL は 6 ppm 飼料、雌雄それぞれで 0.412 mg/kg 体重/日と 0.376 mg/kg
15 体重/日相当であった。腫瘍の発生率については明瞭な増加はなかったが、生
16 存率が低いために本試験は発がん性を評価するには十分ではなかった。

17 変異原性が陰性結果であること及びマウス 1 試験において発がん性がなか
18 ったことを考慮し、プロペタンホスには発がん性はないと結論された。

19 (EMEA、10)

20 【小川先生コメント】

21 黄色マーカー部分：ここに記載するのは奇異な印象を受けます。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

25 ~~二世代生殖毒性試験にて、雌雄/群 [匹数記載なし] の Wistar ラットに~~を用い
26 てプロペタンホスの混餌投与 (0、4、30、75 ppm) による 2 世代繁殖試験が
27 実施飼料のプロペタンホス含有飼料が給餌された。

28 30 ppm 及び 75 ppm 飼料濃度投与群で親動物に対する母体毒性が認められ
29 た生じた (75 ppm で明瞭な毒性症状、及び体重増加量と血漿、赤血球及び脳
30 の ChE 活性の用量相関的な低下)。75 ppm 飼料が与えられた投与群の F1 雄
31 にはでは用量に関連投薬が関与した不妊が認められた。

32 児動物この投与量では 75 ppm 投与群で被験物質投与の影響が認められ、母
33 生児にも毒性を示し、同腹児数の減少、児の生存率及び体重増加量の低下、及
34 及び血漿、赤血球及び脳の ChE 活性の有意な低下も認められた。

35 NOAEL は、親動物に対して 4 ppm 飼料で (0.3~0.5 mg/kg 体重/日相当)、
36 児動物に対して 30 ppm と考えられたであった。 (EMEA、7)

(2) 催奇形性試験 (ラット①)

39 ~~妊娠~~Wistar ラットにプロペタンホスを 0、1.5、3、6 mg/kg 体重/日の経口
40 用量で妊娠 6~15 日間に強制経口投与して催奇形性試験が実施された。

3 及び 6 mg/kg 体重/日 ~~投与群のが与えられた~~母動物に明瞭な毒性症状が観察され、6 mg/kg 体重/日 投与群で母動物の体重増加量が有意に低下した。

胎児では、いずれの用量においても 投与の影響催奇形性及び胎児毒性は認められなかった。

NOAELは、母動物に対して 1.5 mg/kg 体重/日、胎児に対して 6 mg/kg 体重/日と考えられた。

(EMEA、8)

(3) 催奇形性試験 (ラット②) (Seg II 試験)

妊娠 SD ラットに 0、0.125、0.5、2 mg/kg 体重/日のプロペタンホスが妊娠 7~17 日間強制経口投与 ~~された~~した。

母動物の一般症状、体重、摂餌量、剖検所見については、投 薬 与 に関係あると考えられる異常は認められなかった。

妊娠 21 日の胎児の所見では、全ての項目で対照群と投薬群の間に差はなかった。生存胎児の外表、内臓、骨格観察においては、変異、化骨進行度共に用量との相関はみられず、奇形も 0.125 及び 2 mg/kg 投与群で 1 例ずつ見られたのみであった。

分娩、哺育母獣に於ける観察所見では、何ら影響は見られなかった。哺育児及び離乳児の発育、発達、生殖能力においても 被験物質投薬による影響は見られなかった。離乳児の 8 週齢解剖所見で、2 mg/kg 投与群の雌雄の肝臓重量が、対照群に対してわずかに低値を示したが、剖検時の観察では異常は認められず、この程度の低下では、特に 被験物質投薬による影響とは考えられなかった。

プロペタンホスは、母動物及び胎児や新生児の発育、発達 異に及び 生殖能力に影響しないものと 考えられる推察される。

(ノバルティス、6-3~6)

(4) 催奇形性試験 (ラット③) (Seg I 試験)

SD ラットに 0、0.125、0.5、2 mg/kg 体重/日のプロペタンホスを強制経口投与した (雄 6 週齢、雌 10 週齢[匹数不明])。投与期間は、雄では交配前 9 週間から交配中、交配及び妊娠が成立した雌の剖検が終わるまで、雌では交配前 2 週間、交配中及び交配成立後の妊娠 7 日目まで投与を続けた。

投与期間中及び妊娠中の体重増加並びに摂餌量は、投 与 薬 群の雌雄いずれ に も対照群との間に差は見られず、一般状態にも異常は認められなかった。

各投 与 薬 群の交尾率及び受胎率は対照群と比較して差はなかった。0.5 及び 2 mg/kg 投与群で胎盤重量がやや低値を示したが、背景データと比較しても正常範囲内であった。外表奇形においては 被験物質投薬の影響と考えられるものはなかった。骨格検査については、非対称型 錐椎体が投 与 薬 群で増加したが背景データの範囲内であった。

プロペタンホスを 2 mg/kg 体重/日まで投与しても生殖機能並びに胎児の発育に及ぼす影響はないと考えられた。

(ノバルティス、6-1~3)

1 (5) 催奇形性試験 (ラット④) (Seg III 試験)

2 妊娠 SD ラットに 0、0.125、0.5、2 mg/kg 体重/日のプロペタンホスを妊娠
3 17 日から分娩後 21 日まで強制経口投与した。

4 投与薬群の母動物に関して、一般症状、体重変化、摂餌量、分娩状況などは
5 対照群と比べて異常は見られなかった。離乳後の剖検所見においても、特に
6 被験物質の影響と考えられる異常は見られなかった。

7 哺育児に関しては、体重増加、生後発達、生存率のいずれも対照群と投与
8 薬群の間に差は見られなかった。離乳児の摂餌量、体重増加、オープンフィ
9 ールドテストは、各投与薬群とも対照群に比して差はなかった。分娩後 10 週
10 目の剖検前に行った感覚試験において、全ての投与薬群で痛覚試験の異常は
11 認められなかった。対光反射試験において、0.125 及び 2 mg/kg 投与群で、や
12 や不完全な縮瞳反応が見られた例が 1~2 例ずつあった。しかし、~~が~~これら
13 は、片眼性に生じた現象で、発生頻度も少なく、最高投与群で見られていな
14 いことから、これらが特に被験物質の影響によるものとは判断されなかった。
15 分娩後 10 週目の剖検所見で、2 mg/kg 投与群の雌雄の肝臓重量が対照群に比
16 し、わずかに低値を示した。しかし、~~が~~剖検時の観察では肝臓に何ら異常
17 は認められず、この程度の重量の低下は、特に被験物質投与による影響と
18 は考えられなかった。F1 の受胎能力試験においては、各投与群と対照群との
19 間に差は見られず、胎児(F2)の外表観察においても、被験物質投薬に関する
20 と考えられる影響は見いだせなかった。

21 2 mg/kg 体重/日以下のプロペタンホスをラットの周産期及び授乳期に投与
22 した場合、母動物の分娩、哺育及び次世代の発育、発達や生殖機能に影響は
23 ないものと推測される。(ノバルティス、6-6~9)

24 (6) 催奇形性試験 (ウサギ①)

25 ~~妊娠~~ NZW ウサギにプロペタンホス がを 0、1、4、8 mg/kg 体重/日の用量
26 で妊娠 6~18 日 に ~~再~~強制経口投与して催奇形性試験が実施された。

27 8 mg/kg 体重/日投与群で幾らか 重度の母体毒性 (1 例死亡、下痢、体重低
28 下) が観察された。

29 胎児では、8 mg/kg 体重/日投与群で吸収率 がの有意 に ~~な~~上昇 した が認めら
30 れた。

31 NOAEL は、母動物及び胎児に対して 4 mg/kg 体重/日と考えられた。

32 しかしながら、いずれの用量においても催奇形性は認められなかった。

33 (EMEA、8)

34 (7) 催奇形性試験 (ウサギ②)

35 15 匹/群の妊娠 NZW ウサギにプロペタンホスが 0、1、4、8 mg/kg 体重/
36 日の用量で妊娠 6~18 日間強制経口投与された。

37 母動物に関する観察所見では、一般症状及び死亡率に 被験物質投薬が関連
38 した影響は見られなかった。体重については、8 mg/kg 体重/日群でわずかで
39 はあるが、被験物質投薬によると思われる有意な減少が見られた。しかし、
40

1 妊娠率、生殖能及び剖検の結果においては、いずれの群においても被験物質
2 投薬に関連した影響は見られなかった。

3 胎児に関する観察所見では、着床率、死亡胎児数、生存胎児数、一昼夜生
4 存数、及び生存胎児の重量において、対照群及び背景データに比べわずかな
5 差が見られたが、いずれも被験物質投薬による影響ではないと判断された。
6 また、外表検査、内臓検査及び骨格検査においても、被験物質投薬の影響は
7 見られなかった。

8 プロペタンホス 8 mg/kg 体重/日の投与は、胚吸収率がわずかに増加
9 した他に、母動物の体重が一時的ではあるがわずかに減少せしめた。1 及び
10 4 mg/kg 用量投与群胎児の各 1 例において低頻度で認められた奇形は、対照
11 群の胎児 2 例に於ける主要な奇形の発生並びにプロペタンホス投与により生
12 じた催奇形性パターンを示唆するものではない。(ノバルティス、6-10~12)

13
14 【渡邊先生コメント】 最後の文章は意味不明です。

15 8. 遺伝毒性試験

16 遺伝毒性試験結果を以下の表 3、4 にまとめた。

17
18
19 表 3. プロペタンホスの *in vitro* 遺伝毒性試験結果

検査項目	試験対象	添加量	S9	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	—	±	陰性
	<i>Escherichia coli</i> WP2 uvrA	—	±	陰性
染色体異常試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y(hprt 座位)	—	±	陰性
姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞	—	±	陰性
不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	—	±	陰性

20
21
22 表 4. プロペタンホスの *in vivo* 遺伝毒性試験結果

検査項目	試験対象	投与量	結果
小核試験	マウス	0.0009、0.009 mL/kg 体重、経口投与	陰性
細胞遺伝学的試験	ラット骨髄	58 mg/kg 体重、腹腔内投与	陰性

1 以上の様に *in vitro* 及び *in vivo* での各種遺伝毒性試験において陰性結果が
2 得られた。したがって、プロペタンホスには生体にとって問題となる遺伝毒
3 性はないと考えられる。

4 5 9. ヒトに関する知見

6 プロペタンホスによるヒトの中毒が疑われる症例報告がある。その公表論
7 文によれば、その症例がプロペタンホス暴露によるものなのかは決められず、
8 推定暴露量の指摘もない。羊の浸液作業や製造工場の労働者の ChE 測定も提
9 供されているが、この場合も、暴露量の程度や ChE 測定の基準値に関する情
10 報がない。ヒトに於ける ChE 阻害に関する NOAEL の結論を導くことはでき
11 なかった。 (EMEA、13)

12 13 III. 食品健康影響評価

14 1. EMEA における評価について

15 EMEA では、3 種類の動物を用いて実施された試験において ChE 活性阻害
16 に関する NOAEL が決定された。最も低い NOAEL は、マウスを用いた慢性
17 毒性試験/発がん性試験における、脳、血漿及び赤血球の ChE 活性阻害に基
18 づく NOAEL 0.05 mg/kg 体重/日であり、この NOAEL に安全係数 100 を適用
19 することにより、ADI 0.0005 mg/kg 体重/日(0.030 mg/ヒト)が設定された。
20 (EMEA、14)

21 22 2. ADI の設定について

23 案 1

24 各種毒性試験の結果、プロペタンホスは遺伝毒性及び発がん性を示さず、
25 催奇形性も誘起しない。しかしながら、プロペタンホス投与により、有機リ
26 ン化合物の特徴として ChE 活性の阻害が誘起された。遅発性神経障害は誘起
27 されない。ChE 活性の阻害から ADI を設定し、ヒトへの健康影響評価とする
28 ことができると考えられる。

29 報告されている各種の亜急性試験や慢性試験において、ChE 活性阻害を指
30 標とした最も低い NOAEL がマウスを用いた慢性毒性/発がん性併合試験にお
31 いて見いだされている。この (三森座長：このオリジナルの文章では、表現
32 したいことが適切に表現されていませので、修正いたしました。) 試験にお
33 ける 0.05 mg/kg 群は、衛生群であり、臓器重量測定や病理組織学的検査を実
34 施していない。また、NOAEL 0.05 mg/kg 体重/日であり、毒性が発現し現れ
35 た LOAEL は 1 mg/kg 体重/日であり、0.05 mg/kg 群に比較すると公比は 20
36 と大きな隔たりがあり、0.05 mg/kg を NOAEL と評価することは適切ではな
37 いと考えられるである。 EMEA ではこの NOAEL から ADI を設定しているが、
38 慢性毒性を評価するに十分な検査を実施していないことおよび公比の大きな
39 隔たりを考慮し、LOAEL に更に追加の安全係数を採用することにより ADI
40 を設定することが妥当であると考えられる。安全係数に個体差 10、種差 10

1 に加え LOAEL を採用したことによる追加の 10、計 1,000 を適用し、ADI を
2 1.0 µg /kg 体重/日とすることが適当と考えられた。

3 案 2

5 プロペタンホスは、遺伝毒性試験の結果から、生体にとって問題となる遺
6 伝毒性を示さないと考えられること、また、発がん性試験において発がん性
7 は認められていないことから ADI を設定することが可能であると判断された。

8 各種毒性試験の結果から、プロペタンホスの投与による毒性影響は、主に
9 有機リン系化合物の特徴としての ChE 活性阻害であり、マウス、ラット及び
10 イヌを用いた試験において、ChE 活性阻害の NOAEL が得られている。また、
11 ラット及び鶏を用いた試験において、遅発性神経毒性は認められなかった。

12 最も低い用量でプロペタンホス投与の影響が認められたと考えられる指標
13 は、マウスを用いた 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験における ChE 活性阻
14 害であり、NOAEL は 0.05 mg/kg 体重/日であった。

15 以上のことから、ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数とし
16 て 100（種差 10、個体差 10）を適用し、ADI を 0.5 µg /kg 体重/日と設定す
17 ることが適当と考えられた。

19 【小川先生コメント】

20 公比に隔たりはありますが、“well-conducted combined chronic toxicity / carcinogenicity
21 study”の結果として、NOAEL を 0.05mg/kg 体重/日と考えたいと思います。

23 【松尾先生】

24 三森座長の提案意見に異存ありません。

25 さらに加える理由：

26 52 週慢性毒性試験(イヌ)での NOAEL は 0.13-0.14 mg/kg であり、13 週間亜急性毒性試験(ラ
27 ット④)では 1・2 週目で現れる一過性の変化を毒性の現われとすれば NOAEL は 0.2 mg/kg と
28 なります。これ等を加味するとこの薬剤の NOAEL は 0.1-0.2 mg/kg にあると推察され、1.0 µ
29 g/kg 体重/日の ADI は安全を含んでの設定と考えられます。

32 3. 食品健康影響評価について

33 以上より、プロペタンホスの食品健康影響評価については、ADI として次の
34 値を採用することが適当と考えられる。

36 プロペタンホス µg /kg 体重/日

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

表 5. EMEA におけるプロペタンホスの無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	93 週間慢性/発がん性毒性	0, 0.05, 1, 6, 21 混餌投与	NOAEL 0.05 血漿/赤血球 ChE 阻害
ラット	3 週間亜急性毒性	0, 2, 4, 8 ppm 混餌投与	NOEL ≥ 8 ppm 雄 0.60 雌 0.70
	4 週間亜急性毒性	0, 2.5, 10, 40 ppm 混餌投与	
	4 週間吸入毒性	0, 56, 222, 889 mg/m ³	
	13 週間亜急性	0, 0.2, 0.4, 0.8 混餌投与	
	91 週間慢性/発がん性毒性	0, 6, 12, 120 ppm 混餌投与	NOAEL 6 ppm 雄 0.376 雌 0.412 血漿/赤血球 ChE 阻害
	発生・生殖毒性	器官形成期投与 0, 1.5, 3, 6 経口投与	NOEL 1.5 母体毒性 催奇形性なし
		器官形成期投与 0, 0.125, 0.5, 2 強制経口投与	
		妊娠前/妊娠初期投与 0, 0.125, 0.5, 2 強制経口投与	
周産期/授乳期投与 0, 0.125, 0.5, 2 強制経口投与			
二世代生殖毒性	0, 4, 30, 75 ppm 混餌投与	NOEL/NOAEL 0.3~0.5 母体毒性	
ウサギ	発生・生殖毒性	器官形成期投与 0, 1, 4, 8 強制経口投与	NOEL 4 母体毒性 催奇形性なし
イヌ	52 週間慢性毒性	0, 4, 20, 100 ppm 混餌投与	NOEL/NOAEL 4ppm 雄 0.14 雌 0.13 血漿/赤血球 ChE 阻害
	6 ヶ月間慢性毒性	0, 6, 12, 24/0, 2, 4, 24 ppm 混餌投与	
毒性学的 ADI			ADI 0.0005 SF100
毒性学的 ADI 設定根拠資料			マウス 93 週間慢性毒性試験 NOAEL 0.05

1 <別紙 1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
BSP	ブロムサルファレイン
EMEA	欧州医薬品審査庁
GC-ECD	電子捕獲型検出器付ガスクロマトグラフィー
GLP	優良試験所基準
GOT=AST	GOT (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ) =AST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
GPT =ALT	GPT (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ) =ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
MRL	最大残留基準値
MCV	平均赤血球容積
NOEL	無作用量
NOAEL	無毒性量
TOCP	リン酸トリ- <i>o</i> -クレジル

2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

1 <参照>

2 1 EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
3 POPETAMPHOS SUMMARY REPORT 1997

4 2 プロペタンホス 食品健康影響評価に関する資料 ノバルティスアニマルヘ
5 ルス株式会社（未公表）

6 3 日本化学物質辞書