

(案)

動物用医薬品評価書

プロペタンホス

2011年8月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要 約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 薬物動態試験(吸収・分布・代謝・排泄)	6
(1) 薬物動態試験(ラット吸収・分布・代謝・排泄①)	6
(2) 薬物動態試験(ラット吸収・分布・代謝・排泄②)	6
2. 残留試験	7
(1) 残留試験(羊①)	7
(2) 残留試験(羊②)	8
(3) 残留試験(羊③)	8
(4) 残留試験(羊④)	8
(5) 残留試験(羊⑤)	9
(6) 残留試験(羊⑥)	9
(7) 残留試験(牛)	9
(8) 残留マーカーに関して	10
3. 遺伝毒性試験	10
3.4. 単回投与急性毒性試験	11
(1) 急性毒性試験(マウス、ラット及びウサギ)	11
(2) 急性毒性試験(ラット、吸入)〈参考データ〉	11
(2-3) ラット単回投与における ChE (Choline esterase) 活性	12
(3-4) 急性遅発性神経毒性試験(ラット及び鶏)	12
(4-5) 急性遅発性神経毒性試験(鶏)	12
(5) 神経毒性試験(in vitro)	13
4.5. 亜急性毒性試験	14
(1) 4週間亜急性毒性試験(マウス)	14

(12) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット①、混餌)	14
(23) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット②、吸入) <参考データ>	14
(34) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット①)	15
(45) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット②)	15
(56) 6 ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)	16
5.6. 慢性毒性試験	17
(1) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ)	17
6.7. 慢性毒性/発がん性併合試験	18
(1) 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	18
(2) 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	19
7.8. 生殖発生毒性試験	19
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	19
(2) 催奇形性発生毒性試験 (ラット①)	20
(3) 器官形成期投与試験 (ラット②) (Seg II 試験)	20
(4) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (ラット③) (Seg I 試験)	21
(5) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット④) (Seg III 試験)	21
(6) 催奇形性発生毒性試験 (ウサギ②)	22
9. 薬理的試験	23
(61) 局所刺激性・感作性試験	23
9.10. ヒトに関する知見	24
III. 食品健康影響評価	24
1. EMEA における評価について	24
2. ADI の設定について食品健康影響評価について	25
3. 食品健康影響評価について	26
・表 6 EMEA における各種試験の無毒性量等の比較	27
・別紙 1 : 検査値等略称	28
・参照	29

1 <審議の経緯>

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示（参照 1）

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について要請（厚生労働省発食安 0215 第 83 号）、関係資料の接受

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

2010 年 6 月 21 日 第 126 回動物用医薬品専門調査会

2011 年 8 月 2 日 第 133 回動物用医薬品専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2011 年 1 月 6 日まで)

小泉 直子（委員長）

見上 彪（委員長代理*）

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

(2011 年 1 月 7 日)

小泉 直子（委員長）

熊谷 進（委員長代理*）

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

* : 2009 年 7 月 9 日から

* : 2011 年 1 月 13 日から

4

5 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2010 年 4 月 1 日から)

三森 国敏（座長）

寺本 昭二（座長代理）

石川 さと子 福所 秋雄

石川 整 舞田 正志

小川 久美子 松尾 三郎

寺岡 宏樹 山口 成夫

天間 恭介 山崎 浩史

頭金 正博 山手 丈至

能美 健彦 渡邊 敏明

6

7

1
2
3
4
5
6
7
8

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

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：プロペタンホス

7 英名：Propetamphos

9 3. 化学名

10 IUPAC

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

14 CAS (No. 31218-83-4) (参照 2)

15 ~~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-ブテン酸イソ~~
16 ~~プロピル~~

17 英名：(E)-3-[[(Ethylamino)(methoxy)-phosphinothioyl]oxy]-2- butenoic acid
18 1-isopropylmethylethyl ester

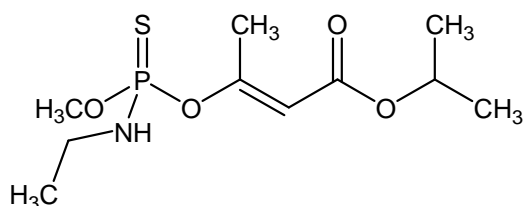
20 4. 分子式

21 C₁₀H₂₀NO₄PS

23 5. 分子量

24 281.~~307~~31 (参照 2)

26 6. 構造式



(参照 2)
(The Merck Index)

27

28 7. 使用目的及び使用状況

29 プロペタンホスは、有機リン化合物である。~~工業用 (technical grade)~~ プロペタンホ
30 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 (S 体及び R 体)
31 の計 4 種類の異性体から成る。活性成分の大部分は トランスシス 体¹ であり、通常工業用
32 製品の 90%w/w を超える。プロペタンホスオキシ酸のキラル分離から類推すると、~~シス~~

¹ EMEA に確認し記載した。

1 トランス-プロペタンホスは、S 体及び R 体エナンチオマーの等量ラセミ混合物である。
2 通常、シストランス体は工業用製品の 0.1 %未満しか存在しない。

3 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与外用剤と
4 して使用される。羊の疥癬、タロバエの皮膚ハエ蛆症、ダニ、ヒツジシラミバエ及びシ
5 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。羊の浸漬液薬剤はプロペタン
6 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。(参照 3) (EMEA-1)

7 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、及びイエダニの防
8 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る。

9 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値²が設定されている。

10

11 II. 安全性に係る知見の概要

12 本評価書は、EMEA レポート等をもとにプロペタンホスの毒性に関する主な知見を整
13 理したものである。(参照 3～6)

14 1. 薬物動態試験（吸収・分布・代謝・排泄）

15 (1) 薬物動態試験（ラット吸収・分布・代謝・排泄①）

16 ラットに ¹⁴C-標識プロペタンホスを単回（0.5、0.6、6、16 及び 18 mg/kg 体重）及び
17 反復（6.4 mg/kg 体重/日で 8 日間及び 18 mg/kg 体重/日で 15 日間）経口投与し、薬物
18 動態試験が実施された。いずれの場合においても、プロペタンホスは迅速にほぼ完全に
19 吸収された。

20 血清中最高濃度（C_{max}）は投与後 1 時間以内に C_{max} に達し観察され、また C_{max} は投
21 与量に比例していた。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、
22 肝臓及び皮膚に最大の残留が見られた。吸収された ¹⁴C-標識プロペタンホスの大部分は
23 CO₂ として呼気に排泄され、尿中にも少量が排泄された。

24 消失半減期（T_{1/2}）は約 25 時間であった。尿中では少なくとも 7 種類の代謝物が同定
25 されたが未変化体は見られなかった。生物濃縮蓄積性は認められなかった。組織中残留
26 物の性状は調べられなかった。(参照 3) (EMEA-2)

27

28 (2) 薬物動態試験（ラット吸収・分布・代謝・排泄②）

29 ラット（Wistar 系、雌 4～10 匹/群）に ¹⁴C-標識プロペタンホス（ポリエチレングリ
30 コール-400（PEG-400）懸濁液）を経口投与（0.6、6 及び 16 mg/kg 体重）し、放射活
31 性の血中及び組織中濃度並びに尿中、糞便中及び呼気中への排泄量並びに血中及び組織
32 内濃度をが調べられた（血中及び組織中濃度は 0.6 及び 6 mg/kg 体重投与群のみ）。

33 血中及び組織内中濃度は、6 mg/kg 体重投与群の軟骨を除き、いずれの投与量におい
34 ても、2～24 時間で最高値を示し、以降徐々に低下した。ピーク時の各組織中濃度は、
35 血中に比べ骨髄、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。

36 尿中排泄量は、投与後 0～96 時間で 0.6 mg/kg 体重投与群では 12.4 %、6 mg/kg 体重
37 投与群では 19.7 %、16 mg/kg 体重投与群では 38.4 %であった。糞便中の排泄量はいず
38 れの投与量群においても約 3 %に過ぎなかった。呼気中への排泄量は、投与後 0～7 時

²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（参照 1）

1 間で 0.6 mg/kg **体重投与群**では 49.5 %、6 mg/kg **体重投与群**では 46.0 %、16 mg/kg **体**
 2 **重投与群**では**投与後 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
 3 された。

4 同定された尿中代謝物を表 1 に示した。

5

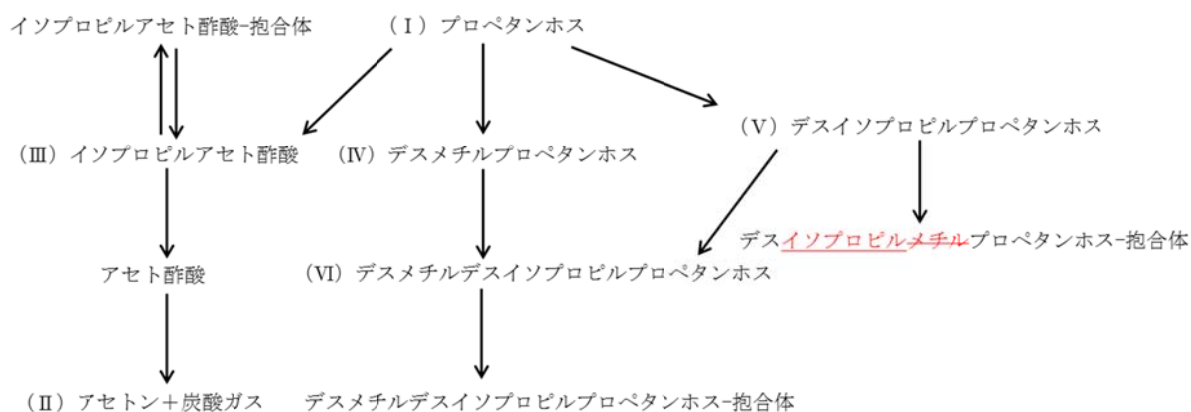
6 表 1 ラットにおけるプロペタンホスの経口投与後の尿中のプロペタンホス代謝物

	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)

7

8 以上の実験結果から、推定された代謝経路を図 1 に示した。

9



10

11 図 1 ラットにおける推定されたプロペタンホスの代謝経路

12 (参照 4) (ノバルティス 10-1～9)

13

14 **2. 残留試験**

15 (1) **残留試験 (羊①)**

16 子羊 (去勢雄、3 頭/群) を用法・用量どおりに市販製剤に薬浴し、**薬浴** 7、14 及び
 17 21 日後に組織中のプロペタンホスの残留が電子捕獲型検出器付ガスクロマトグラフィー
 18 (GC-ECD) を用いて調べられた (検出限界 1 µg/kg)。

19 組織中の残留量には大きな変動が見られた。**投与薬浴** 14 日後の**にと殺した**1 例では、
 20 筋肉 400 µg/kg、腎臓 220 µg/kg であったが、他の動物での筋肉及び腎臓中の残留量は
 21 検出限界**以下未滿**であった。

22 **最も大きな**残留量**が**は脂肪中で見られ、330～3,570 µg/kg の残留が**投与薬浴** 7 日後

1 で観察されたが、薬浴 21 日後には検出限界以下未満となった。肝臓中では、投与薬浴 7
2 日後の 1/3 例 (310 µg/kg) 及び投与薬浴 14 日後の 1/3 例 (620 µg/kg) にのみ検出され
3 た。(参照 3) (EMEA-15)

4 5 (2) 残留試験 (羊②)

6 羊 (サフォーク系雑種、雌雄各 4 頭/群) を用法・用量どおり市販製剤に薬浴し、薬浴
7 7、10、14、28 及び 35 日後の組織中のプロペタンホスの残留が GC-ECD を用いて調べ
8 られた (検出限界 10 µg/kg、定量限界 25 µg/kg)。

9 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検出限界以下未満
10 であった。皮下脂肪中の残留は変動幅が大きく、投与薬浴 7 日後では、10~244 µg/kg、
11 薬浴 10 日後では、~~10 µg/kg~~ 検出限界未満~~~25 µg/kg~~ 定量限界未満、14 日後では ~~10~~ 検
12 出限界未満~280 µg/kg であった。投与後薬浴 28 日及び 35 日後に採取された全ての脂
13 肪試料中の残留は検出限界以下未満であった。(参照 3) (EMEA-16)

14 15 (3) 残留試験 (羊③)

16 ~~GLP 対応試験において、~~羊 (4 頭/群、計 6 群) をプロペタンホスに薬浴 (320 mg/L)
17 し、薬浴 1、3、7、10、14 及び 21 日後の筋肉及び脂肪中のプロペタンホス濃度が GC-ECD
18 を用いて調べられた (検出限界 10 µg/kg、定量限界 25 µg/kg)。

19 筋肉中のプロペタンホス濃度は、全例試料で ~~10 µg/kg~~ 検出限界未満であった。脂肪に
20 ついては、投与薬浴 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
21 プロペタンホスが検出された。生データが提出されておらず、本試験報告には分析手法
22 に関する手順やデータが含まれていないため、明確な結論を導き出すことが出来な
23 かった。(参照 3) (EMEA-17)

24 25 (4) 残留試験 (羊④)

26 残留消失予備試験において、羊 (2 頭) の除毛背部 (100×200 mm) に ¹⁴C-標識プロ
27 ペタンホスを局所投与 (200 mg/頭) し、1 日又は 2 日後の組織中のプロペタンホスの
28 総残留濃度が燃焼後液体シンチレーション計測 (LSC) 及び又はアセトン抽出後 LSC
29 を用いて調べられた。尿及び糞便中の代謝物は放射 TLC を用いて、単離されたデスイ
30 ソプロピルプロペタンホス画分は GC-ECD を用いて定量した。

31 腎臓中に最高濃度の総残留が見られ (投与 1 日及び 2 日後、それぞれ 529 及び 443 µg
32 eq/kg)、そのうちデスイソプロピルプロペタンホスが約 24 %を占めた。肝臓、筋肉及び
33 脂肪中の総残留濃度は、投与 1 日後でそれぞれ 559、137 及び 141 µg eq/kg、投与 2 日
34 後ではそれぞれ 317、63 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
35 濃度は、投与 1 日後でそれぞれ総残留の 1.1、6.6、~~及び~~ 7.1 %、投与 2 日後でそれぞれ
36 1.9、6.3、~~及び~~ 48.1 %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
37 度の 34 %であったが、他の組織中ではわずかで、大部分 (80 %超) は未同定の極性非
38 抽出物質であった。(参照 3) (EMEA-18)

1 (5) 残留試験 (羊⑤)

2 引き続き実施された本試験では、上記(4)と同様に羊(4頭/各時点)に¹⁴C-標識プロ
3 ペタンホスを局所投与(200 mg/頭)し、投与1、3及び7日後の組織中のプロペタン
4 ホスの総残留がLSCを用いて、デスイソプロピルプロペタンホス濃度がGC-ECDを用
5 いて調べられた。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の測
6 定は行わなかった。

7 投与1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
8 eq/kg、7日後では376、348、65及び50 µg eq/kgであった。腎臓中のデスイソプロピ
9 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及び41.2 µg eq/kg
10 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スイソプロピルプロペタ
11 ンホス濃度は、各組織の定量限界(102、20及び20 µg/kg)未満であった。(参照3)

12 (EMEA-18)

13

14 (6) 残留試験 (羊⑥)

15 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。

16 最初の試験では6頭を用いて、用法・用量どおり市販製剤中に薬浴された。薬浴30
17 時間後、プロペタンホスは2例の乳汁中には検出されず、残り4例では乳汁中に340~
18 1,370 µg/kgの残留が認められた。薬浴44時間後、乳汁中の残留は1例でのみ検出され
19 た(40 µg/kg)。

20 2番目の試験では、3頭の交雑雌羊が用法・用量どおり市販製剤中に薬浴された。薬
21 浴17時間後—には乳汁中のプロペタンホスの残留は140~710 µg/kgで、薬浴66時間
22 後には検出不能であった。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
23 択することはできないとされた。(参照3) (EMEA-19)

24

25 (7) 残留試験 (牛)

26 子牛(ホルスタイン種、3~4ヶ月齢、雄8頭/投与群及び1頭/対照群)及び泌乳牛(ホ
27 ルスタイン種、4~5経産、2頭/投与群及び1頭/対照群)にプロペタンホス50%水和剤
28 の500及び200倍希釈液を1回/週で連続78回直接噴霧し、た。血液、肝臓、腎臓、筋
29 肉、脂肪、小腸及び乳汁中の残留分析が行われた。

30 雄子牛については、最終噴霧1、7、14及び21日後に、泌乳牛については噴霧前、噴
31 霧開始15、29及び43日後並びに最終噴霧後1、3、5及び14日後の各組織についてガ
32 スクロマトグラフィー(GC)を用いて残留分析を行った(検出限界0.02 µg/kg)。

33 乳用雄子牛については、血液及び肝臓中では全例試料ともプロペタンホスは検出限界
34 —(0.02 ppm)—未満であった。腎臓、筋肉、脂肪及び小腸中では、最終噴霧1日後に検出
35 され、特に脂肪中~~に~~では低及び高用量の両群ともに高濃度で検出された(0.43~3.14
36 ppm µg/g)。最終噴霧7日後では、脂肪中のみ残留が検出されたが(0.02~0.05 ppm µg/g)、
37 他の試料は全て検出限界未満であった。脂肪中の残留は、最終噴霧14日以降は、低及
38 び高用量の両群ともに~~に~~検出限界未満になった。

39 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日後の全例試料から既に
40 検出されたが(0.05~0.13 ppm µg/g)、噴霧回数を重ねても乳汁中濃度が高まくなる傾

1 向は観察されなかった。低用量群では、最終噴霧 3 日後以降、高用量群では最終噴霧 5
2 日後以降は検出限界未満となった。(参照 4) (ノバルティス 11-1~3)

3
4 (8) 残留マーカ－に関して

5 EMEA では、羊で得られたデータから、適当な残留マーカ－及び組織中の残留マーカ－
6 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、残留マーカ－をプロ
7 ペタンホス及びデスイソプロピルプロペタンホスの残留の和としている。(参照 3)

8 (EMEA-Conclusion and Recommendation)

9
10 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－を選択することはでき
11 ないとされた。(参照 3) (EMEA-19)

12
13 ~~8-3~~ 3. 遺伝毒性試験

14 プロペタンホスの遺伝毒性試験結果を以下の表 2、3 にまとめた。(参照 3~5)

15 (日本化薬資料(2-4))

16 表 2 プロペタンホスの *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験検査項目	試験対象	添加用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538		陰性 (EMEA-9)
		<u>5、10、50、100、500、1000、 5000 µg/ plate (±S9)</u>	陰性 (ノバルティス、 6-16)
	<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	<u>5、10、50、100、500、1000、 5000 µg/ plate (±S9)</u>	陰性 (ノバルティス、 6-16)
染色体異常試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y (<i>hprt</i> 座位)		陰性 (EMEA-9)
姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター卵 巣由来細胞		陰性 (EMEA-9)
不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞		陰性 (EMEA-9)

17
18 表 3 プロペタンホスの *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験検査項目	試験対象	添加用量	結果
小核試験	マウス	0.0009、0.009 mL/kg 体重、 経口投与	陰性 (EMEA-9)
細胞遺伝学的試験	ラット骨髓	58 mg/kg 体重、腹腔内投与	陰性 (EMEA-9)

19
20 上記のとおり、*in vitro* 及び *in vivo* での各種遺伝毒性試験の結果は陰性であることか

ら、プロペタンホスには、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

3.4. 単回投与急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（マウス、ラット及びウサギ）

マウス、ラット及びウサギにおける LD₅₀~~又は~~ LC₅₀ 値を表 4 にまとめた。

表 4 プロペタンホスの急性毒性致死量 (LD₅₀ / LC₅₀ 値)

動物	投与経路	LD ₅₀ <u>(mg/kg 体重)</u> (95 %信頼限界) <u>及び又は</u> LC ₅₀ <u>(mg/m³)</u>	
		雄	雌
マウス	経口	67.7 (62.6~73.6)	62.4 (56.6~71.2)
	皮下	142 (136~148)	117 (100~131)
	経皮	312 (275~351)	206 (182~233)
ラット	経口	98.8 (90.9~108)	75.994.2 (69.986.7~82.8103)
	経口	119	59.5
	皮下	187 (177~197)	140 (124~158)
	経皮	1,282 (1,190~1,389)	564 (512~621)
	<u>経皮</u>	<u>>2,260¹⁾</u>	
	吸入	3,300020 (LC ₅₀ mg/m ³)	3,020300 (LC ₅₀ mg/m ³)
ウサギ	経皮	486 ²⁾	

1) ポリエチレングリコール 200 溶媒中投与 2) 閉塞包帯下原液投与

ラットにおけるプロペタンホスの経口 LD₅₀は、59.5 mg/kg 体重 (Wistar 系、雌) から 119 mg/kg 体重 (CD 系、雄) の範囲であった。経口に比べ経皮投与の方が毒性が低かった。ウサギ (NZW 種) における急性経皮 LD₅₀は閉塞包帯下原液投与で 486 mg/kg 体重であり、ラット (Wistar 系、雌) にお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 体重より低かった。(参照 3) (EMEA-3)

ICR 系マウス及び SD 系ラット (共に 6 週齢、雌雄各 10 匹/群) に、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、歩行困難等の中枢抑制症状、及び振戦、流涙、流涎、縮瞳、及び呼吸不整等が観察された。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、出血等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。(参照 4) (ノバルティス 4-2~3)

~~(2) 急性毒性試験 (ラット、吸入) <参考データ>~~

ラット (Wistar 系、10 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたプロペタンホス (エタノール及び PEG (1 : 1) 混合溶媒中) 原体についての 4 時間の急性吸入毒性試験が実施された。投与後以降 2 週間、一般症状、及び生死の観察、並びに体重測定を行った。投与量は、1,440~7,290 mg/m³であった。死亡例は死後直ちに、生存例は試験終了時に剖

1 検した。その結果、LC₅₀ 値は、雄で 3,300020 mg/m³ 以上、雌で 3,020300 mg/m³ 以上
2 であり、雌雄の方がやや高い感受性を示した。

3 一般症状では、暴露開始 2 時間後頃より呼吸促迫、軽度の間代性痙攣、流涎、流涙、
4 軟便の排泄、及び尿の失禁が見られ、早期の死亡例はこれらの症状を呈しながら死に至
5 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暴露後
6 1 日以後より眼瞼周囲に血液様物質の付着が認められたが、暴露 3~6 日後では全例正
7 常に回復した。体重変化では、雄では対照群を下回る体重増加を示したが、雌ではほぼ
8 同様の値を示した。

9 剖検所見では、死亡例の肺にうっ血性水腫が認められた以外、いずれの臓器にも異常
10 は認められなかった。(参照 4) (ノバルティス 6-20~21)

11

12 (2-3) ラット単回投与における ChE (Choline-esterase) 活性

13 ラット (Han-Wistar 系、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
14 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、
15 ChE 活性が測定された。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
16 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
17 いずれの投与経路場合でも、4 日以内であった。また、血漿 ChE 活性の方が赤血球 ChE
18 活性よりも大きく遙かに低下した。同程度の ChE 活性を阻害する投与薬量は経口投与
19 の方が皮下投与より少量であった。(参照 4) (ノバルティス 6-29~30)

20

21 ラット (OFA 系、雄 10 匹/群) を用いて、プロペタンホス中毒に対する解毒剤の効果
22 を観察した。プロペタンホスを単回経口投与 (120 mg/kg 体重) し、その後アトロピン
23 0.5 mg/kg 体重/回、オビドキシムクロライド 15 mg/kg 体重/回、又はアトロピン 0.5
24 mg/kg 体重/回+オビドキシムクロライド 15 mg/kg 体重/回を各々腹腔内投与 (10、30、
25 60 分、2、6、8 及び 23 時間後) し、2 週間観察した。死亡数及び中毒症状から判断す
26 ると、アトロピン投与及びアトロピン+オビドキシムクロライド併用投与が、プロペタ
27 ンホスで中毒したのラットの解毒剤として有効であった。(参照 4) (ノバルティス 6-31)

28

29 (3-4) 急性遅発性神経毒性試験 (ラット及び鶏)

30 ラット (雄、成獣) 及び鶏 (雌、成鶏) を用いて、*in vivo* 試験が実施された。ラット
31 には 40 mg/kg 体重、鶏には 200 mg/kg 体重の工業用プロペタンホスがアトロピン解毒
32 下で単回経口投与された。脳 AChE 活性の統計学的に有意な低下が 72 時間持続したが、
33 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響はなかった。
34 ラットにおける用量設定試験において、120 mg/kg 体重 (解毒なしの致死用量) の単回
35 投与により、統計学的に有意なであるが、生物学的には有意でないとされる脳の神経障
36 害標的エステラーゼの 15% の低下が生じた。このことは、神経障害標的エステラーゼの
37 生物学的に有意な影響は致死量を超える用量でのみ生じることを示唆するものである。

38 (参照 3) (EMEA-11)

39

40 (4-5) 急性遅発性神経毒性試験 (鶏)

1 鶏（雌）を用いた急性遅発性神経毒性試験において、プロペタンホスの 180 mg/kg 体
 2 重の単回経口投与用量では臨床上の運動失調は生じなかった。~~プロペタンホス~~投与群及
 3 び陰性対照群の脳及び脊髄に軸索変性、プロペタンホス投与群の脳に神経障害標的エス
 4 テラーゼ活性の中程度の低下が認められた。しかしながら、陽性対照群で観察された顕
 5 著な軸索変性や神経障害標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
 6 かであった。（参照 3）（EMEA-11）

7
 8 鶏（白色レグホン種、成鶏、雌雄 10 羽/群）にプロペタンホスを経口投与（200 mg/kg
 9 体重/日を 21 日間隔で 2 回）し、急性遅発性神経毒性の有無が調べられた。陰性対照群
 10 ~~にはとして~~PEG-400 を 2.0 mL/kg 体重、陽性対照群~~にはとして~~リン酸トリ-*o*-クレジル
 11 （TOCP）を 750 mg/kg 体重を用いそれぞれ投与した。~~プロペタンホス~~投与群は、初回
 12 投与 1 日後、2 回目投与当日及び 1 日後に 15～48 時間、10～20 mg/kg 体重のアトロピ
 13 ン皮下投与若しくは、プラリドキシムヨウ化メチル筋肉内投与、又は両剤併用により解
 14 毒処理を施した。

15 ~~プロペタンホス~~投与群及び陰性対照群の各 10 例は、試験終了の 2 回目投与 21 日後ま
 16 で全例生存し、遅発性神経中毒症状は認められなかった。陽性対照群では、初回投与 10
 17 ～15 日後より 9 例に典型的な神経中毒が認められ、残る 1 例はこの症状が発現する前、
 18 初回投与 6 日後に死亡した。

19 プロペタンホスは、経口 LD₅₀ 値（78 mg/kg 体重）の約 3 倍高い投与量でも、生存中
 20 並びに死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。（参照 4）

21 （ノバルティス 6-26～28）

22 23 （5）神経毒性試験（*in vitro*）

24 プロペタンホスオキシ酸のキラル分割したエナンチオマー及び~~プロペタンホスオキ~~
 25 ~~ソ酸~~のラセミ体の抗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
 26 られた。オキシ酸エナンチオマー及びラセミ体は、1.563～6.25 μmol/L の濃度で AChE
 27 活性の強力な阻害剤であり、阻害定数（ka）はエナンチオマーで 13,262 及び 10,527、
 28 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常に弱く、5,000
 29 μmol/L 以上の濃度で平均 ka 値がエナンチオマーで 2.96 及び 5.62、ラセミ体で 9.70 で
 30 あった。神経障害標的エステラーゼ活性及び AChE 活性の ka 比はその化合物の *in vivo*
 31 活性と相関すると見なされている。一般的にその比が 0.25 未満のものは神経毒性ではな
 32 いと考えられている。プロペタンホスオキシ酸エナンチオマー及びラセミ体の ka 比は、
 33 それぞれ 0.00022、0.00053 及び 0.00084 であった。

34 ~~トランスシス~~エナンチオマー及び~~工業用プロペタンホス~~中の他の不純物に関するデー
 35 タはないが、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。主要なデ
 36 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 年間プロペタンホスが給餌
 37 混餌投与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きである。

38 ~~総括すると、~~以上の（3）から（5）の試験結果データからはプロペタンホスは遅発
 39 性神経障害を誘起しないことが示唆された。（参照 3）（EMEA-11）

4.5. 亜急性毒性試験

(1) 4 週間亜急性毒性試験 (マウス)

マウス (CD-1 系、雌雄各 5 匹/群) を用いたプロペタンホスの 4 週間混餌投与 (0、0.05、0.1 及び 0.5 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

眼検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量測定、病理組織学的検査は実施されなかった。

投与群において体重及び体重増加率に投与に関する影響は見られず、また、摂餌量に悪影響はなかった。

肝臓の ChE 活性阻害は見られなかったが、雌の高用量投与群において、血漿及び赤血球 ChE 活性がわずかに減少した。脳 ChE 活性阻害が用量相関的に認められ、0.1 mg/kg 体重/日投与群において雄で 15 %、雌で 28 % の阻害が見られた。

(参照 6) (EPA(参考 5 p.249-250))

[事務局より]

・本試験では、血液学的検査等が実施されていないことから、参考試験とした方がよろしいでしょうか。(EPA では、0.1 mg/kg 体重/日投与群で見られた脳の ChE 活性阻害より、NOAEL を 0.05、LOAEL を 0.1 mg/kg 体重/日と設定しています。)

・血漿 ChE 活性阻害については毒性の指標としない取扱いとなることが前回は承されましたので、網掛け部分については削除を検討しております。また、肝臓の ChE 活性阻害についても同様に指標がないため削除を検討しております。

(+2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット①、混餌)

ラット (SD 系、雌雄各 15 匹/群) を用いたプロペタンホスの 4 週間混餌投与 (0、2.5、10、~~及び~~ 40 ppm) による亜急性毒性試験が実施された。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、血液学的検査、血液生化学的検査、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。投与群の雄の体重増加率が対照群に比べて 8~10 %高かったが有意ではなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、いずれも正常範囲内であった。

投与開始 4 週目の赤血球 ChE 活性は、雌雄ともに 10 ppm 群でわずかな低下、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。

剖検では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。(参照 4) (ノバルティス 5-1~4)

本試験における、用量に相関して影響を受けた赤血球 ChE 活性阻害に基づき、NOAEL は 10 ppm (1 mg/kg 体重/日) と考えられたであった。

(-2.3) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット②、吸入) <参考データ>

ラット (Wistar 系、10 週齢、雌雄各 10 匹/群) に、プロペタンホスを 1 日 1 時間、

1 週 6 日、4 週間吸入**暴露** (0、56、222 及び 889 mg/m³) し、亜急性毒性試験が実施
2 された。吸入装置は流動型 (dynamic flow type) であり、頭部**暴露**型チェンバーを用
3 いた。

4 **一般症状雄**では、**最大暴露 889 mg/m³ 投与群の雄**で**暴露**開始 3 日以降に軽度の自発
5 運動低下及び粗毛が見られた。これらの症状は**暴露**回数が増加するとともに、対照群
6 を含む全例に及んだが、その程度は軽度であった。また、**暴露 6 日目頃から最大及び中
7 間暴露 222 mg/m³ 以上投与群に、暴露 8 日目頃から最小暴露 56 mg/m³ 投与群及び対照
8 群**にごく軽度の軟便の排泄がみられたが、**暴露 20 日目以降**は正常に回復した。一方、
9 雌では雄に比べてやや遅く上記の症状が発現した。**暴露**量に関係なく少数の雄におい
10 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
11 期間中、死亡例はなかった。

12 222 mg/m³ **投与群**の雄の体重が**暴露 22 日目**から試験終了まで有意に増加した。56
13 mg/m³ **投与群**の雌雄の尿の pH に有意差が認められた。**剖検では**同群の雄の肺に暗赤褐
14 色を呈する小豆大の部位が数個見られた。222 及び 889 mg/m³ **投与群**の雌雄ともに脳、
15 **血漿、全血及び赤血球**の ChE 活性が 20 %以上低下した。(参照 4)

16 (ノバルティス 6-22~25)

17 **ChE 活性の低下から、NOAEL は 56 mg/m³ と考えられる。**

18 19 (3-4) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット①)

20 ラット (SD 系) を用いたプロペタンホスの 13 週間混餌投与 (0、2、4 及び 8 ppm)
21 による亜急性毒性試験が実施された。本試験は GLP 導入前の試験であり、限定的な内
22 容となっているが、**被験物質投与の影響**として、**血漿及び赤血球の ChE 活性**の用量相
23 関的な低下が見られた。しかしながら、常に統計学的に有意であるとは限らず、生物学
24 的に有意とされる対照値の 20 %を超える低下は**まれ**であった。また、脳 ChE 活性の低
25 下は見られなかった。(参照 3) (EMEA-4)

26 本試験における、NOAEL は最高用量である 8 ppm、雌雄それぞれで 0.70 及び 0.60
27 mg/kg 体重/日と**考えられた**なった。

28 29 (4-5) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット②)

30 ラット (SD 系、雌雄各 15 匹/群) を用いたプロペタンホスの 13 週間混餌投与 (0、2、
31 4 及び 8 ppm、**8 ppm の一日平均摂餌量 0.6~0.7 それぞれ 0、0.2、0.4 及び 0.8 mg/kg**
32 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。投与期間中、一般症状は毎日観察し、体
33 重及び摂餌量は週 1 回測定した。投与開始 4、8 及び 13 週後に、血液学的検査、血液生
34 化学的検査及び尿検査を行った。投与終了時に剖検、臓器重量測定及び組織学的検査を
35 行った。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**を測定
36 した。

37 一般症状では、全例に明らかな中毒症状は見られなかった。また、全て正常行動を示
38 した。**0.8 mg/kg 体重/日投与 8 ppm** 群の飼料効率のみがわずかに減少したが、全て正常
39 範囲内であった。

40 血液学的検査では、投与に関連した変化は認められなかった。

1 血液生化学的検査では、赤血球 ChE 活性は、投与量の増加に伴って 0.2 mg/kg 体重/
 2 日から 0.8 mg/kg 体重/日に向かうにつれて低下する傾向にあったが正常範囲内であっ
 3 た。投与開始 4 週後の ALP 活性は、全群の雄で低値 (16~21 %) を示したが、時間に
 4 依存したものではなく有意差もなかった。血漿 ChE 活性は、1 及び 2 週後の雌の 4 ppm
 5 以上投与群で 20 %以上の一過性の低下を示したが、その後、正常値に回復した。

6 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、病理学的所見は
 7 見られなかった。

8 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た。(参照 4)

9 (ノバルティス 5-5~10)

10 ~~最初の 2 週間目での雌ラット群における血漿 ChE 活性の減少を一過性の反応である~~
 11 ~~と見なし、本試験における、NOAEL は、本試験の最高用量であるの 8 ppm (0.8 mg/kg~~
 12 ~~体重/日)と考えられた結論された。~~

13 [事務局より]

14 ・血漿中 ChE の評価の取扱いについては第 126 回調査会で毒性影響の指標としない取扱いとすることとされ
 15 ましたので、毒性ととらないこととしたいと思います。

16
 17 (5-6) 6ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)

18 イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いたプロペタンホスの 6 ヶ月間混餌投与による
 19 亜急性毒性試験が実施された。混餌濃度を最初の 6 週間は、0、6、12 及び 24 ppm と
 20 したが、6 週間を経過した時点で、6 ppm 群でも ChE が耐容限界 (20 %) を下回った
 21 ため、以降は 0、2、4 及び 24 ppm とした。投与期間中の平均投与量を表 5 に示す。

22
 23 表 5 投与期間中の平均一日摂取量 (mg/kg 体重/日)

性別	投与 6 週間まで			投与 7~26 週			全投与期間の平均摂取量		
	低用量	中用量	高用量	低用量	中用量	高用量	低用量	中用量	高用量
	6 ppm	12 ppm	24 ppm	2 ppm	4 ppm	24 ppm			
雄	0.178	0.341	0.658	0.063	0.126	0.702	0.089	0.176	0.692
雌	0.168	0.336	0.708	0.057	0.113	0.701	0.083	0.165	0.702

24
 25 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。投与開始 1、
 26 2、3 及び 6 ヶ月後に血液学的検査、投与開始 2、~~及び 3 週前並びに及び~~投与開始 1、2、
 27 3、~~及び 6~~ヶ月後に血液生化学的検査、投与開始 2 週前及び投与開始 4、8、12、~~及び 27~~
 28 週後に尿検査を行った。投与開始 28 週後に剖検、臓器重量測定及び組織学的検査を行
 29 った。肝機能検査 (ブロムサルファレイン(BSP)) を投与開始前及び試験終了時に、脳
 30 及び肝臓の ChE 活性を投与開始 28 週後に測定した。

31 各投与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、対照群及び投与群の間で投与に関連した差は見られなかった。

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、投与群及び対照群で有意差はなかった。~~24 ppm
 35 群の雌で白血球が投与開始 2 週前、4、12 及び 26 週後に白血球の対照群と比べて統計

1 学的に有意な高値増加を示した。

2 糖、BUN、クレアチニン、ビリルビンなどの代謝パラメータ及びコレステロールの平
3 均値及び個体値は、全投与群正常で著変はなかった。TP 濃度は試験開始 4 週後に雌雄
4 で比較的高く、11 週後及び 26 週後には雌のみが高かったが投与量に関連した変動はな
5 かった。血漿電解質では塩素や無機リンが 24 ppm 群の雌の投与開始 4 週後に、カルシ
6 ウムが全投与群の投与開始 8 週後に目立った変動を示し、対照群に比べ幾つかの対照
7 群と比べて統計学的に有意差な高値を示した。

8 血漿 ChE 活性は、投与開始 6 週後において雌雄とも 24 ppm 群の雄 (31 %) 及び
9 全投与群の雌 (34~37 %) で有意では、明らかに低下し、その他の群では用量変更前
10 はわずかに低下した。低及び中用量群では混餌濃度を 2 及び 4 ppm に減じてからは雌雄
11 ともに血漿 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 活
12 性も同様に明らかに抑制 (8、12 及び 26 週後において雄 56~60 %、雌 56~60 %) さ
13 れたが、6 ppm 群では抑制されなかった。中用量群の混餌濃度を 2 及び 4 ppm 群では
14 に減じた後、20 週以降は統計学的に有意な赤血球 ChE 活性の低下は見られなかった正
15 常であった。大脳 ChE 活性は中用量以上投与群の雄で有意に低下 (対照群に比べて 34
16 及び 42%) した。雌では統計学的な有意差は認められなかったが 24 ppm 群で低下
17 (65%) した。

18 血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (SGPT)、血清グルタミン酸オキザ
19 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ーゼ (LDH) は、
20 全期間通じて正常であった。

21 また、BSP 肝機能検査において、試験開始 26 週後でも正常で試験前と有意差はなか
22 った。肝代謝酵素、N-デメチラーゼ (NDM) 及びアニリン-4-ヒドロキシラーゼ
23 (ANHYDR) の活性については、雌の 4 及び 24 ppm 群で ANHYDR 活性 (有意差な
24 し) が、24 ppm 群で NDM 活性 (有意差あり) がわずかに低下した。

25 尿検査では、試験投与開始前において 4 ppm 群の雄の pH 及び雌の比重のみが低か
26 った。その他の数値に著変はなかった。

27 眼検査では、用量又は試験期間と相関する特別な所見は見られなかった。臓器重量及
28 び病理所見では、肉眼的変化又は病変はなかった。(参照 4、6) (ノバルティス 5-5~12、
29 日本化薬資料-1-1、EPA(参考 5 p.252))

30 本試験で唯一目立った作用は、ChE 活性の抑制であり、その活性抑制に基づき
31 NOAEL は約 4 ppm となる。また、高用量群の 24 ppm では明らかな中毒症状は生じな
32 かった。

33 EPA では、0.17 mg/kg 体重/日の投与 4 週後における赤血球 ChE 阻害に基
34 づき、NOEL は 0.08 mg/kg 体重/日としている。(参照 5) (EPA)

35 中用量群の混餌濃度を 4 ppm に減じた後、赤血球 ChE 活性は投与 20 週以降に有意
36 差が見られなくなったことから、本試験における、NOAEL は 4 ppm、雌雄それぞれで
37 0.113 及び 0.126 mg/kg 体重/日相当と考えられた。

38

39 5.6. 慢性毒性試験

40 (1) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ)

1 イヌ（ビーグル種、雌雄各 4 匹/群）にプロペタンホスを 52 週間混餌投与（0、4、20
2 及び 100 ppm）し、慢性毒性試験が実施された。

3 100 ppm 群の雄 1 例が虚脱状態のため安楽死された。100 ppm 群において、下痢、
4 摂餌量低下、肝臓酵素及び肝重量の増加が示された。100 ppm 群の、2 例に肝臓に局所
5 的な壊死が観察された。20 ppm 群においても肝重量が増加したが、該当する病理学的
6 変化は見られなかった。100 ppm 群において、血漿、赤血球及び脳の ChE 活性が有意
7 に低下し、20 ppm 群においても血漿及び赤血球の ChE 活性が有意に低下した。（参照
8 3）（EMEA-5）

9 本試験における、NOAEL は 4 ppm、雌雄それぞれで 0.14 mg/kg 体重/日及び 0.13
10 mg/kg 体重/日相当であったと考えられた。

11 ~~6~~ 7. 慢性毒性/発がん性併合試験

12 (1) 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

13 実施状況の良い慢性毒性/発がん性併合試験において、マウス（CD-1 系、雌雄各 50
14 匹/群）を用いたプロペタンホスの 93 週間混餌投与（0（対照群 I）、0（対照群 II）、1、6
15 及び 21 mg/kg 体重/日（計算値）による適切に管理された慢性毒性/発がん性併合試験が
16 実施された。0.05 mg/kg 体重/日投与群を含むが与えられた雌雄各 10 例/群の衛星群が
17 血液学的検査、血液生化学的検査及び中間剖検（投与開始 52、78 及び 93 週後）のため
18 に飼育された設けられた。

19 一般状態では、全投与群の雌雄で毒性は見られなかったが、21 mg/kg 体重/日投与群
20 の雌雄で対照群及び他の投与群と比べて活動性低下が見られた。

21 21 mg/kg 体重/日投与群の雌の死亡率（60%）が対照群（45%）と比べて高く、生存
22 期間（対照群 645 日に対し 623 日）がより短くなった。

23 摂餌量については 6 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 21 mg/kg 体重/日投与群の雌雄にお
24 いて投与期間中、投与に関係すると考えられる減少が見られ、理由は明らかにされな
25 かったが、餌の嗜好性の問題やこぼれた餌の量の増加が起因している可能性があった。投
26 与開始 25 週において、1 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でも減少した。

27 血漿、赤血球及び脳の ChE 活性に用量相関的な低下が見られた。1 mg/kg 体重/日以
28 上投与群の雄で血漿（23～89%）、赤血球（20～87%）及び脳（51～74%）の ChE 活
29 性に、雌では血漿（20～87%）ChE 活性に統計学的に有意な低下が見られた。また、1
30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓（それぞれ 25～50 及び 44～69%）の用量相関
31 的な ChE 活性の低下が見られた。6 と 20 mg/kg 体重/日以上投与群では、雌雄ともに 3
32 種類血漿、赤血球及び脳の ChE 活性が有意に低下した。

33 投与開始 52 週後の 21 mg/kg 体重/日投与群の雄で脳重量が対照群と比べて有意に増
34 加した。21 mg/kg 体重/日投与群の雌では心臓重量が対照群と比べて投与開始 52 週後
35 （86%）に有意に減少したが、投与開始 78 及び 93 週後（それぞれ対照群の 93%及び
36 95%）では有意差は見られなかった。

37 病理学的検査では 21 mg/kg 体重/日投与群の雄で脳の空胞変性、6 mg/kg 体重/日投与
38 群の雄及び 21 mg/kg 体重/日投与群の雌で骨髄過形成、21 mg/kg 体重/日投与群の雌で
39 神経細胞の空胞変性、6 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で十二指腸粘膜の過形成の発生率
40

1 の増加が見られた。[LOAEL/NOAEL=1/0.05=20] (参照 3、5) (EMEA-10、EPA(参考 5:p.250-251))
2 血漿及び赤血球及び脳の ChE 活性阻害により、本試験における、NOAEL は 0.05
3 mg/kg 体重/日となった考えられた。発がん性は認められなかった。

5 (2) 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

6 ラット (SD 系、雌雄頭数不明) を用いたプロペタンホスの 2 年間混餌投与 (0、6、
7 12 及び 120 ppm) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。死亡率が高いため
8 に、雄生存率例は 91 週間までと殺された。対照群の死亡を含めてほとんどの死亡は慢性
9 腎症によるものであった。脳 ChE 活性が 120 ppm 投与群で有意に低下し、血漿及び赤
10 血球の ChE 活性が 12 ppm 以上投与群で低下した。(参照 3) (EMEA-10)

11 赤血球 ChE 阻害により、本試験における、NOAEL は 6 ppm、雌雄それぞれで 0.412
12 mg/kg 体重/日及び 0.376 mg/kg 体重/日相当であると考えられた。腫瘍の発生率につい
13 ては明瞭らかな増加はなかったが、生存率が低かったために本試験は発がん性のを評
14 価するのためには十分ではなかった。

16 7.8. 生殖発生毒性試験

17 (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

18 ラット (Wistar 系、雌雄各 25 匹/群) を用いたプロペタンホスの混餌投与 (0、4、30
19 及び 75 ppm) による 2 世代繁殖試験が実施された。

20 F₀ 及び F₁ 母動物では 75 ppm 群で反射異常亢進及び振戦が見られた。

21 30 ppm 以上及び 75 ppm 投与群の F₀ 雌で交配前 0~5 週及び F₁ 雌の妊娠期間中に体
22 重増加量の低下が見られた。75 ppm の F₁ 雌において交配率、保育率及び生存率の有意
23 な低下がみられた。親動物に対する毒性が認められた (75 ppm で明瞭な毒性症状、体
24 重増加量、血漿 AChE 活性は 30 ppm 以上群の雌雄でそれぞれ 51~81 及び 31~60 %
25 低下した。BuChE 活性は 30 ppm 以上群の雌雄でそれぞれ 51~80 及び 36~74 %低下
26 した。赤血球 ChE 活性の低下は F₀ 親動物でもっとも小さく (4~8 %)、F₁ 親動物でや
27 や大きく (10.4~14.4 %) になった。及び脳の ChE 活性は 75 ppm 群の F₀ 雄 (43.4 %)、
28 30 ppm 以上群の F₀ 雌 (それぞれ 44.8 及び 64.7 %)、F₁ 雄 (それぞれ 19.7 及び 46.1 %)
29 及び F₁ 雌 (それぞれ 47.5 及び 60.7 %) で有意にの用量相関的な低下した。75 ppm 投
30 与群の F₁ 雄では用量に関連した不妊が認められた。

31 F₁ 児動物では 30 ppm 以上群で矮小児数が用量相関的に増加した。F₂ 児動物におい
32 て 4 及び 75 ppm 投与群で被験物質投与の影響が認められ、同腹児数がの減少した。
33 75 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 児動物での生存死亡率の増加、及び F₁ 児動物の雌雄及び F₂
34 児動物の雌で体重増加量の低下が見られた。血漿 AChE 活性は F₁ 児動物の 75 ppm
35 群の雌雄 (それぞれ 39.2 及び 38.4%)、F₂ 児動物の 30 ppm 以上群の雌 (それぞれ 14.9
36 及び 41.3 %) 及び 75 ppm 群の雄 (44.7 %) で有意に低下した。BuChE 活性は F₁ 児動
37 物の 75 ppm 群の雌雄 (それぞれ 42 及び 43.6%)、F₂ 児動物の 30 ppm 以上群の雌 (そ
38 れぞれ 16.3 及び 41.1 %) 及び 75 ppm 群の雄 (46.6 %) で有意に低下した。
39 赤血球 ChE 活性は F₁ 児動物の 30 ppm 以上群の雌 (それぞれ 10.1 及び 14.9 %) 及び 75 ppm
40 群の雄 (8.8 %)、F₂ 児動物の 75 ppm 群の雄 (14.5 %) で有意に低下した。及び脳の

1 ChE 活性は F₁ 児動物の 75 ppm 群の雌雄での有意な低下 (それぞれ 19.3 及び 17.6 %)
2 が認められた。 (参照 3、5) (EMEA-7、EPA(参考 5 : p.259-261))

3 本試験における、NOAEL は、親動物に対して 4 ppm (0.3~0.5 mg/kg 体重/日相当)、
4 児動物に対して 30 ppm (2.1~2.8 mg/kg 体重/日相当) と考えられた。

6 (2) 催奇形性発生毒性試験 (ラット①)

7 ラット (Wistar 系、25 匹/群) を用いたプロペタンホスの妊娠 6~15 日の強制経口投
8 与 (0、1.5、3 及び 6 mg/kg 体重/日) による催奇形性発生毒性試験が実施された。

9 3 及び 6 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に明瞭な毒性症状が一般状態では、嗜眠、
10 眼球突出及び痙攣が 3 mg/kg 体重/日投与群で 15/23 例、6 mg/kg 体重/日投与群で 24/25
11 例で観察された。、体重増加量は 6 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加量が有意に
12 低下した。

13 胎児では、いずれの用量においても投与の影響は認め見られなかった。(参照 3、5)

14 (EMEA-8、EPA(参考 5 p.258))

15 本試験における、NOAEL は、母動物に対して 1.5 mg/kg 体重/日、胎児に対して、本
16 試験の最高用量である 6 mg/kg 体重/日と考えられた。

18 (3) 器官形成期投与試験催奇形性発生毒性試験 (ラット②) (Seg II 試験)

19 ラット (SD 系、10~12 週齢、妊娠雌 34~36 匹/群) を用いたプロペタンホスの妊娠
20 7~17 日の強制経口投与 (0、0.125、0.5 及び 2 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が
21 実施された。母動物の約 2/3 を妊娠 21 日に帝王切開し、剖検及び子宮内容物の検査を
22 行った。生存胎児については、体重と胎盤重量を測定し、外表、内臓及び骨格検査を行
23 った。

24 残り 1/3 の母動物は自然分娩させ、児を哺育させて生後発達の状況を 21 日間観察し
25 た後にと殺して剖検した。児動物 (F₁) は、哺育 21 日の離乳後、性成熟、行動発達及
26 び感覚機能に関する諸検査を行った後に 8 週齢で剖検、あるいは一部の F₁ 動物につい
27 ては 11~12 週齢で生殖能の検査を行った後に剖検した。

28 母動物の一般状態症状、体重、摂餌量及び剖検所見については、投与に関連す関係あ
29 ると考えられる変化異常は認められなかった。

30 妊娠 21 日の胎児の所見では、死亡・吸収胚数、生存胎児数、生存胎児の体重、胎盤
31 重量、並びに外表、内臓及び骨格検査の結果に被験物質の影響はみられなかった。全
32 ての項目で対照群と投与群の間に差はなかった。生存胎児の外表、内臓及び骨格観察にお
33 いては、変異、化骨進行度ともに用量との相関はみられず、奇形も 0.125 及び 2 mg/kg
34 体重/日投与群で 1 例ずつ見られたのみであった。

35 分娩、哺育母獣動物における観察所見では、体重変化、摂餌量、妊娠期間、着床数及
36 び産児数に対照群と投与群の間で有意な差はみられなかった。F₁ 哺育児並びに離乳後の
37 F₁ 動物の検査結果にも、被験物質投与に関連すると考えられるような変化は認められな
38 かった。何ら影響は見られなかった。哺育児及び離乳児の発育、発達及び生殖能力にお
39 いても被験物質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 体
40 重/日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

1 ~~察では異常は認められず、この程度の低下では、特に被験物質による影響とは考えられ~~
2 ~~なかった。~~ (参照 4、7) (ノバルティス 6-3~6、日本化薬資料-2-2)

3 ~~プロペタンホスは、母動物及び胎児や新生児の発育、発達及び生殖能力に影響しない~~
4 ~~ものと推察される。本試験における、NOAEL は、母動物及び胎児に対して、最高用量~~
5 ~~である 2 mg/kg 体重/日と考えられた。~~

7 (4) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 催奇形性発生毒性試験 (ラット③) (Seg I 試験)

8 ラット (SD 系、雄 6 週齢、雌 10 週齢、雌雄各 25 匹/群) を用いたプロペタンホスの
9 強制経口投与 (0、0.125、0.5 及び 2 mg/kg 体重/日) による 発生毒性試験 が実施された
10 ~~—(匹数不明)~~。投与期間は、雄では交配前 9 週間前から交配中、交尾交配 及び妊娠が成
11 立した雌の剖検が終わるまで、雌では交配前 2 週間前から、交配中 及び 交尾交配 成立後
12 の妊娠 7 日目まで投与を続けた。妊娠 21 日に雌をと殺して、剖検及び子宮内容物の検
13 査を行った。 生存胎児については、体重と胎盤重量を測定し、外表、内臓及び骨格検査
14 を行った。

15 雌雄の親動物の一般状態、摂餌量及び体重には、いずれの投与群においても被験物質
16 の投与に関連すると考えられる変化 投与期間中及び妊娠中の体重増加並びに摂餌量は、
17 投与群の雌雄いずれ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
18 かった。

19 各投与群の交尾率、及び受胎率、平均黄体数及び着床数は対照群の値と同等であり、
20 生存胎児数、胚・胎児死亡率、胎児体重、胎盤重量及び生存胎児の奇形学的検査結果に
21 もと比較して差はなかった。 0.5 及び 2 mg/kg 体重/日投与群で胎盤重量がやや低値を示
22 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の
23 影響と考えられる変化ものはなかった。 骨格検査については、非対称型錐椎体が投与群
24 で増加したが背景データの範囲内であった。 (参照 4、7) (ノバルティス 6-1~3、日本化薬資
25 料-2-2)

26 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
27 す影響はないと考えられた。 本試験における、NOAEL は、雌雄の親母動物及び胎児に
28 対して、最高用量である 2 mg/kg 体重/日と考えられた。

30 (5) 周産期及び授乳期投与試験 催奇形性発生毒性試験 (ラット④) (Seg III 試験)

31 ラット (SD 系、10~12 週齢、22~23 匹/群) を用いたプロペタンホスの妊娠 17 日
32 から分娩後 21 日後までの強制経口投与 (0、0.125、0.5 及び 2 mg/kg 体重/日) による
33 発生毒性試験 が実施された。

34 投与群の母動物に関して、一般状態 症状、体重変化、摂餌量、分娩状況等 ~~はについて~~
35 対照群と 同等であり、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
36 に被験物質の影響と考えられる変化異常は見られなかった。

37 哺育児の ~~については、~~ 体重増加、生後発達、及び生存率のいずれも対照群と投与群の
38 間に差は見られなかった。 離乳児の摂餌量及び、体重増加にも被験物質の投与に関連
39 する影響は認められなかった。 及びオープンフィールドテスト、は、各投与群とも対
40 照群に比して差はなかった。 分娩後 10 週目後の剖検前に行った感覚試験、及びにおい

1 ~~て、全投与群で痛覚試験の異常は認められなかった。~~対光反射試験の結果においては、
2 ~~対照群と投与群の間で有意な差はみられなかった。~~0.125 及び 2 mg/kg 体重/日投与群
3 ~~で、や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、これらは、片
4 ~~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いことから、特に~~
5 ~~被験物質の影響によるものとは判断されなかった。~~分娩後 10 週日後の剖検所見で、2
6 ~~mg/kg 体重/日投与群の雌雄の肝臓重量が対照群に比べて、わずかに低値を示した。~~しか
7 ~~し、剖検時の観察では肝臓に何ら異常は認められず、この程度の重量の低下は、特に被~~
8 ~~験物質投与による影響とは考えられなかった。~~児動物 (F₁) の受胎能力試験においては、
9 各投与群と対照群との間に差は見られず、胎児 (F₂) の外表観察においても、被験物質
10 に関連よる ~~す~~と考えられる影響は見られ い ~~だ~~ せ ~~な~~ か ~~つ~~ な ~~か つ ~~た~~。(参照 4、6) (ノバルティス 6-6
11 ~9、日本化薬資料-2-2)~~

12 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した場合、
13 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ないものと推測される。
14 本試験における、NOAEL は、母動物及び胎児に対して、最高用量である 2 mg/kg 体重/
15 日と考えられた。

~~⑥ 催奇形性発生毒性試験 (ウサギ①)~~

18 ~~ウサギ (NZW 種) を用いたプロペタンホスの妊娠 6～18 日における強制経口投与 (0、~~
19 ~~1、4 及び 8 mg/kg 体重/日) による催奇形性発生毒性試験が実施された。~~

20 ~~8 mg/kg 体重/日投与群で重度の母体毒性 (1 例死亡、下痢、体重低下) が観察された。~~
21 ~~胎児では、8 mg/kg 体重/日投与群で吸収率の有意な上昇が認められた。~~ (参照 3)
22 ~~(EMEA-8)~~

23 ~~本試験における、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。~~
24 ~~催奇形性は認められなかった。~~

~~⑦⑥ 催奇形性発生毒性試験 (ウサギ②)~~

27 ウサギ (NZW 種、3～6 ヶ月齢、妊娠雌 15 匹/群) を用いたプロペタンホスの妊娠 6
28 ～18 日における強制経口投与 (0、1、4 及び 8 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が
29 実施された。 被験物質を妊娠 6～18 日に強制経口投与 (0、1、4 及び 8 mg/kg 体重/日)
30 し、妊娠 30 日に帝王切開して母動物の剖検と胎児の検査が行われた。

31 母動物に関する観察所見では、一般状態症状及び死亡率に被験物質が投与に関連した
32 影響は見られなかった。 体重増加量については、8 mg/kg 体重/日投与群で わずかではあ
33 るが、被験物質によると思われる有意な減少が見られた。 しかし、妊娠率、生殖能黄体
34 数、着床数及び剖検の結果においては、いずれの投与群群においても被験物質に関連し
35 た影響は見られなかった。

36 胎児に関する観察所見では、統計的有意差は認められなかったが、8 mg/kg 体重/日投
37 与群で胚吸収率にわずかな増加がみられた。 また、4 及び 8 mg/kg 体重/日投与群の胎児
38 各 1 例において重度の奇形が見られたが、対照群の胎児 2 例に重度の奇形が見られたた
39 め、被験物質による影響ではないと判断された。 着床率、吸収胚数、死亡胎児数、生存
40 胎児数、昼夜 24 時間生存率数生存数、生存胎児の重量、頂臀長、並びに外表、内臓

1 及び骨格検査の結果に対照群と投与群の間で有意な差はみられなかった。及び骨格検査
2 において、対照群及び背景データに比べわずかな差が見られたが、いずれも被験物質に
3 よる影響ではないと判断された。また、外表検査、内臓検査及び骨格検査においても、
4 被験物質の影響は見られなかった。(参照 4、6) (ノバルティス 6-10~12、日本化薬資料-2-3)

5 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した他に、母動物
6 の体重が一時的ではあるがわずかに減少した。1 及び 4 mg/kg 投与群胎児の各 1 例にお
7 いて低頻度で認められた奇形は、対照群の胎児 2 例に於ける主要な奇形の発生並びにプ
8 ロペタンホス投与により生じた催奇形性パターンを示唆するものではない。

9 EPA では、母動物に対して、投与期間中の体重増加量及び剖検時の補正体重の
10 減少に基づき、NOAEL を 4 mg/kg 体重/日、胎児に対しては、胚吸収の絶対数及
11 び胚吸収率の増加並びに着床後胚の損失に基づいて、NOAEL を 4 mg/kg 体重/
12 日としている。(参照 5) (EPA)

13 本試験における、NOAEL は、母動物に対して 4 mg/kg 体重/日及び胎児に対して、最
14 高用量である 8 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

16 ウサギの発生毒性試験に関する EPA の評価 (参考)

17 EPA は、母動物に対して、投与期間中の体重増加量及び剖検時の補正体重の減少に基
18 づき、NOAEL を 4 mg/kg 体重/日、胎児に対しては、吸収胚数が増加したことによる平
19 均胚吸収率の増加及び着床後胚損失率の増加に基づいて、NOAEL を 4 mg/kg 体重/日と
20 している。(参照 5) (EPA(参考 5 : p.258))

22 ウサギの発生毒性試験に関する EMEA の評価 (参考)

23 EMEA は、母動物に対して、8 mg/kg 体重/日投与群で重度の母体毒性 (1 例死亡、
24 下痢、体重低下) が観察され、胎児では、吸収率の有意な上昇が認められたが、催奇
25 形性はみられなかったとしている。(参照 3) (EMEA-8)

27 9. 薬理的試験

28 (~~6~~ 1) 局所刺激性・感作性試験

29 ①ウサギ皮膚刺激性試験

30 ウサギ (NZW 種、雌雄各 3 匹) を用いてプロペタンホス原体 0.5 mL を背部無傷皮
31 膚及び擦傷皮膚に塗布し、24 及び 72 時間後に皮膚刺激について検査された。

32 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) のみで、
33 痂皮形成及び浮腫はいずれも観察されなかった。プロペタンホスの皮膚に対する刺激性
34 はないと評価された。(参照 4) (ノバルティス、6-17)

36 ウサギ (NZW 種) にプロペタンホスが 1 日 6 時間、週 5 日、3 週間局所的に投与 (0(水)、
37 0(コーン油)、0.5、2.5、及び 5 mg/kg 体重/日 (溶媒 : コーン油)) された。皮膚刺激性
38 の重症度は用量相関的で全投与群及びコーン油対照群に観察された。しかしながら、病
39 理組織学的試験では、投与群と対照群の間に有意な違いは示されなかった。全投与群で
40 血漿及び赤血球の ChE 活性が低下した。脳の ChE 活性は測定されなかった。試験報告

書の不一致のため NOAEL に関する結論は出せなかった。(参照 3)

(EMEA-6)

~~工業用プロペタンホスには、ウサギにおける皮膚刺激性は認められなかった。(参照 3)~~
(EMEA-3)

②ウサギ眼粘膜刺激性試験

ウサギ (NZW 種、雌雄各 3 匹) にプロペタンホス~~原体~~0.1mL を片眼の結膜嚢に点眼
~~された。~~し、投与 24、48、72 時間~~後~~及び 7 日後に検眼した。他眼を無処置対照とした。

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正常であつた。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。(参照 4)

(ノバルティス、6-17~18)

~~工業用プロペタンホスには、ウサギにおける眼刺激性は認められなかった。(参照 3)~~
(EMEA-3)

③モルモット皮膚感作性試験

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作物質ではないことが示された。(参照 3) (EMEA-12)

モルモット (Hartley 系、15 匹) を用いて、Maximization 法によりプロペタンホス
~~原体~~の皮膚感作性の有無が検討された。

プロペタンホスで感作された ~~15 匹のうち 33/15~~ 例に接触皮膚アレルギー反応 (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、~~24 例中 13/24~~ 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ンに比べ低い値を示した。(参照 4) (ノバルティス、6-13~15)

~~9.10.~~ ヒトに関する知見

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、推定暴露量の指摘もない。羊の浸漬液作業や製造工場の労働者の ChE 測定も提供されているが、この場合も、暴露量の程度や ChE 測定の基準値に関する情報がない。ヒトにおける ChE 阻害に関する NOAEL の結論を導くことはできなかった。(参照 3) (EMEA-13)

III. 食品健康影響評価

1. EMEA における評価について

EMEA では、変異原性が陰性結果であること及び~~適切に管理された~~マウスの~~4~~試験において発がん性が~~見られ~~なかったことを考慮し、プロペタンホスには発がん性はないと結論された。3 種類の動物を用いて実施された試験において ChE 活性阻害に関する NOAEL が決定された。最も低い NOAEL は、マウスを用いた ~~93 週間~~慢性毒性試験/

1 発がん性併合試験における、脳、血漿及び赤血球の ChE 活性阻害に基づく NOAEL 0.05
2 mg/kg 体重/日であり、この NOAEL に安全係数 100 を適用することにより、ADI を
3 0.0005 mg/kg 体重/日 (0.030 mg/ヒト) が設定されたとしている。(参照 3) (EMEA-14)

4 5 2. ADIの設定について食品健康影響評価について 6 案1

7 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伝毒性を示
8 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は認められていないこ
9 とから ADI を設定することが可能であると判断された。

10 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、主に有機リン系
11 化合物の特徴としての ChE 活性阻害であり、マウス、ラット及びイヌを用いた試験に
12 おいて、ChE 活性阻害の NOAEL が得られている。また、ラット及び鶏を用いた試験
13 において、遅発性神経毒性は認められなかった。

14 ~~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は、マウス~~
15 ~~を用いた 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験における赤血球及び脳の ChE 活性阻害であ~~
16 ~~り、NOAEL は 0.05 mg/kg 体重/日であった。~~

17 ~~以上のことから、ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数として 100 (種~~
18 ~~差 10、個体差 10) を適用し、ADI を 0.0005 mg 0.5 µg/kg 体重/日と設定することが適~~
19 ~~当と考えられた。~~

20 ~~最も低い NOAEL は、マウスを用いた 93 週間慢性毒性/発がん性合併試験における赤~~
21 ~~血球及び脳の ChE 阻害 (20%以上) を指標とした NOAEL 0.05 mg/kg 体重/日であった。~~
22 ~~この試験における LOAEL は赤血球及び脳の ChE 阻害 (20%以上) が見られた用量で~~
23 ~~ある 1.0 mg/kg 体重/日であった。~~

24 ~~一方、マウスを用いた 4 週間亜急性毒性試験では、脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が~~
25 ~~0.1 mg/kg 体重/日投与群の雌で認められ、0.05 mg/kg 体重/日投与群では認められな~~
26 ~~かった。~~

27 ~~これらのことから、ADI の設定に当たっては、マウスを用いた 93 週間慢性毒性/発が~~
28 ~~ん性合併試験の NOAEL 0.05 mg/kg 体重/日に、安全係数として 100 (種差 10、個体差~~
29 ~~10) を適用し、ADI を 0.0005 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられた。~~

30 31 案2

32 ~~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、催奇形性も~~
33 ~~誘起しなかった。しかしながら、プロペタンホス投与により、有機リン化合物の特徴~~
34 ~~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されない。ChE 活性の阻~~
35 ~~害から ADI を設定し、ヒトへの健康影響評価とすることができると考えられる。~~

36 ~~報告されている各種の亜急性毒性試験や慢性毒性試験において、ChE 活性阻害を指標~~
37 ~~とした最も低い NOAEL がマウスを用いた 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験において~~
38 ~~見出だされている。この試験における 0.05 mg/kg 体重/日群は、衛生群であり、臓器~~
39 ~~重量測定や病理組織学的検査を実施していない。また、毒性が発現した LOAEL は 1~~
40 ~~mg/kg 体重/日であり、0.05 mg/kg 体重/日群に比較すると公比は 20 と大きな隔たりが~~

1 ~~あり、0.05 mg/kg を NOAEL と評価することは適切ではないと考えられる。EMEA で~~
2 ~~はこの NOAEL から ADI を設定しているが、慢性毒性を評価するに十分な検査を実施~~
3 ~~していないこと及び公比の大きな隔たりを考慮し、LOAEL に更に追加の安全係数を採~~
4 ~~用することにより ADI 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~~
5 ~~10、種差 10 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~~
6 ~~を 0.001 mg1.0 µg/kg 体重/日とすることが妥当と考えられた。~~

7

8 ~~3. 食品健康影響評価について~~

9 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 として次の値を採用
10 することが妥当と考えられる。

11

12 プロペタンホス ○○○ µg/kg 体重/日

13

14 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認するこ
15 ととする。

16

17

1 表 6 EMEA における各種試験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)
			EMEA
マウス	93 週間慢性毒性/発がん性	0、0.05、1、6、21 混餌投与	NOAEL 0.05 血漿、赤血球 ChE 阻害
ラット	13 週間亜急性毒性	0、2、4、8 ppm 混餌投与	<u>NOAEL ≥8 ppm</u> <u>雄 0.6、雌 0.7</u>
	93 週間慢性毒性/発がん性	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
	生殖発生毒性	器官形成期投与 0、1.5、3、6 経口投与	NOAEL 1.5 母体毒性 <u>催奇形性なし</u> <u>発生毒性なし</u>
	二世世代生殖毒性	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 4 ppm 雄 0.14、雌 0.13 血漿/赤血球 ChE 阻害
毒性学的 ADI			ADI 0.0005 SF 100
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

2
3

1 <別紙 1 : 検査値等略称>

略称等	名称
<u>AChE</u>	<u>アセチルコリンエステラーゼ</u>
ADI	一日摂取許容量
<u>ALP</u>	<u>アルカリホスファターゼ</u>
<u>ALT</u>	<u>アラニンアミノトランスフェラーゼ</u> <u>(=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT))</u>
<u>ANHYDR</u>	<u>アニリン-4-ヒドロキシラーゼ</u>
<u>AST</u>	<u>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ</u> <u>(=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT))</u>
<u>BuChE</u>	<u>ブチルコリンエステラーゼ</u>
<u>BUN</u>	<u>血液尿素窒素</u>
BSP	ブロムサルファレイン
<u>ChE</u>	<u>コリンエステラーゼ</u>
<u>C_{max}</u>	<u>血清最高濃度</u>
EMEA	欧州医薬品審査庁 (The European Medical Agency)
<u>GC</u>	<u>ガスクロマトグラフィー</u>
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
<u>K_a</u>	<u>阻害定数</u>
<u>LC₅₀</u>	<u>半数致死濃度</u>
<u>LD₅₀</u>	<u>半数致死量</u>
<u>LDH</u>	<u>乳酸脱水素酵素</u>
<u>LOAEL</u>	<u>最小毒性量</u>
<u>LSC</u>	<u>燃焼後液体シンチレーション計測</u>
<u>NDM</u>	<u>N-デメチラーゼ</u>
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
<u>PEG</u>	<u>ポリエチレングリコール</u>
<u>T_{1/2}</u>	<u>消失半減期</u>
<u>TLC</u>	<u>薄層クロマトグラフィー</u>
TOCP	リン酸トリ- <i>o</i> -クレジル

2

3

1 <参照>

- 2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平
3 成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. Merck Index, 14th Edition, 2006
- 5 3. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
6 “PROPETAMPHOS”, SUMMARY REPORT, 1999
- 7 4. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. プロペタンホス 食品健康影響評価に関する
8 資料（未公表）
- 9 5. 日本化薬株式会社. プロペタンホス 食品健康影響評価に関する提出資料（未公表）
- 10 6. EPA: US Environmental Protection Agency Office of Pesticide Programs
11 Reregistration Eligibility Decision for Propetamphos, 2006
- 12