

（案）

農薬評価書

プロフェノホス

2016年1月14日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

頁

1	○ 審議の経緯	4
2	○ 食品安全委員会委員名簿	4
3	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
4	○ 要 約	7
5		
6	I. 評価対象農薬の概要	8
7	1. 用途	8
8	2. 有効成分の一般名	8
9	3. 化学名	8
10	4. 分子式	8
11	5. 分子量	8
12	6. 構造式	8
13	7. 開発の経緯	8
14		
15	II. 安全性に係る試験の概要	10
16	1. 動物体内運命試験	10
17	(1) ラット	10
18	(2) ラット（代謝物 I）	16
19	(3) 泌乳ヤギ ①	16
20	(4) 泌乳ヤギ ②	16
21	(5) 産卵鶏	17
22	2. 植物体内運命試験	17
23	(1) メキャベツ	17
24	(2) トマト	18
25	(3) わた①	19
26	(4) わた②	20
27	(5) わた③	20
28	(6) レタス	21
29	(7) 後作物	21
30	3. 土壌中運命試験	22
31	(1) 好氣的及び好氣的/嫌氣的土壌中運命試験	22
32	(2) 土壌吸着試験	23
33	4. 水中運命試験	23
34	(1) 加水分解試験	23
35	(2) 水中光分解試験（緩衝液）	24
36		
37		

1	(3) 水中光分解試験(自然水)	25
2	(4) 水中光分解試験(緩衝液、滅菌自然水)	25
3	5. 土壌残留試験	26
4	(1) 土壌残留試験	26
5	6. 作物等残留試験	26
6	(1) 作物残留試験	26
7	(2) 後作物残留試験	26
8	(3) 畜産物残留試験	27
9	7. 一般薬理試験	27
10	8. 急性毒性試験	29
11	(1) 急性毒性試験	29
12	(2) 急性神経毒性試験(ラット)	34
13	(3) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)①	35
14	(4) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)②	36
15	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	36
16	10. 亜急性毒性試験	36
17	(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	36
18	(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	38
19	(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	38
20	(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)①	39
21	(5) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)②	39
22	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	39
23	(1) 180日間慢性毒性試験(イヌ)	39
24	(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	40
25	(3) 2年間発がん性試験(ラット)	41
26	(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	42
27	(5) 2年間発がん性試験(マウス)	43
28	12. 生殖発生毒性試験	43
29	(1) 2世代繁殖試験(ラット)	43
30	(2) 3世代繁殖試験(ラット)	44
31	(3) 発生毒性試験(ラット)①	45
32	(4) 発生毒性試験(ラット)② <参考資料>	45
33	(5) 発生毒性試験(ラット)③ <参考資料>	45
34	(6) 発生毒性試験(ウサギ)①	46
35	(7) 発生毒性試験(ウサギ)② <参考資料>	46
36	(8) 発達神経毒性試験(ラット)	46
37	13. 遺伝毒性試験	47

1	14. その他の試験	49
2	（1）単回経口投与による ChE 活性検討試験（ラット）	49
3	（2）幼若ラットを用いた単回経口投与による ChE 活性検討試験（ラット）	50
4	（3）幼若ラットを用いた反復経口投与による ChE 活性検討試験（ラット）	51
5	（4）ヒト、イヌ及びラットの血液を用いた <i>in vitro</i> 条件下における ChE 活性検	
6	討試験	52
7	（5）28 日間免疫毒性試験（マウス）	52
8		
9	III. 食品健康影響評価	54
10	・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称	66
11	・別紙2：検査値等略称	67
12	・別紙3：作物残留試験成績（国内）	68
13	・別紙4：作物残留試験成績（海外）	71
14	・別紙5：畜産物残留試験成績	72
15	・参照	73
16		
17		

1 <審議の経緯>

1986年 4月 14日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
2013年 3月 12日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0312第12号）、関係書類の接受（参照2、3）
2013年 3月 18日 第467回食品安全委員会（要請事項説明）
2015年 7月 13日 インポートトレランス設定の要請（コーヒー豆）
2015年 10月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食1009第7号）
2015年 10月 13日 関係書類の接受（参照4、5、10）
2015年 10月 20日 第581回食品安全委員会（要請事項説明）
2015年 12月 9日 第51回農薬専門調査会評価第一部会
2016年 1月 14日 第131回農薬専門調査会幹事会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2015年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進
三森国敏（委員長代理）	吉田 緑
石井克枝	石井克枝
上安平浏子	堀口逸子
村田容常	村田容常

4

5 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田 清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑(座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司(座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三(座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人(座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳*(座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介(座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至(座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		*: 2013年9月30日まで **: 2013年10月1日から

1

(2014年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳(座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人(座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
・評価第一部会		
上路雅子(座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀(座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑(座長)*	腰岡政二	細川正清
松本清司(座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三(座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人(座長代理)	田村廣人	八田稔久

太田敏博

小野 敦

・評価第四部会

西川秋佳(座長)

長野嘉介(座長代理)

井上 薫**

加藤美紀

中島美紀

永田 清

佐々木有

代田真理子

玉井郁巳

中塚敏夫

増村健一

義澤克彦

本多一郎

森田 健

山手丈至

與語靖洋

*: 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

1

2

要 約

有機リン系殺虫剤「プロフェノホス」（CAS No.41198-08-7）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、泌乳ヤギ等）、植物体内運命（メキャベツ、トマト等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（マウス）、発がん性（ラット及びマウス）、2世代及び3世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、発達神経毒性（ラット）、免疫毒性（マウス）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、プロフェノホス投与による影響は、主に脳及び赤血球ChE活性阻害、貧血並びに肝臓〔二核肝細胞増加（門脈周囲性）：イヌ〕に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遅発性神経毒性、発達神経毒性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。西川専門委員修文

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をプロフェノホス（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験、180日間慢性毒性試験及び1年間慢性毒性試験の0.05 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.0005 mg/kg体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、プロフェノホスの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた単回経口投与によるChE活性検討試験の0.5 mg/kg体重であったが、最小毒性量は25 mg/kg体重であった。一方、幼若ラットを用いた単回経口投与によるChE活性検討試験における最小毒性量は25 mg/kg体重であり、無毒性量5 mg/kg体重が得られていることから、これを根拠として安全係数100で除した0.05 mg/kg体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロフェノホス

英名：profenofos（ISO名）

3. 化学名

IUPAC

和名：O-4-ブromo-2-クロロフェニル=O-エチル=S-プロピル=ホスホロチオアート

英名：O-4-bromo-2-chlorophenyl O-ethyl S-propyl phosphorothioate

CAS (No. 41198-08-7)

和名：O-(4-ブromo-2-クロロフェニル)=O-エチル=S-プロピル=ホスホロチオオアート

英名：O-(4-bromo-2-chlorophenyl) O-ethyl S-propyl phosphorothioate

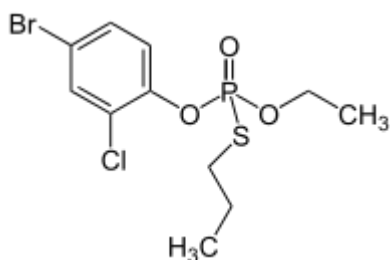
4. 分子式

$C_{11}H_{15}BrClO_3PS$

5. 分子量

373.63

6. 構造式



7. 開発の経緯

プロフェノホスはチバガイギー社（スイス）により開発された有機リン系殺虫剤で、従来の有機リン系殺虫剤に抵抗性を示す害虫にも効果があると考えられている。国内では1986年に初回農薬登録されている。海外ではオーストラリア、中国、米国等において登録されている。

- 1 ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、今回、インポ
- 2 ートトレランス設定（コーヒー豆）の要請がなされている。

3
4

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験〔Ⅱ.1～4〕は、プロフェノホスのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -プロフェノホス」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からプロフェノホスの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1．動物体内運命試験

（1）ラット

RAI ラット又はSD ラットに ^{14}C -プロフェノホスを単回経口投与又は非標識体を14日間投与後、 ^{14}C -プロフェノホスを低用量で単回経口投与（以下〔1.(1)〕において「反復投与」という。）して、動物体内運命試験が実施された。試験群は表1に示されている。

表1 動物体内運命試験における試験群

試験群	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別及び 匹数	試験項目
I	単回投与	5 mg/kg 体重	雄：4 匹 雌：3 匹	分布、代謝及び排泄
II	単回投与	28.5 mg/kg 体重	雄：11 匹	代謝及び排泄
III	単回投与	0.5 又は 25 mg/kg 体重	雌雄各群 3～5 匹	吸収、分布、全身オートラジオグラフィー、代謝及び排泄（胆汁を含む）
IV	単回投与	1 又は 100 mg/kg 体重	雌雄各群 5 匹	分布、代謝及び排泄
	反復投与	1 mg/kg 体重/日		

注）：群I及び群IIはRAIラット、III群及びIV群：SDラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

試験群IIIにおいて、血中濃度推移が検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表2に示されている。（参照4）

表2 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	0.5		25	
性別	雄	雌	雄	雌
T _{max} (min)	5	5	15	15
C _{max} (μg/g)	41.5	39.5	846	854
T _{1/2} (hr)	0.83	0.86	1.86	1.66
AUC ₀₋₄₈ (hr・μg/g)	123	125	4,550	4,300
AUC ₀₋₇₂ (hr・μg/g)	134	136	4,810	4,550

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] における投与後 48 時間の尿中の放射能から、プロフェノホスの吸収率は雄で少なくとも 80.8%、雌で少なくとも 88.9%と考えられた。（参照 4）

② 分布

a. 分布①

試験群Ⅰ、Ⅲ及びⅣにおいて、主要臓器及び組織中の分布が検討された。

試験群Ⅰ、Ⅲ及びⅣにおける主要臓器及び組織の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

試験群Ⅲにおいて、いずれの用量においても投与 15 分後に最高濃度となった後消失し、特定の臓器への蓄積は認められなかった。残留放射能濃度に性差は認められなかった。

試験群Ⅰ及びⅣにおいて投与 6 又は 7 日後の残留放射能はいずれの臓器でも僅かであった。（参照 4、7）

表3 主要臓器及び組織の残留放射能濃度（μg/g）

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 15 分後	投与 72 時間後	投与 6 又は 7 日後 ^注
0.5 (試験群Ⅲ) 単回	雄	腎臓(144)、血漿(81.5)、 肝臓(47.2)、血液(40.4)	肝臓(1.09)、腎臓 (0.875)、血漿(0.590)、 下垂体(0.515)、甲状腺 (0.495)、副腎(0.480)、 血液(0.285)	
	雌	腎臓(157)、血漿(76.9)、 肝臓(45.2)、血液(39.9)	肝臓(1.24)、腎臓 (0.795)、下垂体 (0.605)、血漿(0.565)、 血液(0.275)	
25 (試験群Ⅲ)	雄	腎臓(2,330)、血漿 (1,870)、肝臓(1,360)、血 液(898)	肝臓(26.3)、腎臓(24.5)、 血漿(13.0)、甲状腺 (12.0)、副腎(12.0)、血	

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 15 分後	投与 72 時間後	投与 6 又は 7 日後 ^注
単回			液(6.50)	
	雌	腎臓(2,590)、血漿 (1,720)、肝臓(1,240)、血 液(862)	肝臓(26.8)、腎臓(26.0)、 卵巣(13.5)、血漿(12.8)、 甲状腺(12.0)、副腎 (12.0)、血液(6.50)	
5 (試験群Ⅰ) 単回	雄			肝臓(0.013)、腎臓 (0.007)
	雌			肝臓(0.023)、腎臓 (0.008)
1 (試験群Ⅳ) 単回	雄			肝臓(0.005)
	雌			肝臓(0.021)
1 (試験群Ⅳ) 反復	雄			肝臓(0.003)、筋肉 (0.002)、カーカス ¹ (0.002)、腎臓(0.001)
	雌			肝臓(0.007)、カーカス (0.004)
100 (試験群Ⅳ) 単回	雄			肝臓(0.187)、腎臓 (0.180)、カーカス (0.086)、血漿(0.048)
	雌			カーカス(0.262)、肝臓 (0.131)、腎臓(0.106)、 血漿(0.026)

／：該当なし

注：試験群Ⅰは投与 6 日後、試験群Ⅳは投与 7 日後の結果

b. 分布②(全身オートラジオグラフィー)

試験群Ⅲにおいて、全身オートラジオグラフィー試験が実施された。

放射能濃度は投与 15 分後に、消化管を除き腎臓、肝臓及び血液で高濃度を示し、投与 4 時間後以降経時的に減少した。(参照 4)

③ 代謝

a. 代謝物同定・定量

試験群Ⅱ、Ⅲ及びⅣにおいて代謝物の同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 4 に示されている。

試験群Ⅱにおいて、尿中に未変化のプロフェノホスは認められず、糞中に

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ。)

2%TAR 認められた。尿中の主要代謝物として C、G 及び H が認められた。

試験群Ⅲにおいて、いずれの投与量でも尿中に未変化のプロフェノホスは認められなかった。血漿及び尿中の主要代謝物として B、C、G 及び H が認められた。肝臓中では C、G 及び H が認められた。

試験群Ⅳにおいて、いずれの投与群でも尿中に未変化のプロフェノホスは認められず、糞中に最大 1.3%TAR 認められた。尿中の主要代謝物として B、C、G 及び H が認められた。

ラットにおけるプロフェノホスの主要代謝経路は、チオリン酸エステルの加水分解及び脱リン酸化による代謝物 E の生成並びにそれに続く硫酸又はグルクロン酸抱合による代謝物 G 又は H の生成と考えられた。(参照 4、7)

表 4 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%^a)

投与量 (mg/kg 体重) (試験群)	性別	試料	プロフェノホス	代謝物
28.5 (試験群Ⅱ) 単回	雄	尿	ND	G(34)、C(26)、H(23)、B(7)、D(<0.5)
		糞	2	E(1)
25 (試験群Ⅲ) 単回	雄	尿	ND	G(45)、H(24)、C(23)、B(8)
		胆汁*	ND	G(72)、H(28)
		血漿	ND	G(63)、B(21)、C(11)、H(6)
		肝臓	46	G(28)、H(14)、C(11)
1 (試験群Ⅳ) 単回	雄	尿	ND	G(42.4)、H(25.1)、C(24.6)、B(5.2)、E(0.7)
		糞	0.4	E(0.1)、B(<0.1)、C(<0.1)、G(<0.1)、H(<0.1)
	雌	尿	ND	G(39.4)、H(27.4)、C(17.2)、B(13.7)、E(1.6)
		糞	0.4	E(1.6)、B(<0.1)、C(<0.1)、G(<0.1)、H(<0.1)
1 (試験群Ⅳ) 反復	雄	尿	ND	G(45.9)、C(21.6)、H(21.5)、B(7.2)、E(1.7)、
		糞	<0.1	E(0.7)
	雌	尿	ND	G(37.2)、H(27.0)、C(22.0)、B(11.3)、E(0.2)
		糞	0.5	E(1.3)
100 (試験群Ⅳ) 単回	雄	尿	ND	G(47.7)、H(22.7)、C(18.0)、B(8.2)、E(0.6)
		糞	0.8	E(1.9)
	雌	尿	ND	G(44.1)、H(22.1)、B(15.5)、C(14.0)、E(0.6)
		糞	1.3	E(1.7)

^a: 試験群Ⅱ及びⅣ群については%TAR、試験群Ⅲについては%TRR

*: 投与量は 0.5 mg/kg 体重

ND: 検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

試験群Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ及びⅣにおいて、尿及び糞中排泄が検討された。

各試験群の尿、糞及び呼気中排泄率は表5に示されている。

投与後48時間までの尿及び糞中への排泄量は、いずれの試験群においても96%TAR以上であり、呼気中への排泄も認められた。性差はみられなかった。主に尿中に排泄された。（参照4、7）

表5 各試験群の尿、糞及び呼気中排泄率（%TAR）

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	試料採取時間（時間）			
				0～24	0～48	0～72	0～144/168
Ⅰ	5	雄	尿	78.1	80.8	81.3	81.8
			糞	14.4	15.3	15.5	15.7
			ケージ 洗浄液				0.96
		雌	尿	91.4	94.8	95.3	96.4
			糞	1.14	1.79	1.95	2.47
			ケージ 洗浄液				1.71
Ⅱ	28.5	雄	尿	90.4	94.0		
			糞	3.6	4.2		
Ⅲ	0.5	雄	尿	90.0	90.4	90.6	
			糞	7.68	8.37	8.46	
			呼気	0.06			
		雌	尿	88.3	88.9	89.2	
			糞	7.64	8.96	9.19	
			呼気	0.08			
	25	雄	尿	88.4	89.2	89.4	
			糞	8.57	9.66	9.85	
			呼気	0.07			
		雌	尿	88.3	89.1	89.3	
			糞	8.14	9.48	9.68	
			呼気	0.08			
Ⅳ	1 (単回)	雄	尿	95.6	97.5		98.7
			糞		1.82		1.84
			ケージ 洗浄液				0.79

		雌	尿	94.3	96.8		98.6
			糞		2.13		2.25
			ケージ 洗浄液				1.93
	1 (反復)	雄	尿	93.7	95.0		96.1
			糞		1.94		1.98
			ケージ 洗浄液				1.12
		雌	尿	91.6	93.6		96.3
			糞		2.38		2.45
			ケージ 洗浄液				4.9
	100	雄	尿	73.5	102		105
			糞		2.69		3.09
			ケージ 洗浄液				0.75
			呼気				ND
			揮発性 物質				0.07
		雌	尿	73.5	94.4		96.1
			糞		3.41		3.85
			ケージ 洗浄液				2.82
			呼気				ND
			揮発性 物質				0.14

／：該当なし

ND：検出されず

b. 胆汁中排泄

試験群Ⅲにおいて、雄ラットを用いた胆汁中排泄試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中排泄率は表6に示されている。

プロフェノホスは主に尿中に排泄された。（参照4）

表6 尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

投与後時間	0～24 時間	0～48 時間
尿	87.4	88.5
糞	1.14	1.79
胆汁	7.54	8.09

（２）ラット（代謝物Ⅰ）

SD ラット（一群雄各 20 匹）に、代謝物Ⅰを 500 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して排泄試験が実施された。

投与後 48 時間に約 60%TAR が尿中に排泄された。尿において未変化の代謝物Ⅰは 0.9%TAR 検出され、代謝物として、H が 30.8%TAR、G が 16.6%TAR、E が 12.0%TAR 認められた。（参照 4）

（３）泌乳ヤギ ①

泌乳ヤギ（系統不明、雌 1 頭）に ^{14}C -プロフェノホスを 6 mg/日（5 mg/kg 飼料相当）の用量で 9 日間カプセル経口投与し、最終投与 24 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能は尿に 85.0%TAR、糞に 4.4%TAR 認められた。また、呼気中に 1.0%TAR、乳中に 0.1%TAR が認められ、組織中残留は 0.9%TAR であった。

肝臓中には代謝物 E の抱合体が 72.1%TRR 認められた。尿中では未変化のプロフェノホスは 0.5%TRR 以下、代謝物 E が 11.2%TRR、代謝物 G が 87%TRR 認められた。（参照 4、8）

（４）泌乳ヤギ ②

泌乳ヤギ（系統不明、雌 2 頭）に ^{14}C -プロフェノホスを 150 mg/日（100 mg/kg 飼料相当）の用量で 4 日間カプセル経口投与し、最終投与 6 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

試験期間中、尿中に 69.4%TAR、糞中に 1.46%TAR 排泄された。また、乳汁中に 0.12%TAR 認められた。

尿、乳及び各組織中の代謝物は、表 7 に示されている。

未変化のプロフェノホスは、肝臓及び脂肪中のみに認められた。臓器、組織及び乳汁中で 10%TRR を超えて認められた代謝物は E、G 及び H でそれぞれ最大で E（29%TRR、脂肪）、G（85%TRR、乳汁）及び H（28%TRR、腎臓）であった。尿中の主要代謝物は G（74%TRR）及び H（15%TRR）であった。

泌乳ヤギにおける代謝経路はラットと同様であった。（参照 4、8）

表 7 尿、乳及び各組織中の代謝物（%TRR）

組織	プロフェノホス	代謝物
乳汁	ND	G(85)、E(12)
肝臓	10	E(25)、H(8)、C(3)
腎臓	ND	G(40)、H(28)、E(22)

筋肉	ND	G(56)、E(4)、C(2)、H(2)
脂肪	44	E(29)、G(11)
尿	ND	G(74)、H(15)、E(1)

ND：検出されず

（５）産卵鶏

産卵鶏（系統不明、一群雌 5 例）に ^{14}C -プロフェノホスを 0.12 又は 1.2 mg/日（1 又は 10 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 1 回 8 日間カプセル経口投与し、それぞれ最終投与 6～8 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能は試験期間中に、0.12 mg/日及び 1.2 mg/日投与群において排泄物中に 93.3%TRR 及び 88.5%TRR 排泄され、卵に 0.3%TRR 及び 0.2%TRR、組織中に 1.0%TRR 及び 0.7%TRR 認められた。

卵、組織及び排泄物中の代謝物は表 8 に示されている。

未変化のプロフェノホスは、排泄物中に 4%TRR 検出された。肝臓及び脂肪中の主要代謝物は E、卵黄、卵白及び赤身肉中の主要代謝物は G であり、未変化のプロフェノホスは認められなかった。排泄物（1.2 mg/日投与群）中の主要代謝物は、代謝物 E で、91%TRR 認められた。

産卵鶏における代謝経路はラットと同様であった。（参照 4、8）

表 8 卵、組織及び排泄物中の代謝物（%TRR）

試験群	試料	プロフェノホス	代謝物
0.12 mg/日	卵黄	ND	G(88)
	卵白	NA	NA
	肝臓	ND	E(75)
	赤身肉	ND	G(85)、E(9)
	脂肪	ND	E(77)、G(13)
1.2 mg/日	卵黄	ND	G(93)
	卵白	ND	G(98)
	肝臓	ND	E(71)、H(4)
	赤身肉	ND	G(75)、E(17)
	脂肪	ND	E(89)
	排泄物	4	E(91)

ND：検出されず NA：分析せず

2. 植物体内運命試験

（１）メキャベツ

ほ場で栽培されたメキャベツ（品種：Frigor star）に ^{14}C -プロフェノホス

に調整した乳剤を 1.1 kg ai/ha の用量で、可食部が収穫時の約 1/4 に生育した時点（収穫期の 7 週間前）、その 2 及び 4 週間後にそれぞれ散布処理し、処理 2 時間後、2 回目と 3 回目の処理直前、通常の収穫期（第 1 回目の処理 7 週間後）に試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

収穫期における茎葉及び可食部の残留放射能及び代謝物は表 9 に示されている。収穫期の総残留放射能は、茎葉部に 3.6 mg/kg、可食部に 0.3 mg/kg であった。未変化のプロフェノホスは茎葉で 1.9%TRR 検出されたが、可食部では検出されなかった。抽出画分中の放射能の主要成分は代謝物 E のグルコース配糖体である代謝物 I 及びゲンチオビオース配糖体と推定された代謝物 K であり、それぞれ茎葉に 35.8%TRR 及び 29.5%TRR 認められた。（参照 4、8）

表 9 収穫期における茎葉及び可食部の残留放射能及び代謝物
(上段: mg/kg、下段: %TRR*)

試料	総残留放射能 (mg/kg)	プロフェノホス	代謝物						非抽出性放射能
			E	I	K	未知画分 I ¹⁾	未知画分 II ²⁾	未知画分 III	
茎葉	3.6	0.069 (1.9)	0.044 (1.2)	1.31 (35.8)	1.08 (29.5)	0.095 (2.6)	0.135 (3.7)	0.095 (2.6)	0.777 (21.3)
可食部	0.3	ND	0.086 (0.4)	0.129 (0.6)					0.086 (0.4)

ND: 検出せず

*: 茎葉+可食部の総放射能に対する割合

¹⁾: 代謝物 I に容易に変換される。

²⁾: 少なくとも 2 種の代謝物が存在

(2) トマト

ほ場で栽培されたトマト（品種: Cristall F1）に乳剤に調製した ¹⁴C-プロフェノホスを 722~822 g ai/ha の用量で、1 週間間隔で 3 回散布処理し、最終処理直後、4、7 及び 14 日後に成熟トマト果実及び葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各採取時における総残留放射能は表 10 に示されている。処理 7 及び 14 日後の植物体の残留放射能は、果実では 2.07 及び 1.06 mg/kg、葉部では 52.6 及び 29.1 mg/kg であった。

各採取時における試料中の代謝物は表 11 に示されている。

未変化のプロフェノホスは、果実では処理 14 日後に 63.4%TRR、葉では 6.3%TRR 検出された。

処理 7 日及び 14 日後において、果実では、代謝物として C、D、E、I、K、L 及び M が認められたが、10%TRR を超えるものはなかった。葉では、主

要な代謝物は E 及び K であり、それぞれ最大で 19.6%TRR 及び 24.2%TRR 認められた。（参照 4、8）

表 10 各採取時における総残留放射能

部位	最終処理後 日数	総残留放射能 (mg/kg)	%TRR		
			表面洗浄液	抽出	非抽出
果実	0	1.78	42.3	63.9	0.1
	4	1.91	15.0	87.3	0.2
	7	2.07	10.1	84.6	0.2
	14	1.06	5.5	93.6	0.5
葉	0	61.6	NA	96.5	1.7
	4	34.9	NA	93.5	3.6
	7	52.6	NA	99.1	4.6
	14	29.1	NA	86.9	13.6

NA：分析せず

表 11 各採取時における試料中の代謝物（上段：mg/kg、下段：%TRR）

最終 散布 後 日数	試 料	総残留 放射能 (mg/kg)	プロ フェ ノ ホ ス	代謝物								非抽 出物
				C	D	E	I	K	L	M	非分 離物 質	
7	果 実	2.07	1.70 (82.5)	0.001 (0.1)	0.005 (0.2)	0.035 (1.7)	0.004 (0.2)	0.021 (1.0)	0.048 (2.3)	0.028 (1.3)	0.042 (2.0)	0.004 (0.2)
	葉	52.6	9.5 (18.1)	ND	0.865 (1.6)	4.95 (9.4)	0.396 (0.8)	12.7 (24.2)	1.64 (3.1)	2.46 (4.7)	6.02 (11.5)	2.42 (4.6)
14	果 実	1.06	0.67 (63.4)	0.0004 (<0.1)	0.0002 (<0.1)	0.038 (3.6)	0.006 (0.6)	0.021 (2.0)	0.070 (6.6)	0.055 (5.2)	0.095 (9.0)	0.005 (0.5)
	葉	29.1	1.83 (6.3)	ND	0.48 (1.6)	5.70 (19.6)	0.14 (0.5)	2.13 (7.3)	0.32 (1.1)	1.63 (5.6)	4.55 (15.6)	3.96 (13.6)

ND：検出されず

（3）わた①

発芽後（植えつけ 69 日後）のわた（品種：DPL-51）に、¹⁴C-プロフェノホスを 1.12 kg ai/ha の用量で 1 週間間隔で 6 回茎葉散布処理し、未成熟茎は 3 回処理 5 日後、成熟茎及び種子は最終処理 83 日後に採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料における総残留放射能及び代謝物は表 12 に示されている。

未変化のプロフェノホスは、未成熟茎に 12.7 mg/kg、成熟茎に 3.85 mg/kg、種子に 0.042 mg/kg 認められた。

代謝物として、E、F、I、J 及び E の多糖類配糖体が認められ、これらの

うち代謝物 J (17.3~33.8%TRR) 及び E の多糖類配糖体 (1.4~15.1%TRR) が 10%TRR を超えて認められた。(参照 4、8)

表 12 各試料における総残留放射能及び代謝物 (上段: mg/kg、下段: %TRR)

試料	総残留放射能 (mg/kg)	プロフェノホス	代謝物				
			E	F	I	J	E の多糖類配糖体
未成熟茎	37.6	12.7 (33.9)	0.824 (2.2)	0.287 (0.8)	2.79 (7.4)	12.7 (33.8)	2.35 (6.3)
成熟茎	13.5	3.85 (28.5)	0.857 (6.3)	0.088 (0.7)	0.448 (3.3)	4.20 (31.0)	2.05 (15.1)
種子	0.655	0.042 (6.5)	0.014 (2.1)	0.008 (1.2)	0.002 (0.4)	0.113 (17.3)	0.009 (1.4)

(4) わた②

温室で 10 週栽培されたわた (品種: Coker 310) に、 ^{14}C -プロフェノホスを 1.7 kg ai/ha の用量で 1 回茎葉散布処理し、処理当日及び 6 週後に茎葉を、処理 12 週後に茎葉、わた繊維及び種子をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

茎葉における総残留放射能及び代謝物は表 13 に示されている。

茎葉の総残留放射能は処理当日で 21.0 mg/kg、処理 6 週後で 1.1 mg/kg、処理 12 週後で 0.6 mg/kg であった。わた繊維及び種子の総残留放射能は処理 12 週後で 0.03 mg/kg 及び 0.06 mg/kg であった。未変化のプロフェノホスは処理 12 週後の茎葉で 12.5%TRR 検出された。抽出画分中の放射能の主要成分は代謝物 E で処理 12 週後の茎葉に 26.4%TRR 認められた。(参照 8)

表 13 茎葉における総残留放射能及び代謝物 (%TRR)

処理後 日数 (週)	総残留放射能 (mg/kg)	プロフェノホス	代謝物	
			E	非可溶性代謝物 ^a
0	21.0	88.5	3.3	2.9
6	1.1	49.7	10.2	31.9
12	0.6	12.5	26.4	52.8

^a: 強塩基及び強酸処理により、95%が代謝物 E として同定された。

(5) わた③

ほ場で 10 週栽培されたわた (品種: Stoneville 213) に、 ^{14}C -プロフェノホスを 2.2 kg ai/ha の用量で 2 週間間隔で 3 回茎葉散布処理し、各処理の直後、最終処理 3 週後及び最終処理 7 週後に地上部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

最終処理 7 週間における葉及び種子の総残留放射能及び代謝物は表 14 に示されている。

茎葉の総残留放射能は最終処理の直後で 60.1 mg/kg であった。最終処理 7 週間における総残留放射能は、葉部で 8.27 mg/kg、種子で 0.35 mg/kg、わた繊維で 0.2 mg/kg であった。

最終処理 7 週後の葉部で未変化のプロフェノホスが 31.5%TRR 認められた。葉部及び種子における主要な代謝物は I で、最大 30.9%TRR 認められた。（参照 8）

表 14 最終処理 7 週間における葉及び種子の総残留放射能及び代謝物（%TRR）

試料	総残留放射能 (mg/kg)	プロフェノホス	代謝物				
			E	I	未同定物質	抽出画分未知物質	非抽出物
葉部	8.27	31.5	1.7	30.9	0.1	17.7	12.1
種子	0.35	-	1.2	14.8	3.2	27.9	48.6

（6）レタス

栽培 5 週のレタス（品種不明）に、 ^{14}C -プロフェノホスを葉 2 枚につき 1 mg の用量で塗布処理した。処理当日、7、14 及び 21 日後に葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

葉部の総残留放射能及び代謝物は表 15 に示されている。

葉部の総残留放射能は処理直後で 310 mg/kg、処理 14 日後で 168 mg/kg、処理 21 日後で 171 mg/kg であった。

処理 21 日後に未変化のプロフェノホスが 61.1%TRR、代謝物 E が 10.3%TRR 認められた。（参照 8）

表 15 葉部の総残留放射能及び代謝物（%TRR）

最終処理後 日数 (日)	総残留放射能 (mg/kg)	プロフェノホス	代謝物	
			E	非可溶性代謝物
0	310	91.8	0.9	0.6
7	325	64.8	2.2	19.9
14	168	68.1	0.8	23.0
21	171	61.1	10.3	10.0

（7）後作物

^{14}C -プロフェノホスを 6.7 kg ai/ha の用量で土壌処理し、処理 30、60、90、180 及び 365 日後にからしな、はつかだいこん及び小麦を定植し、からしな

及びはつかだいこんは成熟期に、小麦は未成熟期及び成熟期に試料を採取して、後作物における植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能は、最大で処理 30 日後に定植したはつかだいこん（葉部）に 0.157 mg/kg 認められた。未変化のプロフェノホスは、処理 30 日後に定植したはつかだいこん（根部）においてのみ 0.001 mg/kg 認められた。主要代謝物は E で、処理 30 日後に定植した作物から最大で 3.4%TRR 検出され、ほかには代謝物 C、D、F 及び I が認められた。また、処理 30 日後及び 60 日後に定植した作物の抽出相を加水分解した結果、代謝物 E が 0.8～6.0%TRR 認められた。（参照 8）

植物におけるプロフェノホスの主な代謝経路は、フェニルリン酸エステルの加水分解による代謝物 E の生成及びそれに続く各種配糖体の生成であると考えられた。

3. 土壤中運命試験

（1）好氣的及び好氣的/嫌氣的土壤中運命試験

壇壤土（採取地不明）に ^{14}C -プロフェノホスを 4 mg/kg 乾土となるように添加し、好氣的条件下、21℃、光照射条件（14 時間/日、4,000 lx）で最長 12 週間インキュベートする好氣的土壤中運命試験及び好氣的条件下で 4 週間インキュベート後、窒素ガスで置換し、嫌氣的条件下で 8 週間インキュベートする好氣的/嫌氣的土壤中運命試験が実施された。また、土壌を滅菌処理し、好氣的条件下で 12 週間インキュベートする滅菌処理区が設定された。

好氣的及び好氣的/嫌氣的土壌中における放射能分布及び残留成分は表 16 に示されている。

~~滅菌土壌において~~好氣的条件下では、プロフェノホスの添加後直ちに CO_2 の発生が認められ、12 週間で 25.6%TAR が放出された。與語専門委員修文 非抽出性残渣は 4 週間後に 73.1%TAR であったが、12 週間後に 68.2%TAR に減少した。プロフェノホスは 4 週間後に 1.6%TAR であり、推定半減期は 4 週間以内と考えられた。分解物として E が 2%TAR 未満認められた。

嫌氣的条件下では、 CO_2 の発生が好氣的条件と比較して著しく減少した。プロフェノホスは嫌氣的条件開始時に 1.6%TAR となった。

滅菌土壌では、 CO_2 の放出は 1.1%TAR に過ぎず、非抽出性残渣は 18.1%TAR と少なかった。また、分解物 E が約 65%TAR 検出されたが、プロフェノホスは検出されなかった。

プロフェノホスは、好氣的条件下では加水分解により分解物 E となり、さらに微生物により土壌に固定されるか又は CO_2 に分解されると考えられた。（参照 4）

【與語専門委員より】

「滅菌土壌において」を削除。

（理由）表 16 の結果とプロフェノホス添加直後の CO₂ の発生。

表 16 好氣的及び好氣的/嫌氣的土壌中における放射能分布及び残留成分(%TAR)

条件	プロフェノホス	分解物 E	非未知極性物質	未知極性物質	非抽出残渣	CO ₂
好氣 4 週間後	1.6	1.8	0.3	4.3	73.1	17.1
好氣 12 週間後	0.1	0.5	0.6	1.8	68.2	25.6
好氣 4 週間／嫌氣 8 週間後	痕跡	0.9	1.2	2.2	65.2	19.8
滅菌土壌 12 週間後	—	65.1	—	4.8	18.1	1.1

—：検出されず

（２）土壌吸着試験

国内の 4 種類の畑地土壌〔砂質埴壤土（北海道）、砂壤土（愛知）、砂質埴壤土（高知）、壤質砂土（宮崎）〕を用いて、プロフェノホスの土壌吸着試験が実施された。

各種畑地土壌における土壌吸着定数は表 17 に示されている。（参照 4）

表 17 各種畑地土壌における土壌吸着定数

採取場所	K _{F^{ads}}	K _{F^{ads}OC}
砂質埴壤土(北海道)	46.4	1,810
砂壤土(愛知)	23.4	3,080
砂質埴壤土(高知)	33.6	2,920
壤質砂土(宮崎)	19.7	1,310

K_{F^{ads}}：土壌吸着定数

K_{F^{ads}OC}：有機炭素含有率により補正した吸着定数

4. 水中運命試験

（１）加水分解試験

¹⁴C-プロフェノホスを pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の滅菌緩衝液に、6.8～8.4 mg/L となるように添加し、25℃遮光下で、最長 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

放射能分布は表 18 及び 19 に、推定半減期は表 20 に示されている。

全ての pH において主な分解物は E であり、プロフェノホスは pH 5 で安定であった。（参照 4）

表 18 放射能分布（pH 5 及び 7）（%TAR）

経過日数 (日)	pH 5		pH 7	
	プロフェノ ホス	分解物 E	プロフェノ ホス	分解物 E
0	95.2	0.8	96.4	0.6
1	94.9	0.9	91.9	2.0
3	88.1	1.7	91.3	4.7
7	88.6	2.5	85.9	7.3
14	88.6	2.5	81.8	12.7
30	77.1	4.9	67.3	23.0

表 19 放射能分布（pH 9）（%TAR）

経過時間 (時間)	pH 9	
	プロフェノホス	分解物 E
0	94.5	2.8
1	90.8	6.2
2	83.3	12.8
4	67.8	27.4
6	60.4	34.4
8	48.6	44.7
24	9.8	80.2

表 20 推定半減期

pH	5	7	9
推定半減期	108 日	62 日	7.2 時間

（２）水中光分解試験（緩衝液）

¹⁴C-プロフェノホスを pH 5（酢酸緩衝液）の滅菌緩衝液に 11.6 mg/L となるように添加し、25±1℃で最長 30 日間キセノン光（光強度：517 W/m²、波長：290 nm 以下をフィルターでカット）を照射して、水中光分解試験が実施された。

滅菌緩衝液における光分解物は表 21 に示されている。

推定半減期は光照射区で 75.2 日（東京春期太陽光換算値：90.8 日）、暗所対照区で 104 日と算出された。

主な分解物として D が照射区及び暗所対照区でそれぞれ最大 1.9%TAR 及び 8.1%TAR（照射 30 日後）認められた。

水中におけるプロフェノホスの光分解経路は、エチルリン酸エステル及びフェニルリン酸エステルの加水分解による分解物 D 及び E の生成と考えられた。（参照 4）

表 21 滅菌緩衝液における光分解物（%TAR）

経過日数 (日)	照射区			暗所対照区		
	プロフェ ノホス	D	E	プロフェ ノホス	D	E
3	95.6	0.6	<0.1	95.4	1.4	<0.1
7	90.5	1.1	0.1	92.9	2.2	<0.1
14	86.3	1.7	0.3	90.0	4.0	0.2
30	71.3	1.9	0.3	78.2	8.1	0.5

(3) 水中光分解試験（自然水）

¹⁴C-プロフェノホスを滅菌自然水（湖水：英国）に約 5 mg/L の用量で添加し、25±2℃で最長 7 日間キセノン光（光強度：36.6 W/m²、波長：300～400 nm）を照射して、水中光分解試験が実施された。

自然水における光分解物は表 22 に示されている。光照射区では分解物として C、D 及び E が同定されたが、いずれも 10%TAR 未満であった。7 日後には複数の極性物質が合計で 19.3%TAR 検出され、分解物 E はさらに複数の極性物質に分解されると考えられた。

自然水におけるプロフェノホスの推定半減期は、照射区で 8.25 日（東京春期太陽光換算値：11.0 日）、暗所対照区で 12.1 日であった。（参照 4）

表 22 自然水における光分解物（%TAR）

経過 日数 (日)	照射区					暗所対照区				
	プロフ エノホ ス	C	D	E	未知極 性物質	プロフ エノホ ス	C	D	E	未知 極性 物質
1	90.3	ND	0.9	0.4	3.9					
3	72.1	0.7	1.7	0.5	9.8					
7	53.9	1.1	3.1	1.1	19.3	67.5	1.3	2.6	23.4	0.0

ND：検出されず /：該当なし

(4) 水中光分解試験（緩衝液、滅菌自然水）

プロフェノホスを pH 5（酢酸緩衝液）の滅菌緩衝液又は滅菌自然水〔河川水、pH7.0（茨城）〕に 5 mg/L となるように添加した後、20±1℃で最長 14 日間キセノン光（光強度：44.4 W/m²、波長：290 nm 以下をフィルターでカット）を照射して、水中光分解試験が実施された。

滅菌緩衝液及び自然水におけるプロフェノホスの推定半減期は表 23 に示されている。照射区の推定半減期は緩衝液中で 8.8 日（東京春期太陽光換算値：29.7 日）及び自然水中で 3.4 日（東京春期太陽光換算値：7.5 日）であ

った。（参照 4）

表 23 滅菌緩衝液及び自然水におけるプロフェノホスの推定半減期

試験区	半減期（日）	
	緩衝液	自然水
暗所対照区	60	10
照射区	8.8	3.4
照射区の東京春期 太陽光換算値	29.7	7.5

5. 土壌残留試験

（1）土壌残留試験

沖積土・砂壤土（神奈川）、洪積土・埴壤土（大阪）及び火山灰土・砂壤土（千葉）を用いて、プロフェノホスを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器及びほ場）が実施された。

結果は表 24 に示されている。（参照 4）

表 24 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壌	推定半減期
容器内 試験	1.0 mg/kg	洪積土・砂壤土	約 3 日
		洪積土・埴壤土	約 4 日
	0.5 mg/kg	火山灰土・砂壤土	約 3 日
ほ場試験	400 g ai/ha	火山灰土・砂壤土	約 8 日
		沖積土・砂壤土	約 8 日

*：容器内試験では純品、ほ場試験では 40%乳剤を使用

6. 作物等残留試験

（1）作物残留試験

国内において、ばれいしょ、かんしょ、てんさい及び茶を用いて、海外において、コーヒー豆を用いて、プロフェノホスを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 及び別紙 4 に示されている。

国内でのプロフェノホスの最大残留値は、散布 14 日後に収穫したてんさい（葉部）の 0.518 mg/kg であり、可食部では散布 21 日後に収穫したてんさい（根部）の 0.015 mg/kg であった。海外でのプロフェノホスの最大残留値は、散布 7 日後に収穫したコーヒー豆の 0.02 mg/kg であった。（参照 4）

（2）後作物残留試験

プロフェノホスを 5 kg ai/ha の用量で散布処理した土壌に、レタス（処理

42 日及び 329 日後に定植）、にんじん（処理 411 日後に定植）及び小麦（処理 405 日後に定植）を栽培し、プロフェノホスを代謝物 E として分析しプロフェノホス換算値を算出して、後作物残留試験が実施された。

プロフェノホスはいずれも検出限界未満であった。（参照 8）

（３）畜産物残留試験

①泌乳牛

泌乳牛（品種不明、一群雌各 3 頭）に、 ^{14}C -プロフェノホスを 0、4.5、13.5、45 及び 450 mg/頭/日（0、0.25、0.75、2.5 及び 25 mg/kg/飼料相当）の用量で最大 28 日間混餌投与し、投与開始 0、3、5、7、10、21 日及び 28 日後に乳汁を、と殺時（投与 14～28 日）に肝臓、腎臓、脂肪、筋肉及び血液を採取して、畜産物残留試験が実施された。分析はプロフェノホスとして分析する方法及びプロフェノホスを代謝物 E として分析しプロフェノホス換算値を算出する方法の 2 種が実施された。

結果は別紙 5 に示されている。

投与 28 日後までのいずれの採取時点においても、乳汁を含む全ての組織でプロフェノホスは検出限界（乳汁：0.01 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪：0.05 $\mu\text{g/g}$ ）未満であった。また、プロフェノホス換算値は、450 mg/頭/日投与群において、乳汁で 0.02 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓で 0.07 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓で 0.53 $\mu\text{g/g}$ 、血液で 0.10 $\mu\text{g/g}$ であった。なお、プロフェノホス換算値は、45 mg/頭/日（予想飼料負荷量）投与群において、腎臓で 0.06 $\mu\text{g/g}$ であった。（参照 4）

②産卵鶏

産卵鶏（品種不明、一群雌各 15 例）に、 ^{14}C -プロフェノホスを 0、0.10、0.30 及び 1.0 mg/kg 飼料の濃度で 28 日間混餌投与し、投与開始 0、1、3、7、10、14、21 及び 28 日後に卵を、と殺時に筋肉、脂肪及び肝臓を採取して、畜産物残留試験が実施された。分析はプロフェノホスとして分析する方法及びプロフェノホスを代謝物 E として分析しプロフェノホス換算値を算出する方法の 2 種が実施された。

プロフェノホスの残留量は、いずれも検出限界（卵：0.02～0.05 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉、肝臓及び脂肪：0.05 $\mu\text{g/g}$ ）未満であった。（参照 4）

7. 一般薬理試験

プロフェノホスのラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 25 に示されている。（参照 4）

1

表 25 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 (匹/群)	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中 枢 神 経 系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 7	0、10、40、 160 (経口) ^a	40	160	160 mg/kg 体重：洗顔行 動（一過性）、過敏（投 与直後）後に自発運動抑 制、刺激に対する反応低 下、眼瞼下垂及びストレ ッチング様症状（投与 15 分後）
	自発運動	ICR マウス	雄 10	0、10、40、 160 (経口) ^a	40	160	160 mg/kg 体重：自発運 動量の減少（投与 40～ 360 分後）
末 梢 神 経 系	横隔膜神 経筋	Wistar ラット	雄 4	0、10 ⁻⁷ 、 10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>) ^a	>10 ⁻⁴ g/mL	>10 ⁻⁴ g/mL	影響なし
	瞳孔径	ICR マウス	雄 7	0、10、40、 160 (経口) ^a	>160	>160	影響なし
呼 吸 循 環 器 系	呼吸・血 圧・心拍数	日本白色 種ウサギ	雄 4～5	0、0.1、1、 20、80 (静脈内) ^a	0.1	1	80 mg/kg 体重：急速な血 圧降下及び心拍数減少の 後死亡 20 mg/kg 体重以上：血圧 降下（一過性）及び除脈 (アセチルコリン及びアド レナリン反応への影響) 1 mg/kg 体重以上：呼吸 数増加、アセチルコリン による呼吸数増加作用の 増強、アドレナリン反応 への影響なし
	摘出心臓	日本白色 種ウサギ	雄 5	0、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ 、 10 ⁻² g/mL (<i>in vitro</i>) ^b	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻² g/mL：心収縮力減少 10 ⁻³ g/mL 以上：心灌流量 減少 10 ⁻⁴ g/mL 以上：心拍数減 少

	摘出心房	Hartley モルモット	雄 3	0、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>) ^a	10^{-5} g/mL	10^{-4} g/mL	10^{-4} g/mL 以上：心収縮幅減少
平滑筋	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 6	0、 10^{-8} 、 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>) ^a	10^{-6} g/mL	10^{-5} g/mL	10^{-5} g/mL 以上：アセチルコリン及びヒスタミン収縮を抑制
	摘出子宮	Wistar ラット	雌 6	0、 10^{-8} 、 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>) ^a	10^{-6} g/mL	10^{-5} g/mL	10^{-5} g/mL 以上：アセチルコリン及びオキシトシン収縮を抑制
血液系	出血時間 血液凝固	日本白色 種ウサギ	雄 3	0、1、10、20 (静脈内) ^a	>20	>20	影響なし
	溶血	日本白色 種ウサギ	雄	0、0.01、0.1、1、10、100、1,000 μg/mL (<i>in vitro</i>) ^a	1 μg/mL	10 μg/mL	10 μg/mL 以上：溶血

^a : 1%CMC 生理食塩液に溶解

^b : 0.5%CMC 生理食塩液に溶解

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

プロフェノホス（原体）のラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 26 に示されている。（参照 4、7）

表 26 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	358	358	投与量：215、278、359、600 mg/kg 体重 雌雄：215 mg/kg 体重以上：鎮静、呼吸困難、眼球突出、円背位、開口障害、強直性間代性痙攣及び粗毛（投与 2 時間後以降） 雌雄：278 mg/kg 体重以上で死亡例（雄で投与 24 時間後～8 日後、雌で投与 24 時間

			後～3日後)
SD ラット 雌雄各 10 匹	510	520	投与量: 350、420、500、600、720、860 mg/kg 体重 雌雄: 350 mg/kg 体重以上: 立毛、流涙、流涎、痙攣、下痢、運動量低下及うずくまり (投与 10～30 分後以降) 雌雄: 350 mg/kg 体重以上で死亡例 (雄で投与 8 時間後～3 日後、雌で投与 8 時間後～4 日後)
SD ラット 雌雄各 5 匹	491	491	投与量: 100、200、450、800 mg/kg 体重 雌雄: 100 mg/kg 体重以上: 呼吸困難、眼球突出、粗毛及び円背位 (投与 1 時間後以降) 450 mg/kg 体重以上: 腹臥位 800 mg/kg 体重: 振戦 450 mg/kg 体重以上で死亡例 (雄で投与 2～3 日後、雌で投与 1～4 日後)
SD ラット 雌雄各 5 匹	492	809	投与量: 雄 200、400、1,000 mg/kg 体重 雌 200、400、1,000、1,500 mg/kg 体重 雌雄: 200 mg/kg 体重以上: 活動性低下、攻撃性、運動失調、振戦、下痢、眼球突出、喘ぎ呼吸、流涙、鼻分泌物、立毛、多尿、陰茎脱及び流涎 (投与 30 分後以降) 雄: 400 mg/kg 体重以上で死亡例 (投与 1 日～3 日後) 雌: 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 (投与 1 日～4 日後)
SD ラット 雌 6 匹		621	投与量: 350、1,100 mg/kg 体重 1,100 mg/kg 体重: 外陰部汚染、糞量減少、眼脂、活動性低下、異常姿勢(円背位、腹臥位)、立毛 (投与 3 時間後以降) 1,100 mg/kg 体重: 死亡例 (投与 1 日～2 日後)
Tif:MAG マウス 雌雄各 5 匹	298	298	投与量: 215、278、317、464 mg/kg 体重 雌雄: 215 mg/kg 体重以上: 流涎、呼吸困難、眼球突出、円背位及び粗毛

経皮				雌雄：464 mg/kg 体重：強直性-間代性痙攣（投与2時間後以降） 雄：215 mg/kg 体重以上で死亡例（投与2時間後～7日後） 雌：278 mg/kg 体重以上で死亡例投与2時間後～7日後）
	ICR マウス 雌雄各10匹	315	315	投与量：170、200、240、290、350、420 mg/kg 体重 雌雄：170 mg/kg 体重以上：立毛、流涎、流涎、痙攣、下痢、運動量低下及びうずくまり（投与40分後以降） 雌雄：200 mg/kg 体重以上で死亡例（投与3時間後～5日後）
	ロシア種 ウサギ 雌雄各2匹	約700	約700	投与量：100、600、1,000、2,150 mg/kg 体重 600(雄)及び1,000(雌) mg/kg 体重以上：流涎、歩行困難、眼球突出、横臥及び鎮静（投与2時間後以降） 雄：600 mg/kg 体重以上で死亡例（投与1日～3日後） 雌：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例（投与1日～2日後）
	SD ラット 雌雄各3匹	3,300	3,300	投与量：2,150、2,780、3,170 mg/kg 体重 雌雄：2,150 mg/kg 体重以上：流涎、呼吸困難、円背位、腹臥位及び粗毛、3,170 mg/kg 体重で投与部位軽度紅斑 雄：3,170 mg/kg 体重で死亡例 雌：死亡例なし
	SD ラット 雄10匹	>4,000		投与量：4,000 mg/kg 体重 雄：症状及び死亡なし
	SD ラット 雌雄各5匹	>2,000	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 雌雄：投与部位皮膚刺激性変化（紅斑及び浮腫） 雌雄：死亡なし
	雑種ウサギ 雌雄各3匹	472	472	投与量：215、464、1,000 mg/kg 体重 464 mg/kg 体重以上：振戦、流涎、側臥位、

				腹臥位及び鎮静 雌雄：464 mg/kg 体重以上で死亡例
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	非擦過皮膚		投与量： 雄：133、163、200 mg/kg 体重 雌：88.8、133、200 mg/kg 体重
		147	143	133(雄)及び 88.8(雌) mg/kg 体重以上：活動性低下、運動失調、振戦、縮瞳、尿及び糞の排泄回数減少、下痢、衰弱、流涙、筋痙攣、眼瞼下垂及び流涎 雄：133 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：88.8 mg/kg 体重以上で死亡例
		擦過皮膚		投与量：
		97.5	159	雄：72.6、88.8、109、133、200、500、2,000 mg/kg 体重 雌：109、133、163、200、500、2,000 mg/kg 体重 72.6(雄)及び 109(雌) mg/kg 体重以上：活動性低下、運動失調、振戦、縮瞳、尿排泄減少、下痢、衰弱、流涙、筋痙攣、眼瞼下垂及び流涎 雄：72.6 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：133 mg/kg 体重以上で死亡例
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	2,450	2,790	投与量：250、2,010、2,300、2,600 mg/kg 体重 250 mg/kg 体重以上：活動性低下、運動失調、縮瞳、下痢、眼分泌物、筋痙攣、鼻分泌物、流涎、糞小粒 雄：250 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,010 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		暴露濃度：2.31、3.10、4.51、6.30 mg/L
		3.36	3.36	6.30 mg/L：振戦、運動失調、呼吸困難 2.31 mg/L 以上：流涎、流涙、鼻汁、不規則呼吸、虚脱、眼又は鼻周囲の痂皮形成、被毛湿潤、被毛着色（赤色又は黄褐色）、粗毛及び眼球突出 雌雄：2.31 mg/L 以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2.03	>2.03	暴露濃度：2.03 mg/L

				雌雄：症状及び死亡例なし
--	--	--	--	--------------

プロフェノホスの原体混在物及び代謝物のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 27 に示されている。（参照 4）

表 27 急性毒性試験結果概要（代謝物/原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
代謝物 E	経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	投与量：2,890、3,470、4,170、 5,000 mg/kg 体重 2,890 mg/kg 体重以上： 活力低下及び下痢（投与 30 分 以降） 雄：死亡例なし 雌：5,000 mg/kg 体重で死亡例
	腹腔内	ICR マウス 雄 5 匹	>30	投与量：30 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
代謝物 I	経口	ICR マウス 雄 5 匹	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 行動の不活発 死亡例なし
原体 混在物 ①	経口	Wistar ラット 雌 6 匹	310	投与量：175、550 mg/kg 体重 175 mg/kg 体重以上： 被毛粗剛、円背位、鎮静、眼 瞼下垂、呼吸困難及び色素涙 （投与 3 時間後以降） 550 mg/kg 体重で死亡例
原体 混在物 ③	腹腔内	ICR マウス 雄 5 匹	>30	投与量：30 mg/kg 体重 流涎、自発運動低下、 振戦及び腹這い歩行 死亡例なし
原体 混在物 ⑤	腹腔内	ICR マウス 雄 5 匹	>15	投与量：3.75、7.5、15 mg/kg 体重 15 mg/kg 体重：流涎、自発運

				動低下 死亡例なし
原体 混在物 ⑧	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	雄：764 雌：708	投与量：200、500、1,000 mg/kg 体重 200 mg/kg 体重：振戦、色素 涙、呼吸困難、眼球突出、被 毛粗剛及び円背位（投与 1 時 間後以降） 雄：1,000 mg/kg 体重で死亡例 雌：500 mg/kg 体重で死亡例
	腹腔内	ICR マウス 雄 5 匹	>30	投与量：30 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
原体 混在物 ⑩	経口	Wistar ラット 雌 3 匹	>550	投与量：550 mg/kg 体重 鎮静、円背位、被毛粗剛、眼 の腫脹、色素涙、よろめき歩 行、運動失調、眼瞼下垂及び 呼吸困難（投与 2 時間後以降） 死亡例なし
	腹腔内	ICR マウス 雄 5 匹	>30	投与量：30 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
原体 混在物 ⑬	腹腔内	ICR マウス 雄 5 匹	>30	投与量：30 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
原体 混在物 ⑭	経口	Wistar ラット 雌 3 匹	>550	投与量：550 mg/kg 体重 円背位、被毛粗剛及び呼吸困 難 死亡例なし
原体 混在物 ⑮	腹腔内	ICR マウス 雄 5 匹	>30	投与量：30 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし

（２）急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、95、190
及び 380 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与による急性神経毒性試験が実施
された。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

380 mg/kg 体重投与群について神経病理組織学的検査が実施され、検体投与に関連した影響は認められなかった。また、いずれの投与群でも脳 ChE 活性阻害（20%以上）は認められなかった。

本試験において、95 mg/kg 体重以上の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は 95 mg/kg 体重未満であると考えられた。（参照 4、7）

表 28 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
380 mg/kg 体重	・死亡（1 例、投与 2 日後） ・縮瞳、鼻周囲の汚れ、被毛の汚れ、直腸温の低下、自発運動量減少（投与 4～6 時間後）	・切迫と殺（1 例、投与 4 日後） ・下痢、流涙、鼻周囲の汚れ、被毛の汚れ、失調性歩行、歩行異常、覚醒状態低下、立ち上がり回数減少、直腸温の低下、自発運動量減少（投与 4～6 時間後）
190 mg/kg 体重以上	・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 1 週後）	
95 mg/kg 体重以上	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（投与 4 時間後）	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（投与 4 時間後）

（3）急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）①

白色レグホン種ニワトリ〔投与群：一群雌雄各 2 例、陽性対照群（一群雌雄各 2 例）〕を用いた単回強制経口（原体：0、21.7、46.4、60 mg/kg 体重、溶媒：ポリエチレングリコール 400、陽性対照群：TOCP1,000 及び 2,150 mg/kg 体重）投与による急性遅発性毒性試験が実施された。なお、単回経口投与後の 21 日間の観察期間中、神経毒性の認められなかった個体については、同量（原体：0、21.7、46.4、60 mg/kg 体重）が再度投与され、更に 21 日間の観察が行われた。2 回目の検体投与に先立ち、保護剤としてアトロピンが 1 回筋肉内投与された。脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

21.7 mg/kg 体重投与群の雌雄では、1 回目投与後及び 2 回目投与後に死亡例はなかった。46.4 mg/kg 体重投与群では、1 回目投与後に雄 2 例及び雌の 1 例が死亡し、2 回目投与後に雌 1 例が死亡した。60 mg/kg 体重投与群では 1 回目投与後に雌雄各 2 例が死亡した。46.4 及び 60 mg/kg 体重投与群では、1 回目投与 20 時間後に流涎、歩様不整、湾曲姿勢、無関心及び立例がみられた。さらに、21.7 及び 46.4 mg/kg 体重投与群では、2 回目投与 20 時間後に流涎及び歩様不整がみられた。21.7 mg/kg 体重投与群では、これらの症状は 24 時間以内に回復した。遅発性神経毒性を示す症状は認められず、神経組織の病理組織学的検査においても、検体投与の影響は認められなかった。一方、陽性対照群では、投与 18 日後に神経毒性（進行性運動失調及び反射

の鈍化）が認められ、神経組織の病理組織学的検査において腓骨神経及び頸骨神経で軸索変性及び髄鞘の脱髄が認められた。

本試験の結果から、アトロピンが保護剤として 1 回筋肉内投与された条件下で、本剤は急性遅発性神経毒性を誘発しないと考えられた。（参照 4、7）

（４）急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）②

白色レグホン種ニワトリ〔投与群：対照（雌 10 例）、30.0 mg/kg 体重（雌 40 例）、45.7 mg/kg 体重群（雌 50 例）、陽性対照群（雌 15 例）〕を用いた単回強制経口（原体：30.0、47.5 mg/kg 体重、溶媒：コーン油、陽性対照群：TOCP500 mg/kg 体重）投与による急性遅延性毒性試験が実施された。なお、単回経口投与 21 日後に生存していたニワトリに 17.1 mg/kg 体重で再度投与され、更に 21 日間の観察が行われた。脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

30.0/17.1 mg/kg 体重投与群では、1 回目投与後に 28 例の死亡が認められた。45.7/17.1 mg/kg 体重投与群では、1 回目投与後に 40 例、2 回目投与後に 1 例の死亡が認められた。いずれの投与群も検体後、嗜眠、過度な流涎が認められたが、遅延神経毒性症状は認められず、神経組織の病理組織学的検査においても、検体投与の影響は認められなかった。一方、陽性対照群では、投与 8 日後神経毒性（両脚及び両羽の極度の虚弱）が認められ、神経組織の病理組織学的検査において脊髄及び末梢神経で軸索変性及び髄鞘の脱髄が認められた。

本試験の結果から、本剤は急性遅発性神経毒性を誘発しないと考えられた。（参照 4、7）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ、ロシアウサギ及び日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験が実施された。その結果、軽度の刺激性が認められた。

NZW ウサギ及びロシアウサギを用いた皮膚刺激性が実施された。その結果、軽度から中等度の皮膚刺激性が認められた。

Pirbright White モルモットを用いた Maximization 法による皮膚感作試験が実施され、結果は陽性であったが、Pirbright White モルモットを用いた Optimization 法では、結果は陰性であった。また、CBA/J マウスを用いた局所リンパ節試験法では、結果は陽性であった。（参照 4、7）

10. 亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、0.01、0.03、

0.1、0.3、1、3、10、30、100、300 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 29 参照）投与²による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与 2 週及び 4 週後に各群 5 匹をと殺した。0、0.3、3、30 及び 300 ppm 投与群は投与 13 週後に、その他の投与群については 8 週後に残りの動物をと殺した。

【西川専門委員より】

脚注で 4 週時の計画と殺が困難であった理由（脚注 2 網掛け部）を念のため教えてください。

【事務局より】

報告書を確認したところ、「Due to scheduling difficulties, the animals in these groups were sacrificed at week 8.」と記載されていました。

本試験では、血液学的検査及び血液生化学的検査が 300 ppm 投与群における投与 13 週後及び 1,000 ppm 投与群における投与 4 週後を除き実施されていないが、脳及び赤血球 ChE 活性については全ての投与群で測定が実施されていることから、食品安全委員会農薬専門調査会は評価に用いることが可能であると判断した。

表 29 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		0.01 ^a	0.03 ^a	0.1 ^a	0.3	1 ^a	3	10 ^a	30	100	300	1,000 ^a
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.001	0.003	0.009	0.022	0.083	0.21	0.87	2.18	8.40	21.1	85.9
	雌	0.001	0.003	0.010	0.026	0.094	0.25	0.96	2.59	9.19	24.8	96.8

^a: 4 週間の平均検体摂取量

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、10 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20% 以上）が認められたので、無毒性量は 3 ppm（雄：0.21 mg/kg 体重/日、雌：0.25 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、7）

表 30 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

西川専門委員コメントに基づき事務局修正

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・ Ht、Hb 及び RBC 減少 ・ Chol 及びα2Glob 増加 ・ 脳 ChE 活性阻害（20%以上）	・ Hb 減少 ・ Chol 増加 ・ α2Glob 増加 ・ 脳 ChE 活性阻害（20%以上）
300 ppm 以上	・ 体重増加抑制（投与 1 週以降） ・ 摂餌量減少（投与 1 週以降）	・ 体重増加抑制（投与 1 週以降） ・ 摂餌量減少（投与 4 週以降）

² 0.01、0.03、0.1、1、10 及び 1,000 ppm 投与群について、4 週間の投与終了時にと殺予定であったが、計画と殺が困難であったため 8 週後にと殺され、病理学的検査以外の検査は 4 週後に実施された。

	・ TP、βGlob 及びγGlob 低下 ・ Alb 及び A/G 比増加	・ WBC 減少 ・ TP、βGlob 及びγGlob 低下 ・ Alb 及び A/G 比増加
10 ppm 以上	・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
3 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注：1,000 ppm 投与群の血液学的検査及び血液生化学的検査結果は、投与 4 週後に実施。

【西川専門委員より】

「1,000 ppm 投与群における投与 4 週後を除き実施されていないが」（本文網掛け部）、そうすると表 30 の 1,000 ppm 群は 4 週時の成績であることを脚注に記載した方がよいと思います。

（2）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（主群：一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、2、20 及び 200 ppm、平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 31 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		2	20	200
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.05	0.51	4.9
	雌	0.06	0.56	5.7

いずれの投与群でも脳 ChE 活性阻害 (20%以上) は認められなかった。

本試験において、20 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 ppm (雄：0.05 mg/kg 体重/日、雌：0.06 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 4、7）

（3）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、30、135 及び 600 ppm、平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 32 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		30	135	600
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.70	7.7	36.0
	雌	1.84	8.4	37.9

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%

以上)が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 30 ppm 未満(雄:1.70 mg/kg 体重/日未満、雌:1.84 mg/kg 体重/日未満)であると考えられた。(参照 4、7)

表 33 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
600 ppm	・ 体重増加量抑制（投与 1 週後）	・ 体重増加抑制（投与 1 週後） ・ 摂餌量減少（投与 1 及び 2 週後） ・ 脳 ChE 活性阻害（20%以上）
30 ppm 以上	・ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	・ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）

（４）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0.05、1.0 及び 10.0 mg/kg 体重/日、6 時間/日）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、10.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で活動性の亢進、赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等がみられた。また、同投与群の雄で脳 ChE 活性阻害（20%以上）がみられた。1.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄及び 10.0 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与部位に紅斑が観察されたが、浮腫は認められず、関連する病理組織学的変化は認められなかったため、毒性所見とは考えられなかった。無毒性量は雌雄ともに 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、7）

（５）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雄 10 又は 11 匹、雌 9 又は 10 匹）を用いた経皮（原体：2.5、5 及び 10 mg/kg 体重/日、6 時間/日）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群で投与部位の皮膚に表皮肥厚並びに脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたため、無毒性量は雌雄ともに 2.5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 4、7）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）180 日間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（主群：一群雌雄各 6 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.2、2、100 及び 500 ppm、平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 180 日間慢性毒性試験が実施された。

表 34 180 日間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		0.2	2	100	500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.0071	0.05	2.88	14.5
	雌	0.0073	0.05	2.92	14.2

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

いずれの投与群でも脳 ChE 活性阻害（20%以上）は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 ppm（雌雄：0.05 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、7）

表 35 180 日間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 ppm 以上	・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） ・ 肝及び血漿カルボキシルエステラーゼ活性低下	・ RBC 及び Hb 減少 ・ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） ・ 肝及び血漿カルボキシルエステラーゼ活性低下
2 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.015、0.05、1 及び 12.5 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

いずれの投与群でも脳 ChE 活性阻害（20%以上）は認められなかった。

本試験において、1 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で二核肝細胞増加（門脈周囲性）、赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 0.05 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4）

表 36 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12.5 mg/kg 体重/日	・ ALP 増加 ・ MCV 増加	・ 体重減少（投与 22～26 週、1 例） ・ RBC、Hb 及び Ht 減少^a ・ TP、Alb、Glob 及び Ca 減少 ・ 近位尿細管（曲部）褐色色素沈着増加
1 mg/kg 体重/日以上	・ RBC、Hb^b 及び Ht^b 減少 ・ 血小板数増加 ・ TP、Alb、A/G 比、Glu 及び Ca 減少	・ 二核肝細胞増加（門脈周囲性） ・ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）

	・二核肝細胞増加（門脈周囲性） ^a ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	
0.05 mg/kg 体重/ 日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a：統計学的に有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

^b：12.5 mg/kg 体重/日投与群では統計学的に有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

【西川専門委員より】①

「二核肝細胞増加」について、この所見を毒性とするかどうかは結構重要な点なので、どのような議論があったかのかを教えてください。JMPR ではこれを毒性と判断していないようです。

【事務局より】

二核肝細胞増加（門脈周囲性）について、部会では、1 mg/kg 体重/日投与群において、雄で4匹中3匹、雌で4匹中4匹認められたことから、毒性所見と判断されました。

【西川専門委員より】②

表中の「赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）」について、JMPR では脳の ChE 活性のデータがあれば赤血球 ChE 活性のデータは一切無視しているという理解でよろしいですか。本評価書と JMPR での ADI 及び ARfD の大きな差の要因になっていますので、よろしく御確認ください。

【事務局より】

JMPR では、1998 年 JMPR レポートの 2.14 及び “Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues”（2000 年）の Appendix D において、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の毒性学的評価においては、脳 ChE 活性及び臨床症状を一義的なエンドポイントとすることとされています。一方、赤血球 AChE についても脳のデータがない場合には adverse とするとされており、脳のデータがある場合には脳のデータが優先されていると考えられます。

（3）2 年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（主群：一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、0.3、10 及び 100 ppm、平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 37 2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		0.3	10	100
平均検体摂取量 ^a (mg/kg 体重/日)	雄	0.017	0.56	5.69
	雌	0.020	0.69	6.95
検体摂取量換算値 ^b (mg/kg 体重/日)		0.015	0.50	5.0

^a：試験 26 週までの平均検体摂取量

^b：文献に基づく平均値から求めた摂取量（参照 6）

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

いずれの投与群でも脳 ChE 活性阻害（20%以上）は認められなかった。

本試験において、10 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.3 ppm（雌雄：0.015 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 4、7）

表 38 2 年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
100 ppm	・ 体重増加抑制（投与 1 週以降） ・ RBC、Hb 及び Ht 減少	・ 体重増加抑制（投与 1 週以降） ・ 摂餌量減少（投与 3 週以降）
10 ppm 以上	・ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	・ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
0.3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（4）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

B6C3F₁ マウス〔主群：一群雌雄各 50 匹、中間屠殺群（投与 52 週及び 78 週）：一群雌雄各 10 匹〕を用いた混餌（原体：0、0.2、20 及び 200 ppm、平均検体摂取量は表 39 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 39 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		0.2	20	200
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.033	3.28	33.2
	雌	0.038	3.79	39.5

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。本試験において、20 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.2 ppm（雄：0.033 mg/kg 体重/日、雌：0.038 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 4）

表 40-1 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	・ 摂餌量減少（投与 1 週以降） ・ 脳 ChE 活性阻害（20%以上）	
20 ppm 以上	・ 体重増加抑制（投与 2 週以降） ・ WBC 減少 ・ 網赤血球数増加	・ 体重増加抑制 ^a （投与 13 週以降） ・ 摂餌量減少（投与 1 週以降） ・ 尿酸減少

	・脾絶対及び比重量増加 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	・腎臓絶対重量減少 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） ・脳 ChE 活性阻害（20%以上）
0.2 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 200 ppm 投与群では投与 1 週以降

表 40-2 1 年間慢性毒性試験群（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	・摂餌量減少（投与 1 週以降） ・網赤血球数増加	
20 ppm 以上	・体重増加抑制（投与 2 週以降） ・WBC 減少 ・脾絶対及び比重量増加 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	・体重増加抑制^a（投与 13 週以降） ・摂餌量減少（投与 1 週以降） ・尿酸減少 ・腎臓絶対重量減少 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
0.2 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 200 ppm 投与群では投与 1 週以降

（5）2 年間発がん性試験（マウス）

Swiss マウス（主群：一群雌雄各 60 匹、12 か月中間と殺群：一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、1、30 及び 100 ppm、平均検体摂取量は表 41 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 41 2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		1	30	100
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.142	4.54	14.2
	雌	0.191	5.77	19.2

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、100 ppm 投与群の雌で脳 ChE 活性阻害（20%以上）が、30 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 ppm（雄：0.142 mg/kg 体重/日、雌：0.191 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 4、7）

12. 生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、5、100 及び 400 ppm、平均検体摂取量は表 42 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

表 42 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			5	100	400
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.34	6.9	27
		雌	0.38	7.4	29
	F ₁ 世代	雄	0.33	6.7	27
		雌	0.36	7.2	29

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

親動物では 400 ppm 投与群の P 及び F₁ の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は 100 ppm（P 雄：6.9 mg/kg 体重/日、P 雌：7.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：6.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：7.2 mg/kg 体重/日）と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 4、7）

表 43 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	400 ppm	・体重増加抑制（投与 0～3 日以降）及び摂餌量減少（投与 3 日後）	・体重増加抑制（投与 3 日後）及び摂餌量減少（投与 3 日後）	・体重増加抑制及び摂餌量減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少
	100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	400 ppm	・体重増加抑制		・体重増加抑制	
	100 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

（2）3 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雄 8 匹及び雌 16 匹）を用いた混餌（原体：0、0.2、1.0 及び 20 ppm：平均検体摂取量³：0、0.01、0.05 及び 1.0 mg/kg 体重/日）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

いずれの投与群でも脳 ChE 活性阻害（20%以上）は認められなかった。

本試験において、親動物では 20 ppm 投与群の P、F₁ 及び F₂ の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は親動物で 1 ppm（0.05 mg/kg 体重/日）、児動物ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量 20 ppm（1.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められな

³ 文献に基づく平均値から求めた摂取量（参照 6）。

った。(参照4、7)

(3) 発生毒性試験(ラット)①

SDラット(一群雌25匹)の妊娠6～15日に強制経口(原体:0、10、30、60、90及び120 mg/kg 体重/日、溶媒:0.2%CMC水溶液)投与して、発生毒性試験が実施された。脳及び赤血球ChE活性は測定されなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表44に示されている。

母動物では、120 mg/kg 体重/日投与群で、死亡(3例)、切迫と殺(1例)、活動性低下、低体温、振戦、眼に赤色分泌物等が認められた。また、妊娠6～13日における摂餌量減少が認められた。胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響が認められなかったことから、本試験における無毒性量は母動物で90 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量120 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照4、7)

表44 発生毒性試験(ラット)①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
120 mg/kg 体重/日	・死亡(妊娠8日に2例、妊娠13日に1例) ・切迫と殺(妊娠9日に1例) ・活動性低下、低体温、振戦、眼に赤色分泌物 ・体重増加抑制(妊娠6～20日) ・摂餌量減少(妊娠6～13日)	120 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
90 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

(4) 発生毒性試験(ラット)② <参考資料⁴>

SDラット(一群雌23～25匹)の妊娠7～17日に強制経口(原体:0、18、35及び70 mg/kg 体重/日、溶媒:オリーブ油)投与して、発生毒性試験が実施された。脳及び赤血球ChE活性は測定されなかった。

母動物及び胎児ともいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。(参照4、7)

(5) 発生毒性試験(ラット)③ <参考資料⁵>

ラット(系統不明、一群雌23～25匹)の妊娠6～15日に強制経口(原体:0、10、30及び60 mg/kg 体重/日、溶媒:CMC溶液)投与して、発生毒性試験が実施された。脳及び赤血球ChE活性は測定されなかった。

母動物では、60 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少(投与11日以降)が

⁴ 用量設定が適切でなかったため、参考資料とした。

⁵ 各検査項目において具体的なデータが示されておらず、詳細が不明のため、参考資料とした。

認められた。胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。（参照 4、7）

（6）発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、30、60、90 及び 175 mg/kg 体重/日、溶媒：0.2%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

本試験において、母動物では、90 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 60 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 175 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 4、7）

表 45 発生毒性試験（ウサギ）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
175 mg/kg 体重/日	・死亡 [9 例（妊娠 8 日～22 日）、胃の点状出血、腸間膜の黄色変化] ・下痢及び軟便 ・口及び肛門周囲の分泌物付着	175 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
90 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制（妊娠 6～30 日） ・食欲不振	
60 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

（7）発生毒性試験（ウサギ）② <参考資料⁶>

チンチラウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、5、15 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：2%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。脳及び赤血球 ChE 活性は測定されなかった。

本試験において、母動物及び胎児ともいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。（参照 4、7）

（8）発達神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 40 匹）の妊娠 6 日～哺育 22 日に混餌（原体：0、3、60 及び 600 ppm、平均検体摂取量は表 46 参照）投与して、発達神経毒性試験が実施された。

⁶ 用量設定が適切でなかったため、参考資料とした。

表 46 発達神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		3	60	600
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	妊娠期間	0.3	5.1	50.6
	哺育期間	0.53	10.7	103

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

本試験において、親動物では 60 ppm 以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害が認められ、児動物では 600 ppm 投与群で赤血球 ChE 活性阻害等が認められたことから無毒性量は母動物で 3 ppm（妊娠期：0.3 mg/kg 体重/日、哺育期：0.53 mg/kg 体重/日）、児動物で 60 ppm（妊娠期：5.1 mg/kg 体重/日、哺育期：10.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。（参照 4、7）

表 47 発達神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物
600 ppm	・体重増加抑制（妊娠 14 日以降） ・摂餌量減少（妊娠 6～14 日） ・脳 ChE 活性阻害（20%以上）（妊娠 21 日）	・体重増加抑制 ・赤血球 ChE 活性阻害（雌）（20%以上）
60 ppm 以上	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（妊娠 21 日及び分娩 21 日）	60 ppm 以下 毒性所見なし
3 ppm	毒性所見なし	

1 3. 遺伝毒性試験

プロフェノホス（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、細菌を用いた DNA 修復試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験及び優性致死試験が実施された。

試験結果は表 48 に示されているとおり、全て陰性であったことから、プロフェノホスに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 4）

表 48 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17 及び M45 株)	500～25,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	5～405 µg/プレート (+/-S9)	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 株)	100～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	312.5～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-K1)	18.75～75.0 µg/mL (-S9) (3 時間処理後 21 時間培養) 9.38～37.5 µg/mL (-S9) (24 時間連続処理) 4.69～18.75 µg/mL (+S9) (3 時間処理後 21 時間培養)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	Tif:MAGF マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	200 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、標本作成：16、24 及び 48 時間後) 50～200 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、標本作成：48 時間後)	陰性
	優性致死試験	NMRI マウス (一群雄 12 匹、雌 216 匹)	35 及び 100 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 E (動物、植物、土壌及び水由来)、I (植物由来) 及び原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 49 に示されているとおり、いずれの試験においても陰性であった。
(参照 4、7)

表 49 遺伝毒性試験概要 (代謝物/原体混在物)

被験物質	試験		対象	処理濃度	結果
代謝物 E	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	1～500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 I	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①313～5,000 µg/プレート (+/-S9) ^a ②1,000～5,000 µg/プレート (+S9、TA98 株)	陰性

原体混在物 ①	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> pKM101、 WP2 pKM101 株)	10～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュ ベーション法) 3～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレー ト法)	陰性
原体混在物 ⑧	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	20～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 ⑩	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> pKM101、 WP2 pKM101 株)	10～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレ インキュベーション法) 3～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレー ト法)	陰性
原体混在物 ⑭	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> pKM101、 WP2 pKM101 株)	10～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレ インキュベーション法) 3～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレー ト法)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a) : TA98 株の 5,000 µg/プレート(+S9)においてコロニー数が対照群の約 1.9 倍に増加

14. その他の試験

(1) 単回経口投与による ChE 活性検討試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた単回強制経口 [原体 : 0、100、200、300（雌のみ）、400、600（雄のみ）及び 800（雄のみ） mg/kg 体重] 投与試験が実施された。また、SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた単回強制経口（原体 : 0、0.1、0.5、25、100 及び 400 mg/kg 体重）投与による ChE 活性阻害の検討が実施された。

試験結果は表 50 及び 51 に示されている。

本試験において、雄では 100 mg/kg 体重以上投与群で、雌では 25 mg/kg 体重以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は雄で 25 mg/kg 体重、雌で 0.5 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 4、7）

表 50 単回投与による毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 mg/kg 体重	・死亡（1 例、投与 1 日後；2 例、	

	投与2日後) ・よろめき歩行、流涙、低体温	
600 mg/kg 体重	・死亡（1例、投与5日後）	
400 mg/kg 体重		・死亡（1例、投与1日後） ・よろめき歩行、流涙、低体温
300 mg/kg 体重		
200 mg/kg 体重以上	・軟便、糞量減少、顔に赤色物付着、泌尿器に暗色物付着、活動性低下	・軟便、糞量減少、顔に赤色物付着、泌尿器に暗色物付着、活動性低下
100 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

／：該当なし

表 51 単回投与による ChE 活性阻害（ラット）

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重	・脳 ChE 活性阻害（20%以上）	・脳 ChE 活性阻害（20%以上）
100 mg/kg 体重以上	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	
25 mg/kg 体重以上	25 mg/kg 体重以下 毒性所見なし	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
0.5 mg/kg 体重以下		毒性所見なし

（2）幼若ラットを用いた単回経口投与による ChE 活性検討試験（ラット）

12 日齢、22 日齢及び 42 日齢の Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた単回強制経口投与（原体：0、1、5、25 及び 100 mg/kg 体重）による ChE 活性阻害が検討された。

試験結果は表 52 に示されている。

12 日齢のラットでは、25 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。22 日齢のラットの雄では、25 mg/kg 体重以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が、100 mg/kg 体重投与群で脳 ChE 活性阻害（20%以上）がそれぞれ認められた。雌では 100 mg/kg 体重投与群で脳及び赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。42 日齢のラットでは、25 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。以上の試験結果から、本試験における無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 4）

表 52 単回経口投与による ChE 活性阻害（ラット）

投与群	12 日齢		22 日齢		42 日齢	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
100 mg/kg			・脳 ChE	・脳及び赤		

体重			活性阻害 (20%以上)	血球 ChE 活性阻害 (20%以上)		
25 mg/kg 体重以上	・脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ¹⁾	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	25 mg/kg 体重以下 影響なし	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
5 mg/kg 体重以下	影響なし	影響なし	影響なし		影響なし ²⁾	影響なし

¹⁾ : 25 mg/kg 体重投与群では有意差はないものの、20%以上低下しているため影響とした。

²⁾ : 5 mg/kg 体重投与群において、赤血球 ChE 活性が有意に低下したが、10%程度であったため影響としなかった。

(3) 幼若ラットを用いた反復経口投与による ChE 活性検討試験 (ラット)

12 日齢及び 42 日齢の Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた 10 日間強制経口投与 (原体 : 0、0.5、5.0 及び 50.0 mg/kg 体重/日) による ChE 活性阻害が検討された。

試験結果は表 53 に示されている。

12 日齢のラットの雄では、50.0 mg/kg 体重/日投与群で脳 ChE 活性阻害 (20%以上)、5.0 mg/kg 体重/日以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。雌では、5.0 mg/kg 体重/日以上投与群で脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。42 日齢ラットの雄では、5.0 mg/kg 体重/日以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。また、雌では、5.0 mg/kg 体重/日以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が、50.0 mg/kg 体重/日投与群で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) がそれぞれ認められた。以上の試験結果から、本試験における無毒性量は雌雄とも 0.5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

表 53 反復経口投与による ChE 活性阻害 (ラット)

投与群	12 日齢		42 日齢	
	雄	雌	雄 ³⁾	雌
50.0 mg/kg 体重/日	・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)			・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
5.0 mg/kg 体重/日以上	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
0.5 mg/kg 体重/日	影響なし ¹⁾	影響なし ²⁾	影響なし	影響なし

¹⁾ : 脳 ChE 活性が 0.5 mg/kg 体重/日投与群では 22%、5 mg/kg 体重/日投与群では 33% 低下したが、対照群で測定値の高い個体が 5 例中 2 例あったことによるものと考えられたことから影響としなかった。

- 2) : 赤血球 ChE 活性が有意に低下したが、15%程度の低下であったため影響としなかった。
 3) : 50 mg/kg 体重投与群において脳 ChE 活性が有意に低下したが、18%程度の低下であったため影響としなかった。

(4) ヒト、イヌ及びラットの血液を用いた *in vitro* 条件下における ChE 活性検討試験

SD ラット（雄 5 匹）、ビーグル犬（雄 4 匹）及び健康な男性（5 名）の血液を用いて、プロフェノホス（ 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} 及び 10^{-1} M）の赤血球及び血漿 ChE 活性に及ぼす影響が検討された。

ヒト、イヌ及びラットの血液を用いた *in vitro* 条件下における ChE 活性検討試験の結果は、表 54 に示されている。

血漿 ChE 活性に対して、ヒトではラット及びイヌに比べて、プロフェノホスに対する阻害感受性が高く、50%阻害濃度はヒトでは 6.5×10^{-7} M であるのに対してラットで 7.5×10^{-5} M、イヌで 9.0×10^{-5} M であった。

赤血球 ChE 活性に対して、イヌでやや感受性が低い傾向にあったものの、ラット、イヌ及びヒトとの間に顕著な差は認められなかった。（参照 4）

表 54 プロフェノホスによる ChE 活性阻害率 (%) 注

動物種	試料	濃度 (M)						
		0	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-1}
ラット	血漿	0	2	—	31	58	89	95
	赤血球	0	14	—	11	28	61	100
イヌ	血漿	0	2	—	22	54	83	96
	赤血球	0	5	—	6	10	36	100
ヒト	血漿	0	22	65	87	93	97	98
	赤血球	0	0.4	2	7	34	78	100

注 : ChE 阻害率 (%) = (対照群 ChE 活性平均値 - 検体添加群 ChE 活性平均値) / 対照群 ChE 活性平均値 × 100

(5) 28 日間免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌 10 匹、陽性対照群雌 10 匹）にプロフェノホスを 28 日間混餌（0、1、30 及び 300 ppm、平均検体摂取量は表 55 参照）投与し、投与 24 日にヒツジ赤血球を静脈内投与して免疫毒性試験が実施された。陽性対照としてシクロホスファミド（投与 24 日から 4 日間、50 mg/kg 体重/日）が用いられた。

表 55 28 日間免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量(ppm)	1	30	300
平均検体摂取量	0.2	6.4	67.6

(mg/kg 体重/日)			
--------------	--	--	--

1
2
3
4
5
6
7
8

PFC アッセイ法によりヒツジ赤血球に対する液性抗体反応を測定した結果、いずれの投与群においても影響は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は最高用量である 300 ppm (67.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下において、プロフェノホスに免疫毒性は認められなかった。（参照 4）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロフェノホス」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識されたプロフェノホスのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたプロフェノホスの吸収は速やかで経口投与後 48 時間の吸収率は雄で少なくとも 80.8%、雌で少なくとも 88.9%と考えられた。臓器及び組織への分布及び消失は速やかであり、特定の臓器への蓄積は認められなかった。投与後 48 時間で 96%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。尿中の主な代謝物として B、C、E、G 及び H が認められた。

畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、E、G 及び H が認められた。

^{14}C で標識されたプロフェノホスを用いた植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、E、E の多糖類配糖体、I、J 及び K が認められた。

プロフェノホスを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、国内におけるプロフェノホスの可食部における最大残留値は、てんさい（根部）の 0.015 mg/kg であった。海外におけるプロフェノホスの最大残留値は、コーヒー豆における 0.02 mg/kg であった。

プロフェノホス並びにプロフェノホス及び代謝物 E を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。その結果、予想飼料負荷量における最大残留値はプロフェノホス及び代謝物 E のプロフェノホス換算で 0.06 $\mu\text{g/g}$ （泌乳牛、腎臓）であった。

各種毒性試験結果から、プロフェノホス投与による影響は、主に脳及び赤血球 ChE 活性阻害、貧血並びに肝臓〔二核肝細胞増加（門脈周囲性）：イヌ〕に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遅発性神経毒性、発達神経毒性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。西川専門委員修文

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、可食部又は飼料として利用される部位において 10%TRR を超えて認められた代謝物は E、E の多糖類配糖体、I 及び J であった。このうち、代謝物 E の多糖類配糖体、代謝物 I 及び J はラット体内で認められなかったが、これらはラット体内で認められた代謝物 E の抱合体であることから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をプロフェノホス（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 56 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 57 にそれぞれ示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた 2 年間発がん性試験の 0.015 mg/kg 体重/日であったが、最小毒性量は 0.5 mg/kg 体重/日であった。一方、イヌの無毒性量は、90 日間亜急性毒性試験、180 日間慢性毒性試験

及び1年間慢性毒性試験で得られた0.05 mg/kg体重であり、最小毒性量は90日間亜急性毒性試験の0.5 mg/kg体重であった。イヌ及びラットの血液を用いた *in vitro* 条件下におけるChE活性検討試験において、赤血球ChE活性に対する影響に顕著な種差が認められなかったことから、食品安全委員会農薬専門調査会は、ラットの無毒性量はイヌの無毒性量0.05 mg/kg体重の近傍にあると判断した。

マウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量は0.033 mg/kg体重/日であったが、最小毒性量が3.28 mg/kg体重/日であった。試験期間が同じである2年間慢性毒性試験の無毒性量が0.142 mg/kg体重/日、最小毒性量が4.54 mg/kg体重/日であったことから、食品安全委員会農薬専門調査会はマウスにおける無毒性量は0.142 mg/kg体重/日と判断した。

したがって、食品安全委員会農薬専門調査会は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験、180日間慢性毒性試験及び1年間慢性毒性試験の無毒性量0.05 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.0005 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、プロフェノホスの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた単回経口投与によるChE活性検討試験の0.5 mg/kg体重であったが、最小毒性量は25 mg/kg体重であった。一方、幼若ラットを用いた単回経口投与によるChE活性検討試験における最小毒性量は25 mg/kg体重であり、無毒性量5 mg/kg体重が得られていることから、これを根拠として安全係数100で除した0.05 mg/kg体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

ADI	0.0005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料) ①	90 日間亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間
(投与方法)	強制経口
(ADI 設定根拠資料) ②	180 日間慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	180 日間
(投与方法)	強制経口
(ADI 設定根拠資料) ③	1 年間慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間

	(投与方法)	強制経口
	(無毒性量)	0.05 mg/kg 体重/日
	(安全係数)	100
1	ARfD	0.05 mg/kg 体重
	(ARfD 設定根拠資料)	幼若ラットを用いた単回経口投与による ChE 活性検討試験
	(動物種)	幼若ラット
	(期間)	単回
	(投与方法)	強制経口
	(無毒性量)	5 mg/kg 体重
	(安全係数)	100
2		
3	参考	
4	<JMPR> (2007)	
	ADI	0.03 mg/kg 体重/日
	(ADI 設定根拠資料)	亜急性毒性試験及び慢性毒性試験
	(動物種)	イヌ
	(期間)	90 日間、6 か月間及び 1 年間
	(投与方法)	強制経口
	(無毒性量)	2.9 mg/kg 体重/日
	(安全係数)	100
5	ARfD	1 mg/kg 体重
	(ARfD 設定根拠資料)	単回経口投与による ChE 活性検討試験
	(動物種)	ラット
	(期間)	単回
	(投与方法)	強制経口
	(無毒性量)	100 mg/kg 体重
	(安全係数)	100
6		
7	<US EPA> (2000)	
	ADI	0.00005mg/kg 体重

（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	180 日間
（投与方法）	強制経口
（無影響量）	0.005 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100

1

ARfD	0.005 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	単回経口投与による ChE 活性検討試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無影響量）	0.5 mg/kg 体重
（不確実係数）	100

2

3

（参照 7、9）

4

5

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

6

7

1

表 56 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	EPA	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性 試験	0、0.01、0.03、0.1、 0.3、1、3、10、30、 100、300、1,000 ppm	雌雄：22 雌雄：脳 ChE 活 性阻害		雄：0.21 雌：0.25 雌雄：赤血球 ChE 活 性阻害（20%以上）	雄：0.212 雌：0.254 雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害（20%以上）
		雄：0、0.001、 0.003、0.009、 0.022、0.083、 0.21、0.87、2.18、 8.40、21.1、85.9 雌：0、0.001、 0.003、0.010、 0.026、0.094、 0.25、0.96、2.59、 9.19、24.8、96.8				
	90日間 亜急性 神経毒 性 試験	0、30、135、600 ppm	雄：7.7 雌：8.4		雌雄：－ 雌雄：赤血球 ChE 活 性阻害（20%以上）	雌雄：－ 雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害（20%以上） (亜急性神経毒性は認め られない)
		雄：0、1.70、7.7、 36.0 雌：0、1.84、8.4、 37.9	雌雄：脳 ChE 活 性阻害			
	2年間	0、0.3、10、100 ppm	雄：5.7		雌雄：0.015	雄：0.017

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	EPA	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	発がん 性試験	雌雄：0.015、0.50、 5.0 (雄：0、0.017、 0.559、5.69) (雌：0、0.020、 0.694、6.95)	雌：7.0 毒性所見なし (発がん性は認め られない)		雌雄：赤血球 ChE 活 性阻害 (20%以上) (発がん性は認めら れない)	雌：0.020 雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上) (発がん性は認められな い)
	2 世代 繁殖試 験	0、5、100、400 ppm ----- P 雄：0、0.34、6.9、 27 P 雌：0、0.38、7.4、 29 F ₁ 雄：0、0.33、6.7、 27 F ₁ 雌：0、0.36、7.2、 29	親動物：7.0 児動物：7.0 親動物：体重増加 抑制、摂餌量減少 児動物：体重増加 抑制 (繁殖能に対する 影響は認められな い)		親動物、児動物 P 雄：6.9 P 雌：7.4 F ₁ 雄：6.7 F ₁ 雌：7.2 親動物 雌雄：体重増加抑制、 摂餌量減少 児動物：体重増加抑 制 (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物、児動物 P 雄：6.9 P 雌：7.4 F ₁ 雄：6.7 F ₁ 雌：7.2 親動物 雌雄：体重増加抑制、摂餌 量減少 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は 認められない)
	3 世代 繁殖試 験	0、0.2、1、20 ppm ----- 雌雄：0、0.01、 0.05、1.0	親動物：1 児動物：1 毒性所見なし		親動物：0.05 児動物：1.0 親動物：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	親動物：0.05 児動物：1.0 親動物：赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	EPA	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
			(繁殖能に対する 影響は認められな い)		(繁殖能に対する影 響は認められない)	(繁殖能に対する影響は 認められない)
	発生毒 性試験 ①	0、10、30、60、 90、120	母動物：90 胎児：120 母動物：死亡、摂 餌量減少 胎児：毒性所見な し (催奇形性は認め られない)		母動物：90 胎児：120 母動物：死亡、切迫 と殺、活動性低下、 低体温、振戦、眼に 赤色分泌物等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物：90 胎児：120 母動物：体重増加抑制、摂 餌量減少、活動性低下等、 死亡例 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められな い)
	発達神 経毒性 試験	0、3、60、600 ppm 妊娠期：0、0.3、 5.1、50.6 哺育期：0、0.53、 10.7、103	母動物：5.1 児動物：5.1 母動物：脳 ChE 活性阻害、体重減 少、摂餌量減少 児動物：脳 ChE 活性阻害、体重減 少、脳重量減少		母動物 妊娠期：0.3 哺育期：0.53 児動物 妊娠期：5.1 哺育期：10.7 母動物：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 児動物：赤血球 ChE	母動物 妊娠期：0.3 哺育期：0.53 児動物 妊娠期：5.1 哺育期：10.7 母動物：赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上) 児動物：赤血球 ChE 活性

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	EPA	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
					活性阻害 (20%以上) 等 (発達神経毒性は認められない)	阻害 (20%以上) (発達神経毒性は認められない)
マウス	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、0.2、20、200 ppm			雄：0.033 雌：0.038	雄：0.033 雌：0.038
		雄：0、0.033、3.28、33.2 雌：0、0.038、3.79、39.5			雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等 (発がん性は認められない)	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) (発がん性は認められない)
	2年間発がん性試験	0、1、30、100 ppm	雄：4.5 雌：5.8		雄：0.142 雌：0.191	雄：0.142 雌：0.191
		雄：0、0.142、4.54、14.2 雌：0、0.191、5.77、19.2	雌雄：脳 ChE 活性阻害 (20%以上) (発がん性は認められない)		雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) (発がん性は認められない)	雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験 ①	0、30、60、90、175	母動物：30 胎児：175 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少		母動物：60 胎児：175 母動物：体重増加抑制	母動物：60 胎児：175 母動物：体重増加抑制

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	EPA	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
			胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)		制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、2、20、200 ppm 雄：0、0.05、0.51、 4.9 雌：0、0.06、0.56、 5.7	雄：0.51 雌：0.56 雌雄：脳 ChE 活 性阻害 (20%以上)		雄：0.05 雌：0.06 雌雄：赤血球 ChE 活 性阻害 (20%以上)	雄：0.05 雌：0.06 雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上)
	180 日 間慢性 毒性試験	0、0.2、2、100、 500 ppm 雄：0、0.0071、 0.05、2.88、14.5 雌：0、0.0073、 0.05、2.92、14.2	雌雄：2.9 雌雄：脳 ChE 活 性阻害 (20%以上)	雌雄：0.005 雌雄：血漿及び 赤血球 ChE 活 性阻害 (20%以 上)	雄：0.05 雌：0.05 雌雄：赤血球 ChE 活 性阻害 (20%以上) 等	雄：0.05 雌：0.05 雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上)
	1 年 間 慢性 毒 性試験	0、0.015、0.05、1、 12.5	雌雄：毒性所見なし		雄：0.05 雌：0.05 雄：二核肝細胞増加 (門脈周囲性)、赤 血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等 雌：二核肝細胞増加	雄：0.05 雌：0.05 雄：二核肝細胞増加 (門脈 周囲性)、胆管上皮過形成、 赤血球 ChE 活性阻害 (20% 以上) 雌：二核肝細胞増加 (門脈

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			JMPR	EPA	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
					(門脈周囲性)、赤 血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	周囲性)、赤血球 ChE 活 性阻害 (20%以上)
ADI			NOAEL : 2.9 SF : 100 ADI : 0.03	NOEL : 0.005 UF : 100 ADI : 0.00005	NOAEL : 0.05 SF : 100 ADI : 0.0005	NOAEL : 0.017 SF : 100 ADI : 0.00017
ADI 設定根拠試験			①イヌ 90 日間亜 急性毒性試験 ②イヌ 6 か月間慢 性毒性試験 ③イヌ 1 年間慢性 毒性試験	イヌ 6 か月間 慢性毒性試験	①イヌ 90 日間亜急 性毒性試験 ②イヌ 180 日間慢性 毒性試験 ③1 年間慢性毒性試 験	ラット 2 年間慢性毒性/発 がん性併合試験

ADI : 一日摂取許容量 SF : 安全係数 UF : 不確実係数 NOAEL : 無毒性量 NOEL : 無影響量

／ : 記載なし

¹⁾ : 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

— : 無毒性量は設定できなかった。

1 表 57 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	215、278、359、600	雌雄：－ 雌雄：鎮静、呼吸困難等
	急性毒性試験	350、420、500、600、 720、860	雌雄：－ 雌雄：立毛、流涙、流涎等
	急性毒性試験	100、200、450、800	雌雄：－ 雌雄：呼吸困難、眼球突出等
	急性毒性試験	雄：200、400、1,000 雌：200、400、1,000、 1,500	雌雄：－ 雌雄：活動性低下、運動失調等
	急性毒性試験	雌：350、1100	雌：350 雌：活動性低下、異常姿勢、立毛等
	急性神経毒性 試験	0、95、190、380	雌雄：－ 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
	発生毒性試験 ①	0、10、30、60、90、 120	母動物：90 母動物：死亡
	単回経口投与 による ChE 活 性検討試験	[一般毒性] 雄：100、200、400、 600、800 雌：100、200、300、 400	雄：25 雌：0.5 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
		[ChE 活性] 雌雄：0、0.1、0.5、25、 100、400	
	幼若ラットを 用いた単回経 口投与による ChE 活性検討 試験	0、1、5、25、100	雄：5 雌：5 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	0、10、40、160	雄：40 雄：洗顔行動、興奮状態及び外刺激に 敏感な反応等
	急性毒性試験	215、278、317、464	雌雄：－

			雌雄：流涎、呼吸困難等
	急性毒性試験	170、200、240、290、350、420	雌雄：－ 雌雄：立毛、流涎、流涎等
ウサギ	急性毒性試験	100、600、1,000、2,150	雄：100 雌：600 雌雄：流涎、歩行困難等
	発生毒性試験 ①	0、30、60、90、175	母動物：90 母動物：死亡
ARfD			NOAEL：5 SF：100 ARfD：0.05
ARfD 設定根拠資料			幼若ラットを用いた単回経口投与による ChE 活性検討試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

①：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

1
2
3
4
5
6

1 <別紙1:代謝物/分解物/原体混在物略称>

代謝物	化学名
B	チオリン酸 <i>O</i> -(4-ブromo-2-クロロ-フェニル)エステル <i>O</i> '-エチルエステル
C	リン酸-4-ブromo-2-クロロ-フェニルエチルエステル
D	チオリン酸 <i>O</i> -(4-ブromo-2-クロロ-フェニル)エステル <i>S</i> -プロピルエステル
E	4-ブromo-2-クロロフェノール
F	4-ブromo-2-クロロアニソール
G	硫酸モノ-(4-ブromo-2-クロロ-フェニル)エステル
H	6-(4-ブromo-2-クロロ-フェノキシ)-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-カルボン酸
I	2-(4-ブromo-2-クロロ-フェノキシ)-6-ヒドロキシメチル-テトラヒドロ-ピラン-3,4,5-トリオール
J	硫酸モノ-[6-(4-ブromo-2-クロロ-フェノキシ)-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロピラン-2-イソメチオル]エステル
K	2-[6-(4-ブromo-2-クロロ-フェノキシ)-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-イルメトキシ]-6-ヒドロキシメチル-テトラヒドロ-ピラン-3,4,5-トリオール
L	2-(4-ブromo-2-クロロ-フェノキシ)-6-(3,4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-テトラヒドロ-フラン-2-イルオキシメチル)-テトラヒドロ-ピラン-3,4,5-トリオール
M	2-(4-ブromo-2-クロロ-フェノキシ)-6-[5(3,4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチル-テトラヒドロ-フラン-2-イルオキシメチル)-3,4-ジヒドロキシ-テトラヒドロ-フラン-2-イルオキシメチル]-テトラヒドロ-ピラン-3,4,5-トリオール
原体混在物①	
原体混在物③	
原体混在物⑤	
原体混在物⑧	
原体混在物⑩	
原体混在物⑬	
原体混在物⑭	
原体混在物⑮	

2
3
4

1 <別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
AUC	薬物濃度曲線下面積
ALP	アルカリホスファターゼ
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
CMC	カルボキシメチルセルロース
C _{max}	最高濃度
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

2
3

1 <別紙3：作物残留試験成績(国内)>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					プロフェノホス			
					公的機関		私的機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (露地) (塊茎) 昭和52年度	1	267 ^{EC}	6	7	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006
			6	14	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006
			6	21	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006
	1	176~533 ^{EC}	6	7	<0.005	<0.005	<0.006	0.006
			6	14	<0.005	<0.005	<0.006	0.006
			6	21	<0.005	<0.005	<0.006	0.006
ばれいしょ (露地) (塊茎) 昭和62年度	1	533×2 ^{EC} 667×4 ^{EC}	6	7	<0.005	<0.005		
			6	14	<0.005	<0.005		
			6	21	<0.005	<0.005		
	1	400 ^{EC}	6	7	<0.005	<0.005		
			6	14	<0.005	<0.005		
			6	21	<0.005	<0.005		
かんしょ (露地) (塊茎) 平成5年度	1	533 ^{EC}	3	7	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			3	14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			3	21	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	1	533 ^{EC}	3	7	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			3	14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			3	21	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
てんさい (露地) (根部) 昭和54年度	1	400 ^{EC}	3	7*	0.005	0.005	<0.005	<0.005
			3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	400 ^{EC}	3	7*	0.013	0.012	<0.005	<0.005
			3	14	0.005	0.005	0.009	0.008
			3	21	0.015	0.014	<0.005	<0.005
てんさい (露地) (葉部) 昭和54年度	1	400 ^{EC}	3	7*	1.95	1.94	1.43	1.42
			3	14	0.24	0.23	0.510	0.500
			3	21	0.38	0.37	0.391	0.390
	1	400 ^{EC}	3	7*	0.45	0.43	0.277	0.276
			3	14	0.07	0.06	0.120	0.117
			3	21	0.08	0.08	0.038	0.038
てんさい (露地) (根部) 昭和62年度	1	267 ^{EC}	3	7*	0.039	0.038		
			3	14	0.005	0.005		
			3	21	0.007	0.006		
	1	267 ^{EC}	3	7*	<0.005	<0.005		
			3	14	<0.005	<0.005		
			3	21	<0.005	<0.005		
てんさい (露地) (葉部)	1	267 ^{EC}	3	7*	1.43	1.43		
			3	14	0.518	0.508		
			3	21	0.178	0.176		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					プロフェノホス			
					公的機関		私的機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
昭和 62 年度	1	267 ^{EC}	3	7*	0.235	0.224		
			3	14	0.249	0.244		
			3	21	0.150	0.150		
茶 (簡易被覆) (荒茶) 昭和 53 年度	1	533 ^{EC}	1	7*	9.90	9.90	11.2	10.8
			1	14*	0.72	0.71	0.84	0.82
			1	21*	0.34	0.31	0.32	0.30
	1	533 ^{EC}	1	7*	16.5	16.4	22.8	20.3
			1	14*	1.20	1.20	1.38	1.31
			1	21*	0.10	<0.10	0.10	0.10
茶 (簡易被覆) (浸出液) 昭和 53 年度	1	533 ^{EC}	1	7*	0.48	0.47	0.57	0.51
			1	14*	0.07	0.07	0.06	0.04
			1	21*	<0.07	<0.07	—	—
	1	533 ^{EC}	1	7*	0.50	0.48	0.51	0.46
			1	14*	0.10	0.08	0.06	0.04
			1	21*	<0.07	<0.07	—	—
茶 (簡易被覆) (荒茶) 昭和 61 年度	1	533 ^{EC}	1	7*	20.3	19.8	18.7	18.2
			1	14*	5.19	5.16	4.32	4.30
			1	21*	2.74	2.61	2.26	2.19
			1	28*	1.06	1.04	1.12	1.10
	1	1070 ^{EC}	1	7*	24.5	23.7	18.2	18.0
			1	14*	2.13	2.12	1.88	1.86
			1	21*	0.45	0.45	0.40	0.40
			1	29*	0.76	0.73	0.68	0.68
茶 (簡易被覆) (浸出液) 昭和 53 年度	1	533 ^{EC}	1	7*	1.14	1.11	0.88	0.86
			1	14*	0.28	0.27	0.24	0.24
			1	21*	0.17	0.17	0.09	0.09
			1	28*	0.05	0.05	<0.05	<0.05
	1	1070 ^{EC}	1	7*	1.06	1.04	0.84	0.84
			1	14*	0.10	0.10	0.07	0.06
			1	21*	0.02	0.02	<0.05	<0.05
			1	29*	0.07	0.07	<0.05	<0.05
茶 (簡易被覆) (荒茶) 昭和 63 年度	1	533 ^{EC}	1	21*	0.36	0.36	0.21	0.20
			1	30*	0.03	0.03	<0.05	<0.05
			1	46*	0.02	0.02	<0.05	<0.05
			1	60	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
	1	533 ^{EC}	1	21*	0.39	0.38	0.25	0.24
			1	30*	0.03	0.03	<0.05	<0.05
			1	45*	0.03	0.03	<0.05	<0.05
			1	60	0.01	0.01	<0.05	<0.05

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	試験 回数 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					プロフェノホス			
					公的機関		私的機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
			1	21*	0.02	0.02	<0.05	<0.05
			1	30*	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
			1	46*	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
			1	60	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
	1	533 ^{EC}	1	21*	0.02	0.02	<0.05	<0.05
			1	30*	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
			1	45*	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
			1	60	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05

- 注) ・EC: 乳剤 (有効成分 40%) を用いた。
 ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
 ・/ : 分析せず。
 ・通常の収穫時期以前に採取された試験条件に*を付した。

1
2
3
4
5

1 <別紙4：作物残留試験成績（海外）>

作物 (実施国) 報告年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
コーヒー豆 (ブラジル) 2006 年	1	400 ^{EC}	2	3 [*]	0.03
			2	7	0.02
			2	10	0.02
	1	400 ^{EC}	2	3 [*]	ND
			2	7	ND
			2	10	ND
	1	400 ^{EC}	2	3 [*]	<0.01
			2	7	<0.01
			2	10	<0.01
	1	400 ^{EC}	2	3 [*]	<0.01
			2	7	<0.01
			2	10	<0.01

注) ・ EC：乳剤（有効成分 50%）を用いた。

・ ND：検出せず。

・ 通常の収穫時期以前に採取された試験条件に*を付した。

2
3
4
5
6
7

1 <別紙5：畜産物残留試験成績>

2 乳汁中及び組織中残留量（μg/g）

試料	投与期間 (日)	0 mg/頭/日		13.5 mg/頭/日		45 mg/頭/日		450 mg/頭/日	
		プロフェノホス*	親化合物換算値**	プロフェノホス	親化合物換算値	プロフェノホス	親化合物換算値	プロフェノホス	親化合物換算値
乳汁	0	<0.01	<0.02	-	-	-	-	-	-
	21	-	-	<0.01	<0.02	<0.01	<0.02	<0.01	0.02
	28	-	-	<0.01	<0.02	<0.01	<0.02	<0.01	0.02
大腿筋	0	<0.05	<0.05	-	-	-	-	-	-
	21	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	-	-
	28	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
大腰筋	0	<0.05	<0.05	-	-	-	-	-	-
	21	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	-	-
	28	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
肝臓	0	<0.05	<0.05	-	-	-	-	-	-
	21	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	-	-
	28	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.07
腎臓	0	<0.05	<0.05	-	-	-	-	-	-
	14	-	-	-	-	<0.05	0.05	-	-
	21	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	0.06	-	-
	28	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.53
大網脂肪	0	<0.05	<0.05	-	-	-	-	-	-
	21	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	-	-
	28	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
腎周囲脂肪	0	<0.05	<0.05	-	-	-	-	-	-
	21	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	-	-
	28	-	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
血液	0	<0.02	<0.05	-	-	-	-	-	-
	21	-	-	<0.02	<0.05	<0.02	<0.05	-	-
	28	-	-	<0.02	<0.05	<0.02	<0.05	<0.02	0.10

-：該当せず、又は分析せず

*：プロフェノホスとして定量した値。

**：代謝物 E として定量した値を親化合物換算した値

【與語専門委員より】

「表中のプロフェノホス*及び親化合物換算値**」について
 本文（p27）とこの表の脚注から、ここでの値が、プロフェノホスなのか代謝物 E
 なのか判断できなかった。それともどちらもプロフェノホスで、*が直接定量法で、
 **が代謝物 E に換算した間接法という意味か。

【事務局より】

別紙 5 の数値は、*が直接定量法の結果、**が間接定量法の結果です。**で示した
 結果は、代謝物 E の濃度として定量された結果をプロフェノホス濃度に換算して
 います。

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
3 する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. 農薬抄録 プロフェノホス（殺虫剤）（平成 24 年 6 月 20 日改訂）：シン
5 ジェンタジャパン株式会社、未公表
- 6 3. 食品健康影響評価について（平成 25 年 3 月 12 日付、厚生労働省発食安 0312
7 第 12 号）
- 8 4. 農薬抄録 プロフェノホス（殺虫剤）（平成 27 年 3 月 9 日改訂）：シンジ
9 エンタジャパン株式会社、一部公表
- 10 5. 食品健康影響評価について（平成 27 年 10 月 9 日付、厚生労働省発生食 1009
11 第 7 号）
- 12 6. INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY :
13 Environmental Health Criteria 104: Principles for the Toxicological
14 Assessment of Pesticide Residues in Food (1990)
- 15 7. JMPR : "Profenofos", Pesticide residues in food-2007. Report of the Joint
16 Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and
17 the Environment and WHO the Core Assessment Group. P403-443
18 (2007)
- 19 8. JMPR : "Profenofos", Pesticide residues in food-2008. Evaluations Part1
20 residues. p.1375-1456 (2008)
- 21 9. US EPA : Interim Reregistration Eligibility Decision (IRED),
22 Profenofos (2000)
- 23 10. プロフェノホスの海外における残留基準値及び農業適正規範
24