資料５－２

（案）

農薬評価書

プロシミドン

（第３版）

２０２１年２月

食品安全委員会

目　次

頁

○　審議の経緯 4
○　食品安全委員会委員名簿 5
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 6
○　要　約 11

Ⅰ．評価対象農薬の概要 13
　１．用途 13
　２．有効成分の一般名 13
　３．化学名 13
　４．分子式 13
　５．分子量 13
　６．構造式 13
　７．開発の経緯 13

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 15
　１．動物体内運命試験 15
　　（１）ラット① 15
　　（２）ラット② 19
　　（３）ラット③ 21
　　（４）ラット及びマウスにおける代謝比較試験 21
　　（５）代謝物Ｌのラットにおける体内運命試験 22
　２．植物体内運命試験 23
　　（１）きゅうり 23
　　（２）いんげんまめ 23
　　（３）レタス 24
　　（４）ぶどう 25
　３．土壌中運命試験 26
　　（１）好気的土壌中運命試験（国内土壌） 26
　　（２）好気的土壌中運命試験（海外土壌） 27
　　（３）土壌表面光分解試験 28
　　（４）分解物Ｇの好気的土壌中分解試験 28
　　（５）土壌溶脱試験 29
　　（６）土壌吸着試験 29
　４．水中運命試験 29
　　（１）加水分解試験 29

（２）水中光分解試験 30
５．土壌残留試験..... 31
６．作物残留試験..... 32
（１）作物残留試験 32
（２）推定摂取量 32
７．一般薬理試験..... 33
８．急性毒性試験..... 34
（１）急性毒性試験 34
（２）急性神経毒性試験（ラット） 38
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験..... 38
１０．亜急性毒性試験..... 38
（１）６か月間亜急性毒性試験（ラット） 38
（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス）①..... 39
（３）90 日間亜急性毒性試験（マウス）②..... 39
（４）６か月間亜急性毒性試験（マウス）① 40
（５）６か月間亜急性毒性試験（マウス）② 40
（６）６か月間亜急性毒性試験（イヌ） 41
（７）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） 41
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験..... 41
（１）１年間慢性毒性試験（イヌ） 41
（２）２年間慢性毒性試験（イヌ） 41
（３）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 42
（４）２年間発がん性試験（ラット） 43
（５）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス） 44
（６）18 か月間発がん性試験（マウス） 45
１２．生殖発生毒性試験..... 46
（１）２世代繁殖試験（ラット） 46
（２）１世代繁殖試験（ラット） 48
（３）発生毒性試験（ラット）① 49
（４）発生毒性試験（ラット）② 49
（５）発生毒性試験（ウサギ） 50
１３．遺伝毒性試験..... 51
１４．その他の試験..... 53
（１）精巣間細胞腫発生機序検討試験 53
（２）催奇形性種差検討試験 57

Ⅲ．食品健康影響評価..... 85

・別紙１：代謝物/分解物略称 97
・別紙２：検査値等略称 99
・別紙３：作物残留試験成績 100
・別紙４：推定摂取量 118
・参照 120

＜審議の経緯＞

－第１版関係－

－清涼飲料水関連－

1981 年	3 月	19 日	初回農薬登録
2003 年	7 月	1 日	厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0701015 号）
2003 年	7 月	3 日	関係書類の接受（参照 1）
2003 年	7 月	18 日	第 3 回食品安全委員会（要請事項説明）
2003 年	10 月	8 日	追加資料受理（参照 2） （プロシミドンを含む要請対象 93 農薬を特定）
2003 年	10 月	27 日	第 1 回農薬専門調査会
2004 年	1 月	28 日	第 6 回農薬専門調査会
2005 年	1 月	12 日	第 22 回農薬専門調査会
2013 年	4 月	9 日	厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について取り下げ（厚生労働省発食安 0409 第 1 号）、関係書類の接受（参照 10）
2013 年	4 月	15 日	第 471 回食品安全委員会（取り下げについて説明）

－適用拡大申請及びポジティブリスト制度関連－

2005 年	11 月	29 日	残留農薬基準告示（参照 3）
2010 年	11 月	24 日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：小麦）
2011 年	1 月	20 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 0120 第 7 号）
2011 年	1 月	24 日	関係書類の接受（参照 4～8）
2011 年	1 月	27 日	第 364 回食品安全委員会（要請事項説明）
2011 年	10 月	26 日	第 11 回農薬専門調査会評価第三部会
2013 年	5 月	13 日	追加資料受理（参照 11、12）
2013 年	6 月	20 日	第 26 回農薬専門調査会評価第三部会
2013 年	8 月	21 日	第 96 回農薬専門調査会幹事会
2013 年	11 月	25 日	第 495 回食品安全委員会（報告）
2013 年	11 月	26 日	から 12 月 25 日まで　国民からの意見・情報の募集
2014 年	1 月	16 日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2014 年	1 月	20 日	第 500 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 13）

－第 2 版関係－

2016 年	4 月	18 日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ズッキーニ）
2016 年	10 月	11 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 1011 第 6 号）
2016 年	10 月	18 日	関係書類の接受（参照 14～18）
2016 年	10 月	25 日	第 627 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年	1 月	18 日	第 60 回農薬専門調査会評価第二部会
2017 年	2 月	16 日	第 145 回農薬専門調査会幹事会
2017 年	3 月	7 日	第 641 回食品安全委員会（報告）
2017 年	3 月	8 日	から 4 月 6 日まで　国民からの意見・情報の募集
2017 年	5 月	19 日	第 148 回農薬専門調査会幹事会
2017 年	5 月	24 日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2017 年	5 月	30 日	第 651 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 19）
2018 年	5 月	30 日	残留農薬基準告示（参照 20）

－第 3 版関係－

2019 年	9 月	11 日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼［適用拡大：かんきつ（みかんを除く）］
2020 年	11 月	11 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 1111 第 6 号）、関係書類の接受（参照 21～28）
2020 年	11 月	17 日	第 797 回食品安全委員会（要請事項説明）
2021 年	2 月	16 日	第 805 回食品安全委員会（審議）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006 年 6 月 30 日まで）	（2006 年 12 月 20 日まで）	（2009 年 6 月 30 日まで）
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上　彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上　彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾　拓
坂本元子	長尾　拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上　彪	本間清一	本間清一

*：2007 年 2 月 1 日から

**：2007 年 4 月 1 日から

（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
*：2009 年 7 月 9 日から

（2012 年 6 月 30 日まで）
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
*：2011 年 1 月 13 日から

（2015 年 6 月 30 日まで）
熊谷　進（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）
山添　康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平洌子
村田容常

（2017 年 1 月 6 日まで）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
熊谷　進
吉田　緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

（2018 年 6 月 30 日まで）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
吉田　緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

（2018 年 7 月 1 日から）
佐藤　洋（委員長）
山本茂貴（委員長代理）
川西　徹
吉田　緑
香西みどり
堀口逸子
吉田　充

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2006 年 3 月 31 日まで）
鈴木勝士（座長）
廣瀬雅雄（座長代理）
石井康雄
江馬　眞
太田敏博
小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
林　　真
平塚　明
吉田　緑
*：2005 年 10 月 1 日から

（2007 年 3 月 31 日まで）
鈴木勝士（座長）
廣瀬雅雄（座長代理）
赤池昭紀
石井康雄
泉　啓介
上路雅子
臼井健二
三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
根岸友惠
林　　真
平塚　明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨

江馬　眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	吉田　緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗　忍
小林裕子	布柴達男	

（2008 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	西川秋佳**
林　　真（座長代理*）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友惠
石井康雄	高木篤也	平塚　明
泉　啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬　眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷　浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田　緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗　忍

* : 2007 年 4 月 11 日から

** : 2007 年 4 月 25 日から

*** : 2007 年 6 月 30 日まで

**** : 2007 年 7 月 1 日から

（2010 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉　啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田　清	與語靖洋

大谷　浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田　緑
川合是彰	布柴達男	若栗　忍
小林裕子	根岸友惠	
三枝順三***	根本信雄	

* : 2009 年 1 月 19 日まで
** : 2009 年 4 月 10 日から
*** : 2009 年 4 月 28 日から

（2012 年 3 月 31 日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
栗形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

* : 2011 年 3 月 1 日まで
** : 2011 年 3 月 1 日から
*** : 2011 年 6 月 23 日から

（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）	栗形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉　啓介	根岸友惠	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

（2018 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林　　真
浅野　哲	清家伸康	本間正充*
小野　敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野　哲（座長）	栗形麻樹子	平林容子
平塚　明（座長代理）	佐藤　洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田　健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林　　真	若栗　忍

・評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野　敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友惠	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀	髙橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田　充

*：2017 年 9 月 30 日まで

＜第 26 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿＞

高木篤也

＜第 96 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾　　林　　真

＜第 60 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿＞

永田　清　　松本清司

＜第 145 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

赤池昭紀　　永田　清　　松本清司
上路雅子

＜第 148 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

赤池昭紀　　永田　清　　松本清司
上路雅子

要　約

ジカルボキシイミド系の殺菌剤である「プロシミドン」（CAS No. 32809-16-8）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。第 3 版の改訂に当たっては、リスク管理機関から、作物残留試験（なつみかん、すだち等）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（きゅうり、いんげんまめ等）、作物残留、急性神経毒性（ラット）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット及びマウス）、発がん性（ラット及びマウス）、1 世代及び 2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、プロシミドン投与による影響は、主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）及び精巣（間細胞過形成等）に認められた。遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットで精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序検討試験の結果、プロシミドンはアンドロゲン受容体（AR）への結合性を有し、血中ホルモンの不均衡（LH の増加）を惹起することが明らかにされ、LH の持続的な刺激により精巣間細胞腫が発現したと考えられた。また、雄マウスで肝芽腫の発生頻度の増加傾向が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると判断された。

繁殖試験及び発生毒性試験において、雄ラットに抗アンドロゲン作用に基づくと考えられる生殖器の異常（肛門生殖突起間距離の短縮、尿道下裂等）が認められ、雄の繁殖率が低下した。しかし、ウサギ及びサルの胎児には類似の所見はみられなかった。種差検討試験の結果、ラットでは主要代謝物である水酸化体の血漿中濃度が腸肝循環により高く維持されることが、種差の主たる要因であることが示唆された。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をプロシミドン（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、ラットを用いた発生毒性試験の 3.5 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 0.035 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

プロシミドン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、ラットを用いた発生毒性試験②の 3.5 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に毒性影響がみられない用量における胎児の肛門生殖突起間距離短縮であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.035 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた急性神経毒性試験及びマウスを用いた一般薬理試験の無毒性量である 30 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100

で除した 0.3 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺菌剤

２．有効成分の一般名

和名：プロシミドン

英名：procymidone（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：*N*-(3,5-ジクロロフェニル)-1,2-ジメチルシクロプロパン-1,2-ジカルボキシミド

英名：*N*-(3,5-dichlorophenyl)-1,2-dimethylcyclopropane-1,2-dicarboximide

CAS (No. 32809-16-8)

和名：3-(3, 5-ジクロロフェニル)-1,5-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4-ジオン

英名：3-(3,5-dichlorophenyl)-1,5-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2,4-dione

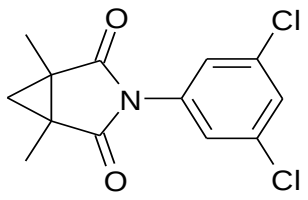
４．分子式

$C_{13}H_{11}NO_2Cl_2$

５．分子量

284.14

６．構造式



７．開発の経緯

プロシミドンは、住友化学株式会社によって開発されたジカルボキシイミド系の殺菌剤である。植物病原菌（灰色かび病、菌核病等）に対し、菌糸の伸張生育を阻

害すると考えられている。

我が国では 1981 年に初回農薬登録されており、海外では中国、韓国、タイ、オーストラリア等、数十か国で登録が取得されている。

第 3 版では、農薬取締法に基づく農薬登録申請［適用拡大：かんきつ（みかんを除く）］がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ．１～４］及び機序検討試験［Ⅱ.14］に用いた放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。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）からプロシミドンの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

略称	標識位置
[phe-^{14}C]プロシミドン	フェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの
[car-^{14}C]プロシミドン	カルボニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの
[phe-^{3}H]プロシミドン	フェニル基の水素を ^{3}H で標識したもの
^{14}C-代謝物 C	代謝物 C のフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの
^{14}C-代謝物 H/I	代謝物 H/I のフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの
^{14}C-代謝物 L	代謝物 L のカルボキシル基の炭素を ^{14}C で標識したもの

１．動物体内運命試験

（１）ラット①

Wistar ラット（一群雌雄各 8 匹）に、[car-^{14}C]プロシミドン若しくは[phe-^{3}H]プロシミドンを 25 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は[car-^{14}C]プロシミドンを同用量で 7 日間反復経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

①　吸収

ａ．血中濃度推移

[car-^{14}C]プロシミドンを単回経口投与した雌雄ラットにおける血液中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。（参照 12）

表１　血液中薬物動態学的パラメータ

性別	雄	雌
T_{max} (hr)	12	6
C_{max} (μg/g)	8.11	7.09
$T_{1/2}$ [a] (hr)	27.2	43.0
$AUC_{0\text{-}168}$ (hr・μg/g)	135	129
AUC_{∞} (hr・μg/g)	135	134

[a]：投与 24 時間後から 7 日後における半減期

ｂ．吸収率

尿及び糞中排泄試験［１.（１）④］における投与後 168 時間の尿中排泄率が 79.6%TAR～89.5%TAR であったことから、経口投与による体内吸収率は少なくとも 79.6%であると考えられた。（参照 4）

② 分布

[car-^{14}C]プロシミドンの単回経口投与群及び反復経口投与群における主要臓器及び組織の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

単回経口投与群の雌雄では、投与放射能は速やかに全身に分布し、T_{max} 付近において雄では腎臓、肝臓、肺及び筋肉に、雌では脂肪、脾臓及び副腎に比較的高濃度の放射能が分布したが、その後は速やかに消失し、投与 168 時間後には全ての組織において 0.32 μg/g 以下となった。

反復経口投与群では、最終投与 2 日後において雄では脂肪、心臓、腎臓、肺及び脾臓に、雌では脂肪、坐骨神経、下垂体及び副腎に比較的高濃度の放射能が分布したが、各組織中の放射能は、雄では最終投与 7 日後で 0.292 μg/g 以下、雌では最終投与 14 日後には 0.1 μg/g 以下となり、雌雄ともに特定の組織に蓄積する傾向は認められなかった。単回及び反復投与のいずれにおいても、各組織中の放射能分布に顕著な性差は認められなかった。（参照 4、12）

表２　主要臓器及び組織の残留放射能濃度（μg/g）

	性別	T_{max} 付近 [a]	投与 168 時間後
単回経口投与群	雄	腎臓(28.0)、肝臓(16.5)、肺(11.2)、大腿四頭筋(10.9)、心臓(10.5)、精巣(8.75)、血液(8.11)	腹膜下脂肪(0.118)、その他(0.1 未満)
	雌	腹膜下脂肪(58.1)、脾臓(49.2)、副腎(40.5)、腸間膜リンパ節(24.8)、腸(22.2)、肝臓(16.2)、胃(14.5)、胸腺(13.2)、脊髄(13.1)、肺(10.8)、腎臓(9.52)、膀胱(9.00)、卵巣(8.88)、子宮(8.26)、大腿四頭筋(8.19)、気管(7.65)、心臓(7.29)、血液(7.09)	腹膜下脂肪(0.32)、その他(0.1 以下)
反復経口投与群	性別	最終投与 2 日後	最終投与 7 日後
	雄	腹膜下脂肪(2.66)、心臓(1.85)、腎臓(1.80)、肺(1.72)、脾臓(1.42)、脳(0.92)、大腿四頭筋(0.84)、血液(0.81)	腹膜下脂肪(0.292)、その他(0.1 未満)
	雌	腹膜下脂肪(9.00)、坐骨神経(5.34)、下垂体(2.05)、副腎(1.04)、甲状腺(0.94)、腸間膜リンパ節(0.76)、眼(0.67)、腎臓(0.45)、膀胱(0.45)、卵巣(0.42)、肝臓(0.40)、食道(0.36)、脾臓(0.36)、気管(0.36)、子宮(0.34)、血液(0.31)	腹膜下脂肪(0.66)、眼(0.36)、副腎(0.22)、坐骨神経(0.14)、脾臓(0.12)、血液(0.12)

[a]：雄では投与 12 時間後、雌では投与 6 時間後

③ 代謝

各投与群の投与後 48 時間（反復経口投与群では最終投与後 48 時間）に採取した尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。また、[car-^{14}C]

プロシミドンの単回経口投与群の雌雄ラットにおける投与 6 及び 24 時間後の血液、肝臓、心臓、腎臓、肺及び脂肪中の代謝物が分析された。

各投与群における尿及び糞中代謝物は表 3 に、[car-^{14}C]プロシミドンの単回経口投与群における組織中代謝物は表 4 に示されている。

いずれの投与群においても、排泄物中のプロシミドンは僅かであった。尿中の主要代謝物は D、J 及び K であり、ほかに G、H、I、M 及び N が検出された。糞中においてもこれらの代謝物が同定されたが、いずれも 3%TAR 以下であった。尿及び糞中代謝物に顕著な性差は認められなかった。

[car-^{14}C]プロシミドンの単回経口投与群の雌雄ラットにおける組織中代謝物の分析の結果、投与 6 時間後にはプロシミドンのほか、代謝物として C、D、G、H、I、J、K 及び M が同定された。

プロシミドンのラットにおける主要代謝経路は、①メチル基の水酸化とそれに続く酸化によるカルボン酸誘導体の生成、②アミド結合の開裂であった。（参照 4、12）

表３　各投与群における尿及び糞中代謝物（%TAR）

投与方法	標識体	試料	性別	プロシミドン	代謝物
単回経口	[car-^{14}C]プロシミドン	尿	雄	<0.1	J(47.5)、D(10.7)、K(9.3)、I(5.3)、M(4.5)、H(4.2)、G(0.1)
			雌	0.4	J(37.7)、K(22.9)、H(7.4)、D(4.5)、M(4.5)、G(2.1)、I(0.1)
		糞	雄	1.3	J(1.9)、D(1.8)、C(0.8)、K(0.5)、I(0.4)、H(0.3)、G(0.1)、M(0.1)
			雌	1.7	J(1.4)、D(1.3)、C(0.4)、K(0.2)、H(0.2)、G(0.2)、I(0.1)
	[phe-^{3}H]プロシミドン	尿	雄	<0.1	J(36.4)、D(18.0)、K(12.8)、N(2.4)、G(0.1)
			雌	<0.1	J(38.9)、D(19.1)、K(14.0)、G(5.1)、H(4.5)、N(2.4)
		糞	雄	0.9	D(1.9)、J(1.7)、C(1.0)、K(0.4)、G(0.2)
			雌	0.9	D(1.9)、J(1.6)、C(1.0)、K(0.4)、G(0.3)、H(0.2)、I(0.2)、N(0.1)
反復経口	[car-^{14}C]プロシミドン	尿	雄	<0.1	J(33.1)、D(25.2)、K(10.5)、M(3.8)、G(0.2)
			雌	<0.1	J(24.1)、K(20.9)、D(13.8)、M(9.3)、H(4.2)、G(3.6)、I(0.1)
		糞	雄	1.8	D(3.0)、J(2.8)、C(1.4)、K(0.5)、M(0.1)
			雌	3.2	D(1.7)、K(1.3)、J(1.1)、C(1.1)、G(0.7)、H(0.5)、I(0.1)、M(0.1)

表４　[car-^{14}C]プロシミドンの単回経口投与群における組織中代謝物（μg/g）

試料	性別	投与 6 時間後		投与 24 時間後	
		プロシミドン	代謝物	プロシミドン	代謝物
血液	雄	1.28	C(1.60)、D(1.52)、G(0.36)、M(0.24)、K(0.18)、J(0.11)	0.03	D(0.14)、G(0.09)、C(0.07)、K(0.05)、J(0.02)、M(0.02)
	雌	1.27	C(2.57)、D(1.39)、K(1.14)、G(0.35)、J(0.14)、H(0.12)	0.05	D(0.93)、H(0.23)、K(0.02)
肝臓	雄	8.40	C(6.47)、D(1.18)、K(0.42)、G(0.38)、M(0.36)、J(0.23)	<0.01	C(0.32)、D(0.21)、G(0.20)、M(0.07)、J(0.03)、K(0.03)
	雌	6.19	C(4.52)、D(4.00)、K(0.67)、G(0.50)、H(0.16)	0.23	D(1.42)、G(0.56)、C(0.42)、K(0.05)、M(0.04)
心臓	雄	6.40	C(3.52)、D(0.37)、K(0.27)、M(0.09)、J(0.05)	4.12	C(4.14)、D(0.67)、K(0.45)、M(0.21)、J(0.09)
	雌	2.87	D(2.63)、C(1.43)、K(0.31)	0.16	K(0.89)、D(0.32)、C(0.11)
腎臓	雄	11.9	D(4.21)、C(4.14)、M(0.47)、G(0.32)、K(0.30)、J(0.27)	10.3	D(8.71)、C(3.89)、M(0.81)、K(0.53)、G(0.48)、J(0.48)
	雌	2.46	D(3.73)、C(2.31)、K(0.45)、H(0.35)	0.34	D(2.74)、H(0.41)、K(0.10)、J(0.05)
肺	雄	6.24	C(2.47)、D(0.85)、K(0.18)、M(0.10)、J(0.03)	4.37	C(3.96)、D(1.29)、K(0.38)
	雌	5.32	C(4.07)、D(1.01)、G (0.32)	0.36	D(0.94)、G(0.26)、C(0.12)
脂肪	雌	54.7	D(3.43)	4.05	D(10.0)

④　排泄

単回及び反復経口投与群における尿及び糞中排泄率は、それぞれ表 5 及び 6 に示されている。

いずれの投与群においても、投与放射能の排泄は速やかで、主に尿中に排泄され、単回経口投与では投与後 168 時間で 96.2%TAR～99.8%TAR が、反復経口投与では最終投与後 168 時間で 97.0%TAR～99.8%TAR が体外に排泄された。排泄率には性別及び標識位置による差は認められなかった。[car-^{14}C]プロシミドンの単回経口投与群では、投与後 168 時間で 0.2%TAR～0.3%TAR が呼気中に $^{14}CO_2$ として排泄された。（参照 4）

表５　単回経口投与群における尿及び糞中排率（%TAR）

標識体	[car-^{14}C]プロシミドン						[phe-^{3}H]プロシミドン			
性別	雄			雌			雄		雌	
試料	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	76.2	4.5	<0.1	78.0	3.8	<0.1	76.0	6.8	76.3	4.5
投与後 168 時間	89.3	10.3	0.2	89.5	8.9	0.3	86.0	11.0	87.8	8.4

表６　反復経口投与群における尿及び糞中排泄率（%TAR）

性別	雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞
初回投与後 24 時間	78.0	5.2	70.0	7.6
初回投与後 168 時間	82.6	11.3	76.3	14.9
最終投与後 168 時間	87.0	12.8	79.6	17.4

（２）ラット②

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe-^{14}C]プロシミドンを 1 mg/kg 体重（以下[１.（２）]において「低用量」という。）若しくは 250 mg/kg 体重（以下[１.（２）]において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は非標識プロシミドンを低用量で 14 日間反復経口投与後、[phe-^{14}C]プロシミドンを低用量で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

①　吸収

排泄試験［１.（２）④］における投与後 168 時間の尿中排泄率が、低用量投与群で 80.9%TAR～89.5%TAR、高用量投与群で 62.9%TAR～67.3%TAR であったことから、経口投与による体内吸収率は低用量で少なくとも 80.9%、高用量で少なくとも 62.9%であると考えられた。（参照 4）

②　分布

投与量及び投与方法にかかわらず、最終投与 168 時間後における臓器及び組織中の残留放射能量は僅かであり、カーカス[1]（0.15%TAR～0.22%TAR）を除き 0.01%TAR 未満であった。低用量の単回及び反復経口投与群における組織中残留放射能濃度は 0.006 μg/g（脂肪、雌）以下、高用量の単回経口投与群では、脂肪（4.96 μg/g、雌）及びカーカス（0.958 μg/g、雌）を除き、0.426 μg/g（腸間膜リンパ節、雄）以下であった。（参照 4）

③　代謝

各投与群の尿及び糞中代謝物は表 7 に示されている。

尿中ではプロシミドンは確認されず、尿中の主要代謝物は J 又は K であった。そのほかに少量の代謝物として、C、C のグルクロン酸抱合体、D、F、H 及び N（及びそのグルクロン酸抱合体）が同定された。糞中ではプロシミドンが検出され、少量の代謝物として C、E 及び G が同定された。また、少なくとも尿中に 31 種類、糞中に 6 種類の未同定代謝物が検出されたが、いずれも 8%TAR 以下であった。

[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。）。

プロシミドンのラットにおける主要代謝経路は、①シクロプロパン環メチル基の水酸化によるヒドロキシメチル誘導体の生成並びにそれに続く酸化によるカルボン酸誘導体の生成及びグルクロン酸抱合化、②アミド結合の開裂、③フェニル基 4 位の水酸化であった。（参照 4）

表 7　尿及び糞中代謝物（%TAR）

投与方法	投与量	試料	性別	プロシミドン	代謝物
単回経口	1 mg/kg 体重	尿	雄	-	J+K[a] (51.3)、D(2.5)、C のグルクロン酸抱合体(2.3)、H(0.7)、C(0.3)、N(0.3)
			雌	-	J+K[a] (46.0) 、H(1.8)、C のグルクロン酸抱合体(1.5)、C(0.9) 、F(0.5)、N(0.5)
		糞	雄	2.6	C(2.1)、E(0.1)
			雌	1.6	C(1.3)、E(0.1)
	250 mg/kg 体重	尿	雄	-	J+K[a] (42.6) 、C のグルクロン酸抱合体(2.1)、D(1.7)、N(0.7)、C(0.5)、H(0.2)
			雌	-	J+K[a] (43.6) 、C のグルクロン酸抱合体(2.5)、D(1.2)、C(1.0)、F(0.7)、N(0.5)、H(0.4)
		糞	雄	26.5	C(2.1)、G(0.4) 、E(0.03)
			雌	18.3	C(1.3)、E(0.04)
反復経口	1 mg/kg 体重/日	尿	雄	-	J+K[a] (46.9) 、D(2.8)、C のグルクロン酸抱合体(2.2)、H(0.8)、F(0.4)、C(0.3)、N(0.1)
			雌	-	J+K[a] (54.6) 、C のグルクロン酸抱合体(3.0)、H(2.1)、D(1.4)、N(0.9)、C(0.5)、F(0.3)
		糞	雄	0.7	C(1.5)、E(0.02)
			雌	0.07	C(0.3)

[a]：代謝物 J 及び K については、抽出及び分析過程において互いに異性化するため合量で示されている。
-：検出されず

④　排泄

各投与群における尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

低用量の単回及び反復経口投与群では投与後 24 時間で 90%TAR 以上が、高用量の単回経口投与群では投与後 72 時間で約 90%TAR が体外に排泄された。投与方法及び投与量にかかわらず、投与放射能は主に尿中に排泄された。高用量群では排泄がやや遅く、低用量群に比べて糞中排泄率が高かった。排泄パターンに顕著な性差は認められなかったが、雄の方が雌に比べて糞中排泄率が高かった。（参照 4）

表８　尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与方法	単回経口								反復経口[b]			
投与量	1 mg/kg 体重				250 mg/kg 体重				1 mg/kg 体重/日			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿[a]	糞	尿[a]	糞	尿[a]	糞	尿[a]	糞	尿[a]	糞	尿[a]	糞
投与後 6 時間	36.5	<0.1	18.7	<0.1	0.7	0.3	0.9	<0.1	40.8	<0.1	42.0	<0.1
投与後 24 時間	77.9	14.0	84.7	8.1	17.3	17.7	10.5	10.9	81.4	8.8	85.4	4.8
投与後 168時間	80.9	15.7	89.5	10.7	62.9	33.1	67.3	24.2	85.3	11.2	87.8	6.4

[a]：ケージ洗浄液を含む、[b]：最終投与後 6、24 及び 168 時間における排泄率を示す。

（３）ラット③

ラット体内運命試験において、代謝物 L がプロシミドンの代謝物として検出されなかったことから、ラットにおいてプロシミドンが L に代謝される可能性を検討するために、*in vitro* での代謝試験が実施された。

[car-^{14}C]プロシミドンのジメチルスルホキシド溶液を、雄の SD ラットから採取した血液、胃液又は 0.1mol/L 塩酸水溶液と混合し、37℃で 3 時間インキュベートした後、反応液の TLC 分析が行われた。

その結果、主要残留物はプロシミドンであったが、胃液及び 0.1mol/L 塩酸水溶液中では代謝物 L の生成が認められた。血液中から代謝物 L は検出されなかった。（参照 4）

（４）ラット及びマウスにおける代謝比較試験

SD ラット（一群雄 5 匹）及び ICR マウス（一群雄 5 匹）に、[phe-^{14}C]プロシミドンを 100 mg/kg 体重で単回経口投与して、代謝比較試験が実施された。

①　吸収

尿及び糞中排泄試験［１.（４）④］における投与後 168 時間の尿中排泄率から、吸収率はラットで少なくとも 83.5%、マウスで少なくとも 82.2%であると考えられた。（参照 4）

②　分布

血液中放射能濃度は、ラットで投与 12 時間後、マウスで投与 2 時間後に最高濃度に達したが、両種ともに 2～12 時間後においてほぼ一定に推移した。その後、ラットで 12 時間、マウスで 10 時間の半減期で消失した。各組織中の放射能も投与 2～12 時間後に最高濃度に達した後、血中放射能濃度と同等の速度で各組織から消失した。各組織における放射能濃度に顕著な種差は認められなかったが、組織への分布速度はマウスの方がラットよりやや速かった。（参照 4）

③ 代謝

投与後 48 時間におけるラット及びマウスの尿及び糞中代謝物は表 9 に示されている。

尿及び糞中における代謝プロファイルに種差はみられず、尿中放射能の主要成分は代謝物K、D及びCであり、糞中放射能の主要成分はプロシミドンであった。

血液、脳、腎臓、肝臓及び精巣中の代謝物プロファイルにも顕著な種差はなく、いずれの組織においてもプロシミドンが主要成分として認められた。主要代謝物として、脳、肝臓及び精巣では C、腎臓では C、D 及び K が認められた。血液においては、ラットでは C、I、K 及び G が、マウスでは C、D 及び K が主要代謝物であった。（参照 4）

表９　投与後 48 時間におけるラット及びマウスの尿及び糞中代謝物（%TAR）

動物種	試料	プロシミドン	代謝物
ラット	尿	0.2	K(46.5)、D(21.5)、C(3.2)、H(0.8)、I(0.7)、J(0.7)、G(0.2)、その他(7.1)
	糞	5.2	C(1.1)、K(0.5)、D(0.4)、H(0.2)、G(0.1)、I(0.1)、J(0.1)、その他(2.2)
マウス	尿	2.6	K(37.4)、D(19.5)、C(7.1)、J(1.2)、H(0.8)、I(0.6)、G(0.2)、N(0.0)、その他(11.5)
	糞	7.0	K(2.5)、C(2.1)、D(1.4)、H(0.4)、J(0.4)、G(0.2)、I(0.1)、その他(3.4)

④ 排泄

ラット及びマウスにおける尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

両種ともに投与放射能の体外への排泄は速やかで、主に尿中に排泄された。排泄パターンに顕著な種差は認められなかったが、マウスの方がラットよりやや速やかに排泄された。（参照 4）

表 10　ラット及びマウスにおける尿及び糞中排泄率（%TAR）

動物種	ラット		マウス	
試料	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	53.9	5.4	73.5	18.1
投与後 168 時間	83.5	12.8	82.2	21.7

プロシミドンのマウスにおける主要代謝経路は、ラットと同じであった。

（５）代謝物Ｌのラットにおける体内運命試験

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、^{14}C-代謝物 L を 0.56 mg/kg 体重で単回経口

投与して、動物体内運命試験が実施された。

排泄は速やかであり、投与後 24 時間で雄では 87%TAR、雌では 84%TAR が尿及び糞中に排泄された。組織への残留は少なく、投与 7 日後で 2 ng/g 未満であった。排泄物中で同定された唯一の成分は未変化の L（雄で 77%TAR、雌で 74%TAR）であった。（参照 6）

２．植物体内運命試験

（１）きゅうり

きゅうり（品種：久留米落合 H 型）の発芽 6 週間後に、[car-^{14}C]プロシミドンを 250 μg/葉（1,500 g ai/ha に相当）の用量で果実近くの第 6 葉表面に均一に塗布し、又は発芽 8 週間後に、[car-^{14}C]プロシミドンを 300 μg/果実（340 g ai/ha に相当）の用量で果実に塗布して、植物体内運命試験が実施された。試料として、葉面処理区では処理 4、8、12 及び 17 日後に処理葉、処理 23 日後に処理葉、非処理茎葉、果実及び根が、果実処理区では処理 5 及び 12 日後に処理果実が採取された。

処理葉及び処理果実における放射能分布及び代謝物は表 11 に示されている。

葉面処理区の処理 23 日後の処理葉、非処理茎葉、果実及び根における残留放射能濃度は、それぞれ 18、0.038、0.025 及び<0.001 mg/kg であり、処理部位から非処理部位への放射能の移行はほとんどないことが示唆された。

処理葉及び処理果実における主要残留物はプロシミドンであった。代謝物として C、E 及び G が微量検出された。（参照 4）

表 11　処理葉及び処理果実における放射能分布及び代謝物

試料	処理葉				処理果実			
経過日数	処理 8 日後		処理 23 日後		処理 5 日後		処理 12 日後	
	%TAR	%TRR	%TAR	%TRR	%TAR	%TRR	%TAR	%TRR
表面洗浄液	73.2	88.5	45.5	71.5	44.7	63.5	38.9	60.6
プロシミドン	73.2	88.5	45.5	71.5	44.7	63.5	38.9	60.6
抽出液	9.5	11.5	18.0	28.3	22.2	31.5	20.4	31.8
プロシミドン	9.1	11.0	17.3	27.2	21.4	30.4	19.0	29.6
C	<0.1	<0.1	0.1	0.2	<0.1	<0.1	0.1	0.2
E	<0.1	<0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.3
G	0.2	0.2	0.1	0.2	0.4	0.6	0.2	0.3
その他	0.2	0.2	0.4	0.6	0.3	0.4	0.9	1.4
抽出残渣	<0.1	<0.1	0.1	0.2	3.5	5.0	4.9	7.6
合計	82.7	100	63.6	100	70.4	100	64.2	100

（２）いんげんまめ

いんげんまめ（品種不明）の発芽 5 週間後（開花期）に、[car-^{14}C]プロシミドンを 250 μg/葉（1,500 g ai/ha に相当）の用量で第 4 葉表面に塗布し、又は[car-^{14}C]

プロシミドンを 10 mg/kg 乾土（3,160 g ai/ha に相当）となるように混和処理した土壌を、ポット土壌表面に積層し、25℃の暗所で 2 週間又は 5 か月間インキュベートした後、発芽 14 日後のいんげんまめの苗をポットに移植して、植物体内運命試験が実施された。試料として、葉面処理区では処理 4、8、12 及び 20 日後に処理葉、処理 30 日後に処理葉、非処理茎葉、可食部（さや及び子実）及び根が、土壌処理区では移植 42 日後に茎葉、根部及び可食部（さや及び子実）が採取された。

処理葉における放射能分布及び代謝物は表 12 に示されている。

葉面処理 30 日後の処理葉、非処理茎葉、可食部及び根における残留放射能濃度は、それぞれ 38、0.019、0.017 及び<0.001 mg/kg であり、処理部位から非処理部位への放射能の移行はほとんどないことが示唆された。処理葉における主要残留物はプロシミドンであった。代謝物として C、E 及び G が微量検出された。

土壌処理区では、処理 2 週間後に移植したいんげんまめの茎葉部及び可食部における放射能濃度は、それぞれ 12.3～15.3 及び 0.42～0.66 mg/kg、処理 5 か月後に移植したいんげんまめの茎葉部及び可食部では、それぞれ 5.2～6.1 及び 0.33～0.38 mg/kg であり、処理 2 週間後の場合と比較して低濃度であった。植物体における主要残留物はプロシミドンであり、茎葉部及び根部でそれぞれ 80%TRR～90%TRR、可食部で 30%TRR～65%TRR 検出された。代謝物として、茎葉部及び根部では C、E 及び G が、可食部では高極性代謝物が検出された。（参照 4）

表 12　処理葉における放射能分布及び代謝物

経過日数		処理 12 日後		処理 30 日後	
		%TAR	%TRR	%TAR	%TRR
表面洗浄液		52.4	90.8	29.9	77.3
	プロシミドン	51.2	88.7	28.4	73.4
	G	0.8	1.4	1.3	3.4
	その他	0.4	0.7	0.2	0.5
抽出液		5.2	9.0	8.3	21.4
	プロシミドン	4.9	8.5	7.7	19.9
	C	<0.1	<0.2	0.1	0.3
	E	<0.1	<0.2	0.1	0.3
	G	0.1	0.2	0.1	0.3
	その他	0.2	0.3	0.3	0.8
抽出残渣		0.1	0.2	0.5	1.3
合計		57.7	100	38.7	100

（3）レタス

処理 2 週間前に温室から屋外に移したレタス（品種：Siletta）の苗に、[phe-^{14}C]プロシミドンを 809 g ai/ha の用量で 7 日間隔で 4 回散布し、最終散布 15 日後に葉部、根部及び土壌を採取して、植物体内運命試験が実施された。

成熟レタス葉における放射能分布及び代謝物は表 13 に示されている。

最終散布 15 日後の成熟レタス葉、根部及び土壌（表層 0～5 cm）における残留放射能濃度は、それぞれ 23.3、15.7 及び 1.88 mg/kg であった。葉における残留放射能は表面に 37.0%TRR、葉部内に 63.0%TRR 存在した。葉部からは 57%TRR が抽出され、抽出残渣は 0.4%TRR と僅かであった。レタス葉でプロシミドンはほとんど代謝されず、葉表面洗浄液及び抽出液中の残留物の大部分はプロシミドンであった。代謝物として C 及び G が微量検出された。そのほかに 8 種類の未同定代謝物が認められたが、いずれの生成量も 0.15%TRR 以下であった。（参照 4）

表 13　成熟レタス葉における放射能分布及び代謝物(%TRR)

画分	プロシミドン	C	G	未同定合計	その他
表面洗浄液	36.6	-	-	-	0.09
溶媒抽出液	55.0	0.18	0.14	0.76	0.06

（4）ぶどう

ぶどう（品種：Pinot Noir）の果実結実期、果実着色期及び収穫 2 週間前に、[car-^{14}C] プロシミドン又は[phe-^{14}C]プロシミドンを 1,500 g ai/ha の用量で果実に計 3 回スプレー散布し、最終散布 14 日後に成熟期の果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

処理ぶどう果実における放射能分布及び代謝物は表 14 に示されている。

ぶどう果実中の残留放射能の多くは果肉中に分布した。抽出残渣中放射能は 3.3%TRR～6.5%TRR であった。いずれの標識体処理区においても、ぶどう果実における主要残留物はプロシミドンであった。そのほかに微量代謝物として E、L 及び N 並びに C のグルコシドが検出されたが、いずれの生成量も 3.3%TRR 以下であった。（参照 4）

表 14　処理ぶどう果実における放射能分布及び代謝物

標識体	画分		総残留放射能	プロシミドン	E	N	L	C のβ-グルコシド	未同定合計	その他
[car-^{14}C]プロシミドン	洗浄液	%TRR	39.8	39.8	-	/	-	-	-	<0.1
		mg/kg	2.02	2.02	-		-	-	-	<0.01
	果汁	%TRR	6.7	4.2	0.2		0.4	0.7	0.3	0.9
		mg/kg	0.34	0.22	0.01		0.02	0.04	0.02	0.04
	果肉	%TRR	53.5	47.3	0.4		<0.1	0.3	0.2	0.9
		mg/kg	2.71	2.4	0.02		<0.01	0.01	0.02	0.04
	合計	%TRR	100	91.4	0.6		0.5	1.0	0.5	1.8
		mg/kg	5.07	4.64	0.03		0.03	0.05	0.04	0.08
[phe-^{14}C]プロシミドン	洗浄液	%TRR	12.6	12.5	-	/		-	-	<0.1
		mg/kg	0.3	0.3	-			-	-	<0.01
	果汁	%TRR	18.0	7.4	1.3 [a]			3.3	0.4	5.7
		mg/kg	0.43	0.18	0.03 [a]			0.08	0.01	0.13
	果肉	%TRR	69.4	58.0	0.9 [a]			-	0.8	2.0
		mg/kg	1.67	1.4	0.02 [a]			-	0.03	0.06
	合計	%TRR	100	77.9	2.2 [a]			3.3	1.2	7.7
		mg/kg	2.4	1.88	0.05 [a]			0.08	0.04	0.18

-：検出されず
/：標識体固有の化合物のため生成しない。
[a]：代謝物 E 及び N が HPLC で分離されなかったため、2 成分の合計値を示す。

プロシミドンの植物における推定主要代謝経路は、メチル基又はフェニル基 4 位の水酸化及びアミド結合の開裂と考えられた。

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験（国内土壌）

3 種類の国内土壌［砂質埴壌土（滋賀）、軽埴土（東京）及び壌質砂土（兵庫）］の水分含量を最大容水量の 40%又は 60%に調製し、[car-^{14}C]プロシミドンを 10.2 mg/kg 乾土となるように混和処理し、25±2℃の暗条件下で 15 か月間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。

処理 6 か月後の各土壌における放射能分布は表 15 に示されている。

試験期間中、揮発性成分生成量は経時的に増加し、その大部分は $^{14}CO_2$ であった。処理 6 か月後におけるプロシミドンの土壌中残留量は、砂質埴壌土、軽埴土及び壌質砂土でそれぞれ 55.0%TAR～56.1%TAR、28.2%TAR～39.8%TAR 及び 52.9%TAR～53.8%TAR であり、半減期は軽埴土で 4～5 か月、砂質埴壌土及び壌質砂土では 6～7 か月であった。試験期間中に分解物 B、C、E、G 及び L が検出されたが、いずれも 4.4%TAR 以下であった。抽出残渣中放射能は主にフルボ酸画分に分布していた。

好気的土壌中におけるプロシミドンの推定分解経路は、主にアミド結合の開裂、

メチル基の水酸化、フェニル基 4 位の水酸化及び脱塩素化であり、最終的に二酸化炭素にまで無機化されるか、又は土壌に強固に結合するものと考えられた。(参照 4)

表 15　処理 6 か月後の各土壌における放射能分布（%TAR）

土壌		砂質埴壌土		軽埴土		壌質砂土	
水分含量		40% MWHC	60% MWHC	40% MWHC	60% MWHC	40% MWHC	60% MWHC
揮発性成分		10.3	9.5	5.6	7.7	12.4	14.9
	$^{14}CO_2$	9.0	7.7	4.6	6.5	11.0	14.0
	その他	1.3	1.8	1.0	1.2	1.4	0.9
土壌抽出液		59.4	57.8	43.0	32.4	55.8	54.2
	プロシミドン	56.1	55.0	39.8	28.8	53.8	52.9
	B	0.6	0.5	0.7	0.9	0.7	0.2
	C	1.3	1.9	0.8	1.3	0.8	0.3
	E	0.1	0.1	0.3	0.3	0.1	0.1
	G	0.5	0.1	0.9	0.7	0.1	0.2
	L	0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.2	0.1
	その他	0.7	0.2	0.5	0.3	0.1	0.4
水相		1.8	2.2	3.7	5.3	1.1	1.3
抽出残渣		13.5	16.0	37.1	46.6	17.2	15.9

MWHC：最大容水量

（２）好気的土壌中運命試験（海外土壌）

4 種類の海外土壌［砂壌土（ドイツ）、砂土（フランス）、埴壌土（フランス）及びシルト質壌土（フランス）］の水分含量を最大容水量の 45%に調製し、[phe-^{14}C]プロシミドンを 0.72 mg/kg 乾土（750 g ai/ha に相当）となるように混和処理し、20±2℃の暗条件下で 122 日間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。なお、揮発性成分の捕集は砂壌土においてのみ、抽出残渣の分析は埴壌土においてのみ実施された。

各土壌における放射能分布は表 16 に示されている。

砂壌土では、処理 122 日後で $^{14}CO_2$ が 0.28%TAR 生成された。処理 122 日後におけるプロシミドンの土壌中残留量は、砂壌土、砂土、埴壌土及びシルト質壌土でそれぞれ 86.3%TAR、74.5%TAR、38.9%TAR 及び 52.8%TAR であり、プロシミドンの推定半減期は、砂壌土、砂土、埴壌土及びシルト質壌土でそれぞれ 2,380、520、48 及び 189 日であった。主要分解物は G で、砂壌土、砂土及び埴壌土では処理 14 日後に、シルト質壌土では処理 2 日後に最大に達した後減少した。処理 122 日後の埴壌土における抽出残渣中の放射能は、フルボ酸、フミン酸及びヒューミン画分にそれぞれ 2.2%TAR、2.2%TAR 及び 3.6%TAR 分布した。

好気的土壌中におけるプロシミドンの推定分解経路は、主にアミド結合の開裂であり、最終的に二酸化炭素にまで無機化されるか、又は土壌に強固に吸着され

ると考えられた。（参照 4）

表 16　各土壌における放射能分布（%TAR）

土壌		砂壌土		砂土		埴壌土		シルト質壌土	
経過日数		14	122	14	122	14	122	14	122
土壌抽出液		95.0	88.9	89.5	78.4	82.7	57.3	85.4	67.8
	プロシミドン	89.1	86.3	81.8	74.5	49.8	38.9	62.0	52.8
	G	0.8	-	4.1	-	28.1	15.6	16.7	13.6
	その他	2.0	0.4	3.9	0.3	1.2	0.9	2.2	0.3
抽出残渣		2.5	7.6	5.0	15.6	14.9	35.3	12.3	27.4

-：検出されず

（３）土壌表面光分解試験

シルト質埴壌土（フランス）を用いて調製した土壌薄層に、[phe-^{14}C]プロシミドンを 0.75 mg/kg 乾土となるように土壌表面に均一に処理し、20±3℃で 14 日間、キセノンランプ光（光強度：372 W/m^2、波長範囲：300～800 nm）を照射して、土壌表面光分解試験が実施された。

土壌薄層における放射能分布は表 17 に示されている。

光照射区で試験期間中に生成した分解物、揮発性成分及び抽出残渣中の放射能は僅かであった。プロシミドンは光照射区及び暗所対照区ともほぼ同じ速度で分解し、推定半減期は光照射区で 494 日、暗所対照区で 455 日であった。消失半減期に光照射区と暗所対照区で顕著な差は認められず、土壌表面における分解に光の影響はほとんどないと考えられた。（参照 4）

表 17　土壌薄層における放射能分布（%TAR）

試験区		光照射区		暗所対照区	
経過日数		6	14	6	14
土壌抽出液		97.6	96.9	96.5	94.5
	プロシミドン	92.6	94.3	96.3	90.8
	その他	1.28	0.59	1.64	1.36
装置洗浄液		-	0.03	0.06	0.01
揮発性成分		1.39	2.19	-	-
	$^{14}CO_2$	1.26	2.06	-	-
	その他	0.13	0.13	-	-
抽出残渣		2.08	1.93	5.10	8.95

-：検出されず

（４）分解物 G の好気的土壌中分解試験

3 種類の海外土壌［砂壌土（ドイツ）、埴壌土（フランス）及び壌土（英国）］を用いて水分含量を 45%に調整し、土壌中主要分解物 G を 0.75 mg/kg 乾土となるように混和処理し、20±2℃の暗条件下で最長 120 日間インキュベートして、

好気的土壌中分解試験が実施された。

分解物 G の推定半減期は、砂壌土、埴壌土及び壌土でそれぞれ 5.5、18.0 及び 13.0 日であった。（参照 4）

（５）土壌溶脱試験

3 種類の国内土壌［軽埴土（栃木及び東京）、砂壌土（兵庫）］を用いて、[car-^{14}C]プロシミドンを 1 mg/kg 乾土となるように土壌処理し、処理直後の土壌又は 25±2℃の畑地条件下で 3 か月間インキュベート後の土壌を土壌カラム上に積層し、300 mL の蒸留水を滴下して、土壌溶脱試験が実施された。

処理直後において、軽埴土では処理放射能の大部分が土壌カラム上層部（処理部に 81.3%TAR～85.9%TAR、0～5 cm 画分に 11.7%TAR～17.3%TAR）に分布したが、砂壌土では一部が下方に移行し、処理部、0～5 cm 画分及び 5～10 cm 画分にそれぞれ 32.2%TAR、34.2%TAR 及び 23.3%TAR が分布し、2.8%TAR が溶出液中に溶出した。

処理 3 か月後においても、軽埴土では処理直後と同様に放射能の大部分（87.4%TAR～95.6%TAR）が処理部に認められ、その抽出物のほとんどがプロシミドン（54.8%TAR～70.1%TAR）であった。砂壌土では、27.9%TAR が溶出液中に認められ、その主要成分はプロシミドン（14.7%TAR）及び分解物 C（12.5%TAR）であった。（参照 4）

（６）土壌吸着試験

4 種類の国内土壌［シルト質埴壌土（茨城）、砂質埴壌土（愛知）、軽埴土（高知）及び砂土（宮崎）］を用いて土壌吸着試験が実施された。

各土壌における Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 2.98～11.0、有機炭素含有率により補正した K_{oc} は 199～513 であった。（参照 4）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 4（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[car-^{14}C]プロシミドン又は[phe-^{14}C]プロシミドンを 1 mg/L の濃度で添加し、25±1℃、暗所条件下で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各緩衝液中の加水分解物の経時変化は表 18 に示されている。

プロシミドンの緩衝液中での推定半減期は、pH 4 で 87.7～99.0 日、pH 7 で 16.9～17.2 日、pH 9 で 0.05～0.07 日であり、塩基性条件下で速やかに加水分解を受けた。加水分解の主要分解物は G、L 及び N であった。

プロシミドンの主要分解経路は、アミド結合の開裂であると考えられた。（参

照 4)

表 18　各緩衝液中の加水分解物の経時変化（%TAR）

pH	経過日数	[car-^{14}C]プロシミドン			[phe-^{14}C]プロシミドン		
		プロシミドン	分解物		プロシミドン	分解物	
			G	L		G	N
4	1	98.6	0.9	-	96.2	1.2	1.5
	14	89.8	0.8	8.9	90.9	0.7	7.8
	30	79.3	-	17.5	77.5	0.3	20.6
7	1	84.6	12.4	-	81.6	16.4	-
	14	37.7	55.6	3.9	37.5	57.6	3.6
	30	28.7	58.6	9.4	27.1	60.0	10.6
9	0.02	69.6	34.4	-	72.6	28.0	-
	0.25	3.2	97.6	-	4.5	96.1	-
	1	-	102	-	-	101	-

-：検出されず

（２）水中光分解試験

ろ過滅菌した蒸留水（pH 6.4～7.0）、河川水（兵庫、pH 7.8）、海水（兵庫、pH 8.0）及び 2%アセトン水に、[car-^{14}C]プロシミドンを 3 mg/L となるように添加し、25℃付近の温度で、蒸留水及び 2%アセトン水では 35 日間、河川水及び海水では 28 日間、自然太陽光（光強度：一日の始め、中間及び終わりにおいてそれぞれ約 5.2、16.4 及び 1.3 W/m^2、波長：300～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

プロシミドンの各種試験水中における推定半減期は表 19 に、水中における分解物の経時変化は表 20 に示されている。

プロシミドンは弱塩基性の河川水及び海水で速やかに加水分解し、光照射の影響は僅かであった。2%アセトン水中において分解が比較的緩慢であったことから、光増感はなかったと考えられた。いずれの試験水においても、主要分解物は G（海水の 3 日後で最大 87.0%TAR）及び L（河川水の 14 日後で最大 34.5%TAR）であった。

水中におけるプロシミドンの推定分解経路は、アミド結合の開裂であり、最終的に二酸化炭素に分解されると考えられた。（参照 4）

表 19　各種試験水中における推定半減期（日）

試験水	試験系		東京春換算
	光照射区	暗所対照区	
蒸留水	10.6	14.3	9.9
河川水	0.7	1.3	0.6
海水	0.9	1.0	0.8
2%アセトン水	14.1	13.6	14.1 [a]

[a]：光の影響がほとんどなく、試験系内における半減期と同等と考えられた。

表 20　水中における分解物の経時変化（%TAR）

試験水		蒸留水			河川水			海水			2%アセトン水		
経過日数		0	7	35	0	7	28	0	7	28	0	7	35
抽出液		100	99.8	91.0	100	99.9	79.3	100	99.8	89.2	100	94.9	87.3
	プロシミドン	98.0	57.7	8.6	72.0	9.1	2.9	55.7	5.8	4.2	98.2	77.2	11.7
	G	1.8	33.4	61.9	26.6	66.7	41.9	42.8	73.8	61.5	1.7	1.1	41.0
	L	<0.1	7.0	17.0	1.4	22.2	32.0	<0.1	19.4	22.0	<0.1	3.3	17.4
	その他	0.2	1.7	3.5	<0.1	1.9	2.5	1.4	0.8	1.5	0.1	13.3	17.2
$^{14}CO_2$		/	0.2	2.0	/	0.1	5.4	/	0.2	1.9	/	0.8	3.8
抽出残渣		<0.1	<0.1	7.0	<0.1	<0.1	15.3	<0.1	<0.1	8.9	<0.1	4.3	8.8

/：分析せず

５．土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（①栃木、②東京）、沖積土・砂壌土（①兵庫、②神奈川）、沖積土・壌土（①熊本、②奈良）及び火山灰土・埴壌土（東京）用いて、プロシミドンを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 21 に示されている。（参照 4）

表 21　土壌残留試験成績

試験		濃度 [1)]	土壌	推定半減期
容器内試験	畑状態	1.0 mg/kg 乾土	火山灰土・軽埴土①	5.5 か月
			沖積土・砂壌土①	9 か月
			火山灰土・軽埴土②	7 か月
ほ場試験	畑地	1,250 g ai/ha	沖積土・砂壌土②	20 日
		625~1,250 g ai/ha	沖積土・壌土①	20 日
		750 g ai/ha	火山灰土・埴壌土	3 か月
		750 g ai/ha	沖積土・壌土②	25 日

[1)]：容器内試験では純品、ほ場試験では 50%水和剤を使用。

６．作物残留試験

（１）作物残留試験

小麦、豆類、野菜、果実等を用い、プロシミドン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 に示されている。

プロシミドンの最大残留値は、最終散布 31 日後に収穫したみかん（果皮）の 17.6 mg/kg であった。

代謝物 N 及びアルカリ加水分解物により N を生ずる化合物を分析対象化合物とした作物残留試験がいんげんまめ及びきゅうりで実施され、いずれの作物においても代謝物 N の残留値は定量限界未満であった。加水分解により N を生ずる化合物の最大残留値は、いんげんまめで 0.65 mg/kg、きゅうりで 1.77 mg/kg であった。（参照 4、15～16、22～28）

（２）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、プロシミドンをばく露評価対象物質とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 22 に示されている（詳細は別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法から、プロシミドンが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 22　食品中から摂取されるプロシミドンの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 (μg/人/日)	289	160	255	348

7．一般薬理試験

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 23 に示されている。（参照 4）

表 23　一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数/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）	ddY マウス	雄 6	0、100、300、1,000（経口）[a]	－	100	1,000 mg/kg 体重で角膜反射抑制、閉眼、体温下降、痛覚反応抑制 300 mg/kg 体重以上で歩行不能、耳介反射抑制、呼吸抑制 100 mg/kg 体重以上でよろめき歩調、警戒性抑制、立ち直り反射抑制、受動性亢進、運動量減少、探索行動抑制、触覚反応抑制、位置視覚異常、体姿勢異常(腹臥)、四肢筋緊張低下、躯体緊張低下、握力低下(投与 30 分～24 時間後)
		DDY マウス	雄 3 雌 3	0、30、100、300（経口）[a]	30	100	300 mg/kg 体重で警戒性低下、受動性亢進、四肢筋及び腹筋緊張の低下、握力低下、眼瞼下垂、位置視覚異常等 100 mg/kg 体重以上で異常歩行、自発運動低下、鎮静、呼吸数減少、四肢姿勢の異常(投与 30 分～24 時間後)
	一般状態	NZW ウサギ	雄 3	0、500、2,500（経口）[a]	2,500	－	異常なし
	睡眠延長作用（ヘキソバルビタール睡眠）	ddY マウス	投与群：雄 10 対照群：雄 20	0、3、10、30、100、300、1,000（経口）[a]	3	10	10 mg/kg 体重以上で睡眠時間延長
	脳波	NZW ウサギ（筋弛緩薬下）	雄 3	0、1、2.5、6（静脈内）[b]	－	1	1 mg/kg 体重以上で脳波の高振幅化あるいは徐波化

試験の種類		動物種	動物数/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
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、心拍数、心電図	NZW ウサギ(麻酔下)	雄 3	0、1、2.5、6（静脈内）[b]	2.5	6	6 mg/kg 体重で一過性の不整脈とそれに続く血圧下降及び呼吸数増加、心電図 QRS 波の振幅減少
自律神経系	ACh、NE による血圧反応	NZW ウサギ(麻酔下)	雄 3	0、1、2.5、6（静脈内）[b]	6	－	ACh による降圧反応、NE による昇圧反応に影響なし
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4~5	10^{-7}～10^{-4} g/mL（*in vitro*）[b]	10^{-6} g/mL	10^{-5} g/mL	10^{-5} g/mL 以上で自発性収縮抑制、ACh、His による収縮反応抑制
末梢神経系	摘出横隔膜神経筋	SD ラット	雄 5	10^{-7}～10^{-4} g/mL（*in vitro*）[b]	10^{-5} g/mL	10^{-4} g/mL	10^{-4} g/mL で神経刺激による収縮反応抑制

注）溶媒として [a]はコーン油、[b]は DMSO が用いられた。
－：最大無作用量又は最小作用量を設定できなかった。

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

プロシミドン原体の急性毒性試験が実施された。

結果は表 24 に示されている。（参照 4）

表 24　急性毒性試験結果概要（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 [a]	SD ラット 雌雄各 10 匹	6,800	7,700	投与量：雌雄 100、500、1,000、2,500、5,000、7,500 及び 10,000 mg/kg 体重 雌雄： 2,500 mg/kg 体重以上で軟便、立毛、鼻血及び尿失禁(投与 1 週間後まで) 500 mg/kg 体重以上で呼吸深大、自発運動低下、四肢又は全身性の運動失調(投与 30 時間~3 日後) 100 mg/kg 体重で歩行失調 雌雄：2,500 mg/kg 体重以上で死亡例

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	投与量:雌雄 1,000、1,500、2,000、2,860、3,850 及び 5,000 mg/kg 体重 雌雄： 3,850 mg/kg 体重以上で自発運動低下、呼吸促進(投与 3 時間~4 日後)、尿失禁及び立毛(投与 10 時間~4 日後) 雄：死亡例なし 雌：5,000 mg/kg 体重で死亡例
	dd マウス 雌雄各 10 匹	7,800	9,100	投与量：雌雄 100、500、1,000、2,500、3,750、5,000、7,500 及び 10,000 mg/kg 体重 雌雄： 2,500 mg/kg 体重以上で呼吸深大若しくは困難、全身性の運動失調、軟便、立毛及び尿路失禁（投与 20 分~6 日後） 500 mg/kg 体重以上で呼吸促進、自発運動低下及び歩行失調(投与 20 分~3 日後) 雄：5,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,500 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	投与量:雌雄 500、1,000、2,500 及び 5,000 mg/kg 体重 雌雄： 2,500 mg/kg 体重以上で呼吸微弱及び全身性の運動失調(発現開始時期不明~3 日後) 1,000 mg/kg 体重以上で自発運動低下、歩行失調、呼吸促進(発現開始時期不明~3 日後) 雌雄：死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>2,500	>2,500	症状及び死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	dd マウス 雌雄各 10 匹	>2,500	>2,500	症状及び死亡例なし
	dd マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
腹腔内	SD ラット 雌雄各 10 匹	850	730	呼吸抑制、四肢又は全身性の運動失調 雌雄：500 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 10 匹	1,440	1,450	自発運動低下、歩行失調、四肢又は全身性の運動失調、尿失禁、立毛 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス 雌雄各 10 匹	1,560	1,900	呼吸抑制、四肢又は全身性の運動失調 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス 雌雄各 10 匹	2,030	2,050	自発運動低下、歩行失調、四肢又は全身性の運動失調、尿失禁、立毛 雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,500 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	呼吸抑制、四肢又は全身性の運動失調 雌雄：死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下、歩行失調、四肢又は全身性の運動失調、尿失禁、立毛 雌雄：死亡例なし
	dd マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	呼吸抑制、四肢又は全身性の運動失調 雌雄：死亡例なし
	dd マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下、歩行失調、四肢又は全身性の運動失調、尿失禁、立毛 雌雄：死亡例なし
吸入 [b]	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC_{50}（mg/L）		鼻汁、自発運動低下、尿失禁（雌のみ） 雌雄：死亡例なし
		>1.5	>1.5	

[a]：溶媒としてコーン油を用いた。
[b]：4 時間全身ばく露

代謝物 G、L 及び N を用いた急性毒性試験が実施された。
結果は表 25 に示されている。（参照 4、6）

表 25　急性毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	投与経路	動物種	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
G	経口 [a]	dd マウス 雌雄各 10 匹	1,410	1,480	投与量：雌雄 250、500、650、845、1,000、1,300、1,700、2,200 mg/kg 体重 845 mg/kg 体重以上で呼吸困難、呼吸微弱 500 mg/kg 体重以上で呼吸緩徐、不規則呼吸、過呼吸及び運動失調 250 mg/kg 体重以上で自発運動低下 雄：650 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：845 mg/kg 体重以上で死亡例
L	経口 [b]		4,200	4,650	投与量：雌雄 1,000、2,500、3,700(雌のみ)、3,750(雄のみ)、5,000、7,500、10,000 mg/kg 体重 2,500 mg/kg 体重以上で自発運動低下、運動失調、呼吸困難等 雄：3,750 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：3,700 mg/kg 体重以上で死亡例
	皮下		2,100	2,650	自発運動低下、運動失調、呼吸抑制、呼吸困難、昏睡 雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,500 mg/kg 体重以上で死亡例
N	経口 [a]		900	820	投与量：雌雄 200、296、384、500、650、845、1,000、1,500 mg/kg 体重 500 mg/kg 体重以上で昏睡及び呼吸微弱 296 mg/kg 体重以上で運動失調、チアノーゼ及び呼吸困難等 200 mg/kg 体重以上で自発運動低下 雌雄：845 mg/kg 体重以上で死亡例
	皮下		1,300	1,250	自発運動低下、運動失調、呼吸抑制、呼吸困難、昏睡 雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,500 mg/kg 体重以上で死亡例

[a]：溶媒はコーン油を用いた。
[b]：溶媒は 10% Tween80 を用いた。

（２）急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、10、30 及び 200 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 26 に示されている。

200 mg/kg 体重投与群の雌雄いずれにおいても、検体投与に関連した神経病理学的所見は認められなかった。

本試験において、200 mg/kg 体重投与群の雌雄でよろめき歩行等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 15、17）

表 26　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
200 mg/kg 体重	・よろめき歩行、筋緊張低下、反応性[a]低下、排便回数減少、運動協調性失調(投与 3 時間~1 日後) ・空中正向反射低下、体温低下、前肢及び後肢握力低下、着地開脚幅高値(投与 3 時間後) ・自発運動量減少(投与 0~10 分後及び 1 時間の総運動量)	・被毛の汚れ(外陰部) ・よろめき歩行、筋緊張低下、反応性[a]低下、呼吸緩徐、警戒性低下(投与 3 時間~1 日後) ・空中正向反射低下、体温低下、前肢、後肢握力低下及び着地開脚幅高値(投与 3 時間後) ・自発運動量減少(投与 0~10 分後及び 1 時間の総運動量)
30 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：動物の取り扱い操作に対する反応性

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼及び皮膚に対して刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Landsteiner-Draize 法及び Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 4）

１０．亜急性毒性試験

（１）６か月間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、150、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。また、9 か月間試験群（一群雌雄各 15 匹）として、原体 1,500 ppm を含む飼料を 9 か月間摂取させた投与群、1,500 ppm を含む飼料を 6 か月間摂取させた後に 3 か月間基礎飼料を与えた回復群及び対照群が設けられた。

表 27　６か月間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	7.6	24.7	75.9
	雌	8.7	29.3	87.3

6 か月間投与では、1,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制（投与 1 か月以降）及び肝細胞の空胞（脂肪）変性が、同群の雌で体重増加抑制（投与 2 か月以降）が認められた。9 か月間投与の 1,500 ppm 投与群においても同様の変化が観察されたほか、雄で精巣の絶対及び比重量[2]増加が認められたが、回復群では体重、肝臓における変化及び精巣重量に著明な回復がみられた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 500 ppm（雄 : 24.7 mg/kg 体重/日、雌 : 29.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体 : 0、50、150 及び 500 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 28　90 日間亜急性毒性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	500 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	7.15	22.1	70.5
	雌	10.6	26.3	83.5

500 ppm 投与群の雄でごく軽度の小葉中心性肝細胞肥大が少数例（3/15）認められたが、その発生頻度に有意差はなく、肝臓には本変化以外に病理所見がみられず、肝重量及び血液生化学的パラメータにも変化がみられなかったことから、毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 500 ppm（雄 : 70.5 mg/kg 体重/日、雌 : 83.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

（３）90 日間亜急性毒性試験（マウス）②

B6C3F$_1$ マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体 : 0、100、500、2,500 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

[2] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 29　90 日間亜急性毒性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	19.6	71	355	1,430

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、500 ppm 以上投与群の雄及び 2,500 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm（19.6 mg/kg 体重/日）、雌で 500 ppm（71 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 5、6）

表 30　90 日間亜急性毒性試験（マウス）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・体重増加抑制（10%未満、発現時期不明） ・ALT 増加	・Chol 増加 ・肝細胞壊死 [a]
2,500 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 [a]
500 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大 [a] ・肝細胞壊死 [a]	500 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

[a]：統計学的解析の有無については不明

（４）６か月間亜急性毒性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、50、150 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。

表 31　６か月間亜急性毒性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.50	20.1	72.0
	雌	7.25	24.3	82.5

本試験において、500 ppm 投与群の雄で精細管萎縮が認められ、雌ではいずれの投与群にも毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雄で 150 ppm（20.1 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 500 ppm（82.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

（５）６か月間亜急性毒性試験（マウス）②

Alpk/AP マウス（一群雄 20 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30、100 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 6 か月間亜急性毒性試験が

実施された。本試験は、精巣萎縮に関する無毒性量を検索することを目的とし、精巣及び精巣上体についてのみ病理組織学的検査が行われた。

表 32　６か月間亜急性毒性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	100 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.40	4.19	14.9	42.8

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ことから、精巣に対する無毒性量は本試験の最高用量 300 ppm（42.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

（６）６か月間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、20、100 及び 500 mg/kg 体重/日）投与による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。

500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で高頻度の嘔吐及び ALP 増加（有意差はないが、投与期間に対応して高い値を示す傾向がみられた。）、雄で BUN 及び Glu の有意な増加、雌で高頻度の下痢が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4）

（７）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、180、450 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

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ことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4）

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、20、100 及び 500 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。

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ことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4）

（２）２年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、50、150 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 33　２年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.80	5.36	18.5
	雌	1.83	5.35	16.6

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ことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 500 ppm（雄：18.5 mg/kg 体重/日、雌：16.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

（３）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Osborne-Mendel ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 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 34　２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	主群	雄	4.6	14.0	47.6	96.9
		雌	6.0	17.9	61.0	121
	衛星群	雄	4.8	14.3	49.2	100
		雌	6.0	17.9	60.2	125

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性変化）は表 35 に、精巣間細胞腫及び間細胞過形成の発生頻度は表 36 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、1,000 ppm 以上投与群の雄で精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：14.0 mg/kg 体重/日、雌：17.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

（精巣間細胞腫の発生機序に関しては［14.（１）］を参照。）

表 35　２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性変化）

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・テストステロン濃度上昇 ・肝絶対及び比重量増加	・肺胞組織球増殖巣
1,000 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 4 週以降) ・精巣絶対及び比重量増加 [b] ・小葉中心性肝細胞肥大 ・精巣間細胞過形成 [c] ・肺胞組織球増殖巣	・体重増加抑制(投与 3 週以降) ・肝絶対及び比重量増加 ・卵巣絶対及び比重量増加 [a] ・小葉中心性肝細胞肥大 ・卵巣間質過形成 [c]
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：1,000 ppm 投与群の絶対重量には統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。
[b]：2,000 ppm 投与群の絶対重量には統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。
[c]：1,000 ppm では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

表 36　精巣間細胞腫及び間細胞過形成の発生頻度

投与群（ppm）	0	100	300	1,000	2,000
間細胞腫	1/50	1/49	0/50	10/49**	20/49**
間細胞過形成	2/50	0/49	1/50	7/49	12/49**

**：$p<0.01$（Fisher の直接確率検定、片側）

（４）２年間発がん性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300、1,000 及び 2,000 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

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.36	12.6	43.4	86.9
	雌	5.30	16.8	55.4	118

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性変化）は表 38 に、精巣間細胞腫及び間細胞過形成の発生頻度は表 39 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、2,000 ppm 投与群の雄で精巣における間細胞腫の発生頻度増加が認められた。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で精巣間細胞過形成等が、1,000 ppm 以上投与群の雌で肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雄で 1,000 ppm（43.4 mg/kg 体重/日）、雌で 300 ppm（16.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

（精巣間細胞腫の発生機序に関しては［14.（１）］を参照。）

表 38　２年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性変化）

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・精巣石灰沈着、間細胞過形成	・卵巣褐色色素沈着 ・腎臓間質性リンパ球浸潤
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制(投与 11 週以降)[a] ・肝細胞肥大、壊死
300 ppm 以下		毒性所見なし

[a]：2,000 ppm 投与群では投与 1 週以降に統計学的有意差が認められた。

表 39　精巣間細胞腫及び間細胞過形成の発生頻度

投与群	0 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
間細胞腫	0/44	0/49	0/48	1/47	8/48**
間細胞過形成	0/44	1/49	1/48	3/47	5/48*

*：p<0.05、**：p<0.01（Fisher の直接確率検定、片側）

（５）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

B6C3F$_1$ マウス（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 40 匹）を用いた混餌（原体：0、30、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 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 40　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

投与群		30 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.6	15.3	45.8	153
	雌	6.4	23.4	64.5	206

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性変化）は表 41 に、肝腫瘍の発生頻度は表 42 に示されている。

腫瘍性病変として、1,000 ppm 投与群の雄において肝芽腫の発生頻度に増加傾向がみられた。一方、1,000 ppm 投与群の雌においては肝腫瘍の発生頻度に増加傾向がみられたが、同系統マウスの背景値上限（肝細胞癌：雄で 29%及び雌で 20%、肝細胞腺腫：雄で 60%及び雌で 50%、肝細胞癌+肝細胞腺腫：雄で 68%及び雌で 56%）を大きく下回るものであり、投与とは関連しないものと考えられた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm（15.3 mg/kg 体重/日）、雌で 300 ppm（64.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

表 41　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（非腫瘍性変化）

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・多発性限局性肝細胞過形成、肝多発性限局性脂肪変性	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、限局性肝細胞過形成、変異肝細胞巣（好酸性）、肝び漫性脂肪変性
300 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	300 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm 以下	毒性所見なし	

表 42　肝腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
投与群（ppm）	0	30	100	300	1,000	0	30	100	300	1,000
肝細胞腺腫	7/50	11/50	12/50	9/49	10/49	1/50##	1/49	0/48	3/50	7/50 *
肝細胞癌	5/50	6/50	9/50	5/49	10/49	1/50	1/49	2/48	4/50	2/50
合計 a	11/50	17/50	20/50	14/49	16/49	2/50##	2/49	2/48	6/50	9/50 *
肝芽腫	1/50##	0/50	0/50	2/49	5/49	0/50	0/49	0/48	0/50	0/50
担腫瘍動物数 b	11/50	17/50	20/50	16/49	16/49	2/50	2/49	2/48	6/50	9/50

*：p<0.05（Fisher の直接確率検定、片側）、##：p<0.01（Cochran-Armitage 検定、片側）
a：肝細胞腺腫若しくは肝細胞癌のいずれか、又は双方の腫瘍を有する動物数の合計。
b：肝細胞腺腫、肝細胞癌若しくは肝芽腫のいずれか、又はこれらのうちの複数の腫瘍を有する動物数の合計。

（６）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、30、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 43 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 43　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量[3]

投与群		30 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	4.5	15	45	150

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

心臓、甲状腺、副腎、肝臓及び精巣において、ICR マウスに自然発生するアミロイド症の発生頻度の増加が認められた。このうち、100 ppm 以上投与群の雄の精巣及び 300 ppm 以上投与群の雄の肝臓では、その頻度及び程度が投与により増悪したものと考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で精巣萎縮等が、雌で肝絶対及び比

[3] 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（以下同じ。）（参照 9）。

重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（4.5 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 44　18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・死亡率上昇 ・ALT 増加	
300 ppm 以上	・精巣絶対及び比重量減少 [a] ・肝アミロイド沈着の増悪	・小葉中心性肝細胞肥大
100 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大 ・精巣アミロイド沈着の増悪、萎縮 ・肝卵円形細胞増殖	・肝絶対及び比重量増加 [b] ・肝卵円形細胞増殖
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：1,000 ppm 投与群の絶対重量には統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。
[b]：300 ppm 投与群の絶対重量には統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

１２．生殖発生毒性試験

（１）２世代繁殖試験（ラット）

Wistar（Alpk : APfSD）ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、50、250 及び 750 ppm：平均検体摂取量は表 45 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 45　２世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			50 ppm	250 ppm	750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	5.12	25.7	77.0
		雌	5.35	27.0	79.7
	F_1 世代	雄	4.81	24.1	73.2
		雌	5.19	25.7	77.8
	F_2 世代	雄	4.52	22.7	69.8
		雌	4.90	24.3	75.1

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

親動物では、750 ppm 投与群の F_1 及び F_2 雄において、外生殖器の異常（尿道下裂等）が観察され、F_1 雄の繁殖率が低下した。児動物では、750 ppm 投与群の F_1 及び F_2 雄において、肛門生殖突起間距離の短縮が認められ、F_2 雄には親動物と同様の外生殖器の異常がみられた。

本試験において、親動物では 250 ppm 以上投与群の雄で精巣絶対及び補正重量[4]増加が、750 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められ、児動物では 250 ppm 以上投与群の雄で精巣絶対及び補正重量増加等が、雌で肝絶対及び補正重量

[4] 最終体重を共変量として共分散分析した臓器重量（以下同じ。）。

増加が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は親動物の雄で 50 ppm（P 雄：5.12 mg/kg 体重/日、F_1 雄：4.81 mg/kg 体重/日、F_2 雄：4.52 mg/kg 体重/日）、雌で 250 ppm（P 雌 : 27.0 mg/kg 体重/日、F_1 雌 : 25.7 mg/kg 体重/日、F_2 雌：24.3 mg/kg 体重/日）、児動物で 50 ppm（P 雄：5.12 mg/kg 体重/日、P 雌：5.35 mg/kg 体重/日、F_1 雄：4.81 mg/kg 体重/日、F_1 雌：5.19 mg/kg 体重/日、F_2 雄：4.52 mg/kg 体重/日、F_2 雌：4.90 mg/kg 体重/日）であると考えられた。750 ppm 投与群の雄で外生殖器の異常及び繁殖率の低下が認められたことから、繁殖能に対する無毒性量は 250 ppm（P 雄 : 25.7 mg/kg 体重/日、P 雌 : 27.0 mg/kg 体重/日、F_1 雄 24.1 mg/kg 体重/日、F_1 雌：25.7 mg/kg 体重/日、F_2 雄：22.7 mg/kg 体重/日、F_2 雌 : 24.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

表 46　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_{1a}、F_{1b}		親：F_1、児：F_{2a}、F_{2b}		親：F_2（育成期）	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	750 ppm	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・食餌効率低下 ・肝絶対及び補正重量増加	・体重増加抑制(投与 4 週以降) ・摂餌量減少(投与 4 週以降) ・食餌効率低下	・体重増加抑制傾向 ・食餌効率低下 ・肝絶対及び補正重量増加 ・陰茎外形異常[a]§、尿生殖洞§、尿道憩室§、尿道炎§ ・前立腺小型化、前立腺炎§ ・精嚢炎 ・下垂体好塩基性細胞肥大及び過形成§、去勢細胞形成§ ・繁殖率低下	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下	・体重増加抑制傾向 ・食餌効率低下 ・精巣絶対及び補正重量増加 ・前立腺絶対重量減少 ・精巣容積増加 ・陰茎外形異常[a]、尿生殖洞§、尿道憩室§、尿道炎§ ・前立腺小型化§、前立腺炎§ ・精嚢炎 ・下垂体好塩基性細胞肥大及び過形成§、去勢細胞形成§	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下
	250 ppm 以上	・精巣絶対及び補正重量増加	250 ppm 以下 毒性所見なし	・精巣絶対及び補正重量増加	250 ppm 以下 毒性所見なし	250 ppm 以下 毒性所見なし	250 ppm 以下 毒性所見なし
	50 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし			
児動物	750 ppm	・肛門生殖突起間距離短縮 ・肝絶対及び補正重量増加 ・精巣絶対及び補正重量増加	・肝臓グリコーゲン減少	・肛門生殖突起間距離短縮 ・肝絶対及び補正重量増加 ・前立腺絶対及び補正重量減少 ・精巣上体絶対及び補正重量減少 ・陰茎外形異常[a]、尿生殖洞§、尿道憩室§、尿道炎§			
	250 ppm 以上	・前立腺絶対及び補正重量減少 ・精巣上体絶対及び補正重量減少	250 ppm 以下 毒性所見なし	・精巣絶対及び補正重量増加	・肝絶対及び補正重量増加		
	50 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし		

[a]：尿道下裂又は亀頭に三葉の肉塊様の外観、/：該当なし
§：統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。

（２）１世代繁殖試験（ラット）

Wistar（Alpk : APfSD）ラット（一群雌雄各 26 匹）を用いた混餌（原体：0、2.5、12.5 及び 37.5 mg/kg 体重/日）投与による 1 世代繁殖試験が実施され、10 週齢までの雄児動物の主要生殖器官に及ぼす影響について検討された。

37.5 mg/kg 体重/日投与群において、P 世代では雌親動物に体重増加抑制（投与 5 週以降）、摂餌量減少（投与 1 及び 4 週以降）及び食餌効率低下（投与 5 週以降）、雄に食餌効率低下（投与 5～8 週）が認められた。F_1 雄児動物では、体重増加抑制、精巣絶対及び比重量増加、副生殖腺（前立腺+精嚢）絶対及び比重量減少が認められ、低頻度であるが尿道下裂が発現（5 週齢検査時で 1/46、10 週齢検査時で 2/47）した。12.5 mg/kg 体重/日以下の投与群では、親動物及び児動物に毒性影響は認められなかった。（参照 4）

（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、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、発生毒性試験が実施された。なお、予備試験において、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で状態の悪化によると殺及び一般状態の変化（弓なり姿勢、流涎、呼吸困難、削痩、昏睡等）が認められ、300 mg/kg 体重/日投与群においても一般状態の変化（弓なり姿勢、呼吸困難、削痩及び昏睡）が認められたことから、本試験の最高用量は 300 mg/kg 体重/日に設定された。

本被験において、いずれの投与群においても母動物及び胎児に毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4）

（４）発生毒性試験（ラット）②

ラットを用いた 2 世代繁殖試験[12.（１）]では、最高用量 750 ppm（37.5 mg/kg 体重/日）の雄児動物で肛門生殖突起間距離の短縮及び外生殖器の異常が認められたが、発生毒性試験①［12.（３）］では最高用量 300 mg/kg 体重/日で影響が認められなかったため、本試験は、投与期間を延長し、生後観察を含めて次世代の発生に対する影響を詳細に調べる目的で実施された。

SD ラット（一群雌 45 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、3.5、12.5、125 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、各群 23 匹の妊娠動物は妊娠 20 日に帝王切開し、残りの妊娠動物については自然分娩させ、生後 45～53 日まで児動物の観察が行われた。

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

12.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄胎児において、肛門生殖突起間距離の短縮が認められた。

また、125 mg/kg 体重/日以上投与群の離乳後の雄児動物では、尿道下裂が高頻度（125 mg/kg 体重/日投与群で 132/154、500 mg/kg 体重/日投与群で 121/121）で認められた。

本試験において、母動物では 125 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等

が、胎児では 12.5 mg/kg 体重/日以上投与群で肛門生殖突起間距離の短縮が認められたことから、無毒性量は母動物で 12.5 mg/kg 体重/日、胎児で 3.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4）

（催奇形作用の詳細検討については［14.（２）］を参照。）

表 47　発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児	出生児	
			哺育中	離乳後
500 mg/kg 体重/日		・骨格変異(二分胸椎体)	・死亡児の胃内に乳汁なし ・低体重	・前立腺黄色結節、黄色化
125 mg/kg 体重/日以上	・毛づくろいを行わない、腹部被毛の尿汚れ(発現時期不明) ・体重増加抑制(妊娠 8 日以降) ・摂餌量減少(妊娠 8 日以降)	・低体重§	・生後 2~4 日の死亡率上昇§§ ・肛門生殖突起間距離短縮	・精巣絶対及び比重量減少 ・前立腺絶対及び比重量減少 ・肛門生殖突起間距離短縮 ・卵巣絶対重量減少 ・停留精巣、限局性又はび漫性精細管萎縮 ・精巣上体壊死性生殖細胞 ・精嚢、前立腺及び凝固腺慢性又は化膿性炎症 ・尿道下裂、包皮腺拡張
12.5 mg/kg 体重/日以上	12.5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・肛門生殖突起間距離短縮	12.5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	12.5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
3.5 mg/kg 体重/日		毒性所見なし		

§：500 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。
§§：125 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

（５）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 7～19 日（人工授精当日を妊娠 1 日とした）に強制経口（原体：0、30、150、750 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、発生毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群で、第 5 及び第 6 胸骨分節未骨化がみられる胎児数が有意に増加した（それぞれ 10.5%及び 8.6%）が、背景データ（第 5 胸骨分節

未骨化：3%～14%、第 6 胸骨分節未骨化：1%～9%）の範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、いずれの投与群においても母動物及び胎児に毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 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。

ただし、胎児の外生殖器に対する影響を観察するための投与期間としては不十分であるとして、別途検討試験が実施された［14.（２）①b.］。その結果、NZW ウサギの妊娠 6～28 日に 125 mg/kg 体重/日を強制経口投与した場合には胎児の外生殖器に影響はみられなかった。（参照 4）

１３．遺伝毒性試験

プロシミドン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、哺乳動物細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、姉妹染色分体交換（SCE）試験、UDS 試験、マウスを用いた宿主経由試験及び *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

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ので、プロシミドン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
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* (H17、M45 株)	10~10,000 μg/ディスク	陰性
		B. subtilis (H17、M45 株)	20~2,000 μg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1538 株)	10~10,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
		S. typhimurium (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *Escherichia coli* (WP2*hcr*-株)	10~1,000 μg/プレート（+/-S9)	陰性
		S. typhimurium (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *E. coli* (WP2*uvrA*-株)	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由来細胞(CHO-K1)	75~300 μg/mL(+/-S9) (-S9：10 時間及び 18 時間培養後標本作製、+S9：2 時間処理、8 及び 16 時間培養後標本作製)	陰性
	SCE 試験	マウス胎児初代培養細胞	0.284~28.4 μg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット肝初代培養細胞	3~300 μg/mL	陰性
宿主経由	復帰突然変異試験	ICR マウス(一群雄 3 匹) *S. typhimurium* (G46 株、腹腔内投与)	1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
		ICR マウス(一群雄 6 匹) *S. typhimurium* (G46 株、腹腔内投与)	200、500 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回経口投与)	陰性
in vivo	染色体異常試験	ddY マウス(骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	①400、800、1,600 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与後 24 時間で標本作製) ②1,600 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与後 6、24 及び 48 時間で標本作製)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 L（動物、植物及び土壌由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は、表 49 に示されているように、いずれも陰性であった。（参照 6）

表 49　遺伝毒性試験概要（代謝物 L）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *E. coli* (WP2*uvr*A 株)	~5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	~320 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（１）精巣間細胞腫発生機序検討試験

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験［11.（３）］及び発がん性試験［11.（４）］において、雄ラットに精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められたため、一連の機序検討試験が実施された。

①　ラットにおける血清中ホルモン変動

SD ラット（一群雄 30 匹）にプロシミドンを 3 か月間混餌（原体：0、700、2,000 及び 6,000 ppm）投与し、血液、生殖器官（精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢）及び蔓状静脈叢を採取して、血清中ホルモン濃度の測定及び病理組織学的検査が実施された。陽性対照として塩化カドミウム 5.5 mg/kg 体重を 1 回皮下投与した群を設け、同様の検査が行われた（試験 1）。また、SD ラット（一群雄 30 匹）にプロシミドンを 6 か月間混餌（原体：0、100、300、700 及び 2,000 ppm）投与して、試験 1 と同様の検査が行われた（試験 2）。さらに、SD ラット（一群雄 50 匹）にプロシミドンを 1 か月間混餌（原体：0 及び 6,000 ppm）投与した後、6 か月間の回復期間を設けて変化の可逆性が調べられた（試験 3）。

試験 1 及び 2 の結果概要はそれぞれ表 50 及び 51 に示されている。

プロシミドン投与により、雄ラットの血清中テストステロン及び黄体形成ホルモン（LH）濃度が上昇し、生殖器重量に軽微な増加がみられたが、病理組織学的変化は認められなかった。雄ラットにおける血清中ホルモンに対する無作用量は、試験 2 の結果から 300 ppm であると考えられた。試験 3 では、プロシミドンの 1 か月間の混餌投与で上昇した血清中テストステロン及び LH 濃度は、いずれも投与終了 1 か月後には対照値まで回復した。（参照 4）

表 50　試験１（３か月間投与）の結果概要

被験物質	投与量	所見
塩化カドミウム（陽性対照）	5.5 mg/kg 体重	・体重増加抑制 ・精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢重量減少 ・血清中テストステロン濃度低下 ・血清中 LH 濃度上昇 ・精巣及び精巣上体の病理組織学的変化
プロシミドン	6,000 ppm	・体重増加抑制(投与 14 日、1 及び 3 か月後) ・精巣重量増加（1 か月後のみ有意） ・血清中 LH 濃度上昇
	2,000 ppm 以上	・精巣上体重量減少（1 か月後まで有意）
	700 ppm 以上	・精嚢重量増加 ・血清中テストステロン濃度上昇

表 51　試験２（６か月間投与）の結果概要

投与量	所見
2,000 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 6 か月後) ・精巣重量増加
700 ppm 以上	・血清中テストステロン濃度上昇
300 ppm 以上	・精嚢重量増加
100 ppm	所見なし

②　ラット及びマウスの精巣機能に及ぼす影響

プロシミドンの精巣機能に及ぼす影響の種差について検討するために、SD ラット（一群雄 36 匹）にプロシミドンを 13 週間混餌（原体：0、700、2,000 及び 6,000 ppm）投与し、又は ICR マウス（一群雄 90 匹）にプロシミドンを 13 週間混餌（原体：0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm）投与して、ホルモン濃度測定、*in vitro* における hCG 刺激による精巣テストステロンの産生量測定及び精巣の粗膜画分を用いた LH/hCG 受容体に対する hCG の結合試験が実施された。

ラットでは 700 ppm 以上投与群で精巣比重量の増加が、6,000 ppm 投与群で精嚢比重量の減少が認められたが、マウスでは臓器重量に変化はみられなかった。

ラット及びマウスにおける血清及び組織中のホルモン濃度は表 52 に示されている。ラットでは、6,000 ppm 投与群で血清及び精巣中のテストステロン濃度及び下垂体 LH 濃度の上昇が持続してみられた。血清中 LH 濃度の変化はラット及びマウス間で類似していた。

In vitro における hCG 刺激による精巣テストステロン産生能は表 53 に示されている。ラットでは、6,000 ppm 投与群で精巣テストステロンの基礎産生（-hCG）の上昇が認められた。さらに、hCG 刺激により 2,000 ppm 以上投与群では投与期間を通じて、700 ppm 投与群では投与 13 週に上昇が認められ、精巣のステロイド産生能の持続的な上昇が示唆された。テストステロン産生増加量は、投与 4 週では 2,000 ppm 以上投与群で、投与 13 週では 700 ppm 以上投与群で増強さ

れており、プロシミドンに長期間ばく露されたラットでは、hCG 刺激に対する精巣の反応性の上昇がみられた。

LH/hCG 受容体に対する hCG の結合試験の結果は表 54 に示されている。ラットでは hCG の総結合能（B_{max}）及び結合親和性（解離定数：Kd）に投与に関連した変化は認められなかったが、マウスでは 13 週間の投与期間中に、5,000 及び 10,000 ppm 又はそのいずれかにおいて Kd 値が上昇し、マウス精巣における hCG 結合親和性の低下が示された。（参照 4）

表 52　ラット及びマウスにおける血清及び組織中のホルモン濃度

動物種		ラット				マウス			
投与量（ppm）		0	700	2,000	6,000	0	1,000	5,000	10,000
血清中テストステロン (ng/mL)	投与 2 週	3.22	2.43	3.77	5.35	0.85	0.97	0.89	1.41
	投与 4 週	2.83	2.34	2.24	4.39	1.16	1.18	0.94	1.33
	投与 13 週	2.19	2.16	2.30	2.98	0.96	0.79	0.58*	0.83
精巣中テストステロン (ng/組織)	投与 2 週	125	76.1	87.9	93.3	10.2	12.1	19.5	25.3**
	投与 4 週	108	86.9	104	235**	15.7	13.6	15.3	20.6
	投与 13 週	90.9	114	107	144*	15.1	18.1	14.1	17.3
血清中 LH (ng/mL)	投与 2 週	0.36	0.32	0.42	0.50	0.28	0.30	0.30	0.37*
	投与 4 週	0.12	0.15	0.16	0.36**	0.23	0.29	0.33*	0.43*
	投与 13 週	0.15	0.28	0.15	0.17	0.23	0.28	0.21	0.31
下垂体 LH (μg/組織)	投与 2 週	4.91	5.64*	5.94*	7.62***	0.47	0.81	1.15**	1.00*
	投与 4 週	4.26	5.64**	5.98**	7.68***	0.64	0.87	1.13*	1.35***
	投与 13 週	4.45	4.70	5.15	5.82*	0.84	0.89	0.95	1.00

*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001（分散分析及び最小有意差法）

表 53　*In vitro* における hCG 刺激による精巣テストステロン産生能（pg/mg/7 時間）

動物種		ラット				マウス			
投与量(ppm)		0	700	2,000	6,000	0	1,000	5,000	10,000
投与 2 週	-hCG	19.6	20.5	26.3	56.9*	115	173	76.6	228
	+hCG	49.8	80.3	139§	118*	509	466	619	732
投与 4 週	-hCG	14.3	14.7	17.1	27.8**	274	367	338	315
	+hCG	38.5	44.3	66.6*	81.3**	1060	1,330	1,010	1,060
投与 13 週	-hCG	13.2	14.4	15.9	21.3	163	180	114	156
	+hCG	39.5	64.2§	61.1§	70.5*	986	1,270	541	832

§：0.05<p≦0.06、*：p≦0.05、**：p≦0.01、（F 検定及び Student の t 検定、Aspin-Welch の t 検定又は Cochran の t 検定）

表 54　ラット及びマウスにおける精巣の LH/hCG 受容体の hCG 総結合能
（B_{max}：f mol/mg 組織）及び解離定数（Kd：pM）

動物種		ラット				マウス			
投与量(ppm)		0	700	2,000	6,000	0	1,000	5,000	10,000
投与 2 週	B_{max}	0.021	0.021	0.027	0.019	0.010	0.013*	0.016	0.020
	Kd	12	10	13	9.7	3.6	3.3	5.3*	5.2*
投与 4 週	B_{max}	0.045	0.038	0.034	0.033	0.014	0.013	0.018	0.022
	Kd	20	18	19	20	5.5	6.0	6.8	7.8*
投与 13 週	B_{max}	0.025	0.034	0.038	0.027	0.031	0.036	0.059	0.049
	Kd	11	13	14	11	8.4	11	16	14*

*：$p<0.05$（t 検定）

③　ラット及びマウスのアンドロゲン受容体（AR）に対する親和性

プロシミドンの長期間投与により、ラットで血清中テストステロン及び LH 濃度が上昇し、ゴナドトロピン過剰が引き起こされた。これらのホルモンの変化は、視床下部及び下垂体又はそのいずれかにおけるアンドロゲンの負のフィードバックを競合的に抑制する抗アンドロゲン剤の投与によって誘発されることが知られている。そこで本試験では、SD ラット及び ICR マウスを用いて、プロシミドン及びその関連化合物（代謝/分解物及び抗アンドロゲン剤）の、腹側前立腺中の AR への結合親和性について検討された。

その結果、去勢したラット及びマウスの腹側前立腺から得たサイトゾール中の AR は、ジヒドロテストステロン（DHT）に対して高い特異性と強い親和性を有することが示された。各被験物質の相対結合親和性は表 55 に示されている。プロシミドン及び分解物 B はラット及びマウス（分解物 B では検査せず）の前立腺サイトゾール中の AR に対し、弱いながらもフルタミドと同等の親和性を示した。（参照 4）

表 55　前立腺 AR における各被験物質の相対結合親和性

被験物質	相対結合親和性 [a]	
	ラット	マウス
非標識 DHT	100	100
酢酸シプロテロン(ステロイド性抗アンドロゲン剤)	14.2	10.0
フルタミド(非ステロイド性抗アンドロゲン剤)	0.058	0.092
プロシミドン	0.065	0.070
分解物 B	0.050	-
代謝/分解物 G	<0.0001	-
代謝/分解物 L	<0.0001	-

[a]：^{3}H 標識 DHT の特異的結合を 50%抑制する濃度において、非標識 DHT の活性を 100 とした場合の各被験物質の相対活性比（%）
-：検査せず

④　サルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験

カニクイザル（一群雄 5 匹）にプロシミドンを 13 週間強制経口（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日）投与して、雄ラットの精巣間細胞腫の発現と関連して変動すると考えられるホルモン等をパラメータとし、主に精子形成に及ぼす影響について検討された。

全投与群において、摂餌量の減少を伴わない体重の僅かな減少が認められた。投与開始後 4、8 及び 13 週に実施された精子検査では、射出精液量及び精子数に投与に関連した変化はみられなかった。投与期間中週 1 回測定された血清中テストステロン及び LH 濃度にも検体投与の影響は認められなかった。精巣上体、前立腺、精嚢及び精巣の重量に変化はみられず、病理学的検査においても悪影響は認められなかった。（参照 4）

発生機序検討試験の結果、プロシミドンはアンドロゲン受容体（AR）への結合性を有し、血中ホルモンの不均衡（LH の増加）を惹起することが明らかにされ、LH の持続的な刺激によりラットにおいて精巣間細胞腫が発現したと考えられた。

（２）催奇形性種差検討試験

①　催奇形性の詳細検討

プロシミドンによる雌性化（肛門生殖突起間距離の短縮及び尿道下裂等）に種差があることが示唆されたため、種差の有無を詳細に検討する目的で、ラット、ウサギ及びサルを用いた一連の試験が実施された。

ａ．ラットの雄外生殖器に対する最小毒性量検討試験

SD ラット（一群雌 20 匹）の妊娠 6～19 日にプロシミドンを強制経口（原体：0、37.5 及び 62.5 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、自然分娩させて離乳時（生後 21 日）まで哺育させた。雄児動物については、生後 56 日まで観察された。

妊娠ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータは表 56 に、各投与群で認められた毒性所見は表 57 に示されている。

37.5 mg/kg 体重/日以上投与群の離乳後の F_1 雄において、尿道下裂等の外生殖器の異常が認められた。尿道下裂の発現頻度は、37.5 及び 62.5 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 14/122 及び 55/135 であった。先に実施された繁殖試験［12.（２）］及び発生毒性試験［12.（４）］の両試験において、12.5 mg/kg 体重/日投与群の児動物には尿道下裂は認められなかったが、肛門生殖器間距離短縮が認められたことから、雄児動物の外生殖器に対する影響の最小毒性量は 12.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4）

表 56　妊娠ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータ

測定日	妊娠 6 日		妊娠 19 日	
投与群(mg/kg 体重/日)	37.5	62.5	37.5	62.5
C_{max}(μg/mL)	3.11	3.91	4.01	4.43
T_{max}(hr)	2	2	4	2
$AUC_{2\text{-}24}$(hr ・μg /mL)	33.0	45.7	38.0	35.7

表 57　各投与群で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物(哺育児)	離乳後雄児動物
62.5 mg/kg 体重/日		毒性所見なし	・精巣小型
37.5 mg/kg 体重/日 以上	・体重増加抑制 [a]		・陰茎形態異常 ・包皮未分離 ・精巣未下降 ・尿道下裂

[a]：62.5 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 12 及び 20 日、37.5 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 12 日

b．ウサギにおける雌性化検討試験

NZW ウサギ（一群雌 22～26 匹）を用いて、外生殖器の分化の臨界期を含む期間である妊娠 6～28 日（人工授精当日を妊娠 0 日とした）に、プロシミドンを強制経口（原体：0 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して、雄胎児の外生殖器発生に及ぼす影響について検討された。

検体投与の影響として認められたのは母動物の摂餌量の低値のみであり、胎児の観察では、肛門-生殖突起間距離、生殖結節境界-生殖突起間距離、亀頭層直径、亀頭層開放間距離及び亀頭層開放率のいずれの検査項目においても、対照群と検体投与群との間に差はみられなかった。（参照 4）

c．サルの雄胎児の外生殖器発生に及ぼす影響に関する試験

カニクイザル（一群雌 16 匹）を用いて、外生殖器の分化の臨界期を含む期間である妊娠 20～99 日（3 日間の交配期間の第 2 日目を妊娠 0 日とした）に、プロシミドンを強制経口（原体：0 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して、雄胎児の外生殖器発生に及ぼす影響について検討された。

母動物及び胎児に検体投与に関連した異常はみられず、胎児の肛門生殖突起間距離にも対照群と投与群の間で統計学的な有意差は認められなかった。

なお、本試験に先立ち、カニクイザル（一群雌 4 匹）の妊娠 20～99 日にプロシミドンを強制経口（原体：62.5 及び 125 mg/kg 体重/日）投与して、用量設定試験が実施されており、いずれの投与群でも母動物及び胎児に悪影響は認められなかった。用量設定試験における妊娠サルの血漿中薬物動態学的パラメータは表

58 に示されている。（参照 4、6）

表 58　妊娠サルの血漿中薬物動態学的パラメータ

測定日	妊娠 20 日		妊娠 99 日	
投与群(mg/kg 体重/日)	62.5	125	62.5	125
C_{max}(μg/mL)	0.45	0.96	1.2	1.2
T_{max}(hr)	3.3	2.7	3.3	3.3
AUC(hr ・μg /mL)	7.1	12.8	19.9	20.8

以上の催奇形性の詳細検討［14.（1）①a.～c.］において、ラットに尿道下裂が発現する用量である 125 mg/kg 体重/日をウサギ及びサルの器官形成期に投与したところ、ウサギ及びサルの胎児には外生殖器に対する影響はみられなかった。

②　抗アンドロゲン受容体作用

a．ラット及びヒトのアンドロゲン受容体（AR）を用いた *in vitro* アッセイ

ラットにおいて認められた生殖器形態異常（雌性化）の発現機序はプロシミドンの抗アンドロゲン作用に基づくものと考えられるが、ラットとマウスの AR に対する親和性はほぼ同程度であった［14.（1）③］。本試験では、プロシミドン及びその代謝物のヒトの AR に対する作用について検討するため、ヒト又はラットの AR を用いたレポーター遺伝子アッセイ及び蛍光偏光法に基づく競合的リガンド結合アッセイが実施された。

ラット及びヒトの AR を用いた *in vitro* アッセイにおける相対 IC_{50} 値は表 59 に示されている。

ラット及びヒト AR を用いたレポーター遺伝子アッセイにおいて、プロシミドンは明らかな抗アンドロゲン活性を示し、IC_{50} はラット AR で 310 nM、ヒト AR で 290 nM であった。プロシミドン、代謝物 C、G 及び H/I は、ラット及びヒト AR でほぼ同程度の抗アンドロゲン活性を示した。

ラット AR を用いた競合的リガンド結合アッセイにおいて、プロシミドンは用量依存的な AR 結合活性を示し、IC_{50} は 12 μM であった。（参照 4）

表 59　ラット及びヒトの AR を用いた *in vitro* アッセイにおける相対 IC_{50} 値 [a]

被験物質	レポーター遺伝子アッセイ		AR 結合アッセイ
	ラット AR	ヒト AR	ラット AR
ジヒドロテストステロン(DHT)	/	/	0.003
ヒドロキシフルタミド(HFL)	0.017	0.015	0.048
フルタミド	1.1	0.8	0.9
プロシミドン	1.0	1.0	1.0
C	11.0	8.3	2.2
D	-	-	-
G	4.5	4.1	8.3
H/I	13.2	12.1	18.9
J/K	-	-	-
C のグルクロン酸抱合体	-	-	-

[a]：プロシミドンの IC_{50} 値を 1.0 とした相対 IC_{50} 値
/：検査せず、-：測定できず

本試験結果並びにラット及びマウスの AR を用いた試験［14.（1）③］の結果から、プロシミドンの AR に対する作用に顕著な種差はないと推察された。

③　薬物動態における種差の検討

ラットにおいて認められた生殖器の形態異常（雌性化）の作用点と考えられる AR に対する作用には顕著な種差は認められなかったことから、種差の要因として、雌性化を惹起する原因物質に量的な差異が生じている可能性が考えられた。そこで、プロシミドンの薬物動態における種差を検討するために、各種試験が実施された。

a．プロシミドン及びその代謝物（イミド環閉環体及び開環体）の相互変換

a－1．代謝物 C の雌ラットにおける代謝試験

SD ラット（雌一群 3 匹）に ^{14}C-代謝物 C（イミド環閉環体）を 62.5 mg/kg 体重で単回皮下投与し、投与 6 時間後に血液及び組織を採取して、イミド環開環体である代謝物 H/I への変換の可能性について検討された。

血漿及び組織中代謝物濃度並びに代謝物 C から代謝物 H/I への非変換率は表 60 に示されている。

血漿中では未変化の C は僅かであり、代謝物 D 及び H/I が主要成分として検出されたが、組織中では主として未変化の C が検出された。血漿及び組織中の C は H/I に変換し、組織中での非変換率は血漿中より高かった。（参照 4）

表 60　血漿及び組織中代謝物濃度（μg/g）[a] 並びに代謝物 C から代謝物 H/I への非変換率 [b]

試料	総放射能濃度	C	代謝物				抽出残渣	代謝物 C から代謝物 H/I への非変換率
			D	H/I	J/K	未同定合計		
血漿	30.1	2.90	7.34	12.9	2.26	3.08	1.62	0.18
肝臓	50.6	33.8	3.00	6.04	1.39	1.37	5.03	0.85
腎臓	54.4	20.9	15.1	6.17	2.78	2.62	6.79	0.77
心臓	26.0	18.0	1.34	3.29	0.33	0.45	2.65	0.83
肺	28.2	16.8	4.17	3.17	0.61	0.67	2.79	0.84
脾臓	15.6	11.0	0.50	2.26	0.20	0.25	1.37	0.85
卵巣	24.2	16.8	1.80	3.08	0.51	0.59	1.43	0.84

[a]：代謝物 C 相当量
[b]：代謝物 C 量 /（代謝物 C 量+代謝物 H/I 量）

a－2. 代謝物 H/I の雌ラットにおける代謝試験

SD ラット（雌一群 3 匹）に ^{14}C-代謝物 H/I（イミド環開環体）を 62.5 mg/kg 体重で単回皮下投与し、投与 1、2 及び 4 時間後に血液及び組織を採取して、代謝物 C（イミド環閉環体）への変換の可能性について検討された。

投与 4 時間後における血漿及び組織中代謝物濃度並びに代謝物 H/I から代謝物 C への変換率は表 61 に示されている。

血漿中では主として未変化の H/I が検出されたが、組織中では主として代謝物 C が検出された。血漿及び組織中の H/I は C に変換し、組織中での変換率は血漿中より高かった。（参照 4）

表 61　血漿及び組織中代謝物濃度（μg/g）[a] 並びに代謝物 H/I から代謝物 C への変換率 [b]

試料	総放射能濃度	H/I	代謝物				抽出残渣	代謝物 H/I から代謝物 C への変換率
			C	D	J/K	未同定合計		
血漿	32.9	12.8	0.58	2.73	2.95	4.18	9.65	0.04
肝臓	33.0	1.99	16.4	5.09	2.88	0.60	6.09	0.89
腎臓	41.3	5.39	12.7	10.4	3.78	1.32	7.80	0.70
心臓	16.4	2.12	11.2	0.76	0.24	0.41	1.68	0.84
肺	18.1	2.04	10.1	2.10	0.65	0.86	2.34	0.83
脾臓	11.1	0.42	6.56	1.37	0.69	0.85	1.24	0.94
卵巣	16.6	0.51	10.6	2.00	0.66	0.30	2.52	0.95

[a]：代謝物 H/I 相当量
[b]：代謝物 C 量 /（代謝物 C 量+代謝物 H/I 量）

a－３. プロシミドン及び代謝物 C の pH 条件下における変換

[phe-^{14}C]プロシミドン又は ^{14}C-代謝物 C のアセトニトリル溶液を、pH 2.0（塩酸溶液）、pH 4.0（酢酸緩衝液）、pH 6.8 及び 7.4（リン酸緩衝液）、pH 8.0（Tris-HCl 緩衝液）並びに pH 11.0（水酸化ナトリウム水溶液）の各試験液に加えて、室温で 16 時間インキュベートして、反応液が分析された。

各 pH 条件におけるプロシミドン及び代謝物の組成比率は表 62 に示されている。プロシミドンから G、及び C から H/I への変換は pH に依存しており、酸性条件下ではプロシミドン及び C（イミド環閉環体）は安定であったが、アルカリ条件下では、それぞれ G 及び H/I（イミド環開環体）へ変換された。（参照 4）

表 62　各 pH 条件におけるプロシミドン及び代謝物の組成比率（%）

pH	2.0	4.0	6.8	7.4	8.0	11.0
プロシミドン	99.2	98.0	96.1	90.8	84.3	3.8
G	0.8	2.0	3.9	9.2	15.7	96.2
C	98.7	98.0	86.3	64.2	34.7	1.5
H/I	1.3	2.0	13.7	35.8	65.3	98.5

以上のプロシミドン及びその代謝物の相互変換試験［14.（２）③a. a-１～a-３］の結果から、プロシミドン及びイミド環を有する代謝物（C 及び D）とそれらに関連する環状イミドが開環した代謝物（G、H/I 及び J/K）は、ラット体内で非酵素的に相互変換することが考えられた。

b．単回投与時の薬物動態及び排泄試験

b－１. ラット

SD ラット（一群雌 4 匹）に[phe-^{14}C]プロシミドンを 37.5、62.5、125、250 及び 500 mg/kg 体重で単回強制経口投与して、血中濃度推移、代謝及び排泄について検討された。

雌ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータは表 63 に、尿及び糞中代謝物は表 64、尿及び糞中排泄率は表 65 に示されている。

血漿中放射能濃度は投与 8～24 時間後に C_{max} に達し、投与 120 時間後には C_{max} 値の 0.9%～1.5%に減少した。$T_{1/2}$ は 14.6～18.3 時間で、投与量による差はみられなかった。

T_{max} における血漿中では、主にプロシミドン（2.57～15.7 μg/mL）、代謝物 C（3.11～19.0 μg/mL）及び H/I（2.80～16.7 μg/mL）が検出された。尿中にプロシミドンは検出されず、主要代謝物は J/K であった。糞中の主要代謝物は C であり、投与量の増加に伴ってプロシミドンの割合が増加した。

いずれの投与群においても投与放射能は主に尿中に排泄された。250 及び 500 mg/kg 体重投与群では糞中排泄率が増加し、未吸収のプロシミドンが糞中に排泄

されたと考えられた。

プロシミドンの雌ラットにおける主要代謝経路は、①シクロプロパン環メチル基の水酸化によるヒドロキシメチル誘導体の生成、②アミド結合の開裂と推定された。（参照 4、12）

表 63　血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量（mg/kg 体重）	37.5	62.5	125	250	500
T_{max} （hr）	8	12	24	24	24
C_{max} （μg/mL）	11.5	16.4	30.1	35.7	50.3
$T_{1/2}$ （hr）[a]	18.3	15.6	16.3	15.9	14.6
$AUC_{0\text{-}24}$ （hr・μg/mL）	220	325	543	530	723
$AUC_{0\text{-}120}$ （hr・μg/mL）	450	574	1,110	1,390	2,320
$AUC_{0\text{-}\infty}$ （hr・μg/mL）	454	578	1,120	1,400	2,330

[a]：T_{max} から投与 120 時間後までのデータに基づいて算出

表 64　尿及び糞中代謝物（%TAR）

投与量（mg/kg 体重）	37.5		62.5		125		250		500	
試料	尿[a]	糞[a]	尿[a]	糞[a]	尿[a]	糞[a]	尿[a]	糞[a]	尿[b]	糞[b]
プロシミドン	-	1.5	-	1.2	-	6.0	-	18.1	-	44.5
C	-	2.7	-	2.3	-	1.8	-	0.7	-	0.3
D	5.6	0.1	10.2	0.1	5.3	0.0	12.5	-	13.3	-
H/I	4.3	0.1	4.8	0.1	5.1	0.2	3.3	-	2.4	-
J/K	56.9	-	51.4	-	49.4	-	34.9	-	23.2	-
水酸化体(C 及び H/I)のグルクロン酸抱合体	5.7	-	5.2	-	5.5	-	4.2	-	3.2	-
未同定合計	2.5	0.1	2.3	0.3	2.0	0.2	1.0	0.1	0.6	-
抽出残渣	-	6.1	-	5.8	-	4.4	-	3.0	-	2.8

[a]：投与後 48 時間で得られた試料、[b]：投与後 72 時間で得られた試料、-：検出されず

表 65　投与後 120 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量（mg/kg 体重）	37.5	62.5	125	250	500
尿	83.4	83.6	81.2	66.7	46.5
糞	11.5	11.3	14.7	28.6	48.7
カーカス	0.3	0.5	0.5	0.5	0.3
合計	95.2	95.4	96.4	95.7	95.4

b－2．ウサギ

NZW ウサギ（一群雌 3 匹）に[phe-^{14}C]プロシミドンを 62.5、125、250 及び 500 mg/kg 体重で単回強制経口投与して、血中濃度推移、代謝及び排泄について

検討された。

雌ウサギにおける血漿中薬物動態学的パラメータは表 66 に、尿及び糞中代謝物は表 67 に、尿及び糞中排泄率は表 68 に示されている。

血漿中放射能濃度は投与 1～4 時間後に C_{max} に達し、投与 120 時間後には C_{max} 値の 0.3%～1.3%に減少した。

T_{max} における血漿中では、プロシミドンはほとんど検出されず、主要代謝物として水酸化体（C 及び H/I）のグルクロン酸抱合体（6.97～17.8 μg/mL）、J/K（4.08～16.5 μg/mL）及び D（4.68～7.53 μg/mL）が検出された。尿中にプロシミドンは検出されず、主要代謝物は水酸化体（C 及び H/I）のグルクロン酸抱合体であった。糞中では主としてプロシミドンが検出された。

いずれの投与群においても投与放射能は主に尿中に排泄された。高用量では糞中排泄率が増加し、未吸収のプロシミドンが糞中に排泄されたと考えられた。

プロシミドンの雌ウサギにおける主要代謝経路は、①シクロプロパン環メチル基の水酸化によるヒドロキシメチル誘導体の生成、並びにそれに続く酸化によるカルボン酸誘導体の生成及びグルクロン酸抱合化、②アミド結合の開裂と推定された。（参照 4）

表 66　血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量（mg/kg 体重）		62.5	125	250	500
T_{max} (hr)		1	1	1	4
C_{max} (μg/mL)		19.4	30.0	37.2	50.4
$T_{1/2}$ (hr)	T_{max}~48 hr	7.0	6.9	7.6	17.6 [a]
	48~120 hr	64.1	47.9	53.4	
$AUC_{0\text{-}120}$ (hr・μg/mL)		180	251	457	1,240
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (hr・μg/mL)		189	258	474	1,260

[a]：T_{max} から投与 120 時間後までのデータに基づいて算出

表 67　尿及び糞中代謝物（%TAR）

投与量 (mg/kg 体重)	62.5		125		250		500	
試料	尿 [a]	糞 [a]	尿 [a]	糞 [a]	尿 [a]	糞 [a]	尿 [b]	糞 [b]
プロシミドン	-	2.0	-	13.5	-	19.2	-	31.6
C	-	0.0	-	0.0	-	0.0	-	0.0
H/I	-	-	-	-	-	-	-	0.0
J/K	9.8	-	8.5	-	5.8	-	6.7	-
水酸化体(C 及び H/I)のグルクロン酸抱合体	77.8	-	71.7	-	68.3	-	56.8	-
未同定代謝物	-	0.1	-	-	-	-	-	-
抽出残渣	-	0.8	-	2.0	-	2.6	-	2.7

[a]：投与後 48 時間で得られた試料、[b]：投与後 72 時間で得られた試料、-：検出されず

表 68　投与後 120 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量（mg/kg 体重）	62.5	125	250	500
尿	92.8	81.2	75.0	64.1
糞	3.7	15.8	22.1	34.8
合計	96.6	97.0	97.1	98.9

b－3．サル

カニクイザル（一群雌 3 匹）に[phe-^{14}C]プロシミドンを 62.5、125、250 及び 500 mg/kg 体重で単回強制経口投与して、血中濃度推移、代謝及び排泄について検討された。

雌ザルにおける血漿中薬物動態学的パラメータは表 69 に、尿及び糞中代謝物は表 70、尿及び糞中排泄率は表 71 に示されている。

血漿中放射能濃度は投与 4～10 時間後に C_{max} に達し、投与 120 時間後で C_{max} 値の 18.9%～44.0%に減少した。

T_{max} における血漿中の主要成分はプロシミドン（1.71～3.60 μg/mL）であり、代謝物として C、D、G、H/I 及び J/K が検出されたが、投与 72 時間後にはプロシミドン及びその代謝物は検出されなかった。尿中では、主要代謝物として水酸化体（C 及び H/I）のグルクロン酸抱合体が検出され、プロシミドンは極微量であった。糞中では主としてプロシミドンが検出された。

尿及び糞中に排泄され、高用量では未変化体の糞中排泄率が増加した。（参照 4）

表 69　血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量（mg/kg 体重）	62.5	125	250	500
T_{max}（hr）	10	6	10	4
C_{max}（μg/mL）	5.92	4.43	8.76	8.69
$T_{1/2}$（hr）	81.7	78.9	58.5	84.5
$AUC_{0\text{-}24}$（hr・μg/mL）	112	93.5	166	146
$AUC_{0\text{-}120}$（hr・μg/mL）	295	378	563	523
$AUC_{0\text{-}\infty}$（hr・μg/mL）	427	600	754	836

表 70　尿及び糞中代謝物（%TAR）

投与量 (mg/kg 体重)	62.5		125		250		500	
試料	尿 a	糞 a	尿 a	糞 a	尿 b	糞 a	尿 b	糞 a
プロシミドン	0.48	33.0	0.26	60.7	0.21	68.3	0.10	83.3
G	0.27	0.30	0.13	0.24	0.08	0.39	0.05	0.22
C 及び D	5.70	4.06	3.27	0.77	1.25	0.88	0.57	0.93
I 及び K	1.37	0.49	0.51	0.23	0.27	0.19	0.14	0.19
H	4.18	0.31	0.52	0.10	0.20	0.06	0.23	0.07
J	3.08	0.37	1.97	0.06	1.13	0.03	0.50	0.04
水酸化体(C 及び H/I)のグルクロン酸抱合体	36.9	-	25.6	-	18.1	-	6.28	-
その他合計	0.04	0.24	0.02	0.09	0.00	0.10	0.00	0.17

a：投与後 72 時間で得られた試料、b：投与後 48 時間で得られた試料、-：検出されず

表 71　投与後 72 時間おける尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量(mg/kg 体重)	62.5	125	250	500
尿 a	52.0	32.2	25.6	9.5
糞	40.8	64.1	71.7	86.6
合計	92.8	96.3	97.3	96.1

a：ケージ洗浄液を含む

以上の単回経口投与による薬物動態試験［14.（２）③b.b-1～b-3］の結果、プロシミドン及び代謝物 G の合計の血漿中放射能濃度はラットで最も高かった。ラットではカルボン酸体（J/K）が尿中主要代謝物であったが、ウサギ及びサルでは水酸化体（C 及び H/I）のグルクロン酸抱合体が尿中主要代謝物であった。

ｃ．反復投与時の薬物動態及び排泄試験

ｃ－１．ラット

SD ラット（一群雌 4 匹）に[phe-^{14}C]プロシミドンを 14 日間反復強制経口（原体：37.5、62.5、125 及び 250 mg/kg 体重/日）投与して、血中濃度推移、代謝及び排泄について検討された。

雌ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータは表 72 に、血漿中主要代謝物濃度の最高値は表 73 に、尿及び糞中代謝物は表 74 に、尿及び糞中排泄率は表 75 に示されている。

代謝パターンに投与回数による有意な差は認められなかった。血漿中では水酸化体（C 及び H/I）、尿中ではカルボン酸体（D 及び J/K）、糞中ではプロシミドンが主要成分として検出された。（参照 4）

表 72　血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量（mg/kg 体重）		37.5	62.5	125	250
T_{max} （hr）		8	8	8	8
C_{max} （μg/mL）		17.7	24.8	47.0	68.3
$T_{1/2}$ (hr)	T_{max}~24 hr	7.0	8.1	6.2	6.6
	72~120 hr	15.0	22.6	18.9	40.3
$AUC_{2\text{-}24}$ （hr・μg/mL）		269	369	689	1,040
$AUC_{0\text{-}\infty}$ （hr・μg/mL）		498	599	1,110	1,590

表 73　血漿中主要代謝物濃度の最高値（μg/mL）

投与量 (mg/kg 体重/日)	代謝物	投与回数				
		1	3	7	10	14
37.5	プロシミドン+G (D を含む)	5.40 (2)	1.76 (4)	2.73 (4)	2.19 (4)	2.57 (4)
	水酸化体(C 及び H/I)	7.26 (8)	9.87 (8)	12.6 (8)	11.5 (8)	13.1 (8)
62.5	プロシミドン+G (D を含む)	7.76 (4)	2.85 (4)	7.15 (4)	5.47 (4)	2.60 (8)
	水酸化体(C 及び H/I)	11.4 (24)	15.7 (8)	21.6 (8)	19.3 (8)	17.6 (8)
125	プロシミドン+G	11.9 (8)	5.42 (2)	8.03 (2)	6.70 (2)	6.44 (4)
	水酸化体(C 及び H/I)	24.5 (24)	32.6 (4)	32.4 (4)	30.2 (8)	36.0 (8)
250	プロシミドン+G	13.5 (8)	8.99 (2)	10.9 (2)	7.72 (2)	5.11 (2)
	水酸化体(C 及び H/I)	31.4 (24)	47.5 (8)	51.9 (8)	46.6 (8)	52.9 (8)

注）括弧内の数値は最高値が認められた時間（hr）

表 74　尿及び糞中代謝物（%TAR）

投与量(mg/kg 体重)	37.5		62.5		125		250	
試料 [a]	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
プロシミドン	-	0.4	-	0.1	-	5.3	-	25.8
D	9.4	0.9	13.2	1.6	14.8	0.5	19.2	0.3
C	-	1.2	-	3.0	-	0.6	-	0.9
H/I	3.7	0.5	4.9	0.7	2.7	0.2	0.2	0.1
J/K	54.8	-	43.4	-	51.8	-	34.1	-
水酸化体(C 及び H/I)のグルクロン酸抱合体	5.3	-	6.7	-	4.6	-	4.9	-
未同定合計	2.2	1.5	3.2	1.6	0.9	0.6	-	0.2
抽出残渣	-	9.4	-	10.5	-	8.3	-	6.8

[a]：最終投与後 24 時間で得られた試料、-：定量せず

表 75　最終投与後 120 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量(mg/kg 体重)	37.5	62.5	125	250
尿	80.5	76.9	79.1	60.9
糞	14.6	18.4	16.2	34.7
カーカス	0.3	0.2	0.2	0.1
合計	95.4	95.4	95.4	95.7

c－2．サル

カニクイザル（一群雌 3 匹）に[phe-^{14}C]プロシミドンを 14 日間反復強制経口（原体：62.5、125、 250 及び 500 mg/kg 体重/日）投与して、血中濃度推移、代謝及び排泄について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 76 に、血漿中主要代謝物濃度の最高値は表 77 に、尿及び糞中代謝物は表 78 に、尿及び糞中排泄率は表 80 に示されている。

投与回数による代謝プロファイルの変化は認められなかった。血漿中の主要成分はプロシミドンであり、代謝物として G、C、D、H/I 及び J/K が検出された。尿中の主要代謝物は水酸化体（C 及び H/I）及びこれらのグルクロン酸抱合体であり、糞中ではプロシミドンが主要成分として検出された。（参照 4）

表 76　血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量（mg/kg 体重）	62.5	125	250	500
T_{max} （hr）	2	2	2	2
C_{max} （μg/mL）	15.1	26.9	30.0	46.9
$T_{1/2}$ （hr）	58.3	62.0	61.3	60.1
$AUC_{2\text{-}24}$ （hr・μg/mL）	300	531	624	945
$AUC_{2\text{-}\infty}$ （hr・μg/mL）	1,290	2,200	2,710	4,170

表 77　血漿中主要代謝物濃度の最高値（μg/mL）

投与量 (mg/kg 体重/日)	代謝物	投与回数				
		1	3	7	10	14
62.5	プロシミドン+G	1.99 (2)	3.03 (4)	4.88 (2)	6.29 (2)	3.72 (2)
	水酸化体(C 及び H/I) (D 又は K を含む)	0.574 (8)	0.362 (2)	0.949 (4)	0.753 (4)	1.71 (2)
125	プロシミドン+G	4.49 (4)	6.12 (2)	7.23 (2)	6.11 (2)	6.65 (4)
	水酸化体(C 及び H/I) (D 又は K を含む)	1.34 (2)	2.39 (4)	3.19 (8)	2.56 (4)	4.43 (2)
250	プロシミドン+G	3.90 (2)	8.35 (2)	9.05 (2)	11.7 (4)	6.89 (2)
	水酸化体(C 及び H/I) (D 又は K を含む)	0.399 (8)	2.10 (4)	2.33 (4)	4.21 (2)	2.62 (2)
500	プロシミドン+G	6.70 (8)	8.20 (2)	14.4 (4)	11.4 (4)	11.7 (4)
	水酸化体(C 及び H/I) (D 又は K を含む)	0.871 (24)	3.22 (8)	4.91 (8)	4.39 (4)	4.67 (2)

注）括弧内の数値は最高値が認められた時間（hr）

表 78　尿及び糞中代謝物（%TAR）

投与量（mg/kg 体重）	62.5		125		250		500	
試料 [a]	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
プロシミドン	1.6	89.8	1.0	93.5	2.3	95.8	0.9	96.3
G	1.2	0.6	1.1	0.7	1.3	0.4	1.3	0.4
C 及び D	25.3	3.0	17.8	2.1	20.3	2.1	14.3	1.1
I 及び K	9.5	0.6	9.1	0.6	4.0	0.3	3.2	0.2
H	48.6	0.8	33.8	0.6	20.9	0.3	14.3	0.2
J	4.8	0.4	6.4	0.2	5.5	0.0	5.1	0.1
水酸化体(C 及び H/I) のグルクロン酸抱合体	8.9	0.6	30.5	0.3	45.5	0.1	59.9	0.2
その他	0.0	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1
抽出残渣	-	4.1	-	1.9	-	0.9	-	1.4

[a]：最終投与後 24 時間で得られた試料、-：定量せず

表 79　最終投与後 72 時間おける尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量（mg/kg 体重）	62.5	125	250	500
尿 [a]	38.6	25.3	19.1	17.8
糞	55.0	69.8	72.1	78.1
合計	93.6	95.1	91.2	96.0

[a]：ケージ洗浄液を含む

ラット及びサルを用いた反復経口投与試験［14.（２）c. c-１、c-２］において、プロシミドン+G の C_{max} は、投与 1 回ではサルよりラットで高かったが、反復投

与によりその差は減少し、投与 3 回以降の C_{max} はラット及びサルで同程度の値であった。一方、水酸化体（C 及び H/I）では顕著な種差が認められ、いずれの投与群においてもラットにおける水酸化体の C_{max} はサルより高い値を示した。

d．胎盤透過性試験

プロシミドンの催奇形作用の種差の要因として、その原因物質に量的な差異が生じている可能性が考えられたため、薬物動態における種差検討の一環として、ラット、ウサギ及びサルを用いて胎盤透過性について調べられた。

d－1．ラット（単回経口投与）①

SD ラット（一群雌 3 匹）の妊娠 17 日に[phe-^{14}C]プロシミドンを 125 mg/kg 体重で強制経口投与し、投与 6 及び 24 時間後に血液を採取後、肝臓、腎臓、羊水、胎児及び胎盤を摘出し、胎児の血液、脳、心臓、肺、肝臓及び腎臓を採取して、組織分布及び代謝物同定・定量試験が実施された。

組織中放射能濃度及び代謝物濃度は表 80 に示されている。

全組織において、投与 24 時間後の放射能濃度は 6 時間後における濃度より高かった。胎児の組織中放射能濃度は、母体血漿中濃度と同程度又はそれより低く、胎児組織への放射能移行比（組織中濃度/母体血漿中濃度）は 0.4～0.8 であった。

投与 6 時間後において、母体血漿中の主要代謝物は G/D であり、羊水では G/D 及び H/I、胎児血漿ではプロシミドン、G/D 及び H/I が主として検出され、24 時間後にはいずれにおいても H/I が増加した。母体の肝臓及び腎臓、胎盤、胎児全身、胎児の心臓、肺、肝臓及び腎臓では、投与 6 時間後にはプロシミドンが、24 時間後には代謝物 C が主として検出された。（参照 4）

表 80　組織中放射能濃度及び代謝物濃度（μg/g）

組織		組織中放射能濃度	プロシミドン	代謝物						抽出残渣
				G/D	C	H/I	J/K	抱合体[a]	未同定合計	
母体血漿	6 時間後	18.3	2.58	11.4	0.15	3.45	-	-	-	0.71
	24 時間後	27.6	2.72	4.49	1.11	16.8	-	-	0.76	1.71
母体肝臓	6 時間後	52.6	39.5	0.44	10.6	-	-	-	-	2.05
	24 時間後	55.9	13.2	1.58	34.0	1.59	0.55	0.85	-	4.08
母体腎臓	6 時間後	31.7	20.4	1.86	6.32	-	0.11	-	-	2.91
	24 時間後	59.2	7.22	12.2	24.4	2.10	2.77	1.10	-	9.47
羊水	6 時間後	2.56	0.28	1.11	-	1.17	-	-	-	-
	24 時間後	7.10	-	0.29	0.09	5.62	-	0.14	0.97	-
胎盤	6 時間後	18.4	14.4	0.13	3.51	-	-	-	-	0.37
	24 時間後	22.3	5.60	-	14.2	0.97	0.06	0.38	-	1.09
胎児全身	6 時間後	10.0	7.08	0.02	2.50	-	-	-	-	0.42
	24 時間後	16.3	2.94	-	10.6	0.98	-	0.19	-	1.51
胎児血漿	6 時間後	11.4	5.75	2.48	0.03	2.90	-	-	-	0.22
	24 時間後	21.1	2.86	0.39	1.77	13.7	-	0.24	1.48	0.66
胎児心臓	6 時間後	11.1	7.26	-	2.61	-	-	-	-	1.21
	24 時間後	15.3	2.51	-	11.0	0.46	-	-	-	1.36
胎児肺	6 時間後	9.96	6.84	-	2.33	-	-	-	-	0.80
	24 時間後	13.2	2.25	-	9.35	0.79	-	-	-	0.82
胎児肝臓	6 時間後	14.2	10.6	0.07	3.30	0.02	-	-	-	0.18
	24 時間後	16.4	3.52	-	10.4	1.92	-	-	0.02	0.59
胎児腎臓	6 時間後	9.45	6.58	-	2.11	0.10	-	-	-	0.66
	24 時間後	15.5	2.24	-	9.52	1.79	0.19	0.25	0.04	1.51

[a]：水酸化体（C 及び H/I）のグルクロン酸抱合体、-：測定せず

d－2. ラット（単回経口投与）②

プロシミドンのラットにおける胎盤透過性試験［14.（2）③d. d－1］において、母動物及び胎児の血漿中では代謝物 C より H/I の割合が高く、組織中では代謝物 H/I より C の割合が高かった。組織中の pH は血漿より低いことが知られており、pH の違いによってこれらの代謝物の割合の違いが生じているものと推察された。*In vitro* 試験により、水酸化体（C 及び H/I）の割合が pH 条件に依存して変化することが確認された［14.（2）③a. a－3］ため、本試験は、血漿中の pH の違いによる代謝物の割合を検証する目的で実施された。

SD ラット（一群雌 3 匹）の妊娠 17 日に[phe-^{14}C]プロシミドンを 125 mg/kg 体重で強制経口投与し、投与 6 及び 24 時間後に血液を採取後、肝臓、腎臓、羊水胎盤及び胎児を摘出して、組織分布及び代謝物同定・定量試験が実施された。母体の血漿中放射能の分析に際しては、pH 調整しない場合（pH 7.4）と調整し

た場合（pH 4.8）に分けて抽出分析された。

組織中放射能濃度及び代謝物濃度は表 81 に示されている。

pH 調整をしない母体血漿及び各組織における放射能濃度及び代謝物については、前述の試験［14.（２）③d. d-１］とほぼ同じ結果が得られた。一方、母体血漿を酸性条件で抽出分析した場合には、代謝物 H/I（開環体）が減少して代謝物 C（閉環体）が増加し、これらの代謝物が組織中（胎児全身を含む）とほぼ同じ割合であることが確認された。（参照 4）

表 81　組織中放射能濃度及び代謝物濃度（μg/g）

組織		組織中放射能濃度	プロシミドン	代謝物						抽出残渣
				G/D	C	H/I	J/K	抱合体[a]	未同定合計	
母体血漿[b] (pH 7.4)	6 時間後	16.3	10.2	3.20	-	1.73	-	-	0.33	0.86
	24 時間後	27.0	4.55	3.54	1.80	11.8	1.31	0.70	1.18	2.08
母体血漿[c] (pH 4.8)	6 時間後	16.3	8.80	2.12	4.26	0.11	-	0.40	0.05	0.57
	24 時間後	27.0	3.21	5.51	13.0	1.11	0.43	1.44	0.67	1.59
母体肝臓	6 時間後	38.8	27.1	0.46	9.78	-	-	-	-	1.55
	24 時間後	52.2	10.4	1.46	34.2	0.96	-	1.85	-	3.34
母体腎臓	6 時間後	22.9	13.6	1.57	6.07	-	-	-	-	1.62
	24 時間後	49.9	5.12	12.8	23.6	0.94	1.61	0.91	-	4.94
羊水	6 時間後	2.20	/	/	/	/	/	/	/	/
	24 時間後	7.12	/	/	/	/	/	/	/	/
胎盤	6 時間後	14.2	10.3	0.22	3.36	0.06	-	-	0.02	0.18
	24 時間後	21.4	3.59	-	15.8	1.00	0.17	0.12	-	0.75
胎児全身	6 時間後	7.77	4.86	-	2.44	0.37	-	-	-	0.09
	24 時間後	15.2	2.77	-	10.4	1.39	0.03	0.09	-	0.50

[a]：水酸化体（C 及び H/I）のグルクロン酸抱合体、[b]：pH 調整なし、[c]：pH 調整あり、-：測定せず、/：放射能量が少なく、TLC 上での分離が不十分のため分析せず

d-３. ラット（反復経口投与）②

プロシミドンのラットにおける胎盤透過性試験［14.（２）③d. d-１、d-２］において、ラット胎児内の主要代謝物 C が経時的に増加したため、本試験は、反復経口投与による代謝物 C のラット体内蓄積性を評価するために実施された。

SD ラット（一群雌 3 匹）の妊娠 16～18 日に[phe-^{14}C]プロシミドンを 125 mg/kg 体重で強制経口投与し、投与 1、2 及び 3 日のそれぞれ投与 6 及び 24 時間後に血液を採取した後、羊水、胎盤及び胎児を摘出して、組織分布及び代謝物同定・定量試験が実施された。

3 回投与後における組織中放射能濃度及び代謝物濃度は表 82 に、「プロシミドン＋G」及び「水酸化体（C 及び H/I）」の胎児への移行率は表 83 に示されて

いる。

全ての試料採取時期において、羊水、胎盤及び胎児中の放射能濃度は母体の血漿中濃度より低かった。血漿、胎盤及び胎児中の放射能濃度推移は類似しており、2 回又は 3 回投与 6 時間後に最大値に達した後減少した。羊水中の放射能濃度は経時的に増加した。胎児への放射能移行率（胎児中濃度/母体血漿中濃度）は 0.41～0.62 であった。

母体血漿及び羊水中の主要代謝物は H/I であり、胎盤及び胎児中の主要代謝物は C であった。

イミド環化合物（プロシミドン、C 及び D）とイミド環が開環した化合物（G、H/I 及び J/K）は非酵素的にそれぞれ相互交換するため、「プロシミドン＋G」及び「水酸化体（C 及び H/I）」のそれぞれの合計量で胎児への移行率が求められた。その結果、「プロシミドン＋G」の移行率には投与回数及び時間によって著しい変化はみられなかったが、「水酸化体（C 及び H/I）」の移行率は「プロシミドン＋G」の移行率より高く、経時的に増加した。（参照 4）

表 82　組織中放射能濃度及び代謝物濃度（μg/g）

組織		組織中放射能濃度	プロシミドン	代謝物						抽出残渣
				G/D	C	H/I	J/K	抱合体[a]	未同定合計	
母体血漿	6 時間後	34.8	3.28	4.94	0.25	11.9	5.48	0.94	4.40	3.55
	24 時間後	29.5	0.82	3.58	0.35	5.84	8.13	0.87	5.90	4.02
羊水	6 時間後	13.2	0.56	0.00	0.73	9.51	1.97	0.00	0.28	0.10
	24 時間後	15.0	0.32	0.11	0.87	9.32	2.05	0.28	1.76	0.32
胎盤	6 時間後	32.0	4.91	0.18	19.7	2.73	1.17	0.09	0.89	2.33
	24 時間後	19.9	0.95	0.09	11.0	2.49	0.62	0.18	1.91	2.66
胎児	6 時間後	21.4	2.92	0.06	12.0	2.63	0.88	0.36	1.31	1.31
	24 時間後	15.7	0.48	0.16	7.63	2.82	0.90	0.40	1.86	1.44

[a]：水酸化体（C 及び H/I）のグルクロン酸抱合体

表 83　「プロシミドン＋G」及び「水酸化体（C 及び H/I）」の胎児への移行率[a]

投与回数	1 回		2 回		3 回	
投与後経過時間	6 時間後	24 時間後	6 時間後	24 時間後	6 時間後	24 時間後
プロシミドン＋G	0.31	0.11	0.24	0.18	0.36	0.15
水酸化体(C 及び H/I)	0.59	0.86	0.88	1.03	1.20	1.69

[a]：移行率＝胎児中の濃度/血漿中の濃度

d－4．ウサギ（単回経口投与）

NZW ウサギ（一群雌 3 匹）の妊娠 21 日に[phe-^{14}C]プロシミドンを 125 mg/kg

体重で強制経口投与し、投与 2 及び 24 時間後に血液を採取した後、肝臓、腎臓、羊水、胎盤及び胎児を摘出し、胎児の血液、脳、心臓、肺、肝臓及び腎臓を採取して、組織分布及び代謝物同定・定量試験が実施された。

組織中放射能濃度及び代謝物濃度は表 84 に示されている。

胎児の各組織における放射能濃度は母体の血漿中濃度より低く、胎児組織への放射能移行率（胎児組織中濃度/母体血漿中濃度）は 0.0～0.3 であった。

母体血漿中の主要代謝物は J/K 及び水酸化体（C 及び H/I）のグルクロン酸抱合体であった。胎児血漿中の主要成分は H/I、C と H/I のグルクロン酸抱合体及び G/D であり、胎盤、胎児全身及び胎児肝臓中の主要成分は、プロシミドン及び C であった。（参照 4）

表 84　組織中放射能濃度及び代謝物濃度（μg/g）

組織		組織中放射能濃度	プロシミドン	代謝物						抽出残渣
				G/D	C	H/I	J/K	抱合体[a]	未同定合計	
母体血漿	2 時間後	39.5	-	4.08	ND	0.51	17.3	13.6	-	4.07
	24 時間後	2.25	-	0.05	ND	-	0.91	0.56	-	0.73
母体肝臓	2 時間後	43.1	20.0	1.77	5.38	-	0.26	7.65	0.08	7.97
	24 時間後	3.78								
母体腎臓	2 時間後	143	2.04	18.6	3.21	-	7.12	77.8	0.56	34.1
	24 時間後	8.73								
胎盤	2 時間後	8.04	2.31	1.25	2.67	0.03	0.21	0.76	-	0.80
	24 時間後	0.81	0.21	0.12	0.13	0.03	0.04	0.04	0.01	0.23
胎児全身	2 時間後	2.48	0.95	0.03	1.10	0.08	-	0.11	0.01	0.20
	24 時間後	0.36	0.11	0.02	0.08	0.03	0.02	0.02	0.01	0.07
胎児血漿	2 時間後	2.26	0.01	0.49	ND	1.08	-	0.49	0.03	0.15
	24 時間後	0.51	-	-	ND	-	-	-	0.36[b]	0.15
胎児肝臓	2 時間後	4.63	2.20	0.07	1.61	0.20	0.05	0.15	-	0.36
	24 時間後	0.71								

[a]：水酸化体（C 及び H/I）のグルクロン酸抱合体、[b]：抽出液中の放射能が微量のため代謝物は同定できなかった、-：測定せず、ND：検出されず、/：組織抽出物の濃縮液が油状であり再溶解も困難だったため TLC による分離ができなかった。

d－5．サル（単回経口投与）

カニクイザル(一群雌 3 匹)の妊娠 54 日に[phe-^{14}C]プロシミドンを 125 mg/kg 体重で強制経口投与し、投与 6 及び 24 時間後に血液を採取した後、肝臓、腎臓、羊水、胎盤及び胎児を摘出して、組織分布及び代謝物同定・定量試験が実施された。

組織中放射能濃度及び代謝物濃度は表 85 に示されている。

胎児における放射能濃度は母体の血漿中濃度より低く、胎児への放射能移行率

（胎児中濃度/母体血漿中濃度）は 0.2～0.3 であった。

母体血漿中では主にプロシミドン並びに代謝物 C 及び D が、胎盤及び胎児では主にプロシミドンが検出された。（参照 4）

表 85　組織中放射能濃度及び代謝物濃度（μg/g）

組織		組織中放射能濃度	プロシミドン	代謝物							抽出残渣
				G	C 及びD	K 及びI	H	J	抱合体[a]	未同定合計	
母体血漿	6 時間後	5.53	1.41	0.686	0.841	0.118	0.069	0.064	0.369	0.026	1.95
	24 時間後	3.69	1.07	0.201	0.408	0.019	0.013	0.014	0.059	0.040	1.87
母体肝臓	6 時間後	32.7	11.1	1.08	2.20	0.274	0.103	0.135	1.43	0.296	16.0
	24 時間後	20.7	8.89	0.204	0.701	0.051	0.011	0.007	0.383	0.063	10.4
母体腎臓	6 時間後	30.0	8.97	3.23	3.98	0.535	0.192	0.260	1.04	0.272	11.5
	24 時間後	28.5	8.87	0.877	3.20	0.521	0.104	0.314	1.53	0.778	12.3
胎盤	6 時間後	2.63	1.46	0.293	0.327	0.020	0.006	0.00	0.003	0.011	0.520
	24 時間後	2.34	1.36	0.061	0.230	0.009	0.00	0.001	0.003	0.008	0.672
副胎盤	6 時間後	2.19	1.30	0.194	0.286	0.007	0.00	0.00	0.00	0.00	0.408
	24 時間後	2.54	1.44	0.065	0.260	0.009	0.001	0.001	0.016	0.002	0.747
羊水	6 時間後	0.13									
	24 時間後	0.25									
胎児	6 時間後	1.24	0.740	0.142	0.160	0.013	0.006	0.003	0.010	0.006	0.161
	24 時間後	1.22	0.863	0.033	0.109	0.001	0.00	0.00	0.002	0.022	0.189

[a]：水酸化体（C 及び H/I）のグルクロン酸抱合体、/：放射能濃度が低く、TLC 分析において分離が悪かったため代謝物の定量を実施しなかった。

ラット、ウサギ及びサルを用いてプロシミドンの胎盤透過性について検討された［14.（２）③d. d-１～d-５］結果、いずれの動物種においても胎児中放射能濃度は母体血漿中濃度より低く、胎児への放射能移行率（胎児中濃度/母体血漿中濃度）は 0～0.6 であり、胎児で主に検出されたのは「プロシミドン+G」及び水酸化体（C 及び H/I）であった。

胎児中の「プロシミドン+G」及び水酸化体（C 及び H/I）の濃度はともに母体の血漿中濃度を反映したが、概ね母動物よりも低値で推移した。ラットにおいては、反復投与により水酸化の胎児中濃度が経時的に増加した。

④　代謝物 C（水酸化体）の催奇形性

プロシミドンの薬物動態試験［14.（２）③d. d-１～d-５］において、水酸化体（C 及び H/I）の血漿及び胎児中濃度に明らかな種差があり、*in vitro* 試験［14.（２）②a.］において、代謝物 C も抗アンドロゲン作用を示したことから、代謝物 C の催奇形作用の有無について検討された。

a．代謝物Cのラットにおける催奇形性試験

SD ラット（一群雌 12 匹）の妊娠 6～19 日に代謝物 C を強制経口（0、62.5 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、自然分娩させて離乳時（生後 21 日）まで哺育させた。雄児動物については、生後 56 日まで観察された。

62.5 mg/kg 体重/日以上投与群において、母動物では、自発運動の減少、緩徐呼吸及び腹臥位が、児動物では生後 0 日に雄児動物の肛門生殖突起間距離の短縮がみられ、生後 21～56 日の観察では、外生殖器異常を有する雄児動物及び腹の発生頻度の増加が認められた。雄児動物の生後 56 日の剖検において、尿道下裂、精巣及び精巣上体の小型化及び未下降が認められた。雌児動物には被験物質投与の影響は認められなかった。

尿道下裂の発現頻度について、本試験とプロシミドンのラットにおける発生毒性試験［12.（4）］及び催奇形性種差検討試験［14.（2）①a.］の結果を比較（表 86）したところ、同用量で概ね同程度であった。（参照 4）

表 86　プロシミドン及び代謝物 C を投与したラットにおける尿道下裂の発現頻度（発現例数/観察例数）

投与量 (mg/kg 体重/日)	プロシミドン	代謝物 C
37.5	14/122	未実施
62.5	55/134	19/86
125	132/154	75/84

b．代謝物Cのラットにおける薬物動態及び排泄試験

SD ラット（一群雌 1～3 匹）に ^{14}C-代謝物 C を 62.5 及び 125 mg/kg 体重で単回強制経口投与、又は 125 及び 250 mg/kg 体重で単回皮下投与して、血中濃度推移、代謝及び排泄について検討された。

代謝物 C を投与した雌ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータは表 87 に、投与 8 時間後における血漿中代謝物濃度は表 88 に、経口投与後の尿及び糞中排泄率は表 89 に示されている。

62.5 又は 125 mg/kg 体重の用量で経口投与したラットにおける血漿中の C_{max} 及び AUC は、それぞれ 125 又は 250 mg/kg 体重の用量で皮下投与したラットの C_{max} 及び AUC と同等であった。血漿中放射能の主要成分は H/I であり、そのほかに代謝物 C、D 及び J/K が同定された。尿中の主要代謝物は D 及び J/K であり、プロシミドンの排泄試験における代謝プロファイルと同様であった。尿中排泄率が 90%TAR 以上であったことから、経口投与した代謝物 C の大部分が腸管から吸収されることが示された。

いずれの投与群においても、代謝物 C のばく露量（AUC）はプロシミドンを

125 mg/kg 体重の用量で経口投与した場合の C のばく露量に達することはなかったが、組織中では C から H/I への非酵素的変換が起こることから、水酸化体（C 及び H/I）の濃度及び AUC を、プロシミドンを投与したラットと代謝物 C を投与したラットの間で比較した（表 90）。その結果、代謝物 C 投与群における水酸化体の C_{max} はプロシミドンの投与群と同程度であったが、AUC は低かった。（参照 4）

表 87　代謝物 C の雌ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータ

投与経路	経口		皮下	
投与量(mg/kg 体重)	62.5	125	125	250
C_{max}(μg/mL)	24.5	44.3	19.7	32.2
T_{max}(hr)	8	8	8	8
AUC_{0-48} (hr ・μg/g)	-	-	392	916
AUC_{0-72} (hr ・μg/g)	474	1,080	-	-
$AUC_{0-\infty}$ (hr ・μg/g)	483	1,090	410	939

-：データなし

表 88　投与８時間後における血漿中代謝物濃度（μg/g）

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	C	D	H/I	J/K	未同定合計	抽出残渣
経口	62.5	2.13	6.72	7.92	2.91	3.26	1.54
	125	4.55	6.72	21.2	4.88	6.76	0.23
皮下	125	1.78	3.72	9.63	1.78	1.84	0.93
	250	1.00	5.22	17.5	3.32	3.41	1.78

表 89　尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量（mg/kg 体重）	62.5		125	
試料	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	88.6	4.8	83.2	16.3
投与後 72 時間	92.0	6.0	94.5	18.5

表 90　プロシミドン及び水酸化体(C 及び H/I)の雌ラットにおける血漿中薬物動態学的パラメータ

被験物質	プロシミドン[a]			代謝物 C			
投与経路	経口			経口		皮下	
投与量(mg/kg 体重)	37.5	62.5	125	62.5	125	125	250
C_{max}(μg/mL)	8.24	10.4	22.4	12.3	25.8	11.4	18.5
T_{max}(hr)	12	12	24	2	2	8	8
$AUC_{0-\infty}$ (hr ・μg/g)	282	365	653	179	481	191	410

[a]：データはプロシミドンのラットを用いた薬物動態試験［14.（２）③b.b-１］から得た。

⑤　胆汁排泄における種差

薬物動態試験の結果、血漿中の水酸化体濃度及び尿中代謝物に種差があり、ラットでは血漿中の水酸化体濃度が高く維持され、尿中主要代謝物はカルボン酸体（D 及び J/K）であったが、ウサギ及びサルでは血漿中の水酸化体濃度がラットに比較して低く、尿中主要代謝物はグルクロン酸抱合体であった。この種差の原因として、グルクロン酸抱合体の胆汁排泄に種差があることが推察されたため、ラット、ウサギ及びサルを用いた胆汁排泄試験が実施された。

a．ラット（単回経口投与）

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌 4 匹）に、[car-^{14}C]プロシミドンを 3.5 又は 62.5 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 91 に、代謝物は表 92 に示されている。

投与後 48 時間における胆汁中排泄率は 12%TAR～19%TAR であり、胆汁中の主要代謝物は水酸化体（C 及び H/I）のグルクロン酸抱合体であった。尿中へは 58.6%TAR～70.6%TAR 排泄され、主要代謝物はカルボン酸体（D 及び J/K）であった。（参照 4）

表 91　投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量(mg/kg 体重)	3.5	62.5
胆汁	12.0	19.3
尿	70.6	58.6
糞	10.1	6.7
カーカス	2.6	7.1

表 92　投与後 48 時間で得られた胆汁、尿及び糞中の代謝物（%TAR）

投与量(mg/kg 体重)	3.5			62.5		
試料	胆汁	尿	糞	胆汁	尿	糞
プロシミドン	-	-	4.4	-	-	3.8
C	-	-	1.3	-	-	1.1
D	-	36.9	0.2	-	28.4	0.1
H/I	-	2.4	-	-	3.0	-
J/K	0.4	25.0	-	0.5	20.9	-
水酸化体(C 及び H/I)のグルクロン酸抱合体	11.6	3.7	-	18.8	4.0	-
未同定合計	-	2.5	-	-	2.4	-
抽出残渣	-	-	4.2	-	-	1.6

-：測定せず

b．ウサギ（単回経口投与）

胆管カニューレを挿入したNZWウサギ（一群雌1匹）に、[car-^{14}C]プロシミドンを125 mg/kg体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表93に、各試料中の代謝物は表94に示されている。

投与後48時間における胆汁及び尿中排泄率はそれぞれ1.15%TAR及び24.2 %TARであり、胆汁及び尿中の主要代謝物は水酸化体（C及びH/I）のグルクロン酸抱合体であった。（参照4）

表93　投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量(mg/kg体重)	125
胆汁	1.15
尿	24.2
糞	3.48

表94　投与後48時間で得られた胆汁、尿、糞及び消化管内容物中の代謝物（%TAR）

投与量(mg/kg体重)	125			
試料	胆汁	尿	糞	消化管(大腸)内容物
プロシミドン	0.004	0.026	0.097	1.14
G	0.004	0.025	0.005	0.004
D及びC	0.028	2.20	1.32	0.003
K及びI	0.019	0.511	0.038	0.00
H	0.009	0.036	0.023	0.001
J	0.015	1.36	0.040	0.00
水酸化体(C及びH/I)のグルクロン酸抱合体	1.06	20.0	0.275	0.002
未同定合計	0.00	0.00	0.00	0.00
抽出残渣	-	-	1.69	0.183

-：適用なし

c．サル（単回経口投与）

胆管カニューレを挿入したカニクイザル（一群雌1匹）に、[car-^{14}C]プロシミドンを125 mg/kg体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表95に、各試料中の代謝物は表96に示されている。

投与後48時間における胆汁及び尿中排泄率はそれぞれ6.0%TAR及び15.5%TARであり、胆汁及び尿中の主要代謝物は水酸化体（C及びH/I）のグル

クロン酸抱合体であった。（参照 4）

表 95　投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量(mg/kg 体重)	125
胆汁	5.97
尿	15.5
糞	0.09

表 96　投与後 48 時間で得られた胆汁、尿、糞及び消化管内容物中の代謝物（%TAR）

投与量(mg/kg 体重)	125			
試料	胆汁	尿	糞	消化管(大腸)内容物
プロシミドン	0.026	0.010	0.001	46.7
G	0.013	0.024	0.00	0.137
D 及び C	0.099	1.06	0.016	0.099
K 及び I	0.037	0.110	0.001	0.052
H	0.039	0.041	0.00	0.024
J	0.066	0.381	0.001	0.024
水酸化体(C 及び H/I)のグルクロン酸抱合体	5.69	13.8	0.003	0.061
未同定合計	0.00	0.00	0.00	0.113
抽出残渣	-	-	0.062	6.03

-：適用なし

ラット、ウサギ及びサルを用いた胆汁排泄試験の結果、ラットではウサギ及びサルに比して胆汁排泄率が高いことが示された。水酸化体のグルクロン酸抱合体は、ラットの胆汁中で最も多く認められ、ウサギ及びサルでは尿中に多く検出された。

⑥　ヒトへの外挿

催奇形作用の種差の主な要因は、プロシミドンの水酸化体（C 及び H/I）の胆汁排泄の種差に基づくものと考えられた。ヒトの安全性について考察するために、ヒトと実験動物の薬物動態を比較する一連の試験が実施された。

a．プロシミドン及び代謝物 C の肝 S9 画分における *in vitro* 代謝試験

本試験では、SD ラット（雌）、NZW ウサギ（雌）、カニクイザル（雌）及びヒト（女性）の肝 S9 画分を用いて、プロシミドンの水酸化及び代謝物 C の酸化による生体内での変換率が比較された。

[phe-^{14}C]プロシミドン又は ^{14}C-代謝物 C と肝 S9 タンパクを混和して調製した反応液を 37℃で最長 60 分間インキュベートして、反応液中の代謝物を同定・定

量し、代謝物の生成割合から酵素活性が算出された。

ラット、ウサギ、サル及びヒトの肝 S9 画分におけるプロシミドンの水酸化及び代謝物 C の酸化の酵素活性の比較は表 97 に示されている。プロシミドンの水酸化酵素活性はウサギが最も高く、サル及びヒトではそれぞれウサギの 50%及び 60%、ラットではさらに低く、ウサギの 16%であった。代謝物 C の酸化における酵素活性はサルが最も高く、ウサギ及びヒトではそれぞれサルの 81%及び 40%、ラットではサルの 3%と他の種と比較して顕著に低かった。これらのことから、ラットと比較して、ウサギ、サル及びヒトでは、プロシミドン及び代謝物 C がより速く代謝されることが示唆された。（参照 4）

表 97　ラット、ウサギ、サル及びヒトの肝 S9 画分におけるプロシミドンの水酸化及び代謝物 C の酸化の酵素活性の比較（60 分間インキュベーション）

反応	酵素活性(nmol/min/mg protein)			
	ラット	ウサギ	サル	ヒト
プロシミドンの水酸化	0.0098	0.0607	0.0304	0.0364
代謝物 C の酸化	0.001	0.0264	0.0326	0.0129

b．プロシミドンのヒト肝細胞における *in vitro* 代謝試験

プロシミドンのラット、ウサギ及びサルを用いた *in vivo* 代謝試験［14.（２）③b. b−１～b−３］において、水酸化体（C 及び H/I）のグルクロン酸抱合体が検出された。ヒトにおいてもこの抱合体が生成する可能性を明らかにするために、4 種類のヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験が実施された。

[phe-^{14}C]プロシミドンをヒト肝細胞懸濁液に添加して調製した反応液を 37℃で 46 時間インキュベートして、代謝物の分析が行われた。

その結果、水酸化体（C 及び H/I）のグルクロン酸抱合体が検出され、ヒトにおいてもプロシミドンは水酸化体（C 及び H/I）のグルクロン酸抱合体に代謝されることが示唆された。（参照 4）

c．プロシミドンのキメラマウスにおける尿及び糞中排泄試験

ヒト肝細胞キメラマウス及び対照マウス（uPA-/-SCID）（一群雄 4 匹）に、[phe-^{14}C]プロシミドンを 37.5 mg/kg 体重で単回経口投与して、尿及び糞中排泄及び代謝について比較検討された。

キメラマウスにおける尿及び糞中排泄率は表 98 に、尿及び糞中代謝物は表 99 に示されている。

いずれのマウスにおいても投与放射能は主に尿中に排泄され、排泄パターンに顕著な差は認められなかった。尿及び糞中に排泄されたプロシミドンは僅かであり、主要代謝物は尿及び糞中ともカルボン酸体（D 及び J/K）及び水酸化体（C 及び H/I）のグルクロン酸抱合体であった。キメラマウスでは対照マウスよりグ

ルクロン酸抱合体が多く生成し、尿中に排泄されることが示唆された。（参照 4）

表 98　キメラマウスにおける尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料採取時間	対照マウス		キメラマウス[a]	
	尿[b]	糞	尿[b]	糞
投与後 24 時間	65.1	17.4	59.0	21.5
投与後 72 時間	75.7	19.5	73.3	24.2

[a]：ヒト肝細胞への置換率は 72.5%~91.5%
[b]：ケージ洗浄液を含む

表 99　キメラマウスにおける投与後 72 時間の尿及び糞中代謝物（%TAR）

代謝物	尿		糞	
	対照マウス	キメラマウス	対照マウス	キメラマウス
プロシミドン	1.38	0.05	0.84	1.84
D	33.8	21.4	6.04	4.60
H/I	2.51	1.61	0.63	0.62
J/K	25.6	12.3	3.44	2.64
グルクロン酸抱合体[a]	7.12	35.3	2.09	7.46
その他	5.29	2.66	3.55	3.79
抽出残渣			2.85	3.29

[a]：水酸化体（C 及び H/I）のグルクロン酸抱合体

d．プロシミドンのキメラマウスにおける胆汁中排泄試験

胆嚢カニューレを挿入したヒト肝細胞キメラマウス及び対照マウス（uPA-/-SCID）（一群雄 2 匹）に、[phe-^{14}C]プロシミドンを 37.5 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄及び代謝について比較検討された。

キメラマウスにおける投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 100 に、投与後 48 時間の胆汁及び尿中代謝物は表 101 に示されている。

いずれのマウスにおいても、胆汁中主要代謝物は水酸化体のグルクロン酸抱合体であった。尿中主要代謝物は、対照マウスではカルボン酸体（D 及び J/K）であり、キメラマウスにおいても同じ代謝パターンが確認されたが、キメラマウスにおける主要代謝物は水酸化体（C 及び H/I）のグルクロン酸抱合体であった。この抱合体の胆汁への排泄率（胆汁排泄率/尿中排泄率）は、対照マウスで 2.1（10.4/5.0）、キメラマウスで 0.22（2.85/12.9）であり、キメラマウスでは対照マウスの 1/10 程度であった。（参照 4）

表 100　キメラマウスにおける投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	対照マウス	キメラマウス[a]
胆汁	21.3	5.7
尿	27.5	17.5
糞	2.5	1.9
カーカス	33.0	65.1

[a]：ヒト肝細胞への置換率は 70.4%~77.8%

表 101　キメラマウスにおける投与後 48 時間の尿及び糞中代謝物（%TAR）

代謝物	胆汁		尿	
	対照マウス	キメラマウス	対照マウス	キメラマウス
プロシミドン	0.40	0.21	1.14	0.06
D	2.59	0.30	9.90	1.80
H/I	0.65	0.17	0.55	0.18
J/K	3.69	0.64	9.37	1.45
グルクロン酸抱合体[a]	10.4	2.85	5.06	12.9
その他	3.55	1.53	1.48	1.08

[a]：水酸化体（C 及び H/I）のグルクロン酸抱合体

ｅ．プロシミドン及び代謝物 C の *in vitro* 血漿タンパク結合試験

ヒト（白色人種、女性）並びに雌の SD ラット、NZW ウサギ及びカニクイザルの血漿に、[phe-^{14}C]プロシミドン又は ^{14}C-代謝物 C を 1、3、10 及び 30 μg/mL の濃度で添加して、血漿タンパク結合性について検討された。

プロシミドンの血漿タンパク結合率はいずれの種においても同様（92%～98%）であった。代謝物 C のヒト血漿タンパク結合率は他の動物種より高く、試験濃度にかかわりなくほぼ一定（約 91%）であった。他の動物種では、血漿中の代謝物 C の濃度が高くなるにつれて結合率は低下した。（参照 4）

種差検討のための薬物動態試験［14.（２）③b. b-１～b-３、⑥c.］における尿中代謝物を比較（表 102）すると、主要代謝物はラットではカルボン酸体（D、G 及び J/K）であったのに対して、ヒト肝細胞キメラマウスではウサギ及びサルと同様に水酸化体（C 及び H/I）のグルクロン酸抱合体の占める割合が多かった。

また、胆汁排泄試験［14.（２）⑤a.～c.、⑥d.］における水酸化体のグルクロン酸抱合体の胆汁及び尿中排泄率を比較（表 103）すると、ラットでは主に胆汁中に排泄され、腸肝循環することで血中濃度が高く維持されるのに対して、ヒト肝細胞キメラマウスではウサギ及びサルと同様に主に尿中に排泄されるため、速やかに体内から消失することが示された。

表 102　尿中代謝物の比較（回収放射能に対する%）

動物種	ラット	ウサギ	サル	キメラマウス
投与量(mg/kg 体重)	125	125	125	37.5
試料採取時間	投与後 48 時間	投与後 48 時間	投与後 72 時間	投与後 72 時間
カルボン酸体(D、G 及び J/K)	81	10.6	18.3	46.0
水酸化体(C 及び H/I)	7.5	-	1.6	2.2
水酸化体のグルクロン酸抱合体	8.1	89.4	79.4	48.2
その他	3.0	0	0.9	3.7

-：検出されず

表 103　水酸化体のグルクロン酸抱合体の胆汁及び尿中排泄率の比較（%TAR）

動物種	ラット	ウサギ	サル	キメラマウス
投与量(mg/kg 体重)	62.5	125	125	37.5
試料採取時間	投与後 48 時間	投与後 48 時間	投与後 48 時間	投与後 48 時間
胆汁中排泄率	18.8	1.06	5.69	2.85
尿中排泄率	4.0	20.0	13.8	12.9
胆汁中排泄率/尿中排泄率	4.7	0.05	0.41	0.22

＜種差検討試験のまとめ＞

以上の種差検討試験の結果、次のような所見が得られた。①プロシミドンの反復投与により、主要代謝物である水酸化体（C 及び H/I）の血漿中濃度に顕著な種差が認められ、ラットではサルに比して高濃度で推移した。②代謝物 C はラットにおいてプロシミドンと同様に肛門生殖突起間距離の短縮及び尿道下裂を惹起した。③水酸化体の胎児中濃度は母動物の血漿中濃度を反映し、ラットにおいて高濃度であった。④水酸化体のグルクロン酸抱合体の排泄に種差がみられ、ラットでは主に胆汁中に排泄されたのに対して、ウサギ、サル及びヒト肝細胞キメラマウスでは抱合体は主に尿中に排泄され、速やかに体内から消失した。これらのことから、ラットでは水酸化体の血漿中濃度が腸肝循環により高く維持されることが、種差の主たる要因であることが示唆された。

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロシミドン」の食品健康影響評価を実施した。第 3 版の改訂に当たっては、リスク管理機関から、作物残留試験（なつみかん、すだち等）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したプロシミドンを用いたラットの動物体内運命試験の結果、単回経口投与されたプロシミドンの吸収率は、投与後 168 時間で低用量では少なくとも 80.9%、高用量では少なくとも 62.9%と推定された。組織への分布及び消失は速やかで、特定の組織に蓄積する傾向は認められなかった。排泄も速やかで、主に尿中に排泄され、低用量投与群では投与後 24 時間で約 80%TAR が体外へ排泄された。尿中主要代謝物はカルボン酸体（D、J 及び K）であった。一方、ウサギ、サル及びヒト肝細胞キメラマウスにおいては、水酸化体（C 及び H/I）のグルクロン酸抱合体が尿中主要代謝物であった。

^{14}C で標識したプロシミドンを用いた植物体内運命試験の結果、葉及び可食部における主要成分はプロシミドンであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

プロシミドンを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、最大残留値はみかん（果皮）の 17.6 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、プロシミドン投与による影響は、主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）及び精巣（間細胞過形成等）に認められた。遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットで精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められた。発生機序検討試験の結果、プロシミドンは AR への結合性を有し、血中ホルモンの不均衡（LH の増加）を惹起することが明らかにされ、LH の持続的な刺激により精巣間細胞腫が発現したと考えられた。また、雄マウスで肝芽腫の発生頻度の増加傾向が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

繁殖試験及び発生毒性試験において、ラットの雄児動物に抗アンドロゲン作用に基づくと考えられる外生殖器の異常（肛門生殖突起間距離の短縮、尿道下裂等）が認められ、雄の繁殖率が低下した。しかし、ラットに尿道下裂が発現する 125 mg/kg 体重/日をウサギ及びサルの器官形成期に経口投与した場合、ウサギ及びサルの胎児に類似の所見はみられなかった。種差検討試験の結果、ラットでは主要代謝物である水酸化体の血漿中濃度が腸肝循環により高く維持されることが、種差の主たる要因であることが示唆された。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をプロシミドン（親化合物のみ）と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 104 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 105 に示されている。

食品安全委員会は、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発生毒性試験②の 3.5 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 0.035 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

プロシミドン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、ラットを用いた発生毒性試験②の 3.5 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に毒性影響がみられない用量における胎児の肛門生殖突起間距離短縮であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.035 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた急性神経毒性試験及びマウスを用いた一般薬理試験の無毒性量である 30 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

ADI	0.035 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発生毒性試験②
（動物種）	ラット
（期間）	妊娠 6～19 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	3.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
※一般の集団	
（ARfD 設定根拠資料①）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（ARfD 設定根拠資料②）	一般薬理試験
（動物種）	マウス
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	30 mg/kg 体重
（安全係数）	100

ARfD	0.035 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験②

（動物種）　ラット
（期間）　妊娠 6～19 日
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　3.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

＜参考＞
＜JMPR、2007 年＞

ADI　0.1 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）　発生毒性試験
（動物種）　ラット
（期間）　妊娠 6～19 日
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　12.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

ARfD　0.1 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）　発生毒性試験
（動物種）　ラット
（期間）　妊娠 6～19 日
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　12.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

＜豪州、2004 年＞

ADI　0.03 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）　繁殖試験
（動物種）　ラット
（期間）　1 世代
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　2.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

ARfD　0.03 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）　発生毒性試験
（動物種）　ラット

（期間）	妊娠 6～19 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	3.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

＜EU、2006 年＞

ADI	0.025 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	繁殖試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 世代
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	2.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.035 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	妊娠 6～19 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	3.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

＜EPA、2005 年＞

※IT 申請に係る評価、国内登録なし。

cRfD、aRfD	0.035
（cRfD、aRfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	妊娠 6～19 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	3.5 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100

（参照 5～7、18）

表 104　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	EU	食品安全委員会	参考 （農薬抄録）
ラット	6 か月間 亜急性 毒性試験	0、150、500、1,500 ppm 雄：0、7.6、24.7、75.9 雌：0、8.7、29.3、87.3	25 体重増加抑制等		雄：24.7 雌：29.3 雄：体重増加抑制等 雌：体重増加抑制	雄：24.7 雌：29.3 雄：体重増加抑制、肝比重量増加等 雌：体重増加抑制
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、100、300、1,000、2,000 ppm 雄：0、4.6、14、47.6、96.9 雌：0、6、17.9、61、121	毒性：14 発がん性：14 毒性：体重増加抑制、肝病変 発がん性：精巣間細胞腫	4.6 肝毒性、精巣間細胞過形成 (精巣間細胞腫)	雄：14.0 雌：17.9 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 (精巣間細胞腫)	雄：14.0 雌：17.9 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 (精巣間細胞腫)
	2 年間 発がん性 試験	0、100、300、1,000、2,000 ppm 雄：0、4.36、12.6、43.4、86.9 雌：0、5.3、16.8、55.4、118			雄：43.4 雌：16.8 雄：精巣間細胞過形成等 雌：肝細胞肥大等 (精巣間細胞腫)	雄：43.4 雌：16.8 雄：精巣間細胞過形成等 雌：肝細胞肥大等 (精巣間細胞腫)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]			
			JMPR	EU	食品安全委員会	参考 （農薬抄録）
	2 世代 繁殖試験	0、50、250、750 ppm P 雄：0、5.12、25.7、77.0 P 雌：0、5.35、27.0、79.7 F_1雄：0、4.81、24.1、73.2 F_1雌：0、5.19、25.7、77.8 F_2雄：0、4.52、22.7、69.8 F_2雌：0、4.90、24.3、75.1 [0、3、17、50][2]	親動物：17 児動物：3 繁殖能：17 親動物：体重増加抑制 児動物：精巣、前立腺及び精巣上体重量の変化 繁殖能：雄の繁殖率低下	2.5 (50 ppm) 親動物：肝及び精巣重量増加 児動物：尿道下裂、肛門生殖突起間距離短縮、精巣重量増加、前立腺重量減少	親動物 P 雄：5.12　P 雌：27.0 F_1雄：4.81　F_1雌：25.7 F_2雄：4.52　F_2雌：24.3 児動物 P 雄：5.12　P 雌：5.35 F_1雄：4.81　F_1雌：5.19 F_2雄：4.52　F_2雌：4.90 繁殖能 P 雄：25.7　P 雌：27.0 F_1雄：24.1　F_1雌：25.7 F_2雄：22.7　F_2雌：24.3 親動物 雄：精巣重量増加等 雌：体重増加抑制等 児動物 雄：精巣重量増加等 雌：肝重量増加等 (雄の外生殖器異常、F_1雄の繁殖率低下)	親動物、児動物 P 雄：25.7　P 雌：27.0 F_1雄：24.1　F_1雌：25.7 F_2雄：22.7　F_2雌：24.3 親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物：肛門生殖突起間距離短縮等 (雄の外生殖器異常、F_1雄の繁殖率低下)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]			
			JMPR	EU	食品安全委員会	参考 （農薬抄録）
	1 世代 繁殖試験	0、2.5、12.5、37.5	親動物、児動物：12.5 親動物：体重増加抑制及び摂餌量減少(雌) 児動物：尿道下裂、精巣重量増加等		親動物、児動物：12.5 親動物 雄：食餌効率低下 雌：体重増加抑制等 児動物：体重増加抑制等 (尿道下裂)	親動物、児動物：12.5 親動物 雄：食餌効率低下 雌：体重増加抑制等 児動物：体重増加抑制等 (尿道下裂)
	発生毒性 試験①	0、30、100、300	発生毒性：300 毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物、胎児：300 母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物、胎児：300 母動物、胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	0、3.5、12.5、125、500	母体毒性：12.5 発生毒性：12.5 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：肛門生殖突起間距離短縮	3.5 胎児：尿道下裂、肛門生殖突起間距離短縮、精巣萎縮、係留精巣	母動物：12.5 胎児：3.5 母動物：体重増加抑制等 胎児：肛門生殖突起間距離短縮	母動物：12.5 生殖・発生：12.5 母動物：体重増加抑制等 胎児：肛門生殖突起間距離短縮等 離乳後雄児動物：尿道下裂等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]			
			JMPR	EU	食品安全委員会	参考 （農薬抄録）
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験①	0、50、150、500 ppm 雄：0、7.15、22.1、70.5 雌：0、10.6、26.3、83.5	22 雄：小葉中心性肝細胞肥大		雄：70.5 雌：83.5 雌雄：毒性所見なし	雄：70.5 雌：83.5 雌雄：毒性所見なし
	90 日間 亜急性 毒性試験②	0、100、500、2,500、10,000 ppm 0、19.6、71、355、1,430	19.6 雄：肝病変(凝固壊死)		雄：19.6 雌：71 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等	
	6 か月間 亜急性 毒性試験 ①	0、50、150、500 ppm 雄：0、6.5、20.1、72 雌：0、7.25、24.3、82.5	20 精巣萎縮		雄：20.1 雌：82.5 雄：精細管萎縮 雌：毒性所見なし	雄：20.1 雌：82.5 雄：精巣萎縮 雌：毒性所見なし
	6 か月間 亜急性 毒性試験 ②	0、10、30、100、300 ppm 雄：0、1.4、4.19、14.9、42.8 [雄：0、1.1、3.6、11、37][2]	雄：37 雄：毒性所見なし		雄：42.8 雄：毒性所見なし	雄：42.8 雄：毒性所見なし
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、30、100、300、1,000 ppm 雄：0、4.6、15.3、45.8、153 雌：0、6.4、23.4、64.5、206	毒性：15 発がん性：46 毒性：肝病変 発がん性：肝細胞腺腫(雌)、肝芽腫(雄)		雄：15.3 雌：64.5 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 肝芽腫発生頻度増加傾向(雄)	雄：15.3 雌：64.5 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]			
			JMPR	EU	食品安全委員会	参考 （農薬抄録）
	18 か月間 発がん性 試験	0、30、100、300、1,000 ppm 0、4.5、15、45、150 [計算値] [3]			雌雄：4.5 雄：精巣萎縮等 雌：肝絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)	雌雄：4.5 雄：精巣萎縮等 雌：肝絶対及び比重量増加 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、150、750、1,000	母値毒性：1,000 発生毒性：750 母動物：毒性所見なし 胎児：胸骨分節未骨化 (催奇形性は認められない)		母動物、胎児： 1,000 母動物、胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物、胎児： 1,000 母動物、胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	6 か月間 亜急性 毒性試験	0、20、100、500	100 嘔吐、軟便、ALP 増加		雌雄：100 雌雄：嘔吐、ALP 増加等	雌雄：100 雌雄：嘔吐、ALP 増加等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、20、100、500			雌雄：500 雌雄：毒性所見なし	雌雄：500 雌雄：毒性所見なし

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]			
			JMPR	EU	食品安全委員会	参考 （農薬抄録）
	2 年間 慢性毒性 試験	0、50、150、500 ppm 雄：0、1.8、5.36、18.5 雌：0、1.83、5.35、16.6			雄：18.5 雌：16.6 雌雄：毒性所見なし	雄：18.5 雌：16.6 雌雄：毒性所見なし
ADI			NOAEL：12.5 SF：100 ADI：0.1	NOAEL：2.5 SF：100 ADI：0.025	NOAEL：3.5 SF：100 ADI：0.035	NOAEL：12.5 SF：100 ADI：0.12
ADI 設定根拠資料			ラット 2 世代繁殖試験 ラット 1 世代繁殖試験	ラット 2 世代繁殖試験	ラット発生毒性試験	ラット発生毒性試験

ADI：許容一日摂取量　NOAEL：無毒性量　SF：安全係数
[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。
[2]：JMPR 資料に記載されている数値
[3]：文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 9）
/　：記載なし

表 105-1　単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等
（一般の集団）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	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)
ラット	急性毒性試験	100、500、1,000、2,500、5,000、7,500、10,000	雌雄：－ 雌雄：歩行失調
		0、1,000、1,500、2,000、2,860、3,850、5,000	雌雄：2,860 雌雄：自発運動低下及び呼吸促進
	急性神経毒性試験	0、10、30、200	雌雄：30 雌雄：自発運動量減少、筋緊張低下、よろめき歩行等
マウス	一般薬理試験 (中枢神経系)	0、100、300、1,000	雄：－ 雄：よろめき歩調、警戒性抑制及び立ち直り反射抑制等
		0、30、100、300	雌雄：30 雌雄：異常歩行、自発運動低下、鎮静、呼吸数減少及び四肢姿勢の異常
	急性毒性試験	100、500、1,000、2,500、3,750、5,000、7,500、10,000	雌雄：100 雌雄：呼吸促進、自発運動低下及び歩行失調
		0、500、1,000、2,500、5,000	雌雄：500 雌雄：自発運動低下、歩行失調及び呼吸促進
ARfD			NOAEL：30 SF：100 ARfD：0.3
ARfD 設定根拠資料			急性神経毒性試験（ラット） 一般薬理試験（マウス）

ADI：一日摂取許容量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
－：無毒性量又は最小毒性量が設定できなかった。
[1)]：備考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。

表 105-2　単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等
（妊婦又は妊娠している可能性のある女性）

動物種	試験	投与量 （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/日）
ラット	発生毒性試験 ②	0、3.5、12.5、125、500	胎児：3.5 胎児：肛門生殖突起間距離短縮
ARfD			NOAEL：3.5 SF：100 ARfD：0.035
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験②

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。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	略称	化学名
B	PCM-de-Cl (de-Cl-SMX) (Procymidone-Cl) (Sumilex-Cl) (PCM-3'-Cl)	*N*-(3-chlorophenyl)-1,2-dimethyl=cyclopropane-1,2-dicarboximide
C	PCM-2'-CH_2OH (CH_2OH-SMX) (Sumilex-OH) (P-CH2OH) (Procymidone-OH)	*N*-(3,5-dichlorophenyl)-1-hydroxy=methyl-2-methylcyclopropane-1,2-dicarboximide
D	PCM-2'-COOH (COOH-SMX) (Sumilex-COOH) (Procymidone-COOH)	*N*-(3,5-dichlorophenyl)-1-carboxy-2-methylcyclopropane-1,2-dicarboximide
E	PCM-4-OH (PCM-4'-OH) (4-OH-SMX) (P-4-OH) (Procymidone-4-OH) (Procymidone-4'-OH) (Sumilex-4'-OH)	*N*-(3,5-dichloro-4-hydroxyphenyl)-1,2-dimethylcyclopropane-1,2- dicarboximide
F	PCM-CH_2OH-COOH (CH_2OH-COOH-SMX)	*N*-(3,5-dichlorophenyl)-1-carboxyl-2-hydroxylmethylcyclopropane-1,2-dicarboximide
G	PCM-NH-COOH (NH-COOH-SMX) (Sumilex-NH-COOH) (PA) (P-NH-COOH) (Procymidone-NH- COOH)	2-(3,5-dichlorophenylcarbamoyl)-1,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylic acid
H	PA-1'-CH_2OH (PA-CH_2OH) (NH-OH-SMX) (Sumilex-NH-OH) (Procymidone-NH-OH)	2-(3,5-dichlorophenylcarbamoyl)-2-hydroxymethyl-1-methylcyclopropane-1-carboxylic acid
I	PA-2'-CH_2OH (PA-CH_2OH) (NH'-OH-SMX) (Sumilex-NH'-OH) (Procymidone-NH'- OH)	2-(3,5-dichlorophenylcarbamoyl)-1-hydroxymethyl-2-methylcyclopropane-1-carboxylic acid
J	PA-1'-COOH (PA-COOH) (NH-$(COOH)_2$-SMX) (Sumilex-NH- $(COOH)_2$) (Procymidone-NH- $(COOH)_2$)	1-(3,5-dichlorophenylcarbamoyl)-2-methylcyclopropane-1,2-dicarboxylic acid

記号	略称	化学名
K	PA-2'-COOH (PA-COOH) (NH'-$(COOH)_2$-SMX) (Sumilex-NH'- $(COOH)_2$) (Procymidone-NH'- $(COOH)_2$)	2-(3,5-dichlorophenylcarbamoyl)-2-methylcyclopropane-1,1-dicarboxylic acid
L	CCA (Cyclopropane- $(COOH)_2$)	1,2-dimethylcyclopropane -1,2-dicarboxylic acid
M	Cyclopropane- $(COOH)_3$ (Cyclo-$(COOH)_3$)	2-methylcyclopropane -1,1,2- tricarboxylic acid
N	DCA (3,5-dichloroaniline)	3,5-dichloroaniline

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量（active ingredient）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）］
AUC	薬物濃度曲線下面積
AR	アンドロゲン受容体
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C_{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
DHT	ジヒドロテストステロン
Glu	グルコース（血糖）
hCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
His	ヒスタミン
IC_{50}	半数阻害濃度
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
MC	メチルセルロース
NE	ノルエピネフリン
PHI	最終使用から収穫までの日数
SCE	姉妹染色分体交換
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高濃度到達時間
TAR	総投与（処理）放射能
TLC	薄層クロマトグラフ
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

＜別紙３：作物残留試験成績＞

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） プロシミドン 公的分析機関 最高値	公的分析機関 平均値	私的分析機関 最高値	私的分析機関 平均値
小麦 (露地) (玄麦) 2008 年度	2	750 WP 散布	2	75 90 257	0.05 0.06 0.03	0.05 0.06 0.03	0.04 0.05 0.03	0.04 0.05 0.03
				75 90 250	<0.01 <0.01 0.01	<0.01 <0.01 0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
だいず (露地) (乾燥子実) 1988 年度	2	1,000 WP 散布	4	21 32			0.500 0.495	0.498 0.494
				21 30			1.26 1.36	1.26 1.35
だいず (露地) (乾燥子実) 1989 年度	1	1,000 WP 散布	3	21 30			0.863 0.688	0.852 0.688
			4	21 30			0.624 0.589	0.618 0.584
だいず (露地) (乾燥子実) 1995 年度	2	1,000 WP 散布	4	20 [a] 29	0.77 0.70	0.77 0.68	0.72 0.74	0.72 0.72
				21 30	1.09 0.92	1.08 0.90	0.86 0.84	0.84 0.82
だいず (露地) (乾燥子実) 1996 年度	1	1,000 WP 散布	4	21 30			1.06 0.57	1.00 0.56
あずき (露地) (乾燥子実) 1997 年度	2	1,000 WP 散布	2	20 [a] 29	0.06 0.10	0.06 0.10	0.04 0.04	0.04 0.04
				21 27	0.11 0.09	0.10 0.09	0.09 0.08	0.08 0.08
いんげんまめ (露地) (乾燥子実) 1979 年度	1	500 WP 散布	2	21	1.06	1.02	1.24	1.23
	1	313 WP 散布	2	21	0.50	0.50	0.58	0.58
いんげんまめ (露地) (乾燥子実) 1995 年度	2	500 WP 散布	2	21 27	0.12 0.39	0.11 0.38	0.12 0.30	0.12 0.30
				21 30	0.26 0.47	0.26 0.46	0.22 0.45	0.22 0.44
いんげんまめ (露地) (乾燥子実) 1996 年度	2	1,000 WP 散布	2	21 30			0.56 0.36	0.56 0.36
				21 30			0.14 0.13	0.13 0.12
らっかせい (露地) (乾燥子実) 1990 年度	2	1,000 WP 散布	4	20 [a] 29			0.207 0.251	0.205 0.246
				21 30			0.837 0.744	0.826 0.743

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） プロシミドン 公的分析機関 最高値	平均値	私的分析機関 最高値	平均値
ばれいしょ (露地) (塊茎) 1977 年度	2	500 WP 散布	4	19 a 28	0.02 0.03	0.02 0.03	0.084 0.051	0.082 0.050
				21 30	0.05 0.02	0.05 0.02	0.020 0.033	0.020 0.032
ばれいしょ (露地) (塊茎) 1996 年度	1	500 WP 散布	4	21 30			0.01 <0.01	0.01 <0.01
	1	750~1,250 WP 散布	4	21 30			0.08 0.07	0.08 0.07
ばれいしょ (露地) (塊茎) 1996 年度	2	500 WP 散布	4	21 30			0.02 0.02	0.02 0.02
				21 30			0.02 0.02	0.02 0.02
キャベツ (露地) (葉球) 1980 年度	1	500 WP 散布	2	14 21 28	0.06 0.05 0.07	0.06 0.04 0.06	0.048 0.067 0.028	0.048 0.066 0.027
			4	14 21 28	0.10 0.09 0.08	0.10 0.08 0.08	0.076 0.069 0.104	0.075 0.067 0.103
	1	660 ~713 WP 散布	2	14 21 28	0.03 0.02 0.04	0.03 0.02 0.04	0.013 0.030 0.030	0.012 0.029 0.029
			4	14 21 28	0.06 0.05 0.06	0.06 0.05 0.06	0.055 0.048 0.070	0.054 0.046 0.069
レタス (露地) (茎葉) 1976 年度	1	1,100 WP 散布	3	7 14 21	0.22 0.30 0.43	0.22 0.30 0.42	0.833 0.168 0.443	0.822 0.167 0.432
レタス (露地) (茎葉) 1977 年度	1	750~1,000 WP 散布	3	7 14 21	0.02 0.01 0.01	0.02 0.01 0.01	0.015 0.006 0.007	0.012 0.006 0.006
ふき (施設) (茎部) 1994 年度	2	375 WP 散布	2	14 21 28	0.70 0.23 <0.03	0.66 0.22 <0.03		
				14 21 28	0.24 0.05 <0.03	0.24 0.05 <0.03		
たまねぎ (露地) (鱗茎) 1977 年度	1	500~1,000 WP 散布	4	1 3 7	0.03 0.03 0.02	0.03 0.03 0.02	0.046 0.040 0.015	0.042 0.039 0.014
	1	750 WP 散布	4	1 3 7	0.01 <0.01 0.04	0.01 <0.01 0.04	0.013 0.014 0.043	0.012 0.013 0.042
たまねぎ (露地) (鱗茎) 1977 年度	1	500 WP 散布	4	1 3 7	0.03 0.02 0.02	0.02 0.02 0.02	0.021 0.017 0.020	0.020 0.016 0.018

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） プロシミドン 公的分析機関 最高値	平均値	私的分析機関 最高値	平均値
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2000 年度	2	750 WP 空中散布	5	1 3 7	0.05 0.04 0.04	0.05 0.04 0.04	0.02 0.04 0.03	0.02 0.04 0.03
				1 3 7	0.04 0.04 0.03	0.04 0.04 0.03	0.02 0.02 0.03	0.02 0.02 0.02
根深ねぎ (露地) (茎葉) 1995 年度	2	①500 倍苗根部浸漬 ②1,000 WP 株元散布	2	7 [a] 14 [a] 21	0.79 0.63 0.48	0.78 0.60 0.47	0.66 0.41 0.23	0.64 0.41 0.22
				7 [a] 14 [a] 21	2.64 2.17 1.19	2.62 2.16 1.18	1.51 1.43 0.95	1.44 1.32 0.90
根深ねぎ (露地) (茎葉) 2008 年度	1	1,000 WP 散布	3	21 35 49	0.47 0.36 0.27	0.46 0.36 0.27	0.77 0.29 0.12	0.74 0.29 0.12
葉ねぎ (施設) (茎葉) 2009 年度	1	938 WP 散布	3	21 35 49	0.42 0.08 0.03	0.42 0.08 0.03	0.21 0.09 0.03	0.21 0.09 0.03
にんにく (露地) (鱗茎) 1991~1992 年度	2	0.4%湿粉衣処理 (植え付け前日)	1	272	0.02	0.02	0.02	0.02
				226	0.02	0.02	0.02	0.02
にんじん (露地) (根部) 2006 年度	1	667 WP 散布	1	30 45 60	0.02 0.02 0.02	0.02 0.02 0.02	0.02 0.02 0.02	0.02 0.02 0.02
にんじん (露地) (根部) 2006 年度	1	667 WP 散布	1	30 45 59	0.02 0.02 <0.02	0.02 0.02 <0.02	0.05 0.04 <0.01	0.05 0.04 <0.01
みつば (施設) (茎葉) 2004 年度	1	82.5~121 WP 散布	1	14 [a] 21 28	1.4 <0.5 <0.5	1.4 <0.5 <0.5		
	1	188 WP 散布	1	14 [a] 21 28	2.7 0.9 0.5	2.7 0.8 0.5		
トマト (施設) (果実) 1977 年度	1	750~1,250 WP 散布	2	3 7 14 21	1.68 1.40 1.36 1.16	1.60 1.36 1.32 1.16	1.70 0.99 1.01 0.84	1.61 0.94 0.97 0.74
	1	1,500 WP 散布	2	3 7 14 21	0.66 0.52 0.76 0.46	0.65 0.50 0.74 0.44	0.44 0.28 0.31 0.23	0.41 0.28 0.30 0.22

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） プロシミドン 公的分析機関 最高値	平均値	私的分析機関 最高値	平均値
トマト (施設) (果実) 1981 年度	1	0.023 mg/L くん煙	3	1 3 7	0.40 0.42 0.40	0.40 0.42 0.40	0.337 0.423 0.435	0.336 0.412 0.426
	1	0.018 mg/L くん煙	3	1 3 7	0.14 0.06 0.05	0.13 0.06 0.05	0.133 0.109 0.118	0.130 0.106 0.116
トマト (施設) (果実) 1984 年度	2	625 WP 散布	3	1 3	0.65 0.53	0.62 0.52	0.720 0.950	0.702 0.947
				1 3	0.27 0.48	0.26 0.48	0.338 0.565	0.314 0.508
トマト (施設) (果実) 1990 年度	2	1,000 WP 散布	3	1 3	1.13 1.00	1.09 1.00	0.972 0.935	0.961 0.931
				1 3	1.44 1.68	1.39 1.68	0.919 0.859	0.918 0.858
トマト (施設) (果実) 2015 年度	1	1,010~1,460 WP 散布	3	1 3 7 14 21			0.80 0.65 0.64 0.75 0.41	0.80 0.64 0.62 0.74 0.40
	1	1,070 WP 散布	3	1 3 7 14 21			0.74 0.68 0.61 0.43 0.52	0.72 0.64 0.58 0.40 0.50
ピーマン (施設) (果実) 1976 年度	1	1,500 WP 散布	3	1 3 7 14	3.80 2.01 1.50 0.46	3.80 1.95 1.48 0.46	3.35 1.81 1.36 0.318	3.28 1.74 1.28 0.294
	1	660~1,500 WP 散布	3	1 3 7 14	3.24 2.60 1.16 0.74	3.17 2.55 1.16 0.74	3.59 2.51 1.38 0.807	3.52 2.40 1.35 0.806
ピーマン (施設) (果実) 1995 年度	1	750 WP 散布	5	1			1.54	1.50
	1	1,250 WP 散布	5	1			3.61	3.60
ピーマン (施設) (果実) 1996 年度	1	1,000 WP 散布	5	1 3			2.83 1.92	2.79 1.88
ピーマン (施設) (果実) 1997 年度	1	1,000 WP 散布	3 5	1 1			2.78 3.32	2.76 3.30

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） プロシミドン 公的分析機関 最高値	平均値	私的分析機関 最高値	平均値
ピーマン (施設) (果実) 1993、1994 年度	2	0.018 mg/L くん煙	4 5 5 5	1 1 3 7			0.94 0.61 0.57 0.36	0.92 0.61 0.56 0.35
			4 5 5 5	1 1 3 7			0.60 0.93 0.72 0.59	0.58 0.91 0.69 0.56
なす (施設) (果実) 1984 年度	2	1,470 WP 常温煙霧	3	1 3	0.10 0.08	0.10 0.08		
			6	1 3			0.342 0.287	0.340 0.278
なす (施設) (果実) 1984 年度	2	1,500 WP 散布	3	1 3	0.29 0.28	0.29 0.28		
			6	1 3			1.960 1.674	1.895 1.656
なす (施設) (果実) 1988 年度	1	500~1,250 WP 散布	6	1 3	0.95 0.49	0.92 0.49	1.21 1.02	1.18 1.02
	1	1,250 WP 散布	6	1 3	0.56 0.24	0.56 0.24	0.507 0.358	0.506 0.352
なす (施設) (果実) 1988 年度	1	385~962 WP 散布	6	1 3	0.76 0.57	0.74 0.56	1.04 0.677	1.03 0.665
	1	962 WP 散布	6	1 3	0.35 0.40	0.35 0.40	0.655 0.497	0.641 0.490
なす (施設) (果実) 1988 年度	1	250~625 WP 散布	6	1 3	0.33 0.29	0.32 0.29	0.583 0.432	0.581 0.422
	1	625 WP 散布	6	1 3	0.33 0.26	0.32 0.26	0.312 0.360	0.309 0.354
なす (施設) (果実) 1987 年度	1	750~1,250 WP 散布	6	1 3			1.16 0.862	1.16 0.858
	1	1,250 WP 散布	6	1 3			1.04 0.904	1.03 0.898
なす (施設) (果実) 1987 年度	1	577~962 WP 散布	6	1 3			1.13 0.674	1.12 0.652
	1	962 WP 散布	6	1 3			1.28 0.887	1.24 0.886
なす (施設) (果実) 1987 年度	1	375~625 WP 散布	6	1 3			0.859 0.497	0.825 0.488
	1	625WP 散布	6	1 3			0.744 0.683	0.730 0.672

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） プロシミドン 公的分析機関 最高値	平均値	私的分析機関 最高値	平均値
なす (施設) (果実) 1992 年度	2	0.018 mg/L くん煙	5 6 6 6	1 1 3 7			0.378 0.252 0.248 0.152	0.376 0.249 0.240 0.151
			5 6 6 6	1 1 3 7			0.318 0.476 0.368 0.378	0.315 0.461 0.355 0.368
なす (施設) (果実) 2008 年度	2	0.018 mg/L くん煙	6	1 7 14 28	0.18 0.14 0.09 0.05	0.18 0.14 0.09 0.05	0.20 0.15 0.12 0.06	0.20 0.14 0.12 0.06
			6	1 7 14 28	0.39 0.25 0.12 0.07	0.39 0.24 0.12 0.07	0.47 0.24 0.11 0.06	0.47 0.24 0.10 0.06
ししとう (施設) (果実) 2003 年度	1	0.018 mg/L くん煙	5	1 3 7	0.63 0.57 0.40	0.62 0.56 0.37		
ししとう (施設) (果実) 2004 年度	1	0.018 mg/L くん煙	5	1 3 7	1.74 0.87 0.35	1.72 0.84 0.34		
ししとう (施設) (果実) 2007 年度	1	300 WP 散布	2	1 3 7	1.6 1.1 0.6	1.6 1.1 0.6		
ししとう (施設) (果実) 2008 年度	1	300 WP 散布	2	1 3 7	1.7 1.1 0.5	1.7 1.1 0.5		
ししとう (施設) (果実) 2011 年度	1	300 WP 散布	5	1 3 7 14 21			1.70 1.18 0.58 0.38 0.11	1.68 1.18 0.57 0.38 0.11
	1	201~279 WP 散布	5	1 3 7 14 21			2.55 2.25 2.11 1.19 0.45	2.55 2.22 2.06 1.18 0.44

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） プロシミドン 公的分析機関 最高値	平均値	私的分析機関 最高値	平均値
きゅうり (施設) (果実) 1976 年度	1	1,250 WP 散布	3	1 3 7	0.295 0.066 0.110	0.292 0.065 0.109	0.350 0.118 0.091	0.338 0.115 0.086
			6	1 3 7	0.330 0.205 0.153	0.318 0.202 0.146	0.334 0.166 0.111	0.328 0.161 0.108
	1	625～1,250 WP 散布	3	1 3 7	0.765 0.770 0.305	0.752 0.748 0.275	1.25 0.673 0.287	1.24 0.668 0.276
			6	1 3 7	0.620 0.570 0.280	0.615 0.550 0.268	1.18 0.877 0.332	1.16 0.818 0.318
きゅうり (施設) (果実) 1978 年度	2	0.036 mg/L くん煙	6	1 3 7	0.52 0.43 0.28	0.50 0.41 0.28	0.292 0.269 0.210	0.290 0.268 0.208
				1 3 7	0.28 0.25 0.14	0.28 0.24 0.14	0.132 0.164 0.079	0.130 0.160 0.078
きゅうり (施設) (果実) 1978 年度	2	750 FD 散布	6	1 3 7	0.90 0.80 0.44	0.89 0.80 0.43	0.810 0.550 0.285	0.787 0.545 0.278
				1 3 7	0.59 0.35 0.32	0.57 0.34 0.31	0.289 0.221 0.146	0.287 0.220 0.143
きゅうり (施設) (果実) 1982 年度	1	1,000 WP 散布	6	2 5 10			0.20 0.19 0.09	0.20 0.18 0.08
	1	1,250 WP 散布	6	1 3 7			1.71 0.71 0.43	1.70 0.71 0.42
きゅうり (施設) (果実) 1983 年度	1	1,670 WP 常温煙霧	1	1 4 7	0.49 0.30 0.33	0.47 0.30 0.30		
			2	1 4 7	0.41 0.35 0.22	0.38 0.32 0.22		
			3 [a]	1 4 7	0.40 0.53 0.25	0.40 0.52 0.23		
			4 [a]	1 3 8	0.54 0.53 0.35	0.53 0.46 0.32		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） プロシミドン 公的分析機関 最高値	平均値	私的分析機関 最高値	平均値
きゅうり (施設) (果実) 1983 年度	1	1,670 WP 散布	1	1 4 7	0.90 0.47 0.67	0.86 0.45 0.63		
			2	1 4 7	1.10 0.50 0.37	1.05 0.47 0.36		
			3	1 4 7	1.39 1.00 0.42	1.35 0.98 0.38		
			4	1 3 8	1.46 0.92 0.49	1.40 0.90 0.42		
きゅうり (施設) (果実) 1983 年度	1	1,200 WP 常温煙霧	1	1 3 7	0.094 0.114 0.041	0.092 0.107 0.039		
			2	1 3 7	0.161 0.160 0.104	0.154 0.150 0.094		
			3 [a]	1 3 7	0.131 0.158 0.060	0.121 0.148 0.058		
きゅうり (施設) (果実) 1983 年度	1	1,200 WP 散布	1	1 3 7	0.571 0.204 0.125	0.554 0.202 0.114		
			2	1 3 7	0.542 0.452 0.222	0.526 0.446 0.202		
			3	1 3 7	0.328 0.482 0.181	0.291 0.434 0.180		
きゅうり (施設) (果実) 1983 年度	1	907 WP 常温煙霧	1	1 3 7	1.61 1.88 1.28	1.59 1.85 1.27		
			2	1 3 7	1.79 1.39 1.71	1.78 1.38 1.69		
			3 [a]	1 3 7	2.30 1.78 1.02	2.27 1.78 1.02		
きゅうり (施設) (果実) 1983 年度	1	1,110 WP 散布	1	1 3 7	1.41 1.13 0.61	1.39 1.12 0.61		
			2	1 3 7	1.99 1.39 0.78	1.98 1.37 0.78		
			3	1 3 7	1.83 1.31 1.18	1.81 1.30 1.17		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） プロシミドン 公的分析機関 最高値	平均値	私的分析機関 最高値	平均値
きゅうり (施設) (果実) 1987 年度	2	1,250 WP 散布	6	1 3			0.970 0.461	0.968 0.441
				1 3			0.366 0.285	0.363 0.280
きゅうり (施設) (果実) 1987 年度	2	962 WP 散布	6	1 3			0.812 0.361	0.794 0.358
				1 3			0.438 0.268	0.432 0.265
きゅうり (施設) (果実) 1987 年度	2	625 WP 散布	6	1 3			0.497 0.221	0.480 0.213
				1 3			0.357 0.203	0.356 0.202
きゅうり (施設) (果実) 1990 年度	2	769 WP 散布	6	1 3	1.61 1.11	1.58 1.10	1.68 1.24	1.65 1.23
				1 3	0.59 0.48	0.58 0.48	0.528 0.440	0.516 0.430
きゅうり (施設) (果実) 1990 年度	2	500 WP 散布	6	1 3	1.13 0.81	1.10 0.81	1.09 0.812	1.07 0.810
				1 3	0.44 0.52	0.42 0.52	0.495 0.354	0.495 0.352
きゅうり (施設) (果実) 1991 年度	1	275~1,275 WP 散布	6	1 3 7			0.894 0.537 0.233	0.836 0.533 0.217
	1	1,000 WP 散布	6	1 3 7			0.353 0.209 0.219	0.348 0.201 0.212
かぼちゃ (露地) (果実) 1989 年度	1	900~1,000 WP 散布	3	7 [a] 14 21	1.11 0.62 0.75	1.09 0.59 0.74	0.935 0.832 0.385	0.925 0.820 0.379
	1	1,000 WP 散布	3	7 [a] 14 21	0.45 0.40 0.38	0.44 0.39 0.36	0.762 0.390 0.548	0.758 0.390 0.541
すいか (露地) (果肉) 1980 年度	1	750 WP 散布	3 5	21 21	0.10 0.07	0.10 0.07	0.090 0.064	0.090 0.064
	1	250~2,000 WP 散布	3 5	21 21	0.08 0.08	0.08 0.08	0.049 0.074	0.048 0.074
すいか (施設) (果肉) 1981 年度	2	0.018 mg/L くん煙	5	14	0.08	0.08	0.086	0.084
			5	13	<0.05	<0.05	0.031	0.031
すいか (施設) (果肉) 1984 年度	2	1,000 WP 散布	5	1 [a] 3 [a]	0.23 0.22	0.23 0.22	0.322 0.434	0.310 0.423
			5	1 [a] 3 [a]	0.05 0.04	0.04 0.04	0.243 0.060	0.236 0.060

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） プロシミドン 公的分析機関 最高値	平均値	私的分析機関 最高値	平均値
すいか (施設) (果肉) 2011 年度	2	0.018 mg/L くん煙	5	7 14 21 28			0.21 0.21 0.13 0.11	0.21 0.21 0.13 0.11
			5	7 14 21 28			0.09 0.09 0.05 0.04	0.09 0.08 0.04 0.04
すいか (施設) (果皮) 2011 年度	2	0.018 mg/L くん煙	5	7 14 21 28			0.48 0.41 0.22 0.19	0.48 0.40 0.22 0.18
			5	7 14 21 28			0.25 0.22 0.07 0.06	0.25 0.22 0.06 0.06
すいか (施設) (果実全体、計算値) 2011 年度	2	0.018 mg/L くん煙	5	7 14 21 28				0.30 0.26 0.16 0.13
			5	7 14 21 28				0.15 0.12 0.05 0.05
すいか (施設) (果肉) 2011 年度	1	750~1,250 WP 散布	5	7 14 21 28			0.11 0.17 0.15 0.14	0.11 0.17 0.14 0.14
	1	800~1,400 WP 散布	5	7 14 21 28			0.09 0.12 0.08 0.10	0.09 0.12 0.08 0.10
すいか (施設) (果皮) 2011 年度	1	750~1,250 WP 散布	5	7 14 21 28			0.66 0.78 0.56 0.48	0.66 0.78 0.55 0.48
	1	800~1,400 WP 散布	5	7 14 21 28			1.40 1.19 0.42 0.45	1.40 1.19 0.42 0.45
すいか (施設) (果実全体、計算値) 2011 年度	1	750~1,250 WP 散布	5	7 14 21 28				0.38 0.43 0.30 0.26
	1	800~1,400 WP 散布	5	7 14 21 28				0.64 0.52 0.22 0.23

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） プロシミドン 公的分析機関 最高値	平均値	私的分析機関 最高値	平均値
メロン (施設) (果実) 1989 年度	2	1,250 WP 散布	3	1 3	0.09 0.09	0.09 0.09	0.082 0.088	0.080 0.088
				1 3	0.12 0.12	0.11 0.12	0.116 0.121	0.116 0.120
食用へちま (施設・無袋) (果実) 2005 年度	2	500 WP 散布	3 [a]	1 3 7	0.37 0.18 0.07	0.36 0.18 0.07		
				1 3 7	0.47 0.29 0.26	0.46 0.28 0.26		
とうがん (施設・無袋) (果実) 2006 年度	2	668 WP 散布	2	7 14	0.20 0.15	0.20 0.14		
				7 14	0.47 0.27	0.46 0.26		
にがうり (施設) (果実) 2008 年度	2	563 WP 散布	2	7 14			0.34 0.05	0.34 0.04
				7 14			0.24 0.03	0.24 0.03
オクラ (施設) (果実) 2004 年度	2	0.018 mg/L くん煙	5	1 3 7	0.29 0.14 0.08	0.29 0.14 0.08		
				1 3 7	0.78 0.25 0.04	0.78 0.24 .0.04		
さやいんげん (露地) (さや) 1975 年度	2	500 WP 散布	3 [a]	14 [a]	1.17	1.12	0.657	0.634
				14 [a]	1.78	1.72	1.20	1.20
つるむらさき (施設) (茎葉) 2004、2005 年度	2	563 WP 散布	2	21 29	0.9 0.2	0.8 0.2		
				21 30	0.1 <0.1	0.1 <0.1		
みかん (施設) (果肉) 1982 年度	1	2,000 WP 散布	3	30 60	0.14 0.16	0.13 0.14	0.047 0.018	0.047 0.018
	1	2,250 WP 散布	3	31 60	0.34 0.14	0.33 0.13	0.078 0.030	0.077 0.029
みかん (施設) (果皮) 1982 年度	1	2,000 WP 散布	3	30 60	14.0 13.6	13.9 13.6	15.0 14.5	14.9 14.3
	1	2,250 WP 散布	3	31 60	13.6 11.0	13.4 11.0	17.6 12.5	17.4 12.5
みかん (施設) (果実全体、計算値) 1982 年度	1	2,000 WP 散布	3	30 60		2.20 2.29		2.19 2.26
	1	2,250 WP 散布	3	31 60		3.07 2.74		4.13 2.81

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） プロシミドン 公的分析機関 最高値	平均値	私的分析機関 最高値	平均値
みかん (施設) (ジュース) 1982 年度	1	2,000 WP 散布	3	30	0.13	0.12	0.131	0.130
	1	2,250 WP 散布	3	31	0.29	0.28	0.271	0.270
みかん (施設) (果肉) 1992 年度	2	0.03 mg/L くん煙	3	30 [a] 60			0.012 <0.005	0.012 <0.005
				45 60			0.040 0.016	0.038 0.016
みかん (施設) (果皮) 1992 年度	2	0.03 mg/L くん煙	3	30 [a] 60			1.26 0.58	1.17 0.58
				45 60			2.20 1.78	2.05 1.75
みかん (施設) (果実全体、計算値) 1992 年度	2	0.03 mg/L くん煙	3	30 [a] 60				0.21 0.10
				45 60				0.32 0.26
みかん (露地・無袋) (果肉) 1997 年度	2	1,000 WP 空中散布	2	202	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				157	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
みかん (施設) (果肉) 2005、2007 年度	2	0.03 mg/L くん煙	3	30 [a] 45 60	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
				30 [a] 45 60	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.01 <0.01	0.02 0.01 <0.01
みかん (施設) (果皮) 2005、2007 年度	2	0.03 mg/L くん煙	3	30 [a] 45 60	2.78 2.64 2.09	2.74 2.52 2.02	2.27 2.09 2.00	2.25 2.08 1.98
				30 [a] 45 60	6.98 4.92 4.90	6.68 4.82 4.80	5.39 5.90 4.65	5.38 5.89 4.58
みかん (施設) (果実全体、計算値) 2005、2007 年度	2	0.03 mg/L くん煙	3	30 [a] 45 60		0.63 0.64 0.54		0.55 0.53 0.48
				30 [a] 45 60		1.02 0.75 0.72		0.77 0.89 0.70
みかん (施設) (果肉) 2015 年度	1	2,220 WP 散布	2	30 60 90 120			0.07 0.05 <0.01 <0.01	0.07 0.05 <0.01 <0.01
	1	2,070、2,200 WP 散布	2	30 60 90 120			0.12 0.09 0.02 0.01	0.12 0.09 0.02 0.01

作物名 （栽培形態） （分析部位） 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI （日）	残留値（mg/kg） プロシミドン 公的分析機関 最高値	平均値	私的分析機関 最高値	平均値
みかん （施設） （果皮） 2015年度	1	2,220 WP 散布	2	30 60 90 120			10.4 6.76 3.18 2.74	10.0 6.70 3.14 2.70
	1	2,070、2,200 WP 散布	2	30 60 90 120			9.07 9.43 4.29 4.07	8.86 9.06 4.22 4.00
みかん （施設） （果実全体、計算値） 2015年度	1	2,220 WP 散布	2	30 60 90 120				1.86 1.58 0.54 0.57
	1	2,070、2,200 WP 散布	2	30 60 90 120				1.78 2.24 0.78 0.97
みかん （施設） （果肉） 2016年度	1	1,670 WP 散布	2	30 60 90 120			0.10 0.08 0.02 0.01	0.10 0.08 0.02 0.01
	1	2,080、2,000 WP 散布	2	30 60 90 120			0.01 0.01 <0.01 <0.01	0.01 0.01 <0.01 <0.01
	1	2,220 WP 散布	2	30 60 90 120			0.03 0.01 0.01 <0.01	0.03 0.01 0.01 <0.01
	1	2,130、2,100 WP 散布	2	30 60 90 120			0.04 0.04 <0.01 <0.01	0.04 0.04 <0.01 <0.01
みかん （施設） （果皮） 2016年度	1	1,670 WP 散布	2	30 60 90 120			6.90 6.38 2.69 2.86	6.77 6.26 2.68 2.78
	1	2,080、2,000 WP 散布	2	30 60 90 120			4.54 2.95 2.31 1.64	4.32 2.92 2.28 1.64
	1	2,220 WP 散布	2	30 60 90 120			9.21 6.66 7.33 4.67	9.18 6.50 6.96 4.59
	1	2,130、2,100 WP 散布	2	30 60 90 120			11.1 9.17 6.43 6.07	11.0 9.05 6.42 5.81

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） プロシミドン 公的分析機関 最高値	平均値	私的分析機関 最高値	平均値
みかん (施設) (果実全体、計算値) 2016年度	1	1,670 WP 散布	2	30 60 90 120				1.83 1.81 0.76 0.81
	1	2,080、2,000 WP 散布	2	30 60 90 120				0.96 0.77 0.42 0.37
	1	2,220 WP 散布	2	30 60 90 120				1.40 1.11 1.19 0.88
	1	2,130、2,100 WP 散布	2	30 60 90 120				1.68 1.75 0.97 1.00
なつみかん (露地・無袋) (果実全体) 1994 年度	2	1,670 WP 散布	3 [a]	211	0.01	0.01	0.03	0.03
				234	0.01	0.01	0.02	0.02
なつみかん (露地・無袋) (果実全体) 2016 年度	1	1,750、1,980 WP 散布	2	30 60 90 120			0.68 0.50 0.73 0.52	0.68 0.49 0.72 0.51
	1	2,110、2,190 WP 散布	2	30 60 90 120			0.82 0.60 0.58 0.62	0.81 0.60 0.57 0.61
	1	1,900 WP 散布	2	30 60 90 120			0.52 0.38 0.54 0.43	0.50 0.36 0.52 0.42
ネーブル (露地・無袋) (果実全体) 1997 年度	1	1,000 WP 空中散布	3 [a]	259	0.07	0.07	0.02	0.02
いよかん (露地・無袋) (果実全体) 1997 年度	1	1,000 WP 空中散布	3 [a]	186	0.02	0.02	0.01	0.01
かぼす (露地・無袋) (果実) 1997 年度	1	1,000 WP 空中散布	3 [a]	103			0.09	0.08
かぼす (露地・無袋) (果実全体) 2016 年度	1	2,000 WP 散布	2	30 60 90			1.67 1.56 0.16	1.63 1.56 0.16

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） プロシミドン 公的分析機関 最高値	平均値	私的分析機関 最高値	平均値
すだち (露地) (果実) 1997 年度	1	1,000 WP 空中散布	3 [a]	101			0.03	0.03
すだち (露地) (果実全体) 2016 年度	1	1,670 WP 散布	2	30 60 90			0.96 1.12 0.32	0.95 1.12 0.32
すだち (露地) (果実全体) 2017 年度	1	1,670 WP 散布	2	30 60 90			1.13 0.69 0.21	1.12 0.68 0.20
ゆず (露地) (果実全体) 1994 年度	1	十分量 WP 散布	3 [a]	180			0.10	0.09
	1	1,670 WP 散布	3 [a]	173			0.06	0.06
ゆず (露地) (果実全体) 2017 年度	1	2,000 WP 散布	2	30 60 90 120			1.42 0.65 0.30 0.13	1.41 0.63 0.30 0.13
りんご (露地・無袋) (果実) 1980 年度	1	2,000 WP 散布	2 2 4 4	91 121 91 121	0.04 0.02 0.05 0.04	0.04 0.02 0.05 0.04	0.029 0.032 0.043 0.034	0.028 0.032 0.042 0.034
	1	20 g /樹 WP 散布	2 2 4 4	92 123 92 123	0.17 0.10 <0.01 0.12	0.17 0.10 <0.01 0.12	0.165 0.102 <0.005 0.142	0.162 0.101 <0.005 0.140
びわ (施設・有袋) (果実) 1988 年度	1	2,000 WP 散布	3	1 8 14	0.08 0.03 0.16	0.08 0.02 0.16		
	1	3,000 WP 散布	3	1 7 14	0.25 0.13 0.16	0.24 0.12 0.16		
もも (露地・無袋) (果肉) 1977 年度	1	3,000 WP 散布	4 [a]	3 7 14	0.60 0.80 0.90	0.60 0.80 0.89	1.13 1.11 0.802	1.12 1.11 0.789
			6 [a]	3 7 14	0.62 0.82 0.90	0.60 0.81 0.88	1.18 1.11 0.982	1.15 1.11 0.971
	1	十分量 WP 散布	4 [a]	3 7 14	0.24 0.21 0.21	0.23 0.20 0.20	0.235 0.243 0.242	0.234 0.236 0.238
			6 [a]	3 7 14	0.29 0.32 0.25	0.29 0.32 0.25	0.343 0.321 0.304	0.340 0.319 0.303

作物名 （栽培形態） （分析部位） 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI （日）	残留値（mg/kg） プロシミドン 公的分析機関 最高値	公的分析機関 平均値	私的分析機関 最高値	私的分析機関 平均値
もも （露地・無袋） （果皮） 1977 年度	1	3,000 WP 散布	4 [a]	3 7 14	56.0 56.8 52.8	55.2 54.8 50.6	73.9 74.3 43.4	73.9 72.8 43.2
			6 [a]	3 7 14	36.4 36.0 43.0	35.5 35.2 40.5	52.5 46.2 29.5	51.2 44.5 29.0
	1	十分量 WP 散布	4 [a]	3 7 14	7.48 5.76 6.72	7.36 5.62 6.62	10.4 12.8 16.6	10.4 12.3 16.4
			6 [a]	3 7 14	4.80 5.20 5.20	4.74 5.10 5.10	9.82 11.2 18.4	9.50 10.7 17.4
もも （露地） （果肉） 2015 年度	1	1,670 WP 散布	3	1 [a] 3 7 10 22 28 32			0.18 0.25 0.26 0.21 0.21 0.21 0.24	0.18 0.24 0.26 0.21 0.21 0.20 0.24
	1	1,600 WP 散布	3	1 [a] 3 7 10 22 28 32			0.23 0.18 0.16 0.25 0.20 0.19 0.12	0.22 0.18 0.16 0.24 0.20 0.18 0.12
もも （露地） （果実（種子を含まない）） 2015 年度	1	1,670 WP 散布	3	1 [a] 3 7 10 22 28 32			2.65 3.03 2.18 1.77 1.16 1.13 0.91	2.56 2.88 2.14 1.74 1.14 1.10 0.90
	1	1,600 WP 散布	3	1 [a] 3 7 10 22 28 32			3.34 2.58 1.05 1.48 0.75 0.66 0.45	3.34 2.58 1.02 1.47 0.75 0.64 0.43

作物名 （栽培形態） （分析部位） 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI （日）	残留値（mg/kg） プロシミドン 公的分析機関 最高値	公的分析機関 平均値	私的分析機関 最高値	私的分析機関 平均値
もも （露地） （果実（種子を含む）、計算値） 2015 年度	1	1,670 WP 散布	3	1[a] 3 7 10 22 28 32				2.40 2.70 2.04 1.66 1.07 1.04 0.85
	1	1,600 WP 散布	3	1[a] 3 7 10 22 28 32				3.01 2.33 0.95 1.38 0.69 0.60 0.41
あんず （露地・無袋） （果実） 1996 年度	1	467 WP 散布	2	14 21	0.84 0.70	0.83 0.69	0.78 0.67	0.76 0.65
			3	14	1.12	1.09	1.12	1.10
	1	1,000 WP 散布	2	14 21	1.33 0.67	1.32 0.66	1.25 0.48	1.24 0.48
			3	14	2.48	2.41	1.93	1.92
すもも （露地・無袋） （果実） 1981 年度	2	2,000 WP 散布	1	13[a]	0.131	0.128		
				14	0.093	0.089		
おうとう （露地） （果実） 1977 年度	1	15 g/樹 WP 散布	3	14 21	0.89 0.50	0.89 0.50	1.03 0.61	0.98 0.60
	1	3,500 WP 散布	1	14 21	1.54 1.19	1.54 1.18	0.96 1.70	0.95 1.68
			3	14 21	2.16 1.78	2.12 1.68	2.39 1.75	2.34 1.74
いちご （施設） （果実） 1976 年度	1	325 WP 散布	3	3 7 14	1.55 0.933 0.624	1.54 0.910 0.620	1.64 0.810 0.383	1.61 0.810 0.382
	1	250 WP 散布	3	3 7 14	2.00 1.60 0.800	1.96 1.54 0.766	1.20 1.08 0.525	1.18 1.02 0.512
いちご （施設） （果実） 1981、1982 年度	2	0.018 mg/L くん煙	3	1 3	2.51 2.10	2.50 2.10	2.54 1.89	2.46 1.88
				1 3	0.22 0.18	0.22 0.18	0.304 0.190	0.302 0.187
いちご （施設） （果実） 1984 年度	2	375 WP 散布	3	1 3	1.11 0.94	1.10 0.93	1.66 1.34	1.64 1.33
				1 3	0.63 0.33	0.62 0.32	0.592 0.449	0.589 0.448

作物名 （栽培形態） （分析部位） 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI （日）	残留値（mg/kg） プロシミドン 公的分析機関 最高値	公的分析機関 平均値	私的分析機関 最高値	私的分析機関 平均値
いちご （施設） （果実） 1987 年度	2	375 WP 散布	3	1 3			2.20 1.41	2.19 1.38
				1 3			0.790 0.954	0.789 0.950
キウイフルーツ （露地・無袋） （果肉） 1990 年度	1	1,600 WP 散布	4	1 3 7	0.03 0.02 0.01	0.03 0.02 0.01	0.108 0.098 0.073	0.106 0.098 0.072
	1	1,500 WP 散布	4	1 3 7	0.06 0.05 0.04	0.06 0.05 0.04	0.112 0.100 0.109	0.112 0.098 0.106
マンゴー （施設・無袋） （果実） 2004 年度	2	1,000 WP 散布	3	21 30 45	0.20 0.15 0.13	0.20 0.15 0.12		
				21 30 45	0.21 0.19 0.16	0.20 0.18 0.16		

注）WP：水和剤、FD：フローダスト、無印：くん煙剤
・農薬の使用回数及び使用時期（PHI）が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、回数又は PHI に [a] を付した。
・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。

＜別紙４：推定摂取量＞

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
小麦	0.06	59.8	3.59	44.3	2.66	69.0	4.14	49.9	2.99
大豆	1.35	39.0	52.7	20.4	27.5	31.3	42.3	46.1	62.2
小豆類	1.23	2.4	2.95	0.8	0.98	0.8	0.98	3.9	4.80
らっかせい	0.826	1.3	1.07	0.6	0.50	0.6	0.50	1.4	1.16
ばれいしょ	0.08	38.4	3.07	34.0	2.72	41.9	3.35	35.1	2.81
キャベツ	0.103	24.1	2.48	11.6	1.19	19.0	1.96	23.8	2.45
レタス	0.822	9.6	7.89	4.4	3.62	11.4	9.37	9.2	7.56
その他のきく科野菜	0.66	1.5	0.99	0.1	0.07	0.6	0.40	2.6	1.72
たまねぎ	0.05	31.2	1.56	22.6	1.13	35.3	1.77	27.8	1.39
ねぎ	1.18	9.4	11.1	3.7	4.37	6.8	8.02	10.7	12.6
にんにく	0.02	0.4	0.01	0.1	0.00	1.0	0.02	0.5	0.01
にんじん	0.05	18.8	0.94	14.1	0.71	22.5	1.13	18.7	0.94
みつば	0.8	0.4	0.32	0.1	0.08	0.1	0.08	0.5	0.40
トマト	1.68	32.1	53.9	19.0	31.9	32.0	53.8	36.6	61.5
ピーマン	3.80	4.8	18.2	2.2	8.36	7.6	28.9	4.9	18.6
なす	1.895	12.0	22.7	2.1	3.98	10.0	19.0	17.1	32.4
その他のなす科野菜	2.55	1.1	2.81	0.1	0.26	1.2	3.06	1.2	3.06
きゅうり	1.98	20.7	41.0	9.6	19.0	14.2	28.1	25.6	50.7
かぼちゃ	0.820	9.3	7.63	3.7	3.03	7.9	6.48	13.0	10.7
すいか	0.21	7.6	1.60	5.5	1.16	14.4	3.02	11.3	2.37
メロン類果実	0.12	3.5	0.42	2.7	0.32	4.4	0.53	4.2	0.50
その他のうり科野菜	0.46	2.7	1.24	1.2	0.55	0.6	0.28	3.4	1.56
オクラ	0.78	1.4	1.09	1.1	0.86	1.4	1.09	1.7	1.33
その他の野菜	0.8	13.4	10.7	6.3	5.04	10.1	8.08	14.1	11.3
みかん	0.33	17.8	5.87	16.4	5.41	0.6	0.20	26.2	8.65
なつみかんの果実全体	0.81	1.3	1.05	0.7	0.57	4.8	3.89	2.1	1.70

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
その他のかんきつ類果実	1.63	5.9	9.62	2.7	4.40	2.5	4.08	9.5	15.5
りんご	0.17	24.2	4.11	30.9	5.25	18.8	3.20	32.4	5.51
びわ	0.24	0.5	0.12	0.3	0.07	1.9	0.46	0.4	0.10
もも	0.26	3.4	0.88	3.7	0.96	5.3	1.38	4.4	1.14
あんず	2.41	0.2	0.48	0.1	0.24	0.1	0.24	0.4	0.96
すもも	0.089	1.1	0.10	0.7	0.06	0.6	0.05	1.1	0.10
おうとう	2.34	0.4	0.94	0.7	1.64	0.1	0.23	0.3	0.70
いちご	2.50	5.4	13.5	7.8	19.5	5.2	13.0	5.9	14.8
キウィー	0.112	2.2	0.25	1.4	0.16	2.3	0.26	2.9	0.32
マンゴー	0.20	0.3	0.06	0.3	0.06	0.1	0.02	0.3	0.06
その他のスパイス	17.4	0.1	1.74	0.1	1.74	0.1	1.74	0.2	3.48
合計			289		160		255		348

・残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数によるプロシミドンの平均残留値のうち最大のものを用いた（別紙 3 参照）。
・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 29）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）。
・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたプロシミドンの推定摂取量（μg/人/日）。
・『小豆類』については、あずき及びいんげんまめのうち、残留値の高いいんげんまめの値を用いた。
・『その他のきく科野菜』については、ふきの値を用いた。
・『その他のなす科野菜』については、ししとうの値を用いた。
・『メロン類果実』については、メロンの値を用いた。
・『その他のうり科野菜』については、とうがん及びにがうりのうち、残留値の高いとうがんの値を用いた。
・『その他の野菜』については、つるむらさきの値を用いた。
・『その他のかんきつ類果実』については、かぼす、すだち及びゆずのうち、残留値の高いかぼすの値を用いた。
・『その他のスパイス』については、みかん（果皮）の値を用いた。

＜参照＞

1　諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）

2　7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について:第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6

3　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（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）

4　農薬抄録　プロシミドン（殺菌剤）（平成 22 年 3 月 25 日改訂）: 住友化学株式会社、一部公表

5　JMPR：“Procymidone”, Pesticide residues in food – 2007. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. p.202-210（2007）

6　JMPR：“Procymidone”, Pesticide residues in food – 2007 Evaluations. Part II – Toxicological. p.349-401 on INCHEM（2007）

7　EU：Review report for the active substance procymidone.（2006）

8　食品健康影響評価について（平成 23 年 1 月 20 付け厚生労働省発食安 0120 第 7 号）

9　JMPR：Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues.（2000）

10　食品健康影響評価について（平成 25 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安 0409 第 1 号）

11　プロシミドンの食品健康影響評価資料：住友化学株式会社、2013 年、未公表

12　農薬抄録　プロシミドン（殺菌剤）（平成 25 年 4 月 1 日改訂）: 住友化学株式会社、一部公表

13　食品健康影響評価の結果の通知について（平成 26 年 1 月 20 日付け府食第 74 号）

14　食品健康影響評価について（平成 28 年 10 月 11 日付、厚生労働省発生食 1011 第 6 号）

15　農薬抄録　プロシミドン（殺菌剤）（平成 27 年 9 月 29 日改訂）: 住友化学株式会社、一部公表

16　作物残留性試験：住友化学工業株式会社、1976、1982、1983、1987、1990、1991 年、未公表

17　Procymidone Technical: Dose Range-Finding Study for Acute Neurotoxicity Study in Rats (Ref.No BT-0267)（GLP 対応）: The Institute of Environmental Toxicology、2015

18　EPA：Report of the Food Quality Protection Act (FQPA) Tolerance Reassessment Progress and Risk Management Decision (TRED) for

Procymidone（2005）
19 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 29 年 5 月 30 日付け府食第 385 号）
20 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（平成 30 年 5 月 30 日付け厚生労働省告示第 237 号）
21 食品健康影響評価について（令和 2 年 11 月 11 日付け、厚生労働省発生食 1111 第 6 号）
22 農薬抄録　プロシミドン（殺菌剤）（令和元年 7 月 8 日改訂）：住友化学株式会社、一部公表
23 プロシミドン（スミレックス）水和剤　温州みかん　作物残留試験①（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
24 プロシミドン（スミレックス）水和剤　温州みかん　作物残留試験②（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
25 プロシミドン（スミレックス）水和剤　なつみかん　作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2016 年、未公表
26 プロシミドン（スミレックス）水和剤　すだち　かぼす　作物残留試験：株式会社化学分析コンサルタント、2016 年、未公表
27 プロシミドン（スミレックス）水和剤　すだち　作物残留試験：株式会社化学分析コンサルタント、2017 年、未公表
28 プロシミドン（スミレックス）水和剤　ゆず　作物残留試験：株式会社化学分析コンサルタント、2018 年、未公表
29 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）