

表 11 最終投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	累積排泄率			
	尿*	糞	カーカス	合計**
雄	87.0	3.8	1.1	93.0
雌	87.8	4.5	1.2	94.2

\*: ケージ洗淨液を含む、 \*\*: 尿、糞、カーカス及び組織の合計値

### ③排泄 (iii)

Wistar ラット (一群雌 5 匹) に  $^{14}\text{C}$ -プロパモカルブ塩酸塩を 0.5 mg/kg 体重で単回経口投与、あるいは  $^{14}\text{C}$ -プロパモカルブ塩酸塩を 0.5 mg/kg 体重/日で 14 または 21 日間反復経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 12 に示されている。

単回経口または反復経口投与 1 日後には 86%TAR 以上が排泄された。排泄パターンはいずれの投与群でもほぼ同様で、尿中が主要排泄経路であった。予備試験において吸収率を算出したところ、97.0%であった。(参照 4)

表 12 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

	単回投与群 (投与 1 日後まで)	反復投与群 (14 日間) (投与終了 1 日後まで)	反復投与群 (21 日間) (投与終了 1 日後まで)	反復投与群 (21 日間) (投与終了後 21 日まで)
尿	87.4	87.3	84.8	83.2
糞*	2.5	3.9	3.1	3.3

\*: 消化管内容物を含む。

### ④排泄 (iv)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に  $^{14}\text{C}$ -プロパモカルブ塩酸塩を 10 または 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与、あるいは非標識体のプロパモカルブ塩酸塩を 10 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与後に同用量の  $^{14}\text{C}$ -プロパモカルブ塩酸塩を単回経口投与、あるいは  $^{14}\text{C}$ -プロパモカルブ塩酸塩を 10 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、排泄試験が実施された。

最終投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 13 に示されている。

いずれの投与方法でも排泄は速やかであった。主要排泄経路は尿中であり、排泄経路及び排泄速度に性差は認められなかった。(参照 5)

表 13 最終投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与条件	単回投与群 (10 mg/kg 体重)		単回投与群 (1,000 mg/kg 体重)		反復投与群		単回静脈内 投与群	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	94.9	92.4	95.9	92.9	77.9	83.7	89.4	86.9
糞	2.1	3.6	2.0	4.6	4.0	2.5	1.2	1.7

## 2. 植物体内運命試験

### (1) トマト

トマト(品種名: Shirley)に $^{14}\text{C}$ -プロパモカルブ塩酸塩を72.2 kg ai/ha(標準量処理区)または361 kg ai/ha(5倍量処理区)で作物を植え付けた枠内の土壌表面に33~38日間隔で4回散布、ならびに2.2 kg ai/ha相当量(圃場使用量)をトマトの茎葉部に1回散布し、7~28日後に成熟果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。土壌散布試験の試料として、2回目の土壌散布7日後の未成熟の茎葉部、4回目の土壌散布14~35日後の成熟果実が採取された。

2回目の土壌散布7日後の茎葉部の残留放射能濃度は、標準量処理区で11.8 mg/kg、5倍量処理区で69.4 mg/kgであった。そのうち親化合物は、総残留放射能(TRR)の5%で、その他4種類の未同定代謝物(UK-1~4)が認められた。UK-1が約21~22%TRRで、その他の未同定代謝物は2~9%TRRであった。

標準量4回目の土壌散布14日後に収穫したトマト成熟果実からは、1.23 mg/kgの残留放射能が検出された。親化合物は未検出で、UK-1が68.4%TRR、UK-2~6が0.5~3.6%TRR認められた。また、茎葉散布区の成熟果実では散布7日後に0.09 mg/kg、28日後に0.27 mg/kgの残留放射能が検出され、散布7日後に親化合物が少量(0.037 mg/kg)検出されたが、代謝物は検出されなかった。

トマトにおけるプロパモカルブ塩酸塩の代謝は、 $\text{CO}_2$ の生成及び植物成分への取り込みであると考えられた。(参照 10)

### (2) ばれいしょ①

ばれいしょ(品種名: Deseree)に $^{14}\text{C}$ -プロパモカルブ塩酸塩を2.2 kg ai/ha(標準量処理区)または10.8 kg ai/ha(5倍量処理区)で、6回茎葉散布(8~11日間隔)し、植物体内運命試験が実施された。試料は、最終処理7日後に収穫された。

洗浄した全塊茎部、皮及び果肉の総残留放射能濃度は、標準量処理区でそれぞれ0.11、0.05及び0.02 mg/kgであり、5倍量処理区でそれぞれ0.05、0.22及び0.28 mg/kgであった。茎葉部及び根部の総残留放射能濃度は標準量処理区で77.9及び3.8 mg/kg、5倍量処理区で428及び20.6 mg/kgであった。標準量処理区的全塊茎中の残留放射能のうち、親化合物は2%TRR、UK-1が77%TRR、その他UK-3、4、5、7及び10が分離され、これらは最大でも6%TRRであった。UK-1は少なくとも3種以上の成分の混合物であると考えられた。茎葉部からも未同定代謝物が認められ、そのうちUK-4、6及び7は末端プロピル基の水酸化、親化合物の脱メチル化及びN酸化により生成される代謝物であった。(参照 11)

### (3) ばれいしょ②

ばれいしょ (品種名: Niedersachsen) に  $^{14}\text{C}$ -プロパモカルブ塩酸塩を 2.45 kg ai/ha で合計 3 回 (植付け 42、62 及び 81 日後) 茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。試料は、最終散布 6 週間後に収穫された。

総残留放射能濃度は、塊茎で 0.82 mg/kg、可食部で 0.84 mg/kg、皮で 0.96 mg/kg であった。塊茎中からは、親化合物が 27.8%TRR (0.23 mg/kg)、D が 8.6%TRR (約 0.07 mg/kg)、未同定代謝物が 7.2%TRR (約 0.06 mg/kg) 検出された。また、酸性メタノール抽出液の液/液分配操作により親化合物は 27.8%TRR から 13.3%TRR に減少し、D は液/液分配前の 8.6%TRR から 21.1%TRR に増加した。残留分析で実施されるばれいしょ試料を用いたプロパモカルブ塩酸塩の添加回収試験ではこのような現象は起こらないことから液/液分配前の酸性メタノール抽出液には親化合物とクロマトグラフする未知物質が存在し、クリーンアップ操作により主に UK-1 に分解したと推定された。塊茎の総残留量の 54.5%TRR (約 0.45 mg/kg) は未抽出放射能で、その多くは炭水化物等の植物成分に取り込まれた放射能と特徴付けられた。(参照 12)

### (4) レタス①

レタス (品種名: Benjamin) に  $^{14}\text{C}$ -プロパモカルブ塩酸塩を、72.2 kg ai/ha で、3 回土壌散布 (2 週間隔)、または 1.08 kg ai/ha で、3 回茎葉散布 (10 日間隔) し、植物体内運命試験が実施された。試料は、土壌散布区及び茎葉散布区で、それぞれ最終散布 38 及び 21 日後に収穫された。

土壌散布区では 10.7 mg/kg の残留放射能が検出された。そのうち親化合物が 3%TRR (0.23 mg/kg)、UK-1 が 55%TRR (4.5 mg/kg)、UK-4 が 2%TRR (0.16 mg/kg)、UK-8 が 4%TRR (0.34 mg/kg) 及び UK-10 が 1%TRR (0.05 mg/kg) 検出された。

茎葉散布区では 9.5 mg/kg の残留放射能が検出された。そのうち親化合物が 90%TRR (9.6 mg/kg) を占め、UK-1、4 及び 7 がそれぞれ 1%TRR (0.13 mg/kg)、3%TRR (0.30 mg/kg) 及び 3%TRR (0.34 mg/kg) 検出された。未同定代謝物のうち、UK-4 は B、UK-7 は D であることが示唆された。(参照 13)

### (5) レタス②

レタス (品種不明) に  $^{14}\text{C}$ -プロパモカルブ塩酸塩を、約 1 kg ai/ha で合計 3 回 (1 回目: 播種 3 週間後、2 回目: 1 回目散布 10 日後、3 回目: 2 回目散布 10 日後) 茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。試料は、散布前ならびに散布 10、20 及び 45 日後に採取された。

主要成分は親化合物で 56.4~66.3%TRR 認められた。その他に 5 種類の

未同定代謝物が合計 21.9~30.2%TRR 認められた。また、45 日後の洗浄液を分析した結果、親化合物が 70%TRR 以上認められた。抽出液中に認められた代謝物以外の成分は認められなかった。(参照 14)

### (6) レタス③

レタス(品種不明)に<sup>14</sup>C-プロパモカルブ塩酸塩を、10 mg ai/12 株(2 mL/12 株)で合計 3 回(1 回目:播種 5 週間後、2 回目:1 回目散布 10 日後、3 回目:2 回目散布 10 日後)茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能濃度は 3 回目処理当日の 10.7 mg/kg からその 22 日後の 2.23 mg/kg まで減少した。主要成分は親化合物で約 85%TRR 認められた。その他には未同定代謝物が約 10%TRR、未抽出残渣が約 5%TRR 認められた。未同定代謝物は複数の成分からなる人為的分解物と考えられた。

レタスにおけるプロパモカルブ塩酸塩の代謝は、水酸化や酸化を経て極性代謝物へと変化すると考えられた。(参照 15)

### (7) たばこ

<sup>14</sup>C-プロパモカルブ塩酸塩 0.9 g を 10 L 容器の土壌(壤質砂土)の植穴に処理し、播種約 10 週後(6~8 葉期)のたばこ(品種名:Havanna 503)の苗を移植して、植物体内運命試験が実施された。後作物における影響を見るために、第 1 期の植物をすべて収穫した後、新たに被験物質を土壌に加え、新しい苗を移植し、後作物における影響も合わせて試験された。

第 1 期試験時の処理 45 日後には緑葉中で約 1,000 mg/kg の残留放射能が認められたが、処理 122 日後では約 70 mg/kg まで減少した。第 2 期の収穫時では緑葉中の残留放射能濃度は 1.5~3.3 mg/kg と極めて低かった。

緑葉中と熟成葉中の残留量を比較した結果、熟成工程中のプロパモカルブ塩酸塩の損失は全くないか、あるいは極めて少量であり、ほとんどの場合 10%TRR 未満であった。熟成による葉の劇的な重量減少(約 1/20~1/8)により、熟成葉中の残留濃度は  $10 \times 10^3 \sim 25 \times 10^3$  mg/kg となった。

熟成葉中の残留放射能の約 16~34%TRR が主流煙に検出された。主流煙中の放射能の大部分(約 85%TRR)は凝縮物中に認められ、5~10%TRR がシガレットホルダー中に、3~5%TRR が揮発性物質としてメタノールまたは水酸化カリウム捕集液中に存在した。

抽出液及び喫煙の主流煙中の凝縮物の 2 次元クロマトグラムには 1 個のスポットのみが認められた。また、植物試料を通常の残留分析法を用いて分析し、放射能測定の結果と比較したところ、検出された放射能は親化

化合物であることが確認された。(参照 16)

#### (8) ほうれんそう①

ほうれんそう(品種名: Matador)が播種された土壌表面に、 $^{14}\text{C}$ -プロパモカルブ塩酸塩を  $45.2 \text{ kg ai/ha}$  で1回散布し、植物体内運命試験が実施された。試料は、散布 14~62 日後に収穫して使用した。

植物体における総残留放射能濃度は、散布 14 日後の  $10.2 \text{ mg/kg}$  から 42 日後の  $2.8 \text{ mg/kg}$  に減少し、62 日後は  $4.7 \text{ mg/kg}$  であった。

親化合物は散布 14 及び 29 日後には約 20%TRR 検出され、水溶性放射能は試験期間を通して 20.7~38.8%TRR を占めたが、同定はできなかった。その他に 4 種類の未同定代謝物を検出したが、いずれも 7.3%TRR 以下であった。散布 42 日後以降には有機溶媒抽出放射能は 13.0~13.9%TRR に減少した。そのうち親化合物は 3.1~5.0%TRR 検出された。水相中の放射能は 36.9~38.8%TRR に増加したが、同定はできなかった。土壌中の濃度は散布直後の  $100 \text{ mg/kg}$  から散布 62 日後の  $12.1 \text{ mg/kg}$  まで減少した。抽出可能放射能のほとんどが親化合物であった。(参照 17)

#### (9) ほうれんそう②

ほうれんそう(品種名: Tye)の播種 84 日後に  $^{14}\text{C}$ -プロパモカルブ塩酸塩を  $2.64 \text{ kg ai/ha}$  で茎葉散布し、1 回目散布 20 日後にさらに  $2.58 \text{ kg ai/ha}$  で茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。

茎葉に付着した残留放射能は降雨の影響を受けなかったため、処理 20 日後まで残留放射能の減少がほとんどみられなかった。

1 回目散布直後の残留放射能の 88~90%TRR はプロパモカルブ塩酸塩で占められていた。代謝物として D (2.2%TRR 以下)、P (1.8%TRR) が検出された。1 回目散布 20 日後 (2 回目の散布直前) には、親化合物は 76%TRR とわずかに減少し、代謝物として C (7.1%TRR)、D (3.5%TRR)、P (2.6%TRR) 及び R (3.6%TRR) が検出された。最終試料 (2 回目の散布 3 日後) では 2 回目の散布により総残留放射能濃度は増加したが、残留放射能の化学形態分布には変化はなかった。

ほうれんそうにおけるプロパモカルブ塩酸塩の代謝経路は、プロピル基の水酸化及び環化、ならびに *N*-酸化及び *N*-脱メチル化であると考えられた。(参照 18)

#### (10) きゅうり

きゅうり(品種名: Melani)に  $^{14}\text{C}$ -プロパモカルブ塩酸塩を、 $2.9 \text{ kg ai/ha}$  で茎葉散布、または根からの吸収を調査するために、水耕液に  $53.4 \text{ mg ai/株}$  を添加し、植物体内運命試験が実施された。

茎葉散布 30 日後の果実における総残留放射能濃度は 0.07 mg/kg であった。このうち 19.3%TRR が親化合物、49.2%TRR が植物成分に取り込まれた  $^{14}\text{C}$  であった。水耕液に添加処理して 21 日後の果実における総残留量は 3.09 mg/kg であった。58.4%TRR が親化合物で、32.0%TRR が植物成分に取り込まれたと考えられた。(参照 19)

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験①

$^{14}\text{C}$ -プロパモカルブ塩酸塩を、砂壤土及び埴壤土(英国)に 10 または 250 mg ai/kg となるように添加し、20°C (1 例のみ 10°C) の暗所で 120~365 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

親化合物の推定半減期は、20°C では 17.8~87.7 日、10°C では 47.2 日であった。主要分解物は  $^{14}\text{CO}_2$  で、120 日間の生成量は総処理放射能 (TAR) の 31~48% に達した。抽出性放射能の大部分は親化合物で、その他 7 つの未知ピークが認められたが、いずれのピークとも最大生成量は 10% TAR 未満であった。(参照 20)

#### (2) 好氣的土壤中運命試験②

$^{14}\text{C}$ -プロパモカルブ塩酸塩を、壤質砂土(ドイツ)に 200 mg ai/kg となるように添加し、25°C の暗所で 360 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

親化合物は好氣的条件下の土壤において速やかに分解し、その推定半減期は 14 日と算出された。主要分解物であった  $^{14}\text{CO}_2$  の累積発生率は 7 日後の 3.6%TRR から 360 日後の 88.6%TRR まで増加した。抽出液中の放射能は 90 日後の 3.2%TRR まで経時的に減少し、親化合物は 2.2%TRR 残存した。抽出液中に認められた放射能の多くは親化合物で、その他に数種類の未知物質が認められたが、いずれも 1.3%TRR 以下であった。結合性残留放射能は最大 20.2%TRR 認められ、フルボ酸、フミン酸及びフミン画分に特徴付けられた。(参照 21)

#### (3) 好氣的土壤中運命試験③

$^{14}\text{C}$ -プロパモカルブ塩酸塩を、壤質砂土(米国)に 200 mg ai/kg となるように添加し、25°C の暗所で 360 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

親化合物は好氣的条件下の土壤において速やかに分解し、その推定半減期は 27 日と算出された。主要分解物は  $^{14}\text{CO}_2$  で、360 日後には 88.5%TRR 検出された。抽出液中の放射能は 90 日後の 4.8%TRR まで経時的に減少し、親化合物は 2.8%TRR 残存した。その他に数種類の未知物質が認めら

れたがいずれも 0.9%TRR 以下であった。結合性残留放射能は最大 29.1% 認められ、フルボ酸、フミン酸及びフミン画分に特徴付けられた。(参照 22)

#### (4) 嫌氣的土壤中運命試験①

$^{14}\text{C}$ -プロパモカルブ塩酸塩を、水深 3 cm で湛水の嫌氣的条件にした砂壤土 (英国) に、10 または 250 mg ai/kg となるように添加し、20°C の暗所で 121 日 (10 mg ai/kg) または 365 日 (250 mg ai/kg) インキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

親化合物の推定半減期は、10 mg ai/kg 処理群では水相で 7.0 日、全体相で 65.7 日、250 mg ai/kg 処理群では水相で 14.7 日、全体相で 308 日であった。

分解物として UK-1 が、250 mg ai/kg 処理群で試験終了時に 6.7%TRR 認められ、10 mg ai/kg 処理群では 60 日後に 3.4%TRR、121 日後には定量限界未満となった。その他多数の分解物が検出されたがいずれも 5%TRR 以下であった。(参照 23)

#### (5) 嫌氣的土壤中運命試験②

$^{14}\text{C}$ -プロパモカルブ塩酸塩を、壤質砂土 (ドイツ) に 200 mg ai/kg となるように添加し、脱酸素処理した水 50 mL を添加して湛水とし、窒素ガスで容器内を置換した後に密閉して、25°C の暗所で最長 180 日間インキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

親化合物は嫌氣的条件下の土壤において穏やかに分解し、推定半減期は 459 日と算出された。主要分解物であった  $^{14}\text{CO}_2$  の生成量は最大 7.7%TRR であった。水相には 17.2~24.8%TRR、抽出液には合計 51.3~66.0%TRR の放射能が検出された。TLC 分析の結果、180 日後の水相及び抽出液に親化合物は 67.2%TRR 残存した。その他に数種類の未同定分解物が認められたが、いずれも 2.0%TRR 以下であった。結合性残留放射能は最大 8.1%TRR 認められ、フルボ酸、フミン酸及びフミン画分に特徴付けられた。(参照 24)

#### (6) 土壤吸着試験①

4 種類の国内土壤 [砂土 (宮崎) 及び壤土 (埼玉、栃木及び茨城)] を用いて、プロパモカルブ塩酸塩の土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 2.19~10.9、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 168~348 であった。(参照 25)

#### (7) 土壤吸着試験②

4種類の国内土壌〔砂質埴壤土（岡山）、埴壤土（福島）、壤質砂土（宮崎）及びシルト質埴壤土（茨城）〕を用いて、プロパモカルブ塩酸塩の土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 0.79~13.4、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 50.3~1,950 であった。（参照 26）

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験①

$^{14}C$ -プロパモカルブ塩酸塩を pH 4（酢酸）、pH 7（リン酸）及び pH 9（ホウ酸）の緩衝液に 1.0 mg/L となるようにそれぞれ溶解し、 $25 \pm 1^\circ C$ 、暗所で 29 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

すべての試験液においてほとんど分解は認められず、プロパモカルブ塩酸塩は加水分解に対して安定であると考えられた。（参照 27）

#### (2) 加水分解試験②

$^{14}C$ -プロパモカルブ塩酸塩を pH 4（クエン酸）、pH 5（酢酸）、pH 7（リン酸）及び pH 9（ホウ酸）の緩衝液に 8.7 mg/L（pH 4 及び 5）、9.5 mg/L（pH 7）及び 9.9 mg/L（pH 9）となるように添加した後、 $50^\circ C$ 、暗所で 5 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

すべての試験液においてほとんど分解は認められず、プロパモカルブ塩酸塩は加水分解に対して安定であると考えられた。（参照 28）

#### (3) 水中光分解試験①

$^{14}C$ -プロパモカルブ塩酸塩を滅菌緩衝液（pH 7、リン酸）及び滅菌自然水（pH 6.86、池水、オランダ）に 1.0 mg/L となるようにそれぞれ溶解し、 $25^\circ C$ 、キセノンランプ（光強度： $76.7 W/m^2$ （緩衝液）、 $58.5 W/m^2$ （自然水）、測定波長：いずれも 300~400 nm）で 29 日間インキュベートする水中光分解試験が実施された。

推定半減期は、緩衝液中で 27 日、自然水中で 2.4 日であった。東京の春（4~6 月）の平均太陽光に換算すると緩衝液中での推定半減期は 263 日、自然水中では 18 日であった。いずれの試験水からも分解物として M 及び未同定分解物が認められた。（参照 29）

#### (4) 水中光分解試験②

$^{14}C$ -プロパモカルブ塩酸塩を滅菌蒸留水（pH 7）及び滅菌自然水（pH 7、河川水、茨城）に溶解して 20 mg/L 溶液とし、 $23.0 \sim 30.3^\circ C$ 、キセノンランプ（光強度： $32.7 W/m^2$ 、測定波長：300~400 nm）で 22 日間インキュ



ベートする水中光分解試験が実施された。

推定半減期は、蒸留水中で 161 日、自然水中で 9.1 日であった。東京の春（4~6 月）の平均太陽光に換算すると蒸留水中での推定半減期は 1 年以上、自然水中では 38.3 日であった。（参照 30）

#### （5）水中光分解試験③

$^{14}\text{C}$ -プロパモカルブ塩酸塩を滅菌自然水（pH 8.2、池水、英国）に溶解して 1.07 mg/L 溶液とし、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$  でキセノンランプ（光強度：59 W/m<sup>2</sup>、測定波長：300~400 nm）で 4 日間インキュベートする水中光分解試験が実施された。

光照射区では親化合物は 4 日後に 91.6%TRR 残存した。その他に数種類の未同定分解物が認められたが、いずれも 5%TRR 未満であった。暗所対照区では親化合物は 96%TRR 以上残存した。数種類の未同定分解物が認められたが、いずれも 2%TRR 未満であった。

推定半減期は、40.9 日であった。東京の春（4~6 月）の平均太陽光に換算すると 311 日であった。（参照 31）

#### （6）好気的水系環境運命試験

$^{14}\text{C}$ -プロパモカルブ塩酸塩を 10.0 mg/L（30 kg ai/ha の散布量に相当）となるように自然水（ライン川、オランダ）と底質（ライン川底の土、オランダ）からなる容器内に溶解し、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 、明 8 時間/暗 16 時間の照射周期で 104 日間インキュベートする好気的水系環境運命試験が実施された。

104 日後までの放射能の回収率は 90~109%TAR、 $^{14}\text{CO}_2$  の発生量は累積で 90~95%TAR に達した。底質への非抽出性放射能の移行は 42 日後までに 10~15%TAR に増加したが、その後顕著な変化はみられなかった。分解物として 3 つの微小ピークをとらえたが、3 つを合わせても処理放射能と比して 4%未満であった。好気的水系環境下でのプロパモカルブ塩酸塩の推定半減期は 15.5~15.9 日であり、104 日後にはほとんどが消失した。（参照 32）

### 5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）、洪積花崗岩土・砂質壤土（福岡）、洪積土・埴壤土（三重）及び残積土・砂壤土（高知）を用いて、プロパモカルブ塩酸塩を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場試験）が実施された。推定半減期は表 14 に示されている。（参照 33、34）

表 14 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期 (日)	
			プロパモカルブ塩酸塩	
容器内 試験	20 mg/kg <sup>1)</sup>	火山灰土・軽埴土	4	
		洪積土・砂質壤土	17	
	48 mg/kg <sup>1)</sup>	火山灰土・軽埴土	16	
		洪積土・埴壤土	38	
		火山灰土・軽埴土	17	
		火山灰土・軽埴土	29	
圃場 試験	16 kg ai/ha <sup>2)</sup>	洪積土・砂質壤土	32	
		火山灰土・軽埴土	7	
	1回目処理： 48 kg ai/ha 2、3回目処理： 16 kg ai/ha <sup>2)</sup>	洪積土・埴壤土	7	
		火山灰土・軽埴土	1 以内	
	48 kg ai/ha × 3 <sup>2)</sup>	火山灰土・軽埴土	1 以内	
		残積土・砂壤土	4	

1) 純品、2) 64.0%液剤

### 6. 作物残留試験

はくさい、たまねぎ、きゅうり等を用いて、プロパモカルブ塩酸塩を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は表 15 に示されている。プロパモカルブ塩酸塩の最高値は、処理 30 日後に収穫したしょうがの 5.45 mg/kg であった。

表 15 作物残留試験成績

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量	回数	PHI (日)	プロパモカルブ塩酸塩 残留値 (mg/kg)	
					最高値	平均値
はくさい [露地] (茎葉) 2002年	2	1~1.3 kg ai/ha	2	14	4.55	1.77
				21	0.97	0.42
				28	0.91	0.46
はくさい [露地] (茎葉) 2003年	2	1.3~1.9 kg ai/ha	2	7	2.63	1.52
				14	0.48	0.24
				21	0.06	<0.05
				28	<0.05	<0.05
たまねぎ [露地] (鱗葉) 2002年	2	2.7 kg ai/ha	2	14	0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01
きゅうり [施設] (可食部) 1980年	2	0.48 g a.i./株	3	21	0.46	0.45
				35	0.27	0.27
				49	0.18	0.18

しょうが 〔露地〕 (根茎) 1986年	2	64 kg a.i./ha	5	30 60	5.45 1.58	3.08 0.85
レタス 〔施設〕 (茎葉) 1991年	2	1.28 kg a.i./ha	3	14 21 28	2.22 0.13 0.19	1.28 0.12 0.10
ばれいしょ 〔露地〕 (塊茎) 2003年	2	1.39 kg a.i./ha	3	7 14 21	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
ばれいしょ 〔露地〕 (塊茎) 2004年	2	1.67 kg a.i./ha	3	7 14 21	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02

- 注) ・試験には液剤及びフロアブル〔液剤(はくさい及びたまねぎ:66.7%、きゅうり、しょうが及びレタス:64%)、フロアブル(ばれいしょ:64%)〕を用いた。  
 ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を定量したものと計算し、※印を付した。  
 ・すべ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。

上記の作物残留試験の分析値を用いて、プロパモカルブ塩酸塩を暴露評価対象化合物として国内で栽培される食品中から摂取される推定摂取量が表16に示されている。本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からプロパモカルブ塩酸塩が最大の残留を示す使用条件で、すべての適用作物(はくさい、たまねぎ、きゅうり等)に使用され、加工・調理による残留量の増減が全くないとの仮定の下に行った。(参照35、36)

表16 食品中より摂取されるプロパモカルブ塩酸塩の推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (53.3 kg)		小児 (1~6歳) (15.8 kg)		妊婦 (55.6 kg)		高齢者 (65歳以上) (54.2 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
はくさい	1.77	29.4	52.0	10.3	18.2	21.9	38.8	31.7	56.1
たまねぎ	0.01	30.3	0.30	18.5	0.19	33.1	0.33	22.6	0.23
きゅうり	0.45	0.50	0.23	0.1	0.05	0.3	0.14	1.1	0.50
しょうが	3.08	0.60	1.85	0.20	0.62	0.70	2.16	0.70	2.16
レタス	1.28	6.10	7.81	2.50	3.20	6.40	8.19	4.20	5.38
合計			62.2		22.3		49.6		64.4

- ・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち各試験区の平均残留値の最大値を用いた。  
 ・ばれいしょのデータはすべて定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。  
 ・「ff」：平成10~12年の国民栄養調査(参照116~118)の結果に基づく摂取量(g/人/日)  
 ・「摂取量」：残留値から求めたプロパモカルブ塩酸塩の推定摂取量(µg/人/日)

## 7. 一般薬理試験

### (1) 一般薬理試験①

マウス、ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 37)

表 17 一般薬理試験①概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌 6	0、500、 1,000、2,000 (経口)	—	500	500 mg/kg 体重以上 投与群で自発活動の 抑制、探索行動及び触 反応の亢進 2,000 mg/kg 体重投 与群で警戒性亢進ま たは抑制、発声等 1例死亡
腎機能	尿量 尿中電解質 尿比重 尿浸透圧	SD ラット	雌 6	0、500、 1,000、2,000 (経口)	—	500	500 mg/kg 体重以上 投与群で尿量増加 2,000 mg/kg 体重投 与群で尿比重及び浸 透圧増加 1例死亡  全群でナトリウム、カ リウム及びクロール の増加がみられた。
呼吸器系	呼吸数 呼吸換気量 (麻酔)	日本 白色種 ウサギ	雌 4	0、1.26、 30.3、728 (静脈内)	30.3	728	728 mg/kg 体重投与 群では、投与直後に全 例死亡  呼吸器系への影響な し。
循環器系	血圧 心拍数 心電図 (麻酔)	日本 白色種 ウサギ	雌 4	0、1.26、 30.3、728 (静脈内)	1.26	30.3	30.3 mg/kg 体重投与 群で血圧及び心拍数 の有意な低下

(2) 一般薬理試験②

マウス、ウサギ、ラット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 18 に示されている。(参照 38)

表 18 一般薬理試験②概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態	ICR マウス	雄+雌 3 匹	3、10、30、 100、175、 300	10	30	30、100 mg/kg 体重投与群では不安、運動性増加。175 及び 300 mg/kg 体重投与群の前例で痙攣がみられ、各 2 及び 3 例死亡した。
	電撃痙攣	ICR マウス	雄+雌 3 匹	3、10、30、 100	10	—	影響は認められなかった。
	鎮痛作用	ICR マウス	雄+雌 3 匹	3、10、30、 100	100	—	影響は認められなかった。
	睡眠誘発	ICR マウス	雄 9 匹	10、100	100	—	影響は認められなかった。
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 5 匹	10、100	100	—	影響は認められなかった。
	自発脳波	日本 白色種 ウサギ	雄 3 匹	1、10、100	10	100	100 mg/kg 体重投与群で脳波の変動がみられたが、30 分後には回復した。1 及び 10 mg/kg 体重投与群では影響は認められなかった。
末梢神経	反射及び筋弛緩	ICR マウス	雄+雌 3 匹	3、10、30、 100	100	—	影響は認められなかった。
	横隔膜神経	ICR マウス	雄 5 匹	10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> 、 10 <sup>-3</sup> (g/mL)	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-3</sup> g/mL 投与群で抑制。
	坐骨神経	SD ラット	雄 4 匹	1、10、100	100	—	影響は認められなかった。
自律神経系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 5 匹	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> (g/mL)	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	ACh、His では 10 <sup>-5</sup> 及び 10 <sup>-4</sup> g/mL 投与群で抑制。
	摘出輸精管	SD ラット	雄 4~5 匹	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> 、10 <sup>-3</sup> (g/mL)	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-3</sup> g/mL 投与群で軽度緊張増加。NA では 10 <sup>-5</sup> ~10 <sup>-3</sup> g/mL 投与群で収縮。

	摘出子宮	SD ラット	雌 5 匹	$10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $10^{-3}$ (g/mL)	$10^{-3}$	—	影響は認められなかった。
	摘出気管	日本 白色種 ウサギ	雄 4~5 匹	$10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $10^{-3}$ (g/mL)	$10^{-4}$	$10^{-3}$	$10^{-3}$ g/mL 投与群で軽度緊張増加。ACh では $10^{-5}$ ~ $10^{-3}$ g/mL 投与群で抑制。
	摘出 胃底条片	SD ラット	雄 4 匹	$10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $10^{-3}$ (g/mL)	$10^{-3}$	—	緊張影響は認められず。5-HT 収縮に対し $10^{-5}$ ~ $10^{-3}$ g/mL 投与群で抑制。
	瞳孔への 影響	ICR マウス	雄+雌 3 匹	3、10、30、 100	100	—	影響は認められなかった。
呼吸器及び循環器系	呼吸数、血 圧、心拍数 及び左心 室内圧変 化率	日本 白色種 ウサギ	雄 5 匹	1、10、30、 100	1	10	30 及び 100 mg/kg 体重投与群で低下または減少。心拍数のみ 10 mg/kg 体重投与群から減少。
	摘出心房	モルモ ット	雄 5 匹	$10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ (g/mL)	—	$10^{-4}$	$10^{-4}$ g/mL 投与群で軽度低下。
血液	凝固能	SD ラット	雄 5~6 匹	100	100	—	影響は認められなかった。
	凝固時間	日本 白色種 ウサギ		$10^{-4}$ 、 $10^{-3}$ 、 $10^{-2}$ (g/mL)	$10^{-3}$	$10^{-2}$	$10^{-2}$ g/mL 投与群で延長。
	溶血作用	日本 白色種 ウサギ	雄 5~6 匹	$10^{-3}$ 、 $10^{-2}$ (g/mL)	$10^{-2}$	—	影響は認められなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験①

プロパモカルブ塩酸塩、原体混在物 1 及び 2 を用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 19 及び 20 に示されている。(参照 39~43)

表 19 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	試験動物	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>5.01	>5.01	

表 20 急性毒性試験結果概要 (原体混在物)

検体	投与経路	試験動物	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		症状
			雄	雌	
原体混在物 1	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	雌で円背位及び異常歩行 死亡例なし
原体混在物 2	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	雌で円背位、脱毛及び被毛の赤色着色 死亡例なし

### (2) 急性毒性試験②

プロパモカルブ塩酸塩、原体混在物 3 及び 4 を用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 21 及び 22 に示されている。(参照 44~54)

表 21 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	試験動物	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	2,900	2,000	自発運動減少、間代性痙攣、鼻・口及び眼瞼出血、立毛、被毛光沢消失、歩行失調等
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	2,650	2,800	自発運動減少、間代性痙攣、歩行失調、音及び接触に対する反射消失、腹臥等
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	5,220	3,230	自発運動減少、鼻及び眼瞼出血、音及び接触に対する反射消失、立毛、被毛光沢消失、歩行失調、腹臥、体温降下等
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,710	1,870	自発運動減少、立毛、腹臥等
腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	460	437	自発運動減少、間代性痙攣、失調性歩行等
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	457	435	間代性痙攣、自発運動減少、失調性歩行等
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>3,000	>3,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>3,000	>3,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		軽度の自発運動減少、感受性低下、呼吸困難、粗毛、眼の充血
		>7.9	>7.9	

表 22 急性毒性試験結果概要（原体混在物）

検体	投与経路	試験動物	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		症状
			雄	雌	
原体混在物 3	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、呼吸数増加、嗜眠、うずくまり姿勢、軟便/液状便
原体混在物 4	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	3,600	3,300	立毛、うずくまり姿勢、よちよち歩行、つま先歩行、呼吸数低下及び増加、部分的な開眼、排便異常、衰弱、意識喪失

(3) 急性神経毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、20、200 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄及び 200 mg/kg 体重投与群の雄で自発運動量低下、2,000 mg/kg 体重投与群の雌で立ち直り反射及び体温低下が認められたことから、無毒性量は雄で 20 mg/kg 体重、雌



で 200 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 55)

#### (4) 急性神経毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、28.1、281 及び 2,810 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、2,810 mg/kg 体重投与群の雌雄において、被毛の汚れ (投与日のみ) が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 281 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 56)

### 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼刺激性試験では粘膜に軽度の刺激性変化が認められたが、皮膚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が実施された。その結果、Buehler 法では陰性、Magnusson & Kligman 法では弱い皮膚感作性が認められた。また、White Pirbright モルモットを用いた皮膚感作性試験が Optimization 法で実施された。Optimization 法では皮膚感作性は認められなかった。(参照 57~63)

### 10. 亜急性毒性試験

#### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、375、1,500 及び 6,000 ppm: 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		375 ppm	1,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28	104	434
	雌	34	130	540

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雌雄で上皮空胞化 (脈絡叢・涙腺) 等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,500 ppm (雄: 104 mg/kg 体重/日、雌: 130 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 64)

表 24 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・尿中ナトリウム減少</li> <li>・上皮空胞化（脈絡叢・涙腺）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Hb 及び Ht 減少</li> <li>・脳比重<sup>2</sup>増量、肝及び副腎絶対重量減少</li> <li>・上皮空胞化（脈絡叢・涙腺）</li> </ul>
1,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar 系ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14	72	362
	雌	16	79	396

本試験において、5,000 ppm 投与群の雄で飼料効率低下、1,000 ppm 以上投与群の雌で飼料効率低下及び体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雄で 1,000 ppm (72 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (16 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 65)

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	45	131	433
	雌	51	161	471

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で上皮空胞化（耳下腺等）等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm（雄：131 mg/kg 体重/日、雌：161 mg/kg 体重/日）であると考えられた。(参照 66)

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 27 90日間亜急性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・タペタム細胞変性</li> <li>・タペタムの低屈折性</li> <li>・上皮空胞化（耳下腺、涙腺、気管及び気管支粘膜下腺、舌下腺）</li> <li>・リンパ節皮質リンパ球様細胞の空胞化（下顎リンパ節）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・タペタム細胞変性</li> <li>・タペタムの低屈折性</li> <li>・上皮空胞化（食道粘膜下腺、耳下腺、気管及び気管支粘膜下腺、舌下腺、涙腺）</li> <li>・リンパ節皮質リンパ球様細胞の空胞化（下顎リンパ節）</li> </ul>
3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた混餌（原体：50、100、500及び1,000/2,000 ppm：最高用量は7週目から2,000 ppmに増加、平均検体摂取量のデータなし）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、投与に関連した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1,000 ppm（40 mg/kg 体重/日相当<sup>3</sup>）であると考えられた。（参照 67）

(5) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0、375、1,500及び6,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 28 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与量		375 ppm	1,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	24.7	100	385
	雌	25.6	104	407

本試験において、6,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも1,500 ppm（雄：100 mg/kg 体重/日、雌：104 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 68）

(6) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（有効成分換算値 200、2,000及び20,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による90日

<sup>3</sup> 検体摂取量のデータはなく、報告書の要約及び結論に1,000 ppmは40 mg/kg 体重/日に相当すると記載があることから、1,000 ppm（40 mg/kg 体重/日）と推定された。

間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 29 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)②の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.9	135	1,320
	雌	14.2	149	1,490

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄: 135 mg/kg 体重/日、雌: 149 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 69)

#### (7) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた経皮(原体: 0、75、300 及び 1,200 mg/kg 体重/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、1,200 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制が認められ、雄では投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 1,200 mg/kg 体重/日、雌で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 70)

### 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 1年間慢性毒性試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 20 匹)を用いた混餌(原体: 0、375、1,500 及び 6,000 ppm: 平均検体摂取量は表 30 参照)投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 30 1年間慢性毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		375 ppm	1,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21.0	84.0	356
	雌	29.0	114	476

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雄及び 1,500 ppm 以上投与群の雌で上皮空胞化(脳脈絡叢等)等が認められたことから、無毒性量は雄で 1,500 ppm (84.0 mg/kg 体重/日)、雌で 375 ppm (29.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 71)

表 31 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・上皮空胞化（脳脈絡叢）</li> <li>・腎比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・上皮空胞化（涙腺導管、腺房）</li> </ul>
1,500 ppm 以上 375 ppm	1,500 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・上皮空胞化（脳脈絡叢）</li> </ul> 毒性所見なし

(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた経口（原体：0、1,000、2,500 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 32 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	2,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	39	97	378
	雌	42	116	404

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で複数の臓器に上皮細胞空胞化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：39 mg/kg 体重/日、雌：42 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 72）

表 33 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm		
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・上皮細胞空胞化（副腎皮質、十二指腸腺、気管腺、胆管粘膜、精巢上体管、腎尿細管、涙腺、舌下唾液腺、胃幽門腺）</li> <li>・リンパ節皮質リンパ球様細胞の空胞化（下顎リンパ節）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・上皮細胞空胞化（副腎皮質、十二指腸腺、気管腺、胆管粘膜、精巢上体管、子宮頸腺、腎尿細管、涙腺、舌下唾液腺、胃幽門腺）</li> <li>・リンパ節皮質リンパ球様細胞の空胞化（下顎リンパ節）</li> </ul>
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた経口（原体：0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 34 2年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	22.7	70.5	242
	雌	22.6	72.6	227

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄でタペタムの反射性減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm (雄: 70.5 mg/kg 体重/日、雌: 72.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 73)

表 35 2年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ BUN 増加</li> <li>・ タペタムの反射性減少 (淡褐色化)</li> <li>・ タペタム層減少/タペタム細胞変性</li> <li>・ 腎糸体硬化症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ タペタムの反射性減少 (淡褐色化)</li> <li>・ タペタム層減少/タペタム細胞変性 (1例)</li> <li>・ 腎糸球体硬化症 (1例)</li> </ul>
3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①

Fischer ラット (主群: 1 群雌雄各 50 匹、衛星群 [対照群及び最高投与群]: 各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、2,000、5,000 及び 12,500 ppm: 平均検体摂取量は表 36 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 36 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	5,000 ppm	12,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	150	368	989
	雌	155	392	1,020

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で上皮空胞化(脳脈絡叢、涙腺)等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄: 150 mg/kg 体重/日、雌: 155 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 74)

表 37 2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験(ラット)①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,500 ppm		・ ALP 及び GGT 上昇
5,000 ppm 以上		
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 上皮空胞化 (脳脈絡叢、涙腺)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 上皮空胞化 (脳脈絡叢、涙腺)</li> </ul>

#### (5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②

SD ラット (主群: 雌雄各 50 匹、衛星群: 雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、40、200 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 38 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 38 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.4	7.3	36.5
	雌	1.8	9.3	45.4

投与 5 及び 41 週後に、対照群を含む各群で唾液腺/涙腺炎が認められたが、発現後 1 週間で回復した。

1,000 ppm 投与群の雄で肝細胞変性/壊死の発生頻度が有意に高かった。雌では同所見の発生頻度が対照群で最も高かった。同所見は自然発生する病変の 1 つと考えられている。一方、血液生化学検査においてこの所見に関連した項目に変化がみられなかった。また、参考データではあるが、さらに高用量を投与した同系統ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験 [14. (3)] では、同所見の発生頻度増加は認められなかった。したがって、雄における肝細胞変性/壊死の増加は、検体投与の影響ではないと考えられた。

200 ppm 以上投与群の雌で肺の血管うっ血/浮腫の発生頻度が有意に高かった。同所見は急性期変化を示す病変であり、慢性毒性/発がん性併合試験等の持続的暴露により生じた変化とは考えにくく、有意差は偶発的なものと考えられた。また、同所見の発生頻度増加は、本剤のその他の毒性試験及びさらに高用量を投与した慢性毒性/発がん性併合試験 [14. (3)] でも認められなかった。

腫瘍性病変では、皮下組織の線維肉腫の発生頻度が 40 及び 1,000 ppm 投与群の雄で有意に高かった。傾向検定でも有意であったが、対照群の発生頻度が背景データ (2~12%) と比較して低かった (0%) ためであると考えられた。また、いずれの発生頻度も背景データの範囲内であった。以上のことから検体投与の影響ではないと判断された。

本試験において、投与に関連した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 1,000 ppm (雄: 36.5 mg/kg 体重/日、雌: 45.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 75)

#### (6) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、120、840 及び 6,000 ppm: 平均検体摂取量は表 39 参照) 投与による 18 カ月間発が

ん性試験が実施された。

表 39 18 カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

期間（週）		平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）		
		120 ppm	840 ppm	6,000 ppm
雄	1~52	16	113	842
	1~79	15	106	790
雌	1~52	20	147	1,090
	1~79	19	136	1,010

本試験において、6,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 840 ppm（雄：106 mg/kg 体重/日、雌：136 mg/kg 体重/日）と考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 76）

#### （7）2 年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 40 2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.08	9.72	52.2
	雌	2.14	10.8	54.1

病理組織学的検査において、種々の非腫瘍性及び腫瘍性病変が認められたが、その発生頻度は対照群と同等であり、検体投与の影響ではないと判断された。

本試験において、投与に関連した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：52.2 mg/kg 体重/日、雌：54.1 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 77）

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### （1）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 28 匹）を用いた強制経口（原体：0、50、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において、親動物では 200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で摂餌量減少等、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制が認められ、



児動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で生存率低下及び体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 50 mg/kg 体重/日、雌で 50 mg/kg 体重/日未満、児動物では 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 78)

表 41 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 <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>精巢上体、前立腺絶対及び比重量減少</li> <li>腎比重量増加</li> <li>精巢上体上皮細胞に空胞変性</li> <li>摂餌量減少</li> <li>精子数減少</li> </ul>	被毛尿着色	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡 (5 例)</li> <li>不安定歩行及び活動量低下</li> <li>体重増加抑制</li> <li>脾、精巢上体絶対及び比重量減少</li> <li>精囊比重量減少</li> <li>精巢上体上皮細胞に空胞変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>不安定歩行及び活動量低下</li> <li>着床数減少</li> </ul>
	200 mg/kg 体重/日以上	流涎、口周囲赤色物質	流涎、口周囲赤色物質	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡 (5 例)</li> <li>流涎、口周囲赤色物質</li> <li>摂餌量減少</li> <li>精子数減少</li> </ul>	流涎、口周囲赤色物質
	50 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	体重増加抑制	毒性所見なし	体重増加抑制
児動物	1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>生存率低下</li> <li>体重増加抑制</li> </ul>		1,000 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	
	200 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし			

(2) 3 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、40、200 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 42 参照) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 42 3 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.5	11.8	60.2
		雌	2.7	13.3	66.6
	F <sub>1</sub> 世代	雄	3.0	14.3	72.1
		雌	3.6	17.0	85.9
	F <sub>2</sub> 世代	雄	2.0	10.0	51.3
		雌	2.5	13.0	64.7