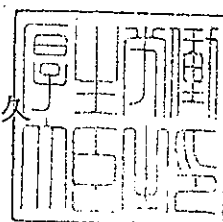




厚生労働省発食安 0702 第1号
平成 27 年 7 月 2 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬及び動物用医薬品スピノサド

農薬フルピラジフロン

農薬フルメツラム

動物用医薬品豚サーコウイルス（2 型・組換え型）感染症・豚繁殖・呼吸障害症候群・マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（カルボキシビニルポリマーアジュバント加）混合ワクチン

平成 27 年 8 月 5 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 27 年 7 月 2 日付け厚生労働省発食安 0702 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくフルメツラムに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

フルメツラム

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：フルメツラム [Flumetsulam (ISO)]

(2) 用途：除草剤

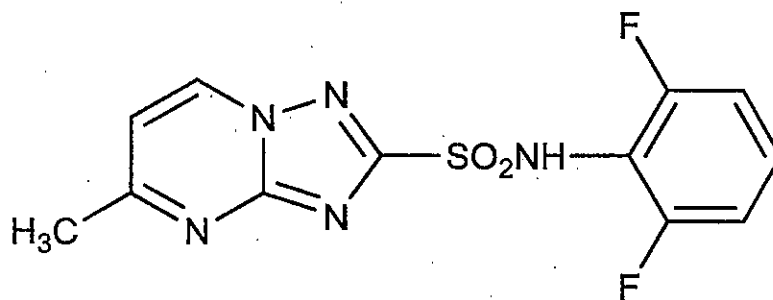
トリアゾロピリミジン環を有する除草剤である。分枝鎖アミノ酸(バリン、ロイシン及びイソロイシン)の植物体内での生合成酵素であるアセトラクテートシンターゼを阻害することで、殺草効果を示すものと考えられている。

(3) 化学名

2', 6'-difluoro-5-methyl[1, 2, 4]triazolo[1, 5-*a*]pyrimidine-2-sulfonanilide
(IUPAC)

N-(2, 6-difluorophenyl)-5-methyl[1, 2, 4]triazolo[1, 5-*a*]pyrimidine-2-sulfonamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₂ H ₉ F ₂ N ₅ O ₂ S
分子量	325.30
水溶解度	49 mg/L (25°C, pH 2.5)
	5.65 g/L (25°C, pH 7.0)
分配係数	log ₁₀ Pow = 0.21 (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。
海外での適用の範囲及び使用方は以下のとおり。

海外での使用方法

(1) 80 %フルメツラム顆粒水和剤 (米国)

作物名	栽培期間中の総使用量	使用時期	使用方法	使用回数
とうもろこし	0.07 lb ai/A (78.5 g ai/ha)	播種前	土壌散布 土壌混和	1回
だいず				
とうもろこし	0.04-0.057 lb ai/A (45.4-64.7 g ai/ha)	発芽後、20 インチ高又は 6 葉期の早い方 (収穫 85 日前まで)	散布	
だいず	0.125 oz/A (7 g ai/ha)	発芽後、 1 葉期～5 葉期まで (収穫 85 日前まで)		

ai:active ingredient (有効成分)

(2) 80 %フルメツラム顆粒水和剤 (豪州)

作物名	栽培期間中の総使用量	使用時期	使用方法	使用回数
ひよこ豆	20 g ai/ha	第 4～6 枝期まで (発芽後 6 週間まで)	散布	1回
エンドウ豆		第 2～6 節期まで (発芽後 6 週間まで)		
レンズ豆		4-8 葉期(発芽後 6 週間まで)		
フェネグreekシード		3 葉期以降		

(2) 80 %フルメツラム顆粒水和剤 (豪州) (つづき)

作物名	栽培期間中の総使用量	使用時期	使用方法	使用回数
小麦	20 g ai/ha	3葉期から節間成長開始まで。 開花期から乳熟期初期まで (収穫 28 日前まで)	散布	1 回
大麦・オーツ麦		分けつ中期から節間成長開始まで。 開花期から乳熟期初期まで (収穫 28 日前まで)		
ライ麦				
とうもろこし	20-40 g ai/ha	播種後発芽前	土壌混和	
		発芽後 8 葉期まで		
だいち		播種前/播種時	土壌散布	
		播種後発芽前	散布	
らっかせい		発芽後 6 葉期まで	散布	

(3) 9.3 %フルメツラム・50 % 2,4-D・25 %クロピラリド顆粒水和剤 (米国)

作物名	栽培期間中の総使用量	使用時期	使用方法
とうもろこし	8.0 oz/A (52.1 g ai/ha)	収穫 85 日前まで (播種前又は播種後発芽前)	土壌散布
	4.0 oz/A (26.1 g ai/ha)	発芽後 (ただし、雄穂成長段階前)	散布

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・フルメツラム

② 分析法の概要

試料からアセトン又はアセトン・0.1mol/L 塩酸 (9:1) 混液で抽出し、アセトンを留去後 0.005~0.05mol/L 塩酸を加え、ヘキサンで洗浄する。C₁₈ カラム及びアルミナカラムで精製した後、ヨウ化メチルでメチル化し、メチル-t-ブチルエーテルに転溶する。内部標準物質として N-d₃メチルフルメツラムを加え、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) を用いて定量する。

または、試料に希塩酸を加え、メチルイソブチルケトンで抽出し、NH₂カラム及びシリカゲルカラムで精製、又は、NH₂カラムで精製した後、ペンタフルオロベンジルブロミド (PFBB) で誘導体化し、酸性アルミナカラムで精製する。ガスクロマトグラフ (ECD 又は NPD) を用いて定量する。

定量限界： 0.002～0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1 及び 1-2 を参照。

4. 畜産物への推定残留量

(1) 家畜残留試験 (動物飼養試験)

乳牛における残留試験

乳牛に対して、フルメツラムが飼料中濃度として平均 6.5、13.5 及び 40 ppm に相当する量を含むゼラチンカプセルを 28 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるフルメツラム含量を測定した (定量限界：0.01 ppm)。また、乳については、投与開始 2 及び 1 日前、投与開始 1、3、7、14、21、23、29 及び 30 日後に搾乳したものを測定した (定量限界：0.01 ppm)。結果については表 1 を参照。

表 1 乳牛の組織中の最大残留量 (ppm)

	5.6-8.3 ppm 投与群	11.6-16.7 ppm 投与群	33.3-50 ppm 投与群
筋肉	<0.01 (最大)	<0.01 (最大)	0.012 (最大)
脂肪	<0.01 (最大)	<0.01 (最大)	0.012 (最大)
肝臓	0.015 (最大)	0.023 (最大)	0.035 (最大)
腎臓	0.124 (最大)	0.15 (最大)	0.349 (最大)
乳	<0.01 (平均)	<0.01 (平均)	0.073 (平均)

上記の結果に関連して、豪州では乳牛における MFL^{注)} を 10.16ppm と評価している。

注) Maximum Feeding Level (MFL)：飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Theoretical Dietary Burden：MTDB) と同等のものとして推定残留量の算定に用いた。

(2) 推定残留量

乳牛について、MFLと各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量(最大値)を算出した。結果については、表2を参照。

表2 畜産物中の推定残留量；牛(ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.01	0.01	0.02	0.15	0.01

5. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフルメツラムに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量： 100 mg/kg 体重/day
(動物種) イヌ
(投与方法) 混餌
(試験の種類) 慢性毒性
(期間) 1年間

安全係数：100

ADI：1 mg/kg 体重/day

6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてとうもろこし、大豆等に、カナダにおいてとうもろこし、大豆に、豪州において穀類、畜産物等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

フルメツラムとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてフルメツラム(親化合物のみ)を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	0.07
幼小児 (1~6 歳)	0.25
妊婦	0.09
高齢者 (65 歳以上)	0.06

注) 各食品の平均摂取量は、平成 17 年~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

- (4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

フルメツラム作物残留試験一覧表 (米国)

農作物 (分析部位)	試験 圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用時期・使用方法	回数		
とうもろこし (乾燥子実)	16	75% 顆粒水和剤	0.06 lb a.i./Acre (67 g a.i./ha) 播種前土壌混和	1	120	圃場A: ND*
					127	圃場B: ND*
					128	圃場C: ND*
					135	圃場D: ND*
					136	圃場E: ND*
					137	圃場F: ND*
					137	圃場G: ND*
					138	圃場H: ND*
					140	圃場I: ND*
					142	圃場J: ND*
					153	圃場K: ND*
					160	圃場L: ND*
					160	圃場M: ND*
					161	圃場N: ND*
					168	圃場O: ND*
					169	圃場P: ND*
	20	75% 顆粒水和剤	0.06 lb a.i./Acre (67 g a.i./ha) 発芽後散布	1	81	圃場A: ND**
					88	圃場B: ND*
					90	圃場C: ND**
					92	圃場D: ND*
					92	圃場E: ND**
					98	圃場F: ND*
					99	圃場G: ND*
					101	圃場H: ND**
					101	圃場I: ND*
					102	圃場J: ND*
					102	圃場K: ND*
					109	圃場L: ND*
					109	圃場M: ND*
					114	圃場N: ND*
					120	圃場O: ND*
					124	圃場P: ND*
	127	圃場Q: ND*				
	128	圃場R: ND*				
	132	圃場S: ND*				
	134	圃場T: ND*				
	3		0.07 lb a.i./Acre (78 g a.i./ha) 発芽前表面散布	1	110	圃場A: ND** (#) ^{注2)}
					113	圃場B: ND** (#)
	4		0.11 lb a.i./Acre (123 g a.i./ha) 発芽前表面散布	1	110	圃場A: ND** (#)
					113	圃場B: ND** (#)
	4		0.20 lb a.i./Acre (224 g a.i./ha) 発芽前表面散布	1	113	圃場C: ND** (#)
					131	圃場D: ND** (#)
	4		0.09 lb a.i./Acre (101 g a.i./ha) 発芽後散布	1	110	圃場A: ND** (#)
					113	圃場B: ND** (#)
	7		0.18 lb a.i./Acre (202 g a.i./ha) 発芽後散布	1	113	圃場C: ND** (#)
					131	圃場D: ND** (#)
					81	圃場A: ND** (#)
91					圃場B: ND** (#)	
10	9.2% 顆粒水和剤	0.25 lb/Acre (26.1 g a.i./ha) 発芽後散布	1	92	圃場C: ND** (#)	
				101	圃場D: ND** (#)	
				81	圃場A: ND** (#)	
				92	圃場B: ND** (#)	
10	9.2% 顆粒水和剤	0.25 lb/Acre (26.1 g a.i./ha) 発芽後散布	1	91	圃場C: ND** (#)	
				101	圃場D: ND** (#)	
				102	圃場E: ND** (#)	
				102	圃場F: ND** (#)	
				127	圃場G: ND** (#)	
				84	圃場A: ND**	
				106	圃場B: <0.005	
				111	圃場C: <0.005	
111	圃場D: ND**					
113	圃場E: ND**					
113	圃場F: <0.005					
120	圃場G: <0.005					
123	圃場H: <0.005					
128	圃場I: <0.005					
131	圃場J: <0.005					

農作物 (分析部位)	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用時期・使用方法	回数	経過日数	
大豆 (乾燥子実)	3	75% 顆粒水和剤	0.27 lb a.i./Acre (303 g a.i./ha) 播種前土壤混和	1	124	圃場A: ND*(#)
					140	圃場B: ND*(#)
	2	75% 顆粒水和剤	0.03 lb a.i./Acre (34 g a.i./ha) 発芽後散布	1	146	圃場C: ND*(#)
					89	圃場A: ND*(#)
	1	10%7077W	0.0004 lb a.i./Acre (0.45 g a.i./ha) 発芽後散布	1	108	圃場B: ND*(#)
					79	圃場A: ND***(#)
	19	10%7077W	0.03 lb a.i./Acre (34 g a.i./ha) 発芽後散布	1	83	圃場B: ND***(#)
					87	圃場C: ND*(#)
					87	圃場D: ND***(#)
					87	圃場E: ND*(#)
					89	圃場F: ND*(#)
					90	圃場G: ND***(#)
					93	圃場H: ND***(#)
					93	圃場I: ND***(#)
					98	圃場J: ND***(#)
					104	圃場K: ND*(#)
					105	圃場L: ND*(#)
					107	圃場M: ND*(#)
					107	圃場N: ND***(#)
					109	圃場O: ND***(#)
					118	圃場P: ND***(#)
					119	圃場Q: ND***(#)
	3	10%7077W	0.09 lb a.i./Acre (101 g a.i./ha) 発芽後散布	1	112	圃場R: ND*(#)
					132	圃場S: ND*(#)
	18	10%7077W	0.09 lb a.i./Acre (101 g a.i./ha) 播種前土壤混和	1	104	圃場A: ND*(#)
					105	圃場B: ND*(#)
					132	圃場C: ND*(#)
					114	圃場A: ND***(#)
					117	圃場B: ND*(#)
					118	圃場C: ND***(#)
122					圃場D: ND*(#)	
128					圃場E: ND***(#)	
132					圃場F: ND***(#)	
134					圃場G: ND*(#)	
136					圃場H: ND***(#)	
137					圃場I: ND***(#)	
139					圃場J: ND***(#)	
140					圃場K: ND***(#)	
145					圃場L: ND***(#)	
148					圃場M: ND***(#)	
149	圃場N: ND*(#)					
156	圃場O: ND***(#)					
154	圃場P: ND*(#)					
163	圃場Q: ND*(#)					
166	圃場R: ND***(#)					
6	78.7% 顆粒水和剤	16.2~16.6 g a.i./ha 発芽後散布	1	73	圃場A: <0.005(#)	
				76	圃場B: <0.005(#)	
6	78.7% 顆粒水和剤+ X-77 (0.25%v/v)+ UAN(2.5%v/v)	16.2~16.6 g a.i./ha 発芽後散布	1	82	圃場C: <0.005(#)	
				83	圃場D: <0.005(#)	
6	78.7% 顆粒水和剤+ COC(1.2%v/v)	16.2~16.6 g a.i./ha 発芽後散布	1	85	圃場E: <0.005(#)	
				90	圃場F: ND*(#)	
6	78.7% 顆粒水和剤+ COC (1.2%v/v)+ UAN(1.2%v/v)	16.2~16.6 g a.i./ha 発芽後散布	1	73	圃場A: <0.005(#)	
				76	圃場B: ND*(#)	
6	78.7% 顆粒水和剤+ COC (1.2%v/v)+ UAN(1.2%v/v)	16.2~16.6 g a.i./ha 発芽後散布	1	82	圃場C: ND*(#)	
				83	圃場D: <0.005(#)	
6	75% 顆粒水和剤	16.0~16.9 g a.i./ha 発芽後散布	1	85	圃場E: <0.005(#)	
				90	圃場F: ND*(#)	
6	75% 顆粒水和剤	16.0~16.9 g a.i./ha 発芽後散布	1	73	圃場A: <0.005(#)	
				76	圃場B: ND*(#)	
6	75% 顆粒水和剤	16.0~16.9 g a.i./ha 発芽後散布	1	82	圃場C: ND*(#)	
				83	圃場D: <0.005(#)	
6	75% 顆粒水和剤	16.0~16.9 g a.i./ha 発芽後散布	1	85	圃場E: ND*(#)	
				90	圃場F: <0.005(#)	

農作物 (分析部位)	試験 圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用時期・使用方法	回数		
大豆 (乾燥子実)	6	75% 顆粒水和剤+ X-77 (0.25%v/v)+ UAN(2.5%v/v)	16.0~16.9 g a. i. /ha 発芽後散布	1	73	圃場A: ND*(#)
					76	圃場B: ND*(#)
					82	圃場C: ND*(#)
					83	圃場D: <0.005(#)
					85	圃場E: <0.005(#)
					90	圃場F: <0.005(#)
小豆類 (乾燥子実)	10	80%水和剤	0.07 lb a. i. /Acre (78 g a. i. /ha) 播種前土壌混和	1	108, 112, 115, 118, 122	圃場A: ND***(#)
					114, 118, 121, 124, 128	圃場B: ND***(#)
					94	圃場C: ND***(#)
					95	圃場D: ND***(#)
					102	圃場E: ND***(#)
					103	圃場F: ND***(#)
					109	圃場G: ND***(#)
					118	圃場H: ND***(#)
					118	圃場I: ND***(#)
					131	圃場J: ND***(#)

ND=not detected(検出限界 ND* 0.0025, ND** 0.002, ND*** 0.005)

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) (#)：これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

フルメツラム作物残留試験一覧表 (豪州)

農作物 (分析部位)	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)						
		剤型	使用量・使用時期・使用方法	回数	経過日数							
小麦 (種子)	1	80% 顆粒水和剤+ UPTAKE(0.5%v	20 g a.i./ha 散布	1	22	圃場A: <0.05						
			40 g a.i./ha 散布			圃場A: <0.05 (#) ^{注2)}						
大麦 (種子)	1	80% 顆粒水和剤+ UPTAKE(0.5%v /v)	20 g a.i./ha 散布	1	34	圃場A: <0.05						
			40 g a.i./ha 散布			圃場A: <0.05 (#)						
らっかせい (子実)	1	80% 顆粒水和剤	20 g a.i./ha 発芽前散布	1	197	圃場A: <0.05						
			40 g a.i./ha 発芽前散布			圃場A: <0.05						
	3	80% 顆粒水和剤+ AGRAL(0.1% v/v)	20 g a.i./ha 発芽後散布			140	圃場A: <0.05					
			40 g a.i./ha 発芽後散布			148	圃場B: <0.05					
						175	圃場C: <0.05					
						140	圃場A: <0.05					
	2	80% 顆粒水和剤+ UPTAKE(0.5%v /v)	40 g a.i./ha 発芽前散布			141	圃場A: <0.05					
			80 g a.i./ha 発芽前散布				圃場B: <0.05					
	1	80% 顆粒水和剤+ UPTAKE(0.5%v /v)	20 g a.i./ha 発芽後散布			126	圃場A: <0.05					
			40 g a.i./ha 発芽後散布				圃場A: <0.05 (#)					
	2	80% 顆粒水和剤+ UPTAKE(0.5%v /v)	80 g a.i./ha 発芽後散布			113, 124	圃場A: <0.05					
			40 g a.i./ha 発芽後散布				圃場B: <0.05					
3	80% 顆粒水和剤	20 g a.i./ha 散布	1	118	圃場A: <0.05							
		40 g a.i./ha 散布			圃場B: <0.05							
5	80% 顆粒水和剤 +AGRAL(0.1%v /v)	20 g a.i./ha 散布			128	圃場C: <0.05						
		40 g a.i./ha 散布				118	圃場A: <0.05 (#)					
						128	圃場B: <0.05 (#)					
						130	圃場C: <0.05 (#)					
		5				80% 顆粒水和剤 +AGRAL(0.1%v /v)	20 g a.i./ha 散布	118	圃場A: <0.05			
							40 g a.i./ha 散布		120	圃場B: <0.05		
									128	圃場C: <0.05		
									130	圃場D: <0.05		
							5		80% 顆粒水和剤 +AGRAL(0.1%v /v)	20 g a.i./ha 散布	132	圃場E: <0.05
										40 g a.i./ha 散布		118
120	圃場B: <0.05 (#)											
128	圃場C: <0.05 (#)											
5	80% 顆粒水和剤 +AGRAL(0.1%v /v)	20 g a.i./ha 散布	130	圃場D: <0.05 (#)								
		40 g a.i./ha 散布		圃場E: <0.05 (#)								

注1) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」)

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について () 内に記載した。

注2) (#): これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦	0.05	0.05			0.05 豪州	【<0.05,<0.05(#)(豪州)】
大麦	0.05	0.05			0.05 豪州	【<0.05,<0.05(#)(豪州)】
ライ麦	0.05	0.05			0.05 豪州	【豪州 大麦、小麦参照】
とうもろこし	0.05	0.05			0.05 米国	【<0.002-<0.005(#)(n=68)(米国)】
その他の穀類	0.05	0.05			0.05 豪州	【豪州 大麦、小麦参照】
大豆	0.05	0.05			0.05 米国	【<0.0025-<0.05(#)(n=82)(米国)】
小豆類	0.05	0.05			0.05 米国	【<0.005(#)(n=10)(米国)】
えんどう	0.05	0.05			0.05 豪州	【豪州ひよこ豆参照】
そら豆	0.05	0.05			0.05 豪州	【豪州ひよこ豆参照】
らっかせい	0.05	0.05			0.05 豪州	【<0.05, <0.05(#)(n=9)(豪州)】
その他の豆類	0.05	0.05			0.05 豪州	【<0.05, <0.05(#)(n=8)(ひよこ豆)(豪州)】
えだまめ		0.05				
その他の野菜		0.1				
その他のスパイス		0.1				
その他のハーブ		0.1				
牛の筋肉	0.1	0.1			0.1 豪州	【推:0.01】
豚の筋肉	0.1	0.1			0.1 豪州	【牛の筋肉参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.1	0.1			0.1 豪州	【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.1	0.1			0.1 豪州	【推:0.01】
豚の脂肪	0.1	0.1			0.1 豪州	【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	0.1			0.1 豪州	【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.3	0.2			0.3 豪州	【牛の腎臓参照】
豚の肝臓	0.3	0.2			0.3 豪州	【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3	0.2			0.3 豪州	【牛の腎臓参照】
牛の腎臓	0.3	0.2			0.3 豪州	【推:0.15】
豚の腎臓	0.3	0.2			0.3 豪州	【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.3	0.2			0.3 豪州	【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	0.3	0.2			0.3 豪州	【牛の腎臓参照】
豚の食用部分	0.3	0.2			0.3 豪州	【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3	0.2			0.3 豪州	【牛の腎臓参照】
乳	0.1	0.1			0.1 豪州	【推:0.01】
鶏の筋肉		0.1				
その他の家さんの筋肉		0.1				
鶏の脂肪		0.1				
その他の家さんの脂肪		0.1				
鶏の肝臓		0.1				
その他の家さんの肝臓		0.1				
鶏の腎臓		0.1				
その他の家さんの腎臓		0.1				
鶏の食用部分		0.1				
その他の家さんの食用部分		0.1				
鶏の卵		0.1				
その他の家さんの卵		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

(別紙3)

フルメツラム推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.05	3.0	2.2	3.5	2.5
大麦	0.05	0.3	0.2	0.4	0.2
ライ麦	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.05	0.2	0.3	0.3	0.2
その他の穀類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
大豆	0.05	2.0	1.0	1.6	2.3
小豆類	0.05	0.1	0.0	0.0	0.2
えんどう	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
そら豆	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
らっかせい	0.05	0.1	0.0	0.0	0.1
その他の豆類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.1	5.8	4.3	6.4	4.1
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	0.3	0.4	0.2	1.4	0.3
陸棲哺乳類の乳類	0.1	26.4	33.2	36.5	21.6
計		38.3	41.6	50.2	31.5
ADI比 (%)		0.07	0.25	0.09	0.06

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成19年 6月 5日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年 4月22日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成27年 7月 2日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年 7月16日 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

● 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

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 佐野 元彦 | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 二村 睦子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

答申

フルメソラム

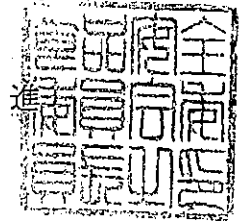
食品名	残留基準値 ppm	
小麦 大麦 ライ麦 とうもろこし その他の穀類 ^{注1)}	0.05 0.05 0.05 0.05 0.05	注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。
大豆 ^{注2)} 小豆類 ^{注2)} えんどう そら豆 らっかせい その他の豆類 ^{注3)}	0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05	注2)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びビレンズを含む。 注3)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注4)} の筋肉	0.1 0.1 0.1	注4)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1 0.1 0.1	
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3 0.3 0.3	
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.3 0.3 0.3	
牛の食用部分 ^{注5)} 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3 0.3 0.3	注5)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
乳	0.1	



府 食 第 3 2 3 号
平成 25 年 4 月 22 日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 6 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0605011 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルメツラムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フルメツラムの一日摂取許容量を 1 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

フルメツラム

2013年4月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット.....	10
(2) ヤギ.....	11
(3) ニワトリ.....	11
2. 植物体内運命試験.....	12
(1) とうもろこし①.....	12
(2) とうもろこし②.....	12
(3) とうもろこし③.....	12
(4) だいず①.....	12
(5) だいず②.....	13
(6) だいず③.....	13
3. 土壌中運命試験.....	13
(1) 土壌中運命試験.....	13
(2) 土壌表面光分解試験.....	13
4. 水中運命試験.....	14
(1) 加水分解試験.....	14
(2) 水中光分解試験.....	14
5. 土壌残留試験.....	14
6. 作物残留試験.....	14
7. 一般薬理試験.....	14
8. 急性毒性試験.....	14

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	14
10. 亜急性毒性試験	15
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	15
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	15
(3) 3週間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	15
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	16
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	16
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	16
(3) 発がん性試験(マウス)	17
12. 生殖発生毒性試験	17
(1) 2世代繁殖試験	17
(2) 発生毒性試験(ラット)	17
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	17
13. 遺伝毒性試験	18
III. 食品健康影響評価	19
▪ 別紙1: 代謝物/分解物略称	22
▪ 別紙2: 検査値等略称	23
▪ 参照	24

<審議の経緯>

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示(参照1)
2007年	6月	5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(厚生労働省発食安第0605011号)、関係書類の接受(参照2~4)
2007年	6月	7日	第193回食品安全委員会(要請事項説明)
2009年	8月	26日	第26回農薬専門調査会確認評価第一部会
2010年	6月	24日	追加資料受理(参照5)
2013年	1月	18日	第23回農薬専門調査会評価第三部会
2013年	2月	28日	第91回農薬専門調査会幹事会
2013年	3月	11日	第466回食品安全委員会(報告)
2013年	3月	12日	から4月10日まで 国民からの意見・情報の募集
2013年	4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
2013年	4月	22日	第472回食品安全委員会(報告) (同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪(委員長)	小泉直子(委員長)	小泉直子(委員長)
小泉直子(委員長代理*)	見上 彪(委員長代理*)	熊谷 進(委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常

*: 2007年2月1日から *: 2009年7月9日から *: 2011年1月13日から
**: 2007年4月1日から

(2012年7月1日から)

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
上安平冽子
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子****

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎***

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

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)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三***

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

* : 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)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲**

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

桑形麻樹子***

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介*

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一**

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)

西川秋佳 (座長代理)

赤池昭紀

上路雅子

・評価第一部会

上路雅子 (座長)

赤池昭紀 (座長代理)

相磯成敏

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)

松本清司 (座長代理)

泉 啓介

・評価第三部会

三枝順三

永田 清

長野嘉介

本間正充

津田修治

福井義浩

堀本政夫

桑形麻樹子

腰岡政二

根岸友恵

松本清司

吉田 緑

山崎浩史

義澤克彦

若栗 忍

藤本成明

細川正清

本間正充

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)	代田眞理子	森田 健
長野嘉介 (座長代理)	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

<第 23 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 91 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

要 約

トリアゾロピリミジン環を有する除草剤である「フルメツラム」(CAS No. 98967-40-9)について、米国及び豪州が行った評価並びに亜急性毒性(ラット)に関する資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

食品安全委員会では、参照した資料には安全性評価に十分な試験が記載されており、本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(とうもろこし及びだいず)、亜急性毒性(ラット及びマウス)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フルメツラム投与による影響は、主に肝臓(肝炎等)及び腎臓(腎炎等)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の100 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1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルメツラム

英名：flumetsulam (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2',6'-ジフルオロ-5-メチル[1,2,4]-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-スルホンアニリド

英名：2',6'-difluoro-5-methyl[1,2,4]-triazolo[1,5-a]pyrimidine-2-sulfonanilide

CAS (No. 98967-40-9)

和名：N-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-スルホンアミド

英名：N-(2,6-difluorophenyl)-5-methyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine-2-sulfonamide

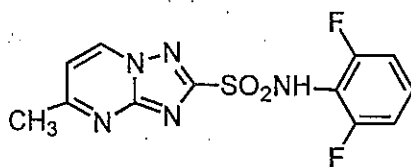
4. 分子式

$C_{12}H_9F_2N_5O_2S$

5. 分子量

325.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルメツラムは、ダウ・アグロサイエンス社により開発されたトリアゾロピリミジン環を有する除草剤である。作用機序は、分枝鎖アミノ酸（バリン、ロイシン及びイソロイシン）の植物体内での生合成酵素であるアセトラクテートシンターゼの阻害である。

日本では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国資料（2004年）、豪州資料（1995及び2007年）及び亜急性毒性（ラット）に関する資料を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照3～5）

各種運命試験[II.1～4]は、フルメツラムのフェニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]フルメツラム」という。）及びピリミジン環の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]フルメツラム」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフルメツラムに換算した値（mg/kg又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。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。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

Fischer ラット（一群雌雄各5匹）に、 ^{14}C -フルメツラム（標識位置不明）を5 mg/kg 体重（以下[1.(1)]において「低用量」という。）若しくは1,000 mg/kg 体重（以下[1.(1)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は低用量で反復経口投与（非標識のフルメツラムを低用量で14日間投与後、標識体を単回経口投与）して動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

排泄試験 [1.(1)④] における尿中排泄率から、単回経口投与群の投与後48時間における体内吸収率は、低用量群で少なくとも70%、高用量群で少なくとも51%と推定された。

② 分布

最終投与48時間後に動物をと殺し、体内分布試験が実施された。低用量群において、組織及びカーカス¹の残留放射能は低かった（0.5% TAR 以下）。高用量群における組織及びカーカスの残留放射能濃度は、雄及び雌でそれぞれ1.18及び0.53 $\mu\text{g/g}$ であった。

低用量単回投与群の雄における組織（骨、脳、脂肪、心臓、肝臓、肺、骨格筋、脾臓、精巣及び腎臓）中残留放射能は定量できなかった。反復投与群の雄における組織中残留放射能は平均で0.002% TAR であった。高用量群の雄における組織（脳及び脂肪は測定せず。）中残留放射能は平均で0.003% TAR 未満であった。雌においても同様の結果であり、低用量単回投与群の雌における組織（骨、脳、脂肪、心臓、肝臓、肺、骨格筋、脾臓及び卵巣）中残留放射能は定量できず、また、腎臓中の残留放射能は検出できなかった。反復投与群の雌において、骨、脳、脂肪、心臓、

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）。

骨格筋及び脾臓中の残留放射能は定量できず、他の組織中の残留放射能は平均で0.005% TAR 未満であった。フルメツラムの組織残留性は非常に低いと考えられた。(参照 4)

③ 代謝

尿及び糞中放射能の主要成分は未変化のフルメツラムであった。(参照 4)

④ 排泄

各投与群における最終投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。尿中には投与後 12 時間で 40~60% TAR、投与 12~24 時間後で 6~12% TAR、投与 24~48 時間後で 5% TAR 以下が排泄された。糞中には、投与後 24 時間で 15~30% TAR、投与 24~48 時間後で 2~9% TAR が排泄された。尿中排泄を基に算出した消失半減期は 7 時間以下であった。(参照 4)

表 1 各投与群における投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	5 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重/日	
投与条件	単回経口投与		単回経口投与		反復経口投与	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞
雌雄の排泄率	70~73	19~20	51~60	32~35	63~68	21~26

*: 反復投与群では最終投与後

(2) ヤギ

泌乳期ヤギ (品種不明、投与群 2 頭、対照群 1 頭) に ^{14}C -フルメツラム (標識位置不明) を 10 ppm (21 mg/匹/日に相当) の濃度で 5 日間混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。ヤギは最終投与 6 時間後に剖検された。

投与された ^{14}C -フルメツラムは尿中に約 64% TAR、糞中に約 15% TAR が排泄された。乳汁中からは最大 0.035 $\mu\text{g/g}$ が検出され、92% TRR がフルメツラムであった。主要組織のうち、腎臓における総残留放射能濃度が最も高く (0.22 及び 0.42 $\mu\text{g/g}$)、88% TRR がフルメツラムであった。その他の組織 (肝臓、筋肉、腎周囲脂肪及び腹腔内脂肪) における残留放射能濃度は 0.031 $\mu\text{g/g}$ 以下であり、組織残留性は非常に低かった。(参照 4)

(3) ニワトリ

産卵鶏 (品種不明、投与群 15 羽、対照群 5 羽) に ^{14}C -フルメツラム (標識位置不明) を 15 ppm (2.1 mg/羽/日に相当) の濃度で 10 日間混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。ニワトリは最終投与 6 時間後に剖検された。

投与された ^{14}C -フルメツラムは 95~96% TAR が排泄物中に排泄され、筋肉、脂肪及び卵からは検出されなかった (いずれも 0.007 $\mu\text{g/g}$ 未満)。肝臓及び腎臓にお

いては、それぞれ 0.004~0.008 及び 0.06~0.11 µg/g 検出されたが、いずれも 0.01%TRR 未満であった。腎臓中残留放射能の主要成分は、フルメツラム (46%TRR, 0.02~0.05 µg/g) 及び代謝物 B (24%TRR) であった。(参照 4)

2. 植物体内運命試験

(1) とうもろこし①

6葉期のとうもろこし (品種不明) に、[pyr-¹⁴C]フルメツラムを 56 g ai/ha の用量で散布処理し、処理 57 及び 111 日後に茎、葉、皮、穂軸及び子実を採取して植物体内運命試験が実施された。

穂軸及び子実からは残留放射能は検出されなかった (0.0003 mg/kg 未満)。茎、皮及び葉から残留放射能が検出されたが、フルメツラムは検出されなかった。(参照 4)

(2) とうもろこし②

とうもろこし (品種不明) に、[phe-¹⁴C]フルメツラムを 197 g ai/ha の用量で散布処理し、処理 0、14、81 日後に植物体、処理 131 日後に植物体、穂軸及び子実を採取して植物体内運命試験が実施された。

残留放射能は穂軸及び子実から検出されたが、いずれも定量限界未満 (0.006 mg/kg 未満) であった。処理 14 日後に植物体から残留放射能が検出されたが、フルメツラムは検出されなかった。また、処理 81 及び 131 日後の試料ではフルメツラムは 0.001 mg/kg 未満で、0.004 mg/kg を超える代謝物は検出されなかった。(参照 4)

(3) とうもろこし③

生育段階 V5 (腰丈) のとうもろこし (品種不明) に、[phe-¹⁴C]フルメツラム又は [pyr-¹⁴C]フルメツラムを 220 g ai/ha の用量で散布処理し、処理 3 及び 14 日後に植物体を採取して植物体内運命試験が実施された。

植物体中の残留放射能及び代謝物の濃度は標識位置にかかわらず同様であった。(参照 4)

(4) だいず①

だいず (品種不明) に ¹⁴C-フルメツラム (標識位置不明) を 56 g ai/ha の用量 (通常使用量の約 3 倍) で散布処理し、処理 43 日後 (開花後期) 及び処理 111 日後 (収穫期) に試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

処理 43 日後における茎葉中の残留放射能は 0.05 mg/kg 未満であった。処理 111 日後に収穫した子実中からは 0.02 mg/kg 未満、子実及び茎葉以外の残渣物中から 0.1~0.13 mg/kg の残留放射能が検出された。この残渣物中からはフルメツラムも代謝物も検出されなかった。(参照 4)

(5) だいず②

だいず（品種不明）に¹⁴C-フルメツラム（標識位置不明）を85.5 g ai/haで処理し、処理0、12及び28日後に植物体を、処理120日後に植物体及び子実を採取して植物体内運命試験が実施された。また、だいずに¹⁴C-フルメツラムを通常の5倍量で処理し、処理28日後に茎葉、処理120後に子実を採取して代謝物同定が行われた。

茎葉、子実及び残渣物試料のアセトニトリル可溶画分において、フルメツラムは処理直後（0日後）の茎葉から86%TRR（9.3 mg/kg）、処理12日後の茎葉から4%TRR（0.11 mg/kg）、処理28日後の茎葉から2%TRR（0.04 mg/kg）、処理120日後の残渣物中から1%TRR（0.004 mg/kg）検出された。子実からフルメツラムは検出されなかった。

5倍量処理区では、茎葉から7-ヒドロキシ体の抱合体と考えられる化合物を含む7化合物（最大16%TRR、0.26 mg/kg）が検出された。茎葉中のフルメツラムは1%TRR（0.02 mg/kg）であった。子実ではフルメツラムは認められず、2化合物（いずれも0.005 mg/kg未満）が検出された。（参照4）

(6) だいず③

だいずを用いたフルメツラムの植物体内運命試験（試験方法の詳細不明）が実施された。

だいず試料中の残留放射能は、脂質相に4%TRR、有機相に50%TRR、水相に27%TRR、蛋白質画分に8%TRR、セルロース中に7%TRR、酸可溶画分に6%TRR認められた。茎葉（処理28日後）中では1~2%TRRがフルメツラムとして認められた。子実中のフルメツラムは0.001 mg/kg未満であった。（参照4）

以上の植物代体内運命試験の結果から、フルメツラムは成熟した農産物には残留しないことが示された。処理された植物体内の残留放射能濃度は、初期は検出可能な濃度であるが、経時的に減少すると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験

土壌中運命試験については、参照した資料に記載がなかった。

(2) 土壌表面光分解試験

フルメツラムの推定半減期は87日（23℃）であった。（参照4）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

フルメツラムはpH 5、7及び9の緩衝液中（25℃）で安定であった。（参照4）

(2) 水中光分解試験

フルメツラムの推定半減期は、pH 5で5か月、pH 7で1～2年であった。（参照4）

5. 土壌残留試験

フルメツラムの土壌中半減期は、約2週間～4か月（主に2か月以下、平均69.5日）であった。（参照3）

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

フルメツラムの急性毒性試験が実施された。結果は表2に示されている。（参照3）

表2 急性毒性試験概要

投与経路	動物種 ¹⁾	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	ラット	>5,000	>5,000
経皮	ウサギ	>2,000	>2,000
吸入	ラット	LC ₅₀ (mg/L)	
		>0.6	>0.6

¹⁾：用いた動物の系統、性別、匹数不明

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギ（系統、性別及び匹数不明）を用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対しては軽微な変化が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められなかった。

モルモット（系統、性別及び匹数不明）を用いた皮膚感作性試験が実施された。皮膚感作性は陰性であった。（参照3）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、250、1,000 及び 2,000（雄）/2,500（雌）mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。対照群及び最高用量群（一群雌雄各 10 匹）については回復群として、試験開始 119 日後まで飼育した。各投与群で認められた毒性所見は表 3 に示されている。

本試験において、1,000mg/kg 体重/日以上投与群の雄で尿細管間質性腎炎等が、雌で AST 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、5）

表 3 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000/2,500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（2 例） ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ALP、BUN、Cre、Chol 及びカルシウム増加 ・Alb、TP 及び Glob 減少 ・尿比重減少¹⁾、ケトン及び潜血減少²⁾ ・腎重量減少¹⁾ ・腎小型化、表面粗造 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1 例） ・体重増加抑制 ・PLT 増加 ・BUN 増加 ・尿比重減少 ・腎髄質間質性浮腫 ・ALT 増加
1,000 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・PLT 増加 ・Glu 減少 ・ナトリウム及びカリウム増加 ・尿細管間質性腎炎³⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> ・AST 増加
250 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

¹⁾ 回復群においても認められた。

²⁾ 回復群のみに認められた。

³⁾ 重度の間質及び尿細管周囲線維化、腎乳頭の間質性浮腫（種々な程度）、尿細管上皮細胞の巣状壊死、微小化膿性間質性腎炎、微小異栄養性間質性石灰化巣が認められた。

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500、1,000 及び 5,000 mg/kg 体重/日）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、5,000 mg/kg 体重/日投与群で盲腸重量（内容物を含む）の増加及び腎臓重量減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

(3) 3週間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、100、500 及び 1,000

mg/kg 体重/日) 投与による 3 週間亜急性経皮毒性試験が実施された。

投与部位において、皮膚の上皮過形成が認められた。

本試験において、一般状態に毒性所見が認められなかったため、一般毒性に対する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 3)

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 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (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。

各投与群で認められた毒性所見は表 4 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝炎、胆管胆汁うっ滞、腎尿細管萎縮等が認められたため、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 3)

表 4 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
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・可視粘膜蒼白、黄疸、消瘦 ・切迫と殺 (1 例) ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ALP、AST 及び Bil 増加 ・Alb、Chol 及び TG 減少 ・腎皮質に退色巣 ・肝単細胞壊死、肝炎、胆管胆汁うっ滞 ・腎多巢性尿管萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・可視粘膜蒼白 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ALP、AST 及び Bil 増加 ・Alb、Chol 及び TG 減少 ・腎盂結石、腎表面粗造 ・肝単細胞壊死、肝炎、胆管胆汁うっ滞 ・腎炎、腎乳頭萎縮、尿管拡張及び萎縮
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

ラット (系統及び匹数不明、雌雄) を用いた混餌 (原体: 0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 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。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄において、結石の形成を伴う腎盂拡張、腎乳頭萎縮、腎盂上皮過形成及び腎盂上皮石灰沈着が認められた。

検体投与の影響により発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎盂拡張、腎盂上皮過形成等が認められ、雌では検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 500 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 1,000 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 3)

(3) 発がん性試験 (マウス)

マウス (系統及び匹数不明、雌雄) を用いた混餌 (原体: 0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による発がん性試験 (投与期間不明) が実施された。

検体投与の影響により発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、検体投与の影響は認められなかったため、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。発がん性は認められなかった。(参照 3)

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 (匹数不明、雌雄) を用いた混餌 (原体: 0、100、500 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。

本試験において、親動物及び児動物に検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は親動物及び児動物で本試験の最高用量 1,000 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 3)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (匹数不明、雌) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で盲腸重量 (内容物を含む) が増加し、腎臓重量が減少した。

胎児に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で盲腸重量増加及び腎臓重量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群にも毒性所見が認められなかったため、無毒性量は母動物で 500 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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。(参照 3)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、100、500 及び 700 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物において、700 mg/kg 体重/日投与群で 8 例に摂食拒否が認められ、そのうち 4 例が死亡した。死亡動物のうち 2 例は検体投与の影響と考えられたが、他の 2 例は投与ミスによるものであった。同群においては体重増加抑制が認められた。

500 mg/kg 体重/日投与群では 6 例に摂食拒否が認められ、そのうち 4 例では摂食拒否の期間が長引き (妊娠 5~11 日)、2 例で流産がみられ、1 例は切迫と殺された。同群の平均体重値は対照群の値より低かったが、統計学的有意差は認められなかった。

100 mg/kg 体重/日投与群では1例に流産が認められたが、体重等に影響がみられないことから偶発所見と考えられた。

胎児には検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では500 mg/kg 体重/日以上投与群で摂食拒否、死亡及び切迫と殺例、流産、体重増加抑制等が認められ、胎児では検体投与による影響が認められなかったため、無毒性量は母動物で100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量700 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

(参照3)

13. 遺伝毒性試験

フルメツラム原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、UDS試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表5に示されているとおり、全て陰性であったことから、フルメツラムに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照3)

表5 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	0.01~1.0 mg/7 ⁺ レト (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞	500~3,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS試験	(使用細胞不明)	100~10,000 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (雌雄、匹数不明)	500~5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、24時間後採取)	陰性

+/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルメツラム」の食品健康影響評価を実施した。

食品安全委員会では、参照した資料には安全性評価に十分な試験が記載されており、本剤の評価は可能であると判断した。

^{14}C で標識したフルメツラムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後 48 時間におけるフルメツラムの体内吸収率は、低用量群で少なくとも 70%、高用量群で少なくとも 51%と推定された。組織及びカーカスにおける残留放射能は 1.18 $\mu\text{g/g}$ 以下であり、組織残留性は非常に低いと考えられた。排泄は速やかで、投与後 48 時間の尿中排泄率は 51~73%TAR、糞中排泄率は 19~35%TAR であり、主要排泄経路は尿中であつた。尿及び糞中放射能の主要成分は未変化のフルメツラムであつた。

^{14}C で標識したフルメツラムのとうもろこし及びだいずを用いた植物体内運命試験の結果、植物体内の残留放射能は処理後経時的に減少し、とうもろこし試料からはほとんど検出されなかつた。だいず試料においても残留放射能濃度は低く、子実中からフルメツラムは検出されなかつた。

各種毒性試験結果から、フルメツラム投与による影響は、主に肝臓（肝炎等）及び腎臓（腎炎等）に認められた。

発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかつた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルメツラム（親化合物のみ）と設定した。

各評価機関の評価及び各試験における無毒性量等は表 6 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が、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 100 mg/kg 体重/日であつたことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	100 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表6 各評価機関の評価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⁾		
			米国	豪州 ²⁾	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	雄: 0、250、1,000、2,000 雌: 0、250、1,000、2,500	雄: 250 雌: 250 雌雄: 尿細管間質性 腎炎等		雄: 250 雌: 250 雄: 尿細管間質性腎 炎等 雌: AST 増加
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、100、500、1,000	雄: 500 雌: 1,000 雄: 腎盂拡張、腎盂 上皮過形成等 雌: 毒性所見なし (発がん性は認め られない)		雄: 500 雌: 1,000 雄: 腎盂拡張、腎盂 上皮過形成等 雌: 毒性所見なし (発がん性は認め られない)
	2世代 繁殖試験	0、100、500、1,000	親動物及び児動物 雄: 1,000 雌: 1,000 親動物及び児動物 雌雄: 毒性所見なし (繁殖能に対する 影響は認められな い)		親動物及び児動物 雄: 1,000 雌: 1,000 親動物及び児動物 雌雄: 毒性所見なし (繁殖能に対する 影響は認められな い)
	発生毒性 試験	0、100、500、1,000	母動物及び胎児 : 1,000 母動物及び胎児 : 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)		母動物: 500 胎児: 1,000 母動物: 盲腸重量増 加、腎臓重量減少 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、1,000、5,000	雄: 5,000 雌: 5,000 雌雄: 毒性所見なし		雄: 1,000 雌: 1,000 雌雄: 盲腸重量増加 及び腎臓重量減少

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	豪州 ²⁾	食品安全委員会
	発がん性 試験	0、100、500、1,000	雄：1,000 雌：1,000 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)		雄：1,000 雌：1,000 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、100、500、700	母動物：100 胎児：700 母動物：摂食拒否、 死亡及び切迫と殺 例、体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物：100 胎児：700 母動物：摂食拒否、 死亡及び切迫と殺 例、体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0、20、100、500	雄：100 雌：100 雌雄：肝炎、胆汁う っ滞、腎尿細管萎縮 等		雄：100 雌：100 雌雄：肝炎、胆管胆 汁うっ滞、腎尿細管 萎縮等
ADI (cRfD)			NOAEL：100 UF：100 cRfD：1.0	NOAEL：100 SF：100 ADI：1	NOAEL：100 SF：100 ADI：1
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ1年間慢性 毒性試験		イヌ1年間慢性 毒性試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 NOAEL：無毒性量 UF：不確実係数 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⁾ 豪州資料には毒性試験の詳細は記載されていなかったため、ADIのみ参照した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	化学名
B	5-hydroxymethylflumetsulam

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
Alb	アルブミン
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
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)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
Cre	クレアチニン
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセリド
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<参照>

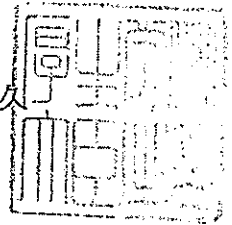
- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
- 2 食品健康影響評価について（平成19年6月5日付け厚生労働省発食安第0605011号）
- 3 US EPA : [Flumetsulam:] Revised Phase 2 HED Chapter of the Tolerance Reassessment Eligibility Decision Document (TRED) (2004)
- 4 Australia APVMA : JAPANESE POSITIVE LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLS FOR FLUMETSULAM (1995、2007)
- 5 要求事項に対する回答資料（フルメツラムのラット亜急性毒性試験報告書）：ダウ・ケミカル日本（株）、2010年、未公表



厚生労働省発食安 0331 第 1 号
平成 27 年 3 月 31 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品 ケトプロフェン
農薬 シモキサニル
農薬 フェノチオカルブ
農薬 プロパクロール
農薬 メタフルミゾン
農薬 メソトリオン
動物用医薬品及び飼料添加物 モランテル

平成 27 年 8 月 5 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 27 年 3 月 31 日付け厚生労働省発食安 0331 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくプロパクロールに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

プロパクロール

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：プロパクロール [Propachlor (ISO)]

(2) 用途：除草剤

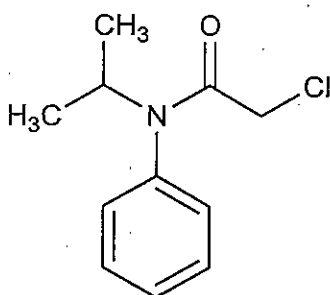
酸アミド系の除草剤である。作用機序は明らかではないが、類似構造を持つ酸アミド系除草剤では、主に長鎖脂肪酸の合成阻害により、植物の成長部位での正常な細胞分裂を阻害することによって、殺草効果を示すものと考えられている。

(3) 化学名

2-chloro-*N*-isopropylacetanilide (IUPAC)

2-chloro-*N*-(1-methylethyl)-*N*-phenylacetamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₁ H ₁₄ ClNO
分子量	211.69
水溶解度	0.58 g/L (20°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

海外での適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

海外での使用

480 g/L プロパクロールフロアブル (豪州)

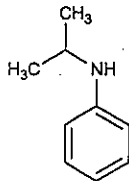
作物名	適用雑草	使用量	使用時期
とうもろこし ソルガム スイートコーン	Annual ryegrass, Barnyard grass, Blue and Red pimpernel, Chickweed, Course and Swamp clubrush, Crowsfoot grass, Dead nettle, Fat-hen, Fleabane, Green and Pale pigeon grass (Foxtail grass in TAS), Hairy centrolepis, Liverseed grass, Milk thistle, Mouse-ear chickweed, Prince-of-wales feather, Cudweeds, Shepherd's purse, stinging nettle, Summer grass, Toad rush, Winter grass, White clover, Potato weed (Yellow weed)	4.32 kg ai/ha	植え付け、 種まき前 発芽前 発芽直後
たまねぎ		7.2 kg ai/ha (タスマニア州のみ) 5.76 kg ai/ha (その他の州)	
ブロッコリー 芽キャベツ キャベツ カリフラワー はくさい		5.76-7.2 kg ai/ha (タスマニア州) 5.76 kg ai/ha (その他の州)	
ブロッコリー キャベツ カリフラワー	上記雑草及び Wireweed, Bittercress, Pigweed, Prickly lettuce, Bladder ketmia	4.32 kg ai/ha (ペンディメタリンを併用する場合)	
ビート	Potato weed (Yellow weed)	1.44-1.82 kg ai/ha	
ねぎ	Grass and broadleaf weeds	5.76 kg ai/ha	

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・プロパクロール
- ・*N*-イソプロピルアニリン部分を含む化合物



N-イソプロピルアニリン

② 分析法の概要

試料から含水アセトニトリルで抽出後、塩基性条件下で加水分解し、*N*-イソプロピルアニリンとする。得られた化合物を水蒸気蒸留により酸で捕集し、捕集液を塩基性としたのち *n*-ヘキサンで抽出して、ガスクロマトグラフ (NPD) を用いて定量する。

なお、*N*-イソプロピルアニリンについては変換係数 1.57 を用いてプロパクロールに換算する。

定量限界：0.02 ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

4. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたプロパクロールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：5.4 mg/kg 体重/day

（動物種） ラット

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 慢性毒性/発がん性併合試験

（期間） 2 年間

安全係数：100

ADI：0.054 mg/kg 体重/day

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、ラットでは雄の最高用量群の 1 例で腺胃腺癌が、マウスでは雄で肝細胞腫瘍の増加が認められたが、腫瘍発生メカニズム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。

なお、評価に供された遺伝毒性試験の一部の *in vitro* 試験及びマウスにおける染色体異常試験で陽性の結果が得られたが、ラットにおける *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、プロパクロールは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてとうもろこし、畜産物等に、EU においてりんご、ばれいしょ等に、オーストラリアにおいてねぎ、乳等に、ニュージーランドにおいて野菜に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

プロパクロール及び塩基性条件下の加水分解により *N*-イソプロピルアニリンに変換される代謝物をプロパクロールに換算したものの和とする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、食品中の暴露評価対象物質としてプロパクロール及び *N*-イソプロピルアニリン部分を含む化合物を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	1.4
幼小児 (1~6 歳)	2.8
妊婦	1.3
高齢者 (65 歳以上)	1.3

注) 各食品の平均摂取量は、平成 17 年~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

(4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度 (暫定基準) が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

プロパクロール 海外作物残留試験一覧表(豪州)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 ^{注1)} (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数 ^{注2)}
ソルガム	4	480 g/L フロアブル	4.63 kg ai/ha	1	154	圃場A:ND
					133	圃場B:0.13
					123	圃場C:ND
					139	圃場D:ND
	4	480 g/L フロアブル	6.93 kg ai/ha	1	154	圃場A:0.07(#) ^{注3)}
					133	圃場B:0.08(#)
					123	圃場C:ND(#)
					139	圃場D:ND(#)
	4	480 g/L フロアブル	6.72 kg ai/ha	1	96,107	圃場A:0.04(1回, 107日)(#)
					104,118	圃場B:0.06(1回, 118日)(#)
					126,140	圃場C:0.18(1回, 140日)(#)
					124,137	圃場D:0.14(#)
	8	480 g/L フロアブル	4.48 kg ai/ha	1	120	圃場A:0.07
					156	圃場B:0.05
					102	圃場C:0.03
					182	圃場D:<0.02
					134	圃場E:0.03
					117	圃場F:0.24
					132	圃場G:<0.02
					140	圃場H:0.17
	8	480 g/L フロアブル	6.72 kg ai/ha	1	120	圃場A:0.26(#)
					156	圃場B:0.10(#)
					102	圃場C:0.06(#)
					182	圃場D:<0.02(#)
134					圃場E:0.04(#)	
117					圃場F:0.37(#)	
132					圃場G:<0.02(#)	
140					圃場H:0.31(#)	
5	480 g/L フロアブル	2.88 kg ai/ha	1	146	圃場A:<0.02(#)	
				147	圃場B:<0.02(#)	
				170	圃場C:<0.02(#)	
				130	圃場D:<0.02(#)	
				147	圃場E:<0.02(#)	
5	480 g/L フロアブル	5.76 kg ai/ha	1	146	圃場A:<0.02(#)	
				147	圃場B:0.03(#)	
				170	圃場C:0.03(#)	
				130	圃場D:<0.02(#)	
				147	圃場E:<0.02(#)	
とうもろこし	480 g/L フロアブル	4.48 kg ai/ha	1	145	圃場A:<0.02	
				162	圃場B:<0.02	
				148	圃場C:<0.02	
				167	圃場D:<0.02	
				160	圃場E:<0.02	
				160	圃場F:<0.02	
				157	圃場G:0.04	
				168	圃場H:<0.02	
				160	圃場I:<0.02	
たまねぎ	3	480 g/L フロアブル	5.2 kg ai/ha	1	120, 140	圃場A:0.02
					151, 165	圃場B:0.02(1回, 165日)
					93, 120, 144	圃場C:0.05(1回, 93日)
	3	480 g/L フロアブル	2×3.84 kg ai/ha	2	0, 18, 47, 77, 101	圃場A:0.838(1回, 77日)
					100	圃場B:0.578
					61	圃場C:0.085

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数 ^{注2)}	最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
たまねぎ	1	480 g/L フロアブル	3.4 kg ai/ha	1	/	圃場A:<0.02(n=8)(#)
	7	480 g/L フロアブル	4.5 kg ai/ha	1		圃場A:<0.02(n=2)(#)
						圃場B:0.08-0.20(n=8)(#)
						圃場C:<0.02(n=8)(#)
						圃場D:0.08-0.16(n=8)(#)
						圃場E:<0.02-0.53(n=16)(#)
3	480 g/L フロアブル	5.6 kg ai/ha	1	圃場F:<0.02(n=16)(#)		
				圃場G:<0.02(n=6)(#)		
カリフラワー	2	480 g/L フロアブル	5.2 kg ai/ha	1	70	圃場A:0.28
	1	480 g/L フロアブル	4.8 kg ai/ha	1	50	圃場B:0.17
					116	圃場A:0.116(#)
	2	480 g/L フロアブル	4.5 kg ai/ha	1	/	圃場A:0.1-0.27(n=6)
	1	480 g/L フロアブル	5.6 kg ai/ha	1	/	圃場B:0.02-0.03(n=3)
					/	圃場A:0.08-0.19(n=6)
1	480 g/L フロアブル	6.7 kg ai/ha	1	/	圃場A:0.17,0.18(#)	
キャベツ	3	480 g/L フロアブル	5.2 kg ai/ha	1	100	圃場A:0.23
	2	480 g/L フロアブル	4.8 kg ai/ha	1	118	圃場B:0.27
					80	圃場C:0.07
	3	480 g/L フロアブル	4.5 kg ai/ha	1	/	圃場A:0.02-0.04(n=5)
	4	480 g/L フロアブル	5.6 kg ai/ha	1	/	圃場B:0.03,0.04
					/	圃場C:0.03-0.34(n=4)
1	480 g/L フロアブル	6.7 kg ai/ha	1	/	圃場A:0.03-0.06(n=7)	
/	/	/	/	/	圃場B:0.05-0.17(n=6)	
ねぎ	1	480 g/L フロアブル	5.76 kg ai/ha	1	160	圃場A:0.02
	1	480 g/L フロアブル		1	111	圃場A:<0.02
ブロッコリー	4	480 g/L フロアブル	4.5 kg ai/ha	1	/	圃場A:0.23-0.29(n=6)
	1	480 g/L フロアブル	5.6 kg ai/ha	1	/	圃場B:0.08-0.14(n=4)
					/	圃場C:0.08,0.16
1	480 g/L フロアブル	6.7 kg ai/ha	1	/	圃場D:<0.02(n=4)	
/	/	/	/	/	圃場A:0.11-0.22(n=6)	
/	/	/	/	/	圃場A:0.14-0.24(n=5)(#)	

注1) 最大残留量欄に記載した残留値は、プロパクロール及びN-インプロピルアニリンをプロパクロールに換算したものの和を示した。

最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験(いわゆる最大条件下の作物残留試験)を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について()内に記載した。

注2) 経過日数について記載されていないものがあるが、試料採取は収穫時(成熟期)におこなった。

注3) (#)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

ND=not detected

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.05				
小麦		0.05				
大麦		0.05				
ライ麦		0.05				
とうもろこし	0.05	0.08			0.05 豪州	【<0.02-0.04(n=9)(豪州)】
そば		0.05				
その他の穀類	0.2	0.2			0.2 豪州	【ND-0.24(n=38)(ソルガム)(豪州)】
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.02				
かぶ類の根		0.02				
キャベツ	0.6	0.6			0.6 豪州	【<0.02-0.54(n=13)(豪州)】
芽キャベツ	0.6	0.6			0.6 豪州	【豪州キャベツ参照】
カリフラワー	0.6	0.6			0.6 豪州	【0.02-0.39(n=7)(豪州)】
ブロッコリー	0.6	0.6			0.6 豪州	【<0.02-0.46(n=6)(豪州)】
その他のあぶらな科野菜		0.6				
たまねぎ	0.7	3				【<0.02-0.63(n=17)(豪州)】
ねぎ(リーキを含む。)	0.02	0.02			0.02 豪州	【<0.02(n=2)(豪州)】
にんにく	0.7	3				【豪州たまねぎ参照】
その他の野菜		0.05				
その他のスパイス		0.05				
その他のハーブ		0.6				
牛の筋肉		0.02				
豚の筋肉		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.02				
牛の脂肪		0.02				
豚の脂肪		0.02				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.02				
牛の肝臓		0.06				
豚の肝臓		0.06				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.06				
牛の腎臓		0.06				
豚の腎臓		0.06				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.06				
牛の食用部分		0.06				
豚の食用部分		0.06				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.06				
乳		0.02				
鶏の筋肉		0.02				
その他の家きんの筋肉		0.02				
鶏の脂肪		0.02				
その他の家きんの脂肪		0.02				
鶏の肝臓		0.02				
その他の家きんの肝臓		0.02				
鶏の腎臓		0.02				
その他の家きんの腎臓		0.02				
鶏の食用部分		0.02				
その他の家きんの食用部分		0.02				
鶏の卵		0.02				
その他の家きんの卵		0.02				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

※豪州では、残留試験における本剤の使用量が同国の使用基準で定められた使用量の範囲外であるため、比例原則を用い、使用基準で定められた使用量に対応するよう残留試験結果(残留濃度)を換算した上、残留基準値の設定根拠としている。このため、豪州の当該基準値を参照するに当たり、作物残留試験成績等の欄には、換算後の残留試験結果(残留濃度)を記載した。

プロパクロール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
とうもろこし	0.05	0.2	0.3	0.3	0.2
その他の穀類	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1
キャベツ	0.6	14.5	7.0	11.4	14.3
芽キャベツ	0.6	0.1	0.1	0.1	0.1
カリフラワー	0.6	0.3	0.1	0.1	0.3
ブロッコリー	0.6	3.1	2.0	3.3	3.4
たまねぎ	0.7	21.8	15.8	24.7	19.5
ねぎ (リーキを含む。)	0.02	0.2	0.1	0.1	0.2
にんにく	0.7	0.3	0.1	0.7	0.4
計		40.5	25.4	40.7	38.4
ADI比 (%)		1.4	2.8	1.3	1.3

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成20年 9月 9日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年 3月 4日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成27年 3月31日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年 6月 3日 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

● 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

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 佐野 元彦 | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 二村 睦子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部環境事業推進部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

答申

プロパクロール

食品名	残留基準値 ppm
とうもろこし その他の穀類 ^{注)}	0.05 0.2
キャベツ 芽キャベツ カリフラワー ブロッコリー	0.6 0.6 0.6 0.6
たまねぎ ねぎ(リーキを含む。) にんにく	0.7 0.02 0.7

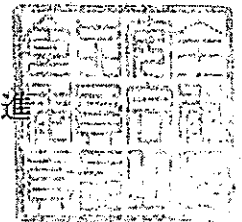
※今回基準値を設定するプロパクロールとは、プロパクロール及び塩基性条件下の加水分解によりN-インプロピルアニリンに変換される代謝物をプロパクロールに換算したものの和をいう。

注)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。

府食第177号
平成25年3月4日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成20年9月9日付け厚生労働省発食安第0909002号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたプロパクロールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

プロパクロールの一日内摂取許容量を0.054 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

プロパクロール

2013年3月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット.....	8
(2) 畜産動物（ウシ、代謝物 B、C 及び D の混合物）.....	8
(3) 畜産動物（ブタ、代謝物 B、C 及び D の混合物）.....	8
(4) 畜産動物（ニワトリ、代謝物 B、C 及び D の混合物）.....	9
2. 植物体内運命試験.....	9
3. 土壌中運命試験.....	9
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	9
(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	9
(3) 土壌表面光分解試験.....	10
(4) 土壌吸脱着試験.....	10
(5) 土壌溶脱試験.....	10
4. 水中運命試験.....	10
(1) 加水分解試験.....	10
(2) 水中光分解試験（緩衝液）.....	11
5. 土壌残留試験.....	11
6. 作物残留試験.....	11
7. 一般薬理試験.....	11
8. 急性毒性試験.....	11
(1) 急性毒性試験.....	11
(2) 急性神経毒性試験（ラット）.....	12

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	12
10. 亜急性毒性試験	12
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	12
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	12
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス) <参考資料>	13
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	13
(5) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット) <参考資料>	14
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	14
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	14
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) ①	14
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) ② <参考資料>	15
(4) 18か月間発がん性試験(マウス) ①	16
(5) 18か月間発がん性試験(マウス) ② <参考資料>	17
12. 生殖発生毒性試験	17
(1) 2世代繁殖試験(ラット) ①	17
(2) 2世代繁殖試験(ラット) ②	18
(3) 発生毒性試験(ラット)	19
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	19
13. 遺伝毒性試験	19
III. 食品健康影響評価	22
・別紙1: 代謝物/分解物略称	26
・別紙2: 検査値等略称	27
・参照	28

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
- 2008年 9月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第 0909002 号)、関係書類の接受 (参照 2、3)
- 2008年 9月 11日 第 254 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2009年 5月 13日 第 30 回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2010年 6月 25日 関係書類の接受 (参照 4~13)
- 2012年 10月 3日 第 18 回農薬専門調査会評価第二部会
- 2012年 11月 9日 第 19 回農薬専門調査会評価第二部会
- 2012年 12月 12日 第 89 回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 1月 21日 第 460 回食品安全委員会 (報告)
- 2013年 1月 22日 から 2月 20 日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2013年 2月 27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
- 2013年 3月 4日 第 465 回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年 6月 30日まで)	(2011年 1月 6日まで)	(2012年 6月 30日まで)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)	小泉直子 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常

* : 2007年 2月 1日から * : 2009年 7月 9日から * : 2011年 1月 13日から

** : 2007年 4月 1日から

(2012年 7月 1日から)

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

上安平冽子

村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(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)	代田真理子	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	根岸友恵	
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)	代田真理子	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	根岸友恵	義澤克彦

桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

根本信雄
八田稔久

吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)

三枝順三

松本清司

西川秋佳 (座長代理)

永田 清

吉田 緑

赤池昭紀

長野嘉介

上路雅子

本間正充

・評価第一部会

上路雅子 (座長)

津田修治

山崎浩史

赤池昭紀 (座長代理)

福井義浩

義澤克彦

相磯成敏

堀本政夫

若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)

桑形麻樹子

藤本成明

松本清司 (座長代理)

腰岡政二

細川正清

泉 啓介

根岸友恵

本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)

小野 敦

永田 清

納屋聖人 (座長代理)

佐々木有

八田稔久

浅野 哲

田村廣人

増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)

代田眞理子

森田 健

長野嘉介 (座長代理)

玉井郁巳

山手丈至

川口博明

根本信雄

與語靖洋

<第18回農業専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

小澤正吾

長尾哲二

<第19回農業専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

小澤正吾

長尾哲二

<第89回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

要 約

酸アミド系除草剤である「プロパクロール」(CAS No. 1918-16-7)について、米国が行った評価、遺伝毒性に関する資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

食品安全委員会では、参照した資料には安全性評価に十分な試験が記載されており、本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ウシ、ブタ及びニワトリ)、植物体内運命(ソルガム、とうもろこし等)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、プロパクロール投与による影響は主に肝臓(小葉中心性肝細胞肥大、単核細胞浸潤等)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットでは雄の最高用量群の1例で腺胃腺癌が、マウスでは雄で肝細胞腫瘍の増加が認められたが、腫瘍発生メカニズム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。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の5.4 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0.054 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロパクロール

英名：propachlor (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-クロロ-*N*-イソプロピルアセトアニリド

英名：2-chloro-*N*-isopropylacetanilide

CAS (No. 1918-16-7)

和名：2-クロロ-*N*-(1-メチルエチル)-*N*-フェニルアセタミド

英名：2-chloro-*N*-(1-methylethyl)-*N*-phenylacetamide

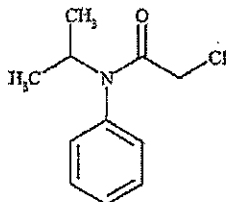
4. 分子式

$C_{11}H_{14}ClNO$

5. 分子量

211.7

6. 構造式



7. 開発の経緯

プロパクロールは、1964年に開発された酸アミド系除草剤であり、米国モンサント社によって海外での登録が取得された。

作用機序は明らかではないが、類似構造を持つ酸アミド系除草剤では、主に長鎖脂肪酸の合成阻害により、植物の成長部位での正常な細胞分裂を阻害することによって、植物を枯死させることが知られている。

国内での登録はなく、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国資料（1998年）、IPCS資料（1993年）及び遺伝毒性に関する資料を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2、4～14）

各種運命試験 [II.1(2)～4] は、プロパクロールを¹⁴Cで標識したもの（標識位置不明。以下「¹⁴C-プロパクロール」という。）、プロパクロールを³Hで標識したもの（標識位置不明。以下「³H-プロパクロール」という。）並びに代謝物B、C及びDの放射性標識体の混合物（核種及び標識位置不明）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からプロパクロールに換算した値（mg/kg又はµg/g）を示した。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。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

ラット（系統、性別及び匹数不明）に、プロパクロールを25 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。

投与後56時間で投与量の91%が排泄された。主要排泄経路は尿中であり、尿及び糞中へは投与量の68及び10%が排泄された。カーカス¹には投与量の4%の残留が認められた。

動物体内からは、11種類の代謝物が検出されており、プロパクロールは、メルカプツール酸に代謝後尿中に排泄された。また、一部の抱合代謝物が胆汁中に排泄後、消化管内微生物の寄与により脱抱合され腸肝循環されると考えられた。（参照2）

(2) 畜産動物（ウシ、代謝物B、C及びDの混合物）

泌乳牛（品種及び頭数不明）に、放射性標識したプロパクロール代謝物の混合物（代謝物B:C:D=6:1:3で混合）を28日間混餌（5、15及び50 ppm）投与して、動物体内運命試験が実施された。

15及び50 ppm投与群の乳汁中にプロパクロール代謝物は0.02 µg/g以下、15 ppm投与群の肝臓で0.04 µg/g以下、腎臓で0.09～0.12 µg/g、筋肉で0.02 µg/g未満、脂肪で0.04 µg/g以下であった。（参照2）

(3) 畜産動物（ブタ、代謝物B、C及びDの混合物）

ブタ（品種、性別及び頭数不明）に、放射性標識したプロパクロール代謝物の混合物（代謝物B:C:D=6:1:3で混合）を28日間混餌（5、15及び50 ppm）投与して、動物体内運命試験が実施された。

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）。

組織中のプロパクロール代謝物残留量は、5 ppm 投与群の肝臓で 0.02~0.04 µg/g、腎臓で 0.04~0.06 µg/g、筋肉及び脂肪で 0.02 µg/g 未満であった。(参照 2)

(4) 畜産動物 (ニワトリ、代謝物 B、C 及び D の混合物)

産卵期のニワトリ (品種及び羽数不明) に、放射性標識したプロパクロール代謝物の混合物 (代謝物 B:C:D=6:1:3 で混合) を 28 日間混餌 (5、15 及び 50 ppm) 投与して、動物体内運命試験が実施された。

15 及び 50 ppm 投与群の卵中のプロパクロール代謝物の残留量は 0.02 µg/g 未満であり、脂肪、腎臓、肝臓及び筋肉ではいずれも 0.02 µg/g 以下であった。(参照 2)

2. 植物体内運命試験

¹⁴C-プロパクロールをソルガムに処理して、植物体内運命試験が実施された。

可食部に未変化のプロパクロールは検出されなかった。ソルガムの穀粒及び茎葉部における主要代謝物は B であった。また、ソルガムで検出された代謝物は全て *N*-イソプロピルアニリン部分を含む化合物であった。

³H-プロパクロールをとうもろこし、ソルガム、だいず及びてんさいに処理して、植物体内運命試験が実施された。

処理 5~7 日後の植物体中に未変化のプロパクロールは検出されなかった。(参照 2)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

¹⁴C-プロパクロールを砂壤土 (採取地不明) に 6.0 mg/kg の濃度で処理し、24.0~26.0°C、暗所でインキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

プロパクロールは処理直後の 94.6~99.6% TAR が処理 5 日後には 50.1~55.1% TAR に、処理 365 日後には 1.3% TAR に減少した。推定半減期は 2.7 日と算出された。

主要分解物は B 及び C であり、ともに処理 1 か月後に最大値に達し (それぞれ 33.3 及び 19.1% TAR)、その後、存在量はほぼ一定であった。処理 12 か月後にはそれぞれ 29.0 及び 14.2% TAR 認められた。

その他の分解物として、D が最大で処理 1 か月後に 6.7% TAR、E が最大で処理 5 日後に 6.0% TAR、F が最大で処理 4 か月後に 3.2% TAR、G が試験期間を通じて約 1.2% TAR 存在した。12 か月後に ¹⁴CO₂ は、9.5~10.6% TAR に達した。また、非抽出放射能は 21.4% TAR 未満であった。(参照 2)

(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験

¹⁴C-プロパクロールを水/底質系 (湖水/埴壤土) に 5.9 mg/kg の濃度で処理し、24~26°C、嫌気条件下、暗所で 12 か月インキュベートする嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

プロパクロールは処理直後には 98.1% TAR 存在したが、処理 4 か月後に 60.6% TAR、12 か月後に 20.2% TAR であった。推定半減期は 146 日 (4.9 か月) と算出された。

主要分解物は E であり、経時的に増加して処理 9 か月後には 37.3% TAR 存在した。(参照 2)

(3) 土壤表面光分解試験

砂壤土 (採取地不明) に ^{14}C -プロパクロールを 7,290 g ai/ha となるように添加し、18.7~31.7°C で 30 日間自然太陽光に暴露する土壤表面光分解試験が実施された。

光照射区での推定半減期は 57 日、暗所対照区での推定半減期が 19.2 日と算出されたことから、光照射による直接的な分解は起こりにくいものと考えられた。(参照 2)

(4) 土壤吸脱着試験

4 種類の土壤 (壤質砂土、砂壤土、壤土及びシルト質埴壤土。いずれも採取地不明) を用いたプロパクロール、分解物 B 及び C の土壤吸着試験が実施された。

プロパクロールでは、Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.45~1.39、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 73~138 であった。脱着係数 K_{des} は 3.06~5.49、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{desoc} は 230~1,090 であった。

分解物 B 及び C では、Freundlich の脱着係数 K_{ads} はそれぞれ 0.03~0.08 及び 0.03~0.07、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} はそれぞれ 2~10 及び 3~7 であった。脱着係数 K_{des} はそれぞれ 4.34~20.9 及び 1.23~6.24、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K_{desoc} は 391~3,430 及び 47~624 であった。

プロパクロール、分解物 B 及び C の土壤中での移動性は極めて高いと考えられた。(参照 2)

(5) 土壤溶脱試験

3 種類の土壤 (壤質砂土、砂壤土及びシルト質壤土。いずれも採取地不明) を充填したカラム (長さ: 30 cm) に、 ^{14}C -プロパクロールを 6,720 g ai/ha となるように添加し、土壤溶脱試験が実施された。

壤質砂土、砂壤土及びシルト質壤土では、40% TAR 以上が溶出したが、シルト質壤土では溶出したのは 5% TAR であった。土壤中の有機物含量が減少すると溶脱性は高くなる傾向が認められた。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

^{14}C -プロパクロールを pH 5、7 及び 9 の滅菌緩衝液 (組成不明) に 9.4~10.0 mg/L

となるように添加した後、20.0～25.5℃、暗所で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

プロパクロールは加水分解しにくく、分解は認められなかった。(参照 2)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液)

¹⁴C-プロパクロールを、pH 7 の滅菌緩衝液 (組成不明) に 10.9 mg/L となるように添加した後、22.1～28.3℃で 30 日間自然太陽光に暴露する水中光分解試験が実施された。

試験終了時、プロパクロールは光照射区で 89.0～92.1% TAR、暗所対照区で 91.5～92.2% TAR 存在したため、プロパクロールは光によって分解されにくいと考えられた。(参照 2)

5. 土壌残留試験

壤質砂土、壤土及び埴土 (いずれも米国) にプロパクロールの液剤又は粒剤を 6,720 g ai/ha で処理し、プロパクロール、分解物 B、C、D、E、F 及び G を分析対象化合物とした土壌残留試験 (圃場) が実施された。

プロパクロールの推定半減期は、壤質砂土で 1.0～1.7 日、壤土で 5.0～5.8 日、埴土で 2.3～2.8 日であった。採取場所の半減期の差は、剤型の差より大きく、分解物は B が 8～21 日後に 0.30～0.67 mg/kg 検出されたほかに、C、D、E、F 及び G が存在した。(参照 2)

6. 作物残留試験

国内において作物残留試験は実施されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

プロパクロールの急性毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。(参照 2)

表 1 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)
経口	ラット (系統、性別及び匹数記載なし)	1,800
経皮	ウサギ (系統、性別及び匹数記載なし)	>20,000

吸入	ラット (系統、性別及び匹数記載なし)	LC ₅₀ (mg/L)
		>1.2

(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、175、350 及び 700 mg/kg 体重、溶媒不明) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

700 mg/kg 体重投与群の雌雄で死亡例が認められた。350 mg/kg 体重以上投与群で着地開脚幅の増加、軽度の異常歩行、前肢握力低下等が認められた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 175 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 2)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギ (系統不明) 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、眼に対する重度の刺激性が、皮膚に対する軽度の刺激性が認められた。

モルモット (系統不明) を用いた皮膚感作性試験が実施された。その結果、重度の皮膚感作性が認められた。(参照 2)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、300、1,500 及び 7,500 ppm: 平均検体摂取量は表 2 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 2 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群	300 ppm	1,500 ppm	7,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	15	75	375

死亡例は認められなかった。7,500 ppm 投与群で活動性亢進、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた (体重増加抑制は 7,500 ppm 投与群で顕著であった)。また、Chol 増加、Glu 及び TP 減少並びに臓器重量減少が認められた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 1,500 ppm (75 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、500 及び 1,500 ppm: 平均検体摂取量は表 3 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表3 90日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群	100 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	2.5	12.5	37.5

死亡例は認められなかった。全投与群で体重増加抑制が認められたが、用量相関性がないことから、投与による影響とは考えられなかった。1,500 ppm 投与群の雌雄で摂餌量減少が認められた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 500 ppm (12.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞

ICR マウス（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 4 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表4 90日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群	500 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	75	225	750

死亡例は認められなかった。雄（全期間）及び雌（投与開始後 6 週間）で、用量相関性のある体重増加抑制が認められた。5,000 ppm 投与群の雌で摂餌量減少、肝絶対重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大が、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が、同群の雄で肝絶対重量増加が、500 ppm 以上投与群の雄で腎絶対重量減少及び小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

用量相関性のある白血球減少が、投与群の雌雄で投与 7 週後（用量は不明）及び 1,500 ppm 以上投与群の雄の投与終了時に観察された。(参照 2)

(4) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 2,500/5,000³ ppm：平均検体摂取量は表 5 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5 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	2,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.5	55.8	121	
	雌	6.8	66.3		316

² 低用量群での本剤の影響についての情報が少ないため、参考資料とした。

³ 最高用量群は、雄で 2,500 ppm、雌で 5,000 ppm とされた。

5,000 ppm 投与群の雌及び2,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

神経学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 1,000 ppm (雄: 55.8 mg/kg 体重/日、雌: 66.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 2)

(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) <参考資料⁴>

ラット (系統不明、一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、40、150 及び 500 mg/kg 体重/日、5 日/週) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

用量相関性のある皮膚の変化 (軽微な紅斑、軽微な浮腫、巣状痂皮及び軽微～中等度の落屑) が認められ、雌より雄で顕著であった。

皮膚症状のほかに、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制が認められた。(参照 2)

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 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、250 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 6 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 6 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群	25 ppm	250 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.025	6.25	25

本試験において、1,000 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ので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm (6.25 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①

Fischer ラット (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、300、1,000 及び 2,500/5,000⁵ ppm : 平均検体摂取量は表 7 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。

⁴ 皮膚の毒性所見が認められた用量の情報が少ないため、参考資料とした。

⁵ 最高用量群は、雄で 2,500 ppm、雌で 5,000 ppm とされた。

表7 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		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	2,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.4	16.1	53.6	125	
	雌	6.4	19.3	65.5		292

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表8に示されている。また、検体投与の影響として、RBC減少、PLT及びWBC増加、GGT増加等の所見も認められた。

2,500 ppm 投与群の雄1例で腺胃腺癌が認められた。胃癌の自然発生はラットではまれであること、胃には投与に関連した非腫瘍性病変も認められていることから、EPAはこの腫瘍の発生と検体投与との関連性を否定できないと評価している。食品安全委員会は、EPAのこの評価を支持した。

本試験において、300 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100 ppm (雄:5.4 mg/kg 体重/日、雌:6.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照2)

表8 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①で認められた毒性所見

(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
5,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対重量及び対脳重量比増加 腎絶対重量及び対脳重量比減少 甲状腺重量減少
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対重量及び対脳重量比増加 腎絶対重量及び対脳重量比減少 精巣重量増加 胃粘膜びらん/潰瘍 	
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制、摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制、摂餌量減少 胃粘膜びらん/潰瘍
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 胃の病変 (herniated mucosal gland¹⁾、幽門の粘膜過形成、幽門の嚢胞) 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1) 詳細は不明であるが、胃粘膜が粘膜筋板を越えて陥入した像と考えられた。

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②<参考資料⁶⁾>

SD ラット(一群雌雄各60匹)を用いた混餌(原体:0、10、50及び500 ppm:平均検体摂取量は表9参照)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。

⁶⁾ EPAは用量設定が適切でないため、発がん性を評価するには適切でないと結論し、食品安全委員会はこの結論を支持したことから、参考資料とした。

表 9 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		10 ppm	50 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.48	2.39	23.9
	雌	0.60	3.04	30.1

生存率に検体投与の影響は認められなかった。EPA では、甲状腺 C 細胞腫瘍及び卵巣の莢膜顆粒膜細胞腫の発生頻度が軽度に増加した以外、検体投与の影響は認められなかったとされている。

老齢ラットにおいて一般的に認められる甲状腺 C 細胞腫瘍及び卵巣の莢膜顆粒膜細胞腫については、本試験の用量を含みより高い用量まで実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験① [11. (2)] において同様の発生頻度の増加は認められていないことから、食品安全委員会は、検体投与の影響である可能性は極めて低いと判断した。（参照 2、14）

(4) 18 か月間発がん性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500、1,500 及び 6,000⁷ ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 10 18 か月間発がん性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	1,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14.6	75.0	223	847
	雌	19.3	100	277	1,010

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

雄で肝細胞腫瘍（肝細胞腺腫、癌並びに腺腫及び癌の合計）の用量相関性のある増加が認められた。雌では投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：14.6 mg/kg 体重/日、雌：19.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

⁷ 最高用量群は 1,500 ppm で投与が開始され、毎週 500 ppm ずつ 6,000 ppm まで増量された。

表 11 18 か月間発がん性試験 (マウス) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少²⁾ ・PLT 増加 ・腎絶対重量及び対脳重量比減少 ・胃粘膜びらん/潰瘍 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・PLT 増加 ・腎絶対重量及び対脳重量比減少 ・Herniated mucosal gland³⁾ ・肝細胞肥大 (門脈周囲性)、肝の単核細胞浸潤及びクッパー細胞色素沈着
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Herniated mucosal gland³⁾ 	
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝重量増加 ・肝細胞肥大 (小葉中心性/小葉中間帯)、肝単細胞壊死、変異肝細胞巢 (好酸性)、肝毛細血管拡張及びクッパー細胞色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝重量増加
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1) 最高用量群は開始時の 1,500 ppm から毎週 500 ppm ずつ 6,000 ppm まで増量された。

2) 投与初期に認められた。

3) 詳細は不明であるが、胃粘膜が粘膜筋板を越えて陥入した像と考えられた。

(5) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ②<参考資料⁸⁾>

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、50 及び 500 ppm : 平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 12 18 か月間発がん性試験 (マウス) ②の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.62	8.12	81.3
	雌	2.01	10.0	105

生存率、体重変化、腫瘍の発生頻度を含め、検体投与の影響は認められなかった。
(参照 2)

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、1,000 及び 2,500/5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 13 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 13 2 世代繁殖試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	2,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.1	69.6	141	
	雌	8.2	80.1		315

⁸⁾ EPA は用量設定が適切でないため、発がん性を評価するには適切でない結論し、食品安全委員会はこの結論を支持したことから、参考資料とした。

P世代では、雄で2,500 ppm投与群、雌で5,000 ppm投与群を設けたが、体重減少、摂餌量減少、平均産児数減少、児動物生存率減少等が認められ、毒性影響が顕著であったため、F₁世代ではこの用量での試験群を設けなかった。

本試験において、親動物では1,000 ppm投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、同群の雌で体重増加抑制が認められ、児動物では1,000 ppm投与群で離乳時の低体重が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は、親動物及び児動物で雌雄とも100 ppm（雄：7.1 mg/kg 体重/日、雌：8.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

また、2,500 ppm投与群の雄及び5,000 ppm投与群の雌で平均産児数減少及び児動物生存率減少が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は1,000 ppm（雄：69.6 mg/kg 体重/日、雌：80.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照2）

(2) 2世代繁殖試験（ラット）②

Fischer ラット（一群雌雄各30匹）を用いた混餌（原体：0、0.3、3.0及び30 mg/kg 体重/日）投与による2世代繁殖試験が実施された。

親動物では、30 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量⁹減少並びに軽微な小葉中心性肝細胞肥大（好酸性）が認められた。

児動物では検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、親動物の雄で本試験の最高用量30 mg/kg 体重/日、雌で3.0 mg/kg 体重/日であり、児動物では本試験の最高用量30 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2）

2世代繁殖試験（ラット）② [12. (2)] における親動物の無毒性量は雄で30 mg/kg 体重/日、雌で3.0 mg/kg 体重/日であった。一方、2世代繁殖試験（ラット）① [12. (1)] における親動物の無毒性量は雌雄とも100 ppm（雄：7.1 mg/kg 体重/日、雌：8.2 mg/kg 体重/日）であった。

この差は2世代繁殖試験（ラット）② [12. (2)] における用量設定の公比が大きかったことによると考えられること、最小毒性量で認められた毒性所見は両試験とも小葉中心性肝細胞肥大等の肝臓の変化であったことに加え、2世代繁殖試験（ラット）① [12. (1)] は2世代繁殖試験（ラット）② [12. (2)] よりも高用量まで試験が実施されていることを総合的に勘案し、食品安全委員会は、2世代繁殖試験（ラット）における一般毒性に対する無毒性量は、親動物及び児動物とも雄で7.1 mg/kg 体重/日、雌で8.2 mg/kg 体重/日、繁殖能に対する無毒性量は雄で69.6 mg/kg 体重/日、雌で80.1 mg/kg 体重/日であると判断した。

⁹ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

(3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、20、60 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児で、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 200 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。

また、本試験に先立って実施された用量設定のための検討では、600 mg/kg 体重/日の母動物で、顕著な毒性影響 (瀕死、正向反射消失鎮静、散瞳及び冷感) が認められた。(参照 2)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、5.8、58.3 及び 117 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、117 mg/kg 体重/日投与群で 2 例が死亡し、この 2 例では、苦悶 (thrashing)、発声、衰弱、努力呼吸、痙攣等が認められた。同群では流産 (1 例)、早産 (1 例)、投与直後の流涎、糞排出量減少、体重減少、摂餌量減少、妊娠子宮重量減少及び生存胎児数減少が認められた。

胎児では、117 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 58.3 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

1.3. 遺伝毒性試験

プロパクロールの細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、酵母を用いる体細胞組換え試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異並びに染色体異常試験、ラットを用いた UDS 試験 (*in vivo/in vitro*)、ラット及びマウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験並びにラットを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 14 に示されている。

In vitro では酵母を用いる体細胞組み換え試験 (トウモロコシ抽出物存在下) 及び染色体異常試験 (代謝活性化系存在下) で、*in vivo* ではマウス染色体異常試験で陽性の結果が得られた。*In vitro* の試験では、植物抽出物存在下で陽性であったが、ラットにおける *in vivo* 試験では陰性であったことから、プロパクロールに生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、4~13)

表 14 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537)	10~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	処理濃度不明 (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, TA1978 株)	処理濃度不明 (-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	処理濃度不明 (+/-S9, +トウモロコシ抽出物)	陰性
	UDS 試験	Fischer ラット (初代培養肝細胞) (雄 2 匹)	0.0001~0.01 µg/mL	陰性
	酵母を用いる体細胞組換え試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D4 株)	276 µg/mL (+/-S9) 、 276 µg/mL (+トウモロコシ抽出物 (1S))	陰性 (+/-S9) 陽性 (+1S)
		<i>S. cerevisiae</i> (D4 株)	1 mg/ml (-S9) 10, 25 µg/mL (+トウモロコシ抽出物)	陰性 (-S9) 弱陽性 (+トウモロコシ抽出物)
遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) (<i>Hprt</i> 遺伝子)	10~60 µg/mL (+/-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)	1~15 µg/mL (+/-S9)	陰性 (-S9) 弱陽性 (+S9) ¹⁾	
<i>in vivo/in vitro</i>	UDS 試験	Fischer ラット (肝細胞) (一群雄 3~6 匹)	25, 250, 300, 400, 1,000 mg/kg 体重 (強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	Fischer ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 18 匹)	0.05, 0.2, 1.0 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性
		マウス <参考資料 2)>	10, 50, 100 mg/kg 体重	陽性

		(骨髄細胞) (系統、性別及び匹数 不明)	(強制経口投与)	
	優性致死試 験	SD ラット (匹数不明)	最高 2,500 ppm (混餌投与、約 10 週間)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 用量依存性が見られず、最高用量でのみ陽性

2) 試験概要が明らかでないため、参考資料とした。

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「プロパクロール」の評価を実施した。

食品安全委員会では、参照した資料には安全性評価に十分な試験が記載されており、本剤の評価は可能であると判断した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、プロパクロールは投与後 56 時間で投与量の 91%が排泄された。主要排泄経路は尿中であり、腸肝循環があると考えられた。

ソルガムを用いた植物体内運命試験において、未変化のプロパクロールは可食部に検出されなかった。穀粒及び茎葉部中に検出された代謝物のうち、主要代謝物は B であり、検出された代謝物は、全て *N*イソプロピルアニリン部分を含む化合物であった。

各種毒性試験結果から、プロパクロール投与による影響は主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大、単核細胞浸潤等）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットでは雄の最高用量群の 1 例で腺胃腺癌が、マウスでは雄で肝細胞腫瘍の増加が認められたが、腫瘍発生メカニズム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。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をプロパクロール及び *N*イソプロピルアニリン部分を含む化合物と設定した。

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 15 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 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 5.4 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 0.054 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.054 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 15 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) ^{D)}	
			米国	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,500、 7,500 ppm	雌雄：75	雌雄：75
		雌雄：0、15、75、 375	雌雄：体重減少等	雌雄：体重増加抑制等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、100、1,000、 2,500/5,000 ppm	雄：55.8 雌：66.3	雄：55.8 雌：66.3
		雄：0、5.5、55.8、 121 雌：0、6.8、66.3、 316	雌雄：体重増加抑制等 (神経毒性は認められ ない)	雌雄：体重増加抑制等 (亜急性神経毒性は認めら れない)
	2年間 慢性毒性 /発がん 性併合 試験	0、100、300、1,000、 2,500/5,000 ppm	雄：5.4 雌：6.4	雄：5.4 雌：6.4
雄：0、5.4、16.1、 53.6、125 雌：0、6.4、19.3、 65.5、292		雌雄：肝臓の病変等 (雄で腺胃腺癌の発生)	雌雄：小葉中心性肝細胞 肥大等 (雄で腺胃腺癌の発生)	
2世代 繁殖試験 ①	0、100、1,000、 2,500/5,000 ppm	親動物及び児動物 雄：7.1 雌：8.2	親動物及び児動物 雄：7.1 雌：8.2	
		雄：0、7.1、69.6、 141 雌：0、8.2、80.1、 315	繁殖能 雄：69.6 雌：80.1 親動物 雌雄：小葉中心性肝細胞 肥大等 児動物：低体重 繁殖能：平均産児数減少等	繁殖能 雄：69.6 雌：80.1 親動物 雌雄：小葉中心性肝細胞 肥大等 児動物：低体重 繁殖能：平均産児数減少等
2世代 繁殖試験 ②	0、0.3、3.0、30	親動物 雄：30 雌：3.0 児動物：30 親動物 雄：毒性所見なし 雌：肝絶対及び比重量減少 等 児動物：毒性所見なし	親動物 雄：30 雌：3.0 児動物：30 親動物 雄：毒性所見なし 雌：肝絶対及び比重量減少 等 児動物：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⁾	
			米国	食品安全委員会
			(繁殖能に対する影響は認められない)	(繁殖能に対する影響は認められない)
	2世代繁殖試験①及び②の総合評価		/	親動物及び児動物 雄：7.1 雌：8.2 繁殖能 雄：69.6 雌：80.1
	発生毒性試験	0、20、60、200	母動物及び胎児：200 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：200 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	18か月間発がん性試験	0、100、500、1,500、6,000 ppm 雄：0、14.6、75.0、223、847 雌：0、19.3、100、277、1,010	雄：14.6 雌：19.3 雌雄：肝重量増加 (雄で肝細胞腫瘍増加)	雄：14.6 雌：19.3 雌雄：肝重量増加等 (雄で肝細胞腫瘍増加)
ウサギ	発生毒性試験	0、5.8、58.3、117	母動物及び胎児：58.3 母動物：体重減少等 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：58.3 母動物：体重減少等 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、100、500、1,500 ppm 雌雄：0、2.5、12.5、37.5	雌雄：37.5 雌雄：毒性所見なし	雌雄：12.5 雌雄：摂餌量減少
	1年間慢性毒性試験	0、25、250、1,000 ppm 雌雄：0、0.025、6.25、25	雌雄：6.25 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：6.25 雌雄：体重増加抑制等
ADI(cRfD)			NOAEL：5.4 UF：100 cRfD：0.054	NOAEL：5.4 SF：100 ADI：0.054
ADI(cRfD)設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験

注) NOAEL : 無毒性量 UF : 不確実係数 cRfD : 慢性参照用量
SF : 安全係数 ADI : 一日摂取許容量
1) : 最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	化学名
B	[(1-methylethyl)phenylamino]oxoacetic acid
C	2-[(1-methylethyl)phenylamino]-2-oxoethanesulfonic acid
D	(((1-methylethyl)phenylamino)acetyl)sulfinyl)acetic acid
E	2-hydroxy- <i>N</i> (1-methylethyl)- <i>N</i> -phenylacetamide
F	<i>N</i> (1-methylethyl)-2-(methylsulfonyl)- <i>N</i> -phenylacetamide
G	<i>N</i> (1-methylethyl)- <i>N</i> -phenylacetamide

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Chol	コレステロール
GGT	γ -グルタミルトランスフェラーゼ (= γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(γ -GTP))
Glu	グルコース (血糖)
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
TAR	総処理放射能
TP	総蛋白質
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)の一部を改正する件(平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号)
- 2 US EPA : Reregistration Eligibility Decision (RED) Propachlor (1998)
- 3 食品健康影響評価について(平成20年9月9日付け厚生労働省発食安第0909002号)
- 4 Flowers LJ (1981) Salmonella mutagenicity assay of propachlor. Newstead, St. Louis, Monsanto Environmental Health Laboratory, 18 pp (Unpublished proprietary report No. MSL-1694, submitted to WHO by Monsanto International Services, Brussels). Flowers LJ (1981) Salmonella mutagenicity assay of propachlor.
- 5 Eisenbeis SJ, Lynch DL, & Hampel AE (1981) The Ames mutagen assay tested against herbicides and herbicide combinations. *Soil Sci*, 131(1): 44-46.
- 6 Njagi GDE & Gopalan HNB (1980) Mutagenicity testing of some selected food preservatives, herbicides, and insecticides. II. Ames test, Bangladesh. *J Bot*, 9(2): 141-146.
- 7 Plewa MJ, Wagner ED, Glenda G, & Gentile JM (1984) An evaluation of the genotoxic properties of herbicides following plant and animal activation. *Mutat Res*, 136: 233-245.
- 8 Flowers LJ (1985) CHO/HGPRT gene mutation assay with propachlor. Newstead, St. Louis, Monsanto Environmental Health Laboratory, 9 pp (Unpublished proprietary report No. ML-84-237, submitted to WHO by Monsanto International Services, Brussels).
- 9 Li AP & Meyers CA (1987) In vitro cytogenetics study of propachlor (Study No. MSL-6930), 24 pp (Unpublished proprietary report submitted to WHO by Monsanto International Services, Brussels).
- 10 Ernst L & Blazak F (1985) An assessment of the mutagenic potential of propachlor utilizing the acute in vivo rat bone marrow cytogenetics assay (Project No. SR-84-180). Menlo Park, California, Stanford Research Institute, 39 pp. (Unpublished proprietary report, submitted to WHO by Monsanto International Services, Brussels).
- 11 Gentile JM, Wagner ED, & Plewa MJ (1977) The detection of weak recombinogenic activities in the herbicides alachlor and propachlor using a plant activation bioassay. *Mutat Res*, 48: 113-116.
- 12 Steinmetz L & Mirsalis C (1984) Evaluation of the potential of propachlor to induce unscheduled DNA synthesis in the primary rat hepatocyte cultures (Project No. LSC-7538). Menlo Park, California, Stanford Research Institute, 8 pp (Unpublished proprietary report submitted to WHO by Monsanto

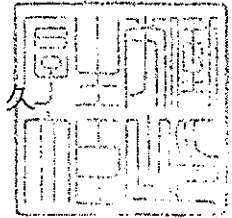
International Services, Brussels).

- 13 Steinmetz L & Mirsalis C (1986) Evaluation of the potential of propachlor to induce unscheduled DNA synthesis in the in vivo· in vitro rat hepatocyte DNA repair assay (Project No. LSC-2021). Menlo Park, California, Stanford Research Institute, 37 pp (Unpublished proprietary report submitted to WHO by Monsanto International Services, Brussels).
- 14 IPCS : Propachlor (Environmental Health Criteria 147, 1993)

厚生労働省発食安 0526 第1号
平成 27 年 5 月 26 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬キンクロラック
農薬ジフェノコナゾール
農薬1-ナフタレン酢酸
農薬フルキサピロキサド
動物用医薬品プロペタンホス
農薬メビンホス

平成 27 年 8 月 5 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 27 年 5 月 26 日付け厚生労働省発食安 0526 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくメビンホスに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

メビンホス

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：メビンホス [Mevinphos (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

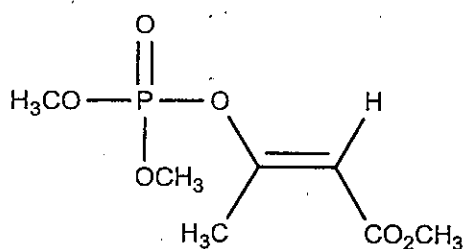
有機リン系殺虫剤である。神経系のアセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することにより殺虫作用を示すものと考えられている。

(3) 化学名

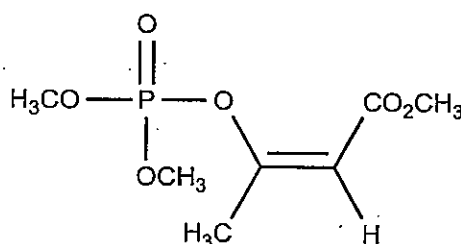
2-methoxycarbonyl-1-methylvinyl dimethyl phosphate (IUPAC)

Methyl 3-[(dimethoxyphosphinyl)oxy]-2-butenate (CAS)

(4) 構造式及び物性



*E*体



*Z*体

(原体中の含有量 *E*体 63%、*Z*体 25%)

分子式	C ₇ H ₁₃ O ₆ P
分子量	224.15
分配係数	<i>E</i> 体 log ₁₀ Pow = 1.50
	<i>Z</i> 体 log ₁₀ Pow = 1.00

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。
海外での適用の範囲及び使用方法是以下のとおり。

海外での使用方法

メビンホス 1100g/L 水和剤 (豪州)

作物名	害虫名	使用量	使用液量	使用時期	使用回数
キャベツ カリフラワー ブロッコリー 芽キャベツ	コガ (<i>Plutella xylostella</i>)	65 ml/100L (72.15 g ai/100L)	400~1500 L/ha	収穫7日前 まで	3回まで

ai:active ingredient (有効成分)

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

・メビンホス

②分析の概要

試料からアセトニトリルで抽出し、塩化ナトリウムを加えて分離したアセトニトリル層を採り、ガスクロマトグラフ (FPD) を用いて定量する。

定量限界 : 0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1参照。

4. ADI の評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたメビンホスに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 0.016 mg/kg 体重/day

(動物種) ヒト

(投与方法) 経口

(試験の種類) 反復投与試験

(期間) 30日間

安全係数：20

ADI：0.0008mg/kg 体重/day

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ヒトボランティアを用いた30日間経口投与試験の無毒性量0.016mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数20（ヒトの試験であるため種差：1、個体差：10、個体数が少ないことによる追加係数：2）で除した0.0008mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

5. 諸外国における状況

1996年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADI及びARFDが設定されている。国際基準は設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、豪州においてカリフラワー、畜産物等に、カナダにおいてブロッコリー、カリフラワー等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

(E)-メビンホス及び(Z)-メビンホスの和とする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、食品中の暴露評価対象物質として(E)-メビンホス及び(Z)-メビンホスを設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

	TMDI ^{注)} / ADI (%)
一般 (1歳以上)	3.4
幼小児 (1~6歳)	5.8
妊婦	2.6
高齢者 (65歳以上)	3.4

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年~19年度の食品摂取頻度・摂

取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

- (4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

メビンホス作物残留試験一覧表 (豪州)

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ブロッコリー	3	1110 g/L 水和剤	72.15 g ai/100L	2	0, 2, 5, 7, 10	圃場A : <0.05
					5	圃場B : <0.05 (#) ^{注2)}
					0, 2, 5, 7, 10	圃場C : <0.05
芽キャベツ	3	1110 g/L 水和剤	72.15 g ai/100L	2	0, 2, 5, 7, 10	圃場A : <0.05
						圃場B : <0.05
						圃場C : <0.05
キャベツ	2	1110 g/L 水和剤	72.15 g ai/100L	2	0, 2, 5, 7, 10	圃場A : <0.05
						圃場B : <0.05

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

注2) (#)印で示した作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
えんどう その他の豆類		0.3 0.3				
さといも類(やつがしらを含む。) かんしょ やまいも(長いもをいう。) こんにゃくも その他のいも類		0.1 0.1 0.1 0.1 0.1				
てんさい		0.1				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根 だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉 かぶ類の根 かぶ類の葉 西洋わさび クレソン はくさい キャベツ 芽キャベツ ケール こまつな きょうな チンゲンサイ カリフラワー ブロッコリー その他のあぶらな科野菜	0.05 0.05	0.1 0.1 0.1 0.2 0.1 0.5 0.1 0.05 0.2 0.2 0.1 0.1 0.1 0.4 0.5 0.4				【<0.05(n=2)(豪州)】 【<0.05(n=3)(豪州)】 【豪州キャベツ、芽キャベツ、ブ ロccoli参照】 【<0.05(n=2), <0.05(#)(豪州)】
ごぼう サルシフィー アーティチョーク チコリ エンダイブ しゅんぎく レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。) その他のきく科野菜		0.1 0.1 0.1 0.5 0.5 0.5 0.4 0.1				
たまねぎ ねぎ(リーキを含む。) にんにく にら アスパラガス わけぎ その他のゆり科野菜		0.1 0.2 0.1 0.5 0.2 0.1 0.5				
にんじん パースニップ パセリ セロリ みつば その他のせり科野菜		0.1 0.1 0.5 0.6 0.5 0.5				
トマト ピーマン なす その他のなす科野菜		0.2 0.2 0.1 0.2				
きゅうり(ガーキンを含む。) かぼちゃ(スカッシュを含む。) すいか メロン類果実 まくわうり		0.2 0.3 0.3 0.3 0.5				
ほうれんそう しょうが 米成熟えんどう 米成熟いんげん		0.6 0.1 0.1 0.1				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
えだまめ		0.1				
マッシュルーム		0.1				
しいたけ		0.1				
その他のきのこ類		0.1				
その他の野菜		0.4				
みかん		0.2				
なつみかんの果実全体		0.2				
レモン		0.2				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.2				
グレープフルーツ		0.2				
ライム		0.2				
その他のかんきつ類果実		0.2				
りんご		0.2				
日本なし		0.2				
西洋なし		0.2				
マルメロ		0.2				
びわ		0.2				
もも		0.4				
ネクタリン		0.4				
あんず(アプリコットを含む。)		0.2				
すもも(プルーンを含む。)		0.4				
うめ		0.5				
おうとう(チェリーを含む。)		0.5				
いちご		0.5				
ラズベリー		0.2				
ブラックベリー		0.1				
ブルーベリー		0.1				
クランベリー		0.1				
ハuckleベリー		0.1				
その他のベリー類果実		0.1				
ぶどう		0.3				
かき		0.1				
バナナ		0.1				
キウイ		0.1				
アボカド		0.1				
パイナップル		0.1				
グアバ		0.1				
マンゴー		0.1				
パッションフルーツ		0.1				
なつめやし		0.1				
その他の果実		0.5				
ぎんなん		0.1				
くり		0.1				
ペカン		0.1				
アーモンド		0.1				
くるみ		0.1				
その他のナッツ類		0.1				
その他のスパイス		0.5				
その他のハーブ		0.5				
牛の筋肉		0.05				
豚の筋肉		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.05				
牛の脂肪		0.05				
豚の脂肪		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.05				
牛の肝臓		0.05				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.05				
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.05				
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.05				
乳		0.05				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

メビンホス推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
キャベツ	0.05	1.2	0.6	1.0	1.2
芽キャベツ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
カリフラワー	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ブロッコリー	0.05	0.3	0.2	0.3	0.3
計		1.5	0.8	1.2	1.5
ADI比 (%)		3.4	5.8	2.6	3.4

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

平成22年	8月11日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年	6月3日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成27年	5月26日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年	6月3日	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

● 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
[委員]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部環境事業推進部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鯛淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

メビンホス

食品名	残留基準値 ppm
キャベツ	0.05
芽キャベツ	0.05
カリフラワー	0.05
ブロッコリー	0.05

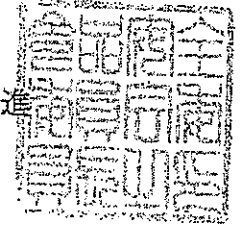
※今回基準値を設定するメビンホスとは、(E)-メビ
ンホス及び(Z)-メビンホスの和をいう。



府食第 428 号
平成 25 年 6 月 3 日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 22 年 8 月 11 日付け厚生労働省発食安 0811 第 14 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたメビンホスに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

メビンホスの一日摂取許容量を 0.0008 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

メビンホス

2013年6月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット	8
(2) 乳牛	10
(3) ヤギ	10
(4) ニワトリ	11
2. 植物体内運命試験	12
(1) レタス	12
(2) いちご	12
(3) かぶ	13
3. 土壌中運命試験	14
(1) 好氣的土壌中運命試験	14
(2) 土壌表面からの揮発性	15
(3) 土壌吸脱着試験	15
4. 水中運命試験	16
(1) 加水分解試験	16
(2) 水中光分解試験	16
5. 土壌残留試験	17
6. 作物等残留試験	17
(1) 作物残留試験	17
(2) 後作物残留試験	17
(3) 畜産物残留試験	17

7. 一般薬理試験	18
8. 急性毒性試験	18
(1) 急性毒性試験	18
(2) 急性神経毒性試験(ラット経口)	18
(3) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ) <参考資料>	19
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	19
10. 亜急性毒性試験	20
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	20
(2) 3か月間亜急性毒性試験(マウス)	20
(3) 91日間亜急性神経毒性試験(ラット)	21
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	21
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	21
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	21
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	22
12. 生殖発生毒性試験	23
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	23
(2) 発生毒性試験(ラット)	24
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	24
13. 遺伝毒性試験	25
14. その他の試験	25
(1) メピンホスの酵素及び他の生化学的パラメータへの影響	25
(2) ChE活性への影響(ヒト)	26
III. 食品健康影響評価	27
・別紙1: 代謝物/分解物略称	32
・別紙2: 検査値等略称	33
・別紙3: 作物残留試験成績: 各国における管理下試験(Supervised trails)	34
・参照	53

<審議の経緯>

2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
2010年 8月 11日 厚生労働大臣から食品中の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 0811 第 14 号)
2010年 8月 12日 関係書類の接受 (参照 2~10)
2010年 8月 19日 第 344 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2013年 1月 25日 第 90 回農薬専門調査会幹事会
2013年 4月 9日 第 92 回農薬専門調査会幹事会
2013年 4月 22日 第 472 回食品安全委員会 (報告)
2013年 4月 23日 から 5月 22日 まで 国民からの意見・情報の募集
2013年 5月 30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
2013年 6月 3日 第 476 回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子 (委員長)	小泉直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康 (委員長代理)
野村一正	野村一正	三森国敏 (委員長代理)
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

*: 2009年7月9日から

*: 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(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
白井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史

小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)	三枝順三
西川秋佳 (座長代理)	永田 清
赤池昭紀	長野嘉介
上路雅子	本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	津田修治
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩
相磯成敏	堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子
松本清司 (座長代理)	腰岡政二
泉 啓介	根岸友惠

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)	小野 敦
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有
浅野 哲	田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)	代田真理子
長野嘉介 (座長代理)	玉井郁巳
川口博明	根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

<第90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92回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

要約

有機リン系殺虫剤である「メビンホス」(CAS No. 7786-34-7)について、JMPPR、豪州及び米国が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。

食品安全委員会では、参照した資料には安全性評価に十分な試験が記載されており、本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、乳牛等)、植物体内運命(レタス、いちご等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス等)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、3世代繁殖(ラット)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、メビンホス投与による影響は、主に神経毒性(ChE活性低下、振戦、縮瞳等の臨床症状)が認められた。

ラットを用いた2世代繁殖試験において交尾率及び授精率低下並びに黄体数の減少が認められた。

発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ヒトボランティアを用いた30日間経口投与試験の無毒性量0.016 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20(ヒトの試験であるため種差:1、個体差:10、個体数が少ないことによる追加係数:2)で除した0.0008 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：メビンホス

英名：mevinphos (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-メトキシカルボニル-1-メチルビニルジメチルフォスフェート

英名：2-methoxycarbonyl-1-methylvinyl dimethyl phosphate

CAS No.

7786-34-7 ; (*E*)-メビンホス+(*Z*)-メビンホス

和名：3-[(ジメトキシホスフィニル)オキシ]-2-ブテン酸メチル

英名：methyl 3-[(dimethoxyphosphinyl)oxy]-2-butenate

4. 分子式

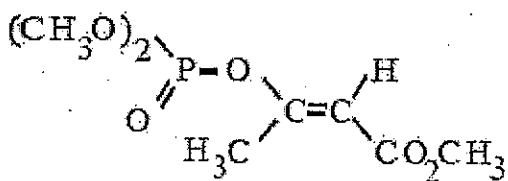
$C_7H_{13}O_6P$

5. 分子量

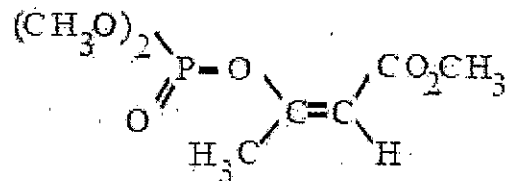
224.1

6. 構造式

(*E*)-mevinphos



(*Z*)-mevinphos



7. 開発の経緯

メビンホスは有機リン系殺虫剤であり、神経系の AChE 活性を阻害することで殺虫作用を示すと考えられている。

国内での登録はなく、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されてい

る。

メビンホスは幾何異性体である(E)及び(Z)-メビンホスの混合物であり、原体には(E)-メビンホスが60%以上含有されている。(参照2)

II. 安全性に係る試験の概要

JMPR、米国及び豪州が行った評価及び資料を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~9)

各種運命試験 [II.1~4]は、ビニル基の 1 位の炭素を ^{14}C で標識したもの(以下「[vny- ^{14}C]メビンホス」という。)又はリン元素を ^{32}P で標識したもの(以下「 ^{32}P -メビンホス」という。)を用いて実施された。

放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合は比放射能(質量放射能)からメビンホスに換算した値(mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$)を示した。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。

各種毒性試験においては統計検定が行われたかどうか不明なものも多いが、本評価書においては参照した評価書に記載のあった所見を毒性所見とした。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

SD ラット(一群雌雄、匹数不明)に [vny- ^{14}C]メビンホス((E)-メビンホス:87%、(Z)-メビンホス:11%)を 0.15 mg/kg 体重(以下 [1. (1)]において「低用量」という)又は 1.5 mg/kg 体重(以下 [1. (1)]において「高用量」という)でそれぞれ単回経口投与、単回静脈内投与(低用量群のみ)、又は反復経口投与(15日間非標識体を投与後、標識体を投与:低用量群のみ)し、メビンホスの動物体内運命試験が実施された。(参照 3)

① 吸収

メビンホスは速やかに吸収され、排泄試験 [1. (1)④]の低用量単回経口投与後 24 時間の尿及び呼気中の放射能から推定した吸収率は 91~93%であった。(参照 3)

② 分布

投与 24 時間後における組織中の総放射能の残留量は投与量及び投与経路にかかわらず同様であり、組織中からの総回収率は 5.4~7.5% TAR であった。全ての投与群の雌雄ラットにおいて最高濃度を示したのは皮膚(雄:2.4~3.0% TAR、雌:1.9~2.2% TAR)及び骨(雄:0.8~1.2% TAR、雌:0.7~1.2% TAR)であった。

赤血球及び血漿に認められた総放射能濃度は雄で 0.3~0.4% TAR、雌で 0.2~0.4% TAR であり、脂肪中では雌雄ともに 0.4~0.6% TAR であった。その他の組織及びカーカス¹中の放射能残留量は僅かであった。

組織中の放射能濃度は投与量による差及び性差に関わらず同様であった。

(参照 3)

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)。

③ 代謝物同定・定量

ラット（雌雄 2～3 匹）に $[^{14}\text{C}]$ メビンホスを高用量で単回経口投与後 8 時間の尿を用いて代謝物の同定・定量が実施された。

投与後 8 時間の尿中における総排泄放射エネルギー及び代謝物が表 1 に示されている。

いずれの投与量及び経路にかかわらず投与後 24 時間以内に呼気中に代謝物[J]として 71%TAR 以上が排泄された。

HPLC 又は TLC で分離された尿中の 4 種類の主要な放射能成分のうち 3 種類は HPLC により、(E)-メビンホス、(E)-A 及び(E)-B と同定された。他の 1 成分は同定されず複数の混合物質と考えられた。（参照 3）

表 1 投与後 8 時間のラット尿中における総排泄放射エネルギー及び代謝物

	総排泄放射エネルギー (%TAR)	検出されたメビンホス及び代謝物 D (尿中総放射エネルギーに対する割合(%TRR))		
		(E)-メビンホス	(E)-A	(E)-B
雄	22.0	13.7	24.2	25.9
雌	21.9	9.9	29.1	26.7

1): 2 匹又は 3 匹の平均値

④ 排泄

投与後 24 時間における呼気、尿及び糞中の排泄率は表 2 に示されている。

低用量群において、放射能は投与経路に関わらず投与後 24 時間以内に呼気中に $^{14}\text{CO}_2$ として 71%TAR 以上が排泄され、単回経口投与では呼気中排泄量の約 78%以上が 2 時間以内に排泄された。メビンホスはラット体内に吸収後、代謝され、ほとんどが呼気中に排泄された。（参照 3）

表 2 投与後 24 時間における呼気、尿及び糞中の排泄率 (%TAR)

投与経路 投与量 (mg/kg 体重)	単回経口				反復経口		静脈内	
	0.15		1.5		0.15		0.15	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
呼気($^{14}\text{CO}_2$)	77.3 (60.2) ¹⁾	78.4 (64.9) ¹⁾	61.4 ²⁾ (58) ²⁾	61.7 ²⁾ (58) ²⁾	75.0	77.4	71.3	71.1
尿	13.6 (12.4) ³⁾	14.5 (11.8) ³⁾	23.3	23.5	16	19	16.1 (15) ³⁾	17.4 (15) ³⁾
糞	1.2	1.4	1.3	1	1	0.7	— ⁴⁾	— ⁴⁾
合計	92.1	94.3	86.0	86.2	92.0	97.1	87.4	88.5

1): 投与後 2 時間の値。

2): 参照 3 で ^{14}C 量として記載されている。()内は投与後 6 時間の値。

3): 投与後 8 時間の値。

4): 参照 3 に記載がない。

(2) 乳牛

乳牛（系統不明、各群1頭）に³²P-メビンホス [(*E*)-メビンホス：57.7%、(*Z*)-メビンホス：14.9%] をカプセル単回経口（2 mg/kg 体重）投与又は1日1回7日間カプセル経口（1 mg/kg 体重/日）投与して、動物体内運命試験が実施された。

単回経口投与では、尿糞中に77% TAR が排泄され、このうちの半分以上が投与後12時間の尿中に排泄された。また、乳汁における有機可溶性画分の残留放射能は投与6時間後に最高（0.062 µg/g）となり、96～108時間後には0.007 µg/g 以下に減少した。

7日間経口投与では、投与初期の排泄は単回経口投与と同様であった。また、投与開始6時間後から7日後の乳汁の有機可溶性画分には残留放射能が0.05 µg/g 検出された。（参照3）

(3) ヤギ

泌乳期ヤギ（系統不明、2頭）に[¹⁴C]メビンホス [(*E*)-メビンホス：85%、(*Z*)-メビンホス：15%] を1日1回6日間カプセル経口（飼料中濃度：2.9及び18.0 ppm 相当量）投与し、乳汁、尿、血液及び組織を採取して、動物体内運命試験が実施された。

乳汁は午前の検体投与前及び午後の検体投与8時間後の1日2回採取された。

乳汁中の放射能濃度は表3に、血液及び組織中の最終投与24時間後の放射能濃度は表4に示されている。

メビンホスは消化管より吸収された後、尿中に排泄された。放射能の尿中への排泄パターンに投与量の差は認められなかった。

放射能は2.9 ppm 投与群の尿中に、投与8時間で18.5% TAR、その後の16時間で2.5% TAR が排泄され、各日の排泄パターンは同様であった。投与6日では、8時間後の尿中排泄率は19.8% TAR、その後の16時間の尿中排泄率は3.0% TAR であった。

18.0 ppm 投与群において、投与6日では、8時間後の尿中排泄率は32.7% TAR、夜間の尿中排泄率は6.9% TAR であった。各投与後の排泄は24時間以内に終了し、6日間の24時間平均排泄率は38.7% TAR であった。尿中への排泄パターンは2.9 ppm 投与群と同様であった。

糞中への排泄量は少量であり、2.9及び18.0 ppm 投与群で、それぞれ3.38% TAR 及び2.55% TAR であった。

午前及び午後の排泄パターンは一定しており、放射能濃度は投与4日に定常状態に達した。

表3 乳汁中の放射能濃度 (µg/g)

投与日	2.9 ppm 投与群		18.0 ppm 投与群	
	午前採乳	午後採乳	午前採乳	午後採乳
1	—	0.47	—	3.84
2	0.21	0.65	0.52	2.48
3	0.18	0.62	1.11	4.07
4	0.27	0.82	1.25	5.09
5	0.29	0.72	0.80	4.62
6	0.22	0.73	0.88	4.73
7	0.28	—	1.05	—

—: 採取せず

最終投与 24 時間後における血液及び組織中の放射能濃度は投与量に相関しており、最高濃度は肝臓及び腎臓で認められた。

乳汁中の放射能は脂肪酸、ラクトース、カゼイン及びアミノ酸に、肝臓、腎臓及び筋肉中の放射能は脂肪酸、コレステロール及びアミノ酸に、脂肪組織中の放射能は飽和及び不飽和脂肪酸、グリセロール並びに酪酸に取り込まれていた。(参照 3)

表4 血液及び組織中の最終投与 24 時間後の放射能濃度 (µg/g)

試料	2.9 ppm 投与群	18.0 ppm 投与群
血液	0.034	0.143
心臓	0.060	0.198
腎臓	0.128	0.636
肝臓	0.187	0.826
後部臀部筋肉	0.050	0.126
脊柱両側筋肉	0.040	0.095
黒色脂肪	0.201	0.027
網脂肪	0.360	0.037

(4) ニワトリ

産卵ニワトリ (系統不明、1 群 5 匹) に [vny-¹⁴C] メビンホス [(E)-メビンホス : 85%、(Z)-メビンホス : 15%] を 1 日 1 回 3 日間カプセル経口 (飼料中濃度 : 2.3 及び 23 ppm 相当量) 投与し、動物体内運命試験が実施された。

排泄物中の放射能濃度は 3 日間の採取期間を通じて一定しており、2.3 及び 23 ppm 投与群で、各日それぞれ 23.0~29.6% TAR 及び 38.5~43.1% TAR であった。

1 日目の投与 24 時間後における卵白中の放射能濃度は、2.3 及び 23 ppm 投与群でそれぞれ 0.013 及び 0.019 µg/g であった。卵白中の放射能濃度は投与回数に相関して増加し、3 日目投与後の濃度は、それぞれ 0.087 及び 0.876 µg/g であった。

卵黄中の放射能濃度は投与 1 日には検出限界 (0.001 µg/g) 未満であったが、投与 2 日にそれぞれ 0.007 及び 0.017 µg/g、投与 3 日にはそれぞれ 0.104 及び 0.393 µg/g に増加した。

脂肪、卵黄、肝臓、腎臓及び筋肉の残留放射能の多くはコレステロール、グリセロール、長鎖脂肪酸に取り込まれていた。腎臓、肝臓及び筋肉からメタノール水で抽出された放射能は単糖類及び2糖類に、また、少量であるが酪酸及びアミノ酸に取り込まれたと考えられた。

P-O-C基を有するメビンホス及び代謝物はいずれの試料からも同定されなかった。(参照3)

2. 植物体内運命試験

(1) レタス

温室内でポット栽培された6葉期のレタス(品種:不明)に[$vny-^{14}C$]メビンホス [(*E*)-メビンホス:82.4%、(*Z*)-メビンホス:14.5%]を950 g ai/ha用量で塗布処理し、3回処理5日後に植物体地上部及び土壌を採取して、植物体内運命試験が実施された。

レタスのアセトニトリル/水による抽出物中の代謝物は表5に示されている。

植物体地上部及び土壌(0~7.6 cm深度)の総放射能濃度はそれぞれ6.29 mg/kg及び0.28 mg/kgであった。

レタス植物体の抽出物のHPLC分析では2種類の極性成分、(*E*)-メビンホス、(*Z*)-メビンホス及び(*E*)-Aのほか、抽出物のペクチナーゼ又はペクチナーゼ/セルラーゼ混合酵素による加水分解により、E、D、F及び/又はGが認められた。

(*E*)-メビンホスは酵素分解条件において不安定であった。酵素分解後に同定された代謝物の放射能の含量は65.6%TRRであり、2種類の極性成分量の放射能(計76.4%TRR)に近似していたことから、同定された代謝物はこれらの極性成分の抱合体より遊離したことが示唆された。(参照3)

表5 レタスのアセトニトリル/水による抽出物中の代謝物

メビンホス/代謝物	酵素分解前		ペクチナーゼ及びセルラーゼによる酵素分解後	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
(<i>E</i>)-メビンホス	6.4	0.40	—	—
(<i>Z</i>)-メビンホス	9.8	0.62	9.9	0.62
(<i>E</i>)-A	1.8	0.12	2.1	0.13
D	—	—	2.8	0.18
E	—	—	50.1	3.15
F/G	—	—	12.7	0.80

—: 検出されず

(2) いちご

野外で栽培されたいちご(品種:不明)に[$vny-^{14}C$]メビンホス [(*E*)-メビンホス:82.4%、(*Z*)-メビンホス:14.5%]を950 g ai/haの用量で茎葉散布し、3回処理2日後に果実及び植物体地上部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

いちご果実及び地上部のアセトニトリル/水抽出物中の代謝物が表 6 に示されている。

果実及び植物体地上部の総放射能濃度はそれぞれ 2.17 mg/kg 及び 19.6 mg/kg であった。

アセトニトリル/水を用いた抽出により、果実及び植物体地上部から 90%TRR 以上が抽出され、抽出残渣ではそれぞれ 3.6%TRR 及び 6.6%TRR であった。

果実の抽出放射能の主な成分は (*E*)-メビンホス (34.5%TRR)、(*Z*)-メビンホス (11.1%TRR) であり、ほかに 3 種類の極性成分が認められた。

植物体地上部の抽出物では (*E*)-メビンホス (21.7%TRR) 及び (*Z*)-メビンホス (7.6%TRR) が検出され、ほかに 4 種類の極性成分が認められた。(参照 3)

表 6 いちご果実及び地上部のアセトニトリル/水抽出物中の代謝物

成分	果実				植物体地上部			
	酵素分解前		ペクチナーゼ+セルラーゼによる酵素分解後		酵素分解前		ペクチナーゼ+セルラーゼによる酵素分解後	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
(<i>E</i>)-メビンホス	34.5	0.75	21.6	0.47	21.7	4.24	14.4	2.81
(<i>Z</i>)-メビンホス	11.1	0.24	9.6	0.21	7.6	1.49	10.0	1.95
(<i>E</i>)-A	—	—	2.0	0.04	—	—	1.8	0.35
D	—	—	14.0	0.30	—	—	9.3	1.83
E	—	—	29.9	0.65	—	—	35.8	7.01
F/G	—	—	—	—	—	—	12.9	2.52

—: 検出されず

(3) かぶ

野外で栽培されたかぶ (品種: 不明) に [vny-¹⁴C]メビンホス [(*E*)-メビンホス: 82.4%、(*Z*)-メビンホス: 14.5%] を 480 g ai/ha の用量で茎葉散布し、処理 3 日後に塊茎及び植物体地上部を採取して植物体内運命試験が実施された。

かぶ塊茎及び地上部のアセトニトリル/水抽出物中の代謝物が表 7 に示されている。

収穫時における塊茎及び地上部の総残留濃度はそれぞれ 0.39 mg/kg 及び 5.80 mg/kg であった。

植物体地上部のアセトニトリル/水を用いた抽出により 89.3%TRR が抽出され、抽出残渣は 7.4%TRR であった。

塊茎のアセトニトリル/水を用いた抽出により 70.8%TRR が抽出され、抽出残渣のペクチナーゼ酵素処理により 13.5%TRR が、プロテアーゼの酵素処理により 4.6%TRR が抽出された。その結果、塊茎より合計 88.9%TRR が抽出され、5%TRR が抽出残渣として残留した。

塊茎のアセトニトリル/水抽出物には (*E*)-メビンホス及び (*Z*)-メビンホスは検出さ

れず、(E)-A が 6.3%TRR 検出され、また、F/G が 7.2%TRR、ほかに 6 種類の極性成分が検出された。

塊茎のアセトニトリル/水抽出物に対する酸/アルカリ加水分解又は酵素分解により遊離した成分に相違が認められないことから、抽出物中に抱合体は存在しないことが示唆された。しかし、1N 又は 5N 塩酸を用いた過酷条件の酸加水分解において部分的に加水分解され 4 種類の成分が生じたことから、放射能成分はタンパク質又は炭水化物等の天然成分に取り込まれていたことが示唆された。

植物体地上部のアセトニトリル/水抽出物から、(E)-メビンホス (4.0%TRR)、(Z)-メビンホス (4.2%TRR) 及び(E)-A (2.0%TRR) が同定された。(参照 3)

表 7 かぶ塊茎及び地上部のアセトニトリル/水抽出物中の代謝物

成分	塊茎		植物体地上部			
	酵素分解前		酵素分解前		ペクチナーゼ+セルラーゼによる酵素分解後	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
(E)-メビンホス	—	—	4.0	0.23	—	—
(Z)-メビンホス	—	—	4.2	0.24	0.9	0.05
(E)-A	6.3	0.02	2.0	0.11	6.1	0.35
D	—	—	—	—	2.9	0.17
E	—	—	—	—	40.1	2.32
F/G	7.2	0.03	6.7	0.39	6.1	0.36

—：検出されず

植物体内におけるメビンホスの主要代謝経路は、メトキシカルボニル基の脱メチルによる(E)-A の生成、加水分解による D、E、F、G から炭水化物との抱合体の生成と考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

砂壤土に [$viny-^{14}C$] 標識の (E)-メビンホス又は (Z)-メビンホスをそれぞれ 1.1 mg/kg 乾土となるように添加し、暗所条件下、 $25 \pm 1^{\circ}C$ で 14 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌抽出画分中の放射能分布は表 8 に示されている。

試験開始時、抽出性放射能において (E)-メビンホスは 98.0%TAR であったが、1.5 時間後には 50%TAR 未満に、3 時間後に 8.46%TAR、12 時間後に 1.4%TAR に減少した。最大で 8 種類の分解物が認められ、主要な分解物は D であった。その他の分解物は少量検出され、4.82%TAR を超える成分は認められなかった。

(Z)-メビンホスは開始時に 94.9%TAR が認められ、3 時間後に 55%TAR、12 時間後に 10.2%TAR に減少した。分解物 D が同定され、試験開始時に 1.07%TAR、

14日後に0.12%TAR認められた。他に5種類の分解物が認められ、このうち1種類の分解物は最大で2.83%TAR検出されたが、他の分解物に0.75%TARを超えるものはなかった

(E)-メビンホス及び(Z)-メビンホスの半減期はそれぞれ1.21時間及び3.83時間であった。分解物Dは(E)-メビンホスの主要な分解物であったが、(Z)-メビンホスでの生成は僅かであり、(E)-メビンホスと(Z)-メビンホスの間の異性化は顕著ではなく、(E)-メビンホス及び(Z)-メビンホスは土壌成分と速やかに結合し、土壌結合残留物は最終的に無機化され、 $^{14}\text{CO}_2$ へ変換されると考えられた。(参照3)

表8 土壌抽出画分中の放射能分布 (%TAR)

画分	0	0.75hr	1.5hr	3hr	6hr	12hr	24hr	3日	7日	14日
[vny- ^{14}C] (E)-メビンホス										
抽出物	99.2	80.4	65.9	11.8	5.90	2.92	2.07	2.52	6.92	1.62
未抽出物	1.10	16.4	34.4	68.0	63.4	64.8	64.6	43.0	42.5	25.5
栓	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.20	0.15	NA
アルカリ トラップ	NA	0.50	1.96	19.1	23.3	31.1	33.7	43.9	69.1	66.2
合計	100	97.3	102	98.8	92.6	98.8	100	89.7	119	93.4
[vny- ^{14}C] (Z)-メビンホス										
抽出物	97.1	88.3	70.3	56.9	36.7	11.5	6.21	3.16	3.19	3.99
未抽出物	1.04	16.3	24.4	32.4	53.4	65.3	67.9	53.2	47.3	46.9
アルカリ トラップ	NA	0.96	2.76	5.70	12.0	21.6	25.5	42.4	46.0	44.6
合計	98.2	106	97.5	95.0	102	98.4	99.7	98.8	96.5	95.5

NA: 分析せず

(2) 土壌表面からの揮発性

最大容水量の75%に調整した砂壤土表面に[vny- ^{14}C]メビンホス [(E)-メビンホス:68%、(Z)-メビンホス:29%]を990 g ai/haとなるように処理し、相対湿度75%の空気を30 mL/分で換気し、25°Cで168時間インキュベートしてメビンホスの土壌表面からの揮発性が測定された。

処理7日後に揮発性物質が43.3%TAR回収され、このうち1.1%TARは分解物D、42.2%TARは $^{14}\text{CO}_2$ であった。

処理168時間後の土壌では、抽出放射能が2.5%TAR認められ、このうち分解物D、B、G/Fの混合物が1.2%TAR、8種類の成分が合計で1.3%TARであった。56%TARは土壌結合残留物であった。土壌表面に処理されたメビンホスは土壌表面から揮発せず分解し、約1/2が無機化して $^{14}\text{CO}_2$ となり、残りの1/2は土壌成分に結合した。(参照3)

(3) 土壌吸脱着試験

^{14}C -メビンホスを用いて、4種類の土壌 [砂壤土、シルト質壤土、壤土及び埴壤

土（採取地不明）]における土壌吸脱着試験が実施された。

吸着及び脱着係数は表9に示されている。

Freundlichの吸着係数 K_{ads} は0.392~1.92、有機炭素含有率で補正した吸着係数 K_{adsoc} は40.5~86.2、脱着係数 K_{des} は1.16~3.53、有機炭素含有率で補正した脱着係数 K_{desoc} は77.3~264であった。（参照3）

表9 吸着及び脱着係数

土壌種類	吸着		脱着	
	K_{ads}	K_{adsoc}	K_{des}	K_{desoc}
砂壤土	0.392	78.4	1.32	264
シルト質壤土	0.862	86.2	1.40	140
壤土	0.607	40.5	1.16	77.3
埴壤土	1.92	78.4	3.53	144

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

(*E*)-メビンホス及び(*Z*)-メビンホスを pH5、7 及び 9 の滅菌緩衝液に添加し、 $25\pm 1^\circ\text{C}$ で30日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

緩衝液中の半減期は表10に示されている。

加水分解速度はpHに依存して増加した。

pH9において、(*E*)-メビンホスからB、G、アセトン及び(*E*)-Aが生成し、(*Z*)-メビンホスからはB、G及びアセトンが生成した。pH5及びpH7において、(*E*)-メビンホス及び(*Z*)-メビンホスから主要分解物としてBが生成した。(*E*)-メビンホスに対する加水分解速度は(*Z*)-メビンホスの約2倍であった。（参照3）

表10 緩衝液中の半減期（日）

メビンホス	加水分解の半減期		
	pH5	pH7	pH9
(<i>E</i>)-メビンホス	50.8	29.2	2.8
(<i>Z</i>)-メビンホス	84.6	62.7	7.5

(2) 水中光分解試験

[$\text{vny-}^{14}\text{C}$] (*E*)-メビンホス及び[$\text{vny-}^{14}\text{C}$] (*Z*)-メビンホスを滅菌した pH5 の酢酸ナトリウム緩衝液にそれぞれ 11.29 mg/L 及び 9.84 mg/L となるように添加し、 $25.0\pm 1.0^\circ\text{C}$ で人工太陽光を照射して水中光分解試験が実施された。なお、暗所対照区が設けられた。

緩衝液中での半減期は表11に示されている。

照射480時間後の(*E*)-メビンホスから(*Z*)-メビンホス及び(*Z*)-メビンホスから(*E*)-メビンホスへの異性化率はそれぞれ29.1%及び34.4%であった。

[vny-¹⁴C] (*E*)-メビンホス処理における光照射区では分解物 B が 13.2% TAR、D が 2.7% TAR 生成した。暗所対照区では(*Z*)-メビンホスは生成せず、B が 18.7% TAR 及び D が 17.9% TAR 生成した。

[vny-¹⁴C] (*Z*)-メビンホス処理における光照射区では分解物 B が 11.6% TAR 生成した。暗所対照区では(*E*)-メビンホスは生成せず、B が 12.6% TAR 生成し、D が 0.9% TAR 生成した。(参照 3)

表 11 緩衝液中での半減期 (日)

	光照射区	暗所対照区
[vny- ¹⁴ C] (<i>E</i>)-メビンホス	14.9	32.8
[vny- ¹⁴ C] (<i>Z</i>)-メビンホス	20.0	71.0

5. 土壌残留試験

野外のレタスの栽培土壌 (砂壤土) にメビンホスを 910 g ai/ha の用量で、7 日間隔で 6 回処理し、土壌残留試験が実施された。

(*E*)-メビンホス及び(*Z*)-メビンホスの半減期はそれぞれ 4 日未満であった。
(参照 3)

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

(*E*)-メビンホス及び(*Z*)-メビンホスを分析対象化合物とした作物残留試験が海外圃場で実施された。結果は別紙 3 に示されている。メビンホスの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫したりんご果実 (果皮を含む) の 0.29 mg/kg であった。

(参照 3、8)

(2) 後作物残留試験

砂壤土の圃場に[vny-¹⁴C]メビンホス[(*E*)-メビンホス:68%、(*Z*)-メビンホス:29%]を 990 g ai/ha の用量で単回処理し、処理 32 日後にレタス、てんさい及びソルガムを移植して、後作物残留試験が実施された。

全ての試料中で残留量は 0.01 mg/kg 未満であった。(参照 3)

(3) 畜産物残留試験

① 乳牛①

乳牛 (系統及び頭数不明) に ³²P-メビンホスを連続 7 日間混餌 (原体: 40 ppm 乾燥重量当たり) 投与し、乳汁及び組織中の残留量が測定された。

試験期間中に採取した全乳中の残留濃度は 0.06 µg/g 未満であった。7 日間投与後の組織中においてメビンホスは肝臓 (0.3 µg/g) 及び腎臓 (0.04 µg/g) のみに検出された。(参照 6)

② 乳牛②

乳牛（系統不明、12頭）に12週間混餌（原体：1、5及び20 ppm）投与し、畜産物残留試験が実施された。

乳汁及び組織（脂肪、肝臓、腎臓、筋肉、心臓及び脳）のいずれの試料中においてもメビンホス残留濃度は0.03 µg/g（検出限界）未満であった。主要代謝物としてH及び少量のA（遊離カルボン酸）が認められた。（参照6）

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

メビンホス原体の急性毒性試験が実施された。結果は表12に示されている。（参照4）

表12 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)	
		雄	雌
経口	Sherman ラット	6.1	3.7
	SD ラット	4.1	2.2
	SD ラット	3.5	2.3
	白色レグホンニワトリ	—	11
経皮	Sherman ラット	4.7	4.2
	SD ラット	>20	>20
	Swiss Webster マウス	12	—
	NZ ウサギ	57	—
	NZ ウサギ	51	60
吸入	SD ラット	LC ₅₀ (mg/L)	
		12	7.3

—：参照した資料に記載がなかった。

(2) 急性神経毒性試験（ラット経口）

SD ラット（一群雄雌各27匹）を用いたメビンホス [(E)-メビンホス：76%、(Z)-メビンホス：11%] の単回経口 [原体：0、0.025（雄雌各17匹）、0.1、2及び3.5 mg/kg 体重] 投与による急性神経毒性試験が実施された。雌雄各7匹で機能観察試験及び自発運動能測定試験（投与前、投与後約45分、試験7日及び14日）を実施し、15日にと殺、脳重量を測定した。対照群及び最高投与量群の雌雄各5匹を用いて神経病理学的検査を実施した。また、投与前、投与後45分、7日及び14日（ただし、対照群と0.025 mg/kg 体重投与群は投与後45分及び14日のみ）に雌雄

各5匹の血漿、赤血球及び脳 ChE 活性が測定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

赤血球 AChE 活性には影響が認められなかった。

本試験において、2 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で痙攣、歩行異常等が認められたので、急性神経毒性に対する無毒性量は雌雄で 0.1 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 4、7)

表 13 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
3.5 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(1例、投与1日目) ・脳幹*、大脳皮質*、海馬、嗅部 AChE 活性低下(19~36%、投与1日目) 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(5例、投与1日目) ・脳幹*、大脳皮質、海馬*、嗅部 AChE 活性低下(19~36%、投与1日目)
2 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・流涙、流涎、運動障害、歩行異常、間代性痙攣、強直性痙攣、振戦、異常行動及び反射異常(投与1日目) ・脳幹*、大脳皮質*、海馬、嗅部 AChE 活性低下(20~25%、投与1日目) 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涙、流涎、運動障害、歩行異常、間代性痙攣、強直性痙攣、振戦、異常行動及び反射異常(投与1日目) ・脳幹*、大脳皮質、海馬*、嗅部 AChE 活性低下(20~25%、投与1日目)
0.1 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

*: 統計学的に有意差が認められた。

(3) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ) <参考資料²>

レグホン種ニワトリ(系統: *Gallus gallus domesticus*、雌10羽)を用いたメビンホス(純度: 約97%)の経口(原体: 12.5 mg/kg 体重)投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。急性毒性により3羽死亡、残り7羽は21日に再投与し、42日まで生存したニワトリをと殺して病理検査が実施された。

延髄を含む脳、脊髄、坐骨神経並びに腓骨神経及び脛骨神経の近位部の病理組織学的検討が行われた。3羽が死亡した。メビンホスに遅発性神経毒性は認められなかった。(参照4)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施され、眼粘膜及び皮膚に対して軽度の刺激が認められた。(参照4、5)

メビンホスは、モルモットに対して皮膚感作性を示さなかった。(参照4、5)

² 解毒剤の投与、検体供給元を試験途中で変更するなど、試験設計や詳細が不明のため、参考資料とした。

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雄雌各 10 匹）を用いたメビンホス [(E)-メビンホス：74.5%、(Z)-メビンホス：15.1%] の強制経口（雄：0、0.056、0.56、1.7 及び 1.1 mg/kg 体重/日、雌：0、0.011、0.056、0.56 及び 0.84 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。雄の高用量 2 群（1.1 及び 1.7 mg/kg 体重/日）で 5 匹が死亡したことから、投与 36 日に最高投与量を 1.1 mg/kg 体重/日に下げて試験が継続され、この高用量 2 群は同一群として取り扱った。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

0.56 mg/kg 体重/日投与群雌で 1 匹の途中死亡が認められた。

本試験において、0.56 mg/kg 体重/日以上投与量群の雌雄で脳 AChE 活性低下等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.056 mg/kg 体重/日と考えられた。

(参照 4)

表 14 90日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
雄：1.7/1.1 mg/kg 体重/日 雌：0.84 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 ・Chol 増加 ・小葉中心性及び小葉中間帯肝細胞空胞化 	
0.56 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・縮腫、流涎、眼漏及び振戦 ・脳 AChE 活性低下 (15%以上) 	<ul style="list-style-type: none"> ・縮腫、流涎、眼漏及び振戦 ・脳 AChE 活性低下 (15%以上)
0.056 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 3か月間亜急性毒性試験（マウス）

CD-1 マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いたメビンホス [(E)-メビンホス：66.5%、(Z)-メビンホス：21.2%] の混餌（原体：0、0.5、1、2、10 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 3 か月間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 3か月間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		0.5 ppm	1 ppm	2 ppm	10 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.1	0.2	0.4	2.0
	雌	0.1	0.3	0.5	2.7

JMPR においては、本試験の 10 ppm 投与群において雄で 16%、雌で 22%の脳 AChE 活性低下が認められたので、無毒性量は 2 ppm（雄：0.4 mg/kg 体重/日、雌：0.5 mg/kg 体重/日）であるとされており、食品安全委員会はこの判断を支持した。

(参照 4)

(3) 91日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いたメビンホスの強制経口 (原体: 0、0.025、0.35、0.70(雄) 及び 0.70/0.60(雌) mg/kg 体重/日) 投与による 91 日間亜急性神経毒性試験が実施された。0.70 mg/kg 体重/日投与群で雌 2 匹が死亡したため、雌の投与 32 日以降の投与量を 0.60 mg/kg 体重/日に下げて試験が継続された。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、0.35 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球及び脳の AChE 活性低下が認められたので、亜急性神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 0.025 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4、5)

表 16 91 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
雄: 0.70 mg/kg 体重/日 雌: 0.70/0.60 mg/kg 体重/日	・ 振戦 ・ 流涎	・ 振戦 ・ 流涎、流涙、ラ音
0.35 mg/kg 体重/日以上	・ 赤血球 AChE 活性低下 (34~62%) ・ 脳 AChE 活性低下 (9~21%) ・ 中脳 AChE 活性低下 (21%)	・ 赤血球 AChE 活性低下 (34~62%) ・ 脳 AChE 活性低下 (9~21%) ・ 中脳 AChE 活性低下 (17%)
0.025 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

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 (イヌ)

ビーグル犬を用いたメビンホス [(E)-メビンホス: 75.1%、(Z)-メビンホス: 11.8%] のカプセル経口 (一群雌雄各 5 匹: 0 及び 0.5 mg/kg 体重/日、一群雌雄各 4 匹: 0.025 及び 0.25 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。

0.5 mg/kg 体重/日投与群雌において、甲状腺/副甲状腺の絶対及び比重量³の増加が認められたが組織病理学的異常は認められず、これらの所見に毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で嘔吐が、同投与群の雄で脳 AChE 活性の低下 (23%) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4、5)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雄雌各 80 匹) を用いたメビンホス [(E)-メビンホス: 74.9%、(Z)-メビンホス: 10.8%] の週 5 日強制経口 (原体: 0、0.025、0.35 及び 0.70/0.60 mg/kg 体重/日) 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。

0.70 mg/kg 体重/日投与群の雌で急性毒性の症状が生じたため、試験 83 日に投与

³ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

量を 0.60 mg/kg 体重/日に下げて試験を継続した。血漿及び赤血球の ChE 活性を投与開始前、開始後 3、6、12、18 か月及び試験終了時に、脳の AChE 活性を投与開始後 12 か月及び試験終了時に測定した。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

肝細胞腺腫が 0、0.025、0.35 及び 0.70/0.60 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ雄：0/67 例、1/67 例、1/69 例及び 2/68 例、雌：1/70 例、0/66 例、0/67 例及び 3/67 例認められた。0.70/0.60 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 匹は肝細胞癌が認められ、雌では肝細胞腫瘍の発生に有意な用量相関が認められた。

これらの発生頻度は低く、雄では関連する肝臓癌単独又は腺腫及び癌の合計に用量相関性は認められず、発生率は背景データの範囲内であった。このことから、JMPR ではメビンホス投与に発がん性を示す根拠はないとしており、食品安全委員会はこの結論を支持した。

本試験において、0.35 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で脳 AChE 活性低下及び振戦が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.025 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、5、7)

表 17 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

投与群	雄	雌
0.70/0.60 mg/kg 体重/日	・死亡率増加	・赤血球 AChE 活性低下 (20%) (6 か月後)
0.35 mg/kg 体重/日以上	・振戦 ・脳 AChE 活性低下 (20%以上) (12 か月後)	・振戦 ・脳 AChE 活性低下 (20%以上) (12 か月後)
0.025 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 か月間発がん性試験(マウス)

CD-1 マウス(一群雌雄各 50 匹)を用いたメビンホス [(♂)-メビンホス : 66.5%、(♀)-メビンホス : 21.2%] の混餌(原体 : 0、1、10 及び 25 ppm、平均検体摂取量は表 18 参照)投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 18 18 か月発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群	性	1 ppm	10 ppm	25 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.1	1.5	3.7
	雌	0.1	1.9	4.8

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

雄の検体投与群で生存率が僅かに低下し、雄対照群の 54%に対し、1 ppm 投与群で 40%、10 ppm 投与群で 52%、25 ppm 投与群で 48%であった。また、25 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたが一過性のものであり、いずれも検体投

与による影響とは考えられなかった。

本試験では ChE 活性が測定されていないため、食品安全委員会は一般毒性に対する無毒性量を設定することは適切でないと判断した。発がん性は認められなかった。(参照 4)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 35 匹) を用いたメビンホス ((D)-メビンホス : 74.5%、(Z)-メビンホス : 15.1%) の強制経口 (原体 : 0、0.05、0.1 及び 0.5 mg/kg 体重/日、溶媒 : 水) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

検体は P 世代雄では交配前 10 週から交配まで、P 世代雌では交配前 10 週から分娩後 21 日まで、F₁ 世代雌雄では生後 28 日から交配まで少なくとも 11 週間、F₁ 世代雌ではさらに分娩後 21 日まで投与された。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

0.5 mg/kg 体重/日投与群の F₁ 世代で、精巣及び精巣上体絶対重量の低下 (12%) 並びに卵巣比重量の低下 (17%) が認められた。精巣及び精巣上体絶対重量の低下では体重増加抑制に関連していることが示唆され、交尾率及び授精率が対照群より低下し、精巣重量の低下と関連していると考えられた。また、0.5 mg/kg 体重/日投与群における卵巣比重量低下については、同投与群で黄体数が減少していたことから、投与による影響である可能性が考えられた。

本試験において、0.5 mg/kg 体重/日投与群の親動物及び児動物の雌雄で脳 AChE 活性低下等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 0.1 mg/kg 体重/日、また、F₁ 世代雄で交尾率及び授精率の低下が、雌で黄体数の減少が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 0.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4、5)

表 19 2 世代繁殖試験（ラット）において認められた毒性所見

投与群		親：P 児：F ₁		親：F ₁ 児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	0.5 mg/kg 体重/日	・脳 AChE 活性低下	・運動失調、振戦、縮瞳、流涎 ・脳 AChE 活性低下	・成長抑制 ・体重増加抑制 ・精巣及び精巣上体絶対重量低下(12%) ・交尾率及び授精率の低下 [§] ・脳 AChE 活性低下	・成長抑制 ・体重増加抑制 ・卵巢比対重量低下(17%) ・黄体数減少 ・脳 AChE 活性低下
	0.1 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	0.5 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制(哺育4～21日) ・脳 AChE 活性低下	・体重増加抑制(哺育期間) ・脳 AChE 活性低下	・成長抑制	0.5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
	0.1 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日にメビンホス（(E)-メビンホス：65.5%）を強制経口（原体：0、0.2、0.75、1.0 及び 1.2 mg/kg 体重/日、溶媒：水）投与して発生毒性試験が実施された。1.2 mg/kg 体重/日投与群で高い死亡率（29.2%）が生じたため、1.2 mg/kg 体重/日投与群への投与は中断し、新たに 1 mg/kg 体重/日投与群を追加した。

死亡は、投与を中断した 1.2 mg/kg 体重/日投与量群のみで認められた。

0.75 mg/kg 体重/日投与群で振戦（2 例）、1.0 mg/kg 体重/日投与群で振戦（12 例）及び流涎（4 例）が認められた。

胎児では検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 1.0 mg/kg 体重/日投与群で振戦及び流涎が認められ、胎児では検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 0.75 mg/kg 体重/日、胎児で 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 4）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日にメビンホス（(E)-メビンホス：74.5%、(Z)-メビンホス：15.1%）を強制経口（原体：0、0.05、0.5 及び 1.5 mg/kg 体重/日、溶媒：水）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 1.5 mg/kg 体重/日投与群で 1 匹の死亡が認められた。また、補正体重減少（妊娠 29 日）及び赤血球 AChE 活性の低下（18%）が認められた。

胎児では検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 1.5 mg/kg 体重/日投与群で補正体重減少及び赤血球 AChE 活性低下が認められ、胎児では検体投与による影響は認められなかったので無毒性量は母動物で 0.5 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量である 1.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 4、5）

1 3. 遺伝毒性試験

メビンホスの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-K）を用いた姉妹染色分体交換（SCE）試験、ラット初代肝細胞を用いた UDS 試験、マウスを用いた骨髄細胞での染色体異常試験及びマウスを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 20 に示されている。

SCE 試験で陽性が認められたが、他の試験系では、*in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても結果は陰性であったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 4）

表 20 遺伝毒性試験結果概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 ¹⁾	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、100、1535、1537、1538 株)	100~10,000 µg / 7 ⁺ レ-ト(+/-S9)	陰性
	SCE 試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K)	10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ mol/L	陽性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.0003~0.3 µL/mL	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験 ²⁾	CF-1 マウス(骨髄細胞) (性別、匹数不明)	1.5、3 mg/kg 体重/日 (経口投与)	陰性
	優性致死試験	マウス (系統、性別、匹数不明)	1.5、3、6 mg/kg 体重 (投与回数等詳細不明)	陰性

+/-S9：代謝活性系存在下及び非存在下

1)：純度 89.6%[(*D*)-メビンホス：74.5%、(*S*)-メビンホス：15.1%]

2)：(*D*)-メビンホス：70%

1 4. その他の試験

(1) メビンホスの酵素及び他の生化学的パラメータへの影響

① メビンホスの閃光視覚誘発電位に及ぼす影響

スナネズミ、ハト、ネコ及びリスザルの中脳上丘に電極を挿入して、メビンホスによる閃光視覚誘発電位に及ぼす影響が検討された。

メビンホス 0.1~0.15 mg/kg 体重投与でハトの抑制性の休止 (inhibitory pause)

低下が認められた。この作用は硝酸メチルアトロピンによる前投与によっても抑制されなかった。(参照4)

(2) ChE 活性への影響 (ヒト)

① ボランティア①

ボランティア (年齢不明、一群男性5人) を用いた30日間カプセル経口 (原体: 1、1.5、2及び2.5 mg/ヒト/日) 投与により、ChE 活性への影響が検討された。

赤血球 AChE 活性は1.5及び2 mg/ヒト/日投与群において平均20%、2.5 mg/ヒト/日投与群において25%低下した (投与27日)。

本試験において、1.5 mg/ヒト/日以上投与群で赤血球 AChE 活性低下が認められたので、無毒性量は1 mg/ヒト/日 (0.016 mg/kg 体重/日相当量) であると考えられた。(参照4、5、6、9)

② ボランティア②<参考資料⁴>

ボランティア (年齢不明、投与経路不明、男性8人) を用いた28日間 (25 µg/kg 体重/日) 投与により、ChE 活性及び神経への影響が検討された。

赤血球 AChE 活性は試験期間を通じて低下し、低下率は投与前のレベルの19%であった。赤血球 AChE 活性低下は最終投与後14日経過しても回復しなかった。

遅筋線維の運動伝導の低下及びアキレス腱反射力の増加が認められたが、神経筋伝導に影響は認められなかった。(参照4)

4 投与経路等が不明のため参考資料とした。

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「メビンホス」の食品健康影響評価を実施した。

食品安全委員会では、参照した資料には評価に当たって十分な試験が記載されており、本剤の評価は可能であると判断した。

^{14}C 又は ^{32}P で標識したメビンホスのラットを用いた動物体内運命試験の結果、低用量経口投与されたメビンホスの吸収率は約 91~93%であった。排泄は速やかで、低用量投与後 24 時間で 71%TAR 以上が呼気中に、また、尿中に約 14~19%TAR が排泄された。尿中で認められた主要成分は(E)-メビンホス、(E)-A 及び(E)-B であった。

^{14}C 又は ^{32}P で標識したメビンホスを畜産物（乳牛、泌乳ヤギ、ニワトリ）に投与した動物体内運命試験において、乳牛では、乳汁中にメビンホスが最大で 0.062 $\mu\text{g/g}$ 認められた。泌乳ヤギでは、組織中の放射能濃度は肝臓 (0.826 $\mu\text{g/g}$) 及び腎臓 (0.636 $\mu\text{g/g}$) で高かった。乳汁中では最大で 5.09 $\mu\text{g/g}$ 認められた。

ニワトリにおいて、低用量投与後の卵白及び卵黄中の放射能濃度はそれぞれ 0.087 及び 0.104 $\mu\text{g/g}$ であった。

^{14}C で標識したメビンホスの植物体内運命試験において、かぶ（塊茎）の抽出物に代謝物(E)-A 及び F/G が、レタスの抽出物に代謝物(E)-A が認められたが、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。一方、レタス、いちご果実及びかぶ（塊茎）の酵素分解処理後の代謝物解析から E、D 及び F/G が 10%TRR 以上認められた。

メビンホスを分析対象とした作物残留試験の結果、メビンホスの最大残留値は、りんご果実（果皮を含む）の 0.29 mg/kg であった。

乳牛による畜産物残留試験の結果、メビンホスは肝臓 (0.3 $\mu\text{g/g}$) 及び腎臓 (0.04 $\mu\text{g/g}$) に検出された。

各種毒性試験から、メビンホス投与による影響は、主に神経毒性（ChE 活性低下、振戦、縮瞳等の臨床症状）が認められた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において交尾率及び授精率低下並びに黄体数の減少が認められた。

発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質を(E)-メビンホス及び(Z)-メビンホスとした。

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 21 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、ヒトボランティアを用いた 30 日間経口投与試験の無毒性量 0.016 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 20（ヒトの試験であるため種差：1、個体差：10、個体数が少ないことによる追加係数：2）で除した 0.0008 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.0008 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	反復投与試験
(動物種)	ヒト
(期間)	30 日間
(投与方法)	経口
(無毒性量)	0.016 mg/kg 体重/日
(安全係数)	20

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

表 21 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	豪州	米国
ラット	90日間亜急性毒性試験	雄: 0、0.056、0.56、1.1、1.7	0.056 脳AChE活性低下 縮瞳、流涎、眼漏、振戦	/	雄: 0.056 雌: 0.056 脳AChE活性低下等
		雌: 0、0.011、0.056、0.56、0.84			
	91日間亜急性神経毒性試験	0、0.025、0.35、0.70/0.60	ChE活性低下	/	雄: 0.025 雌: 0.025 赤血球及び脳AChE活性低下
		0.025	0.025	0.025	雄: 0.025 雌: 0.025 脳AChE活性低下 振戦
2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、0.025、0.35、0.60/0.70	脳AChE活性低下 振戦	ChE活性低下	血漿及び脳ChE活性低下	雄: 0.025 雌: 0.025 脳AChE活性低下 振戦
2世代繁殖試験	0、0.05、0.1、0.5	親動物: 0.1 繁殖能: 0.1 脳AChE活性低下 繁殖能: 雄: 成長障害、授精率低下、精巣重量減少 雌: 卵巣重量減少	0.1 ChE阻害 授精率低下、卵巣重量減少、 減少、 減少	/	親動物: 0.1 児動物: 0.1 繁殖能: 0.1 親動物: 脳AChE活性低下 児動物: 脳AChE活性低下 繁殖能: 雄: 交尾率、授精率の低下 雌: 黄体数の減少

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ㊦		
			JMPR	豪州	米国
マウス	発生毒性 試験	0.2、0.75、1.0/1.2	母動物：0.75 発生毒性：1.0 母動物：振戦、流涎 胎児：毒性所見なし	豪州 発生毒性 1.0	米国 母動物：0.75 胎児：1.0 母動物：振戦、流涎 胎児：毒性所見なし 催奇形性は認められ ない
		0.4 0.5、1、2、10 ppm 雄：0.1、0.2、0.4、 2 雌：0.1、0.3、0.5、 2.7	0.4 脳AChE 活性低下	0.05	雄：0.4 雌：0.5 脳AChE 活性低下
ウサギ	18か月発 がん性試 験	0、1、10、25 ppm 雄：0.1、1.5、3.7 雌：0.1、1.9、4.8	3.7 (ChE 阻害は3か月亜急 性毒性試験で評価)	0.05	雄：3.7 雌：4.8 毒性所見なし
		0、0.05、0.5、1.5	0.5 母動物：赤血球AChE 活 性低下 胎児：毒性所見なし 催奇形性は認められない	母動物：0.5 胎児：1.5 母動物：赤血球AChE 活性低下 胎児：毒性所見なし 催奇形性は認められ 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	豪州	米国
イヌ	1年間慢性 毒性試験	0、0.025、0.25、0.5	0.025	脳AChE 活性低下 雌雄：嘔吐	雄：0.25 雌：0.25 雄：脳AChE 活性低下 雌雄：嘔吐
			0.016 mg/kg 体重/日 (1 mg/ヒト/日)		0.016 mg/kg 体重/日 (1 mg/ヒト/日)
ヒト	30日間臨 床試験	1、1.5、2、2.5 mg/ ヒト/日	0.015 mg/kg 体重/日 (1 mg/ヒト/日)	赤血球 AChE 活性低下	赤血球 AChE 活性低下
			NOEL : 0.016 SF : 20 ADI : 0.0008		NOEL : 0.015 SF : 20 ADI : 0.0008
	ADI				
	ADI 設定根拠				ラット2年間慢性毒性 試験/発がん性併合試 験 ヒト反復投与試験

/: 試験記載なし NOAEL: 無毒性量 NOEL: 無影響量 ADI: 一日摂取許容量 SF: 安全係数 UF: 不確実係数 cPAD: chronic Population Adjusted Dose
 1): 備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略号	化学名
A	メビンホス酸	Methyl 3-[(dimethoxyphosphinyl)oxy]-2-butenoic acid
B	脱メチルメビンホス	—
C	デメチルメビンホス酸	—
D	アセト酢酸メチル	Methyl acetoacetate
E	ヒドロキシ酪酸メチル	Methyl 3-hydroxybutyrate
F	ヒドロキシ酪酸	3-hydroxybutyric acid
G	アセト酢酸	Acetoacetic acid
H	リン酸ジメチル (ジメチルホスフェート)	Dimethyl phosphate
I	CO ₂	二酸化炭素

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
ACN	アセトニトリル
ai	有効成分 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
KOH	水酸化カリウム
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
cPAD	Chronic Population Adjusted Dose
SCE	姉妹染色分体交換
SGPT	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
TAR	総投与 (処理) 放射能
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：各国における管理下試験(Supervised trails)>

作物名 (試験地) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					(E)-メビンホ ス	(Z)-メビンホ ス	合計
未成熟とう もろこし タイ国 (1989年)	1	0.14 ^{EC}	1	0	—	—	ND ¹⁾
				1	—	—	ND
				3	—	—	ND
				5	—	—	ND
				7	—	—	ND
	1	0.28 ^{EC}	1	0	—	—	ND
				1	—	—	ND
				3	—	—	ND
				5	—	—	ND
				7	—	—	ND
大豆 ブラジル (1979年)	1	0.36 ^{EC}	1	15	<0.01	<0.01	<0.02
				34	<0.01	<0.01	<0.02
				52	<0.01	<0.01	<0.02
そらまめ (beans) ドイツ (1974年)	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl ²⁾	3	0	0.10	0.19	0.29
				4	<0.01	0.06	0.07
				7	<0.01	0.02	0.02
				10	<0.01	<0.01	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	0.02	0.08	0.10
				4	<0.01	0.02	0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.02
				10	<0.01	<0.01	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	0.19	0.18	0.37
				4	<0.01	0.01	0.02
7				<0.01	<0.01	<0.02	
10				<0.01	<0.01	<0.02	
14				<0.01	<0.01	<0.02	
そらまめ (French Bean) 英国 (1971年8 月)	1	0.25 ^{EC}	1	1	<0.01	0.02	0.03
				2	<0.01	<0.01	<0.02
				4	<0.01	0.02	0.03
				7	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.5 ^{EC}	1	1	<0.01	0.03	0.04
				2	<0.01	<0.01	<0.02
				4	<0.01	<0.01	<0.02
そらまめ 温室 (beans) ドイツ (1974年6 月)	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	<0.01	0.03	0.04
				4	<0.01	<0.01	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02
				10	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	0.03	0.07	0.10
				4	<0.01	0.03	0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02

作物名 (試験地) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					(E)-メピンホ ス	(Z)-メピンホ ス	合計	
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	9	<0.01	<0.01	<0.02	
				14	<0.01	<0.01	<0.02	
				0	0.07	0.13	0.20	
				4	<0.01	0.08	0.09	
				7	<0.01	0.04	0.05	
				11	<0.01	<0.01	<0.02	
				14	<0.01	<0.01	<0.02	
そらまめ (Green Bean) ドイツ (1974年7 月)	1	0.14 ^{EC}	3	0	0.07	0.09	0.16	
				3	<0.01	0.05	0.066	
				5	<0.01	0.04	0.05	
				7	<0.01	0.02	0.03	
				10	<0.01	<0.01	<0.02	
実え んどう 米 国 (199 4年)	莢付 子実	1	0.50 ^{SL}	1	3	<0.007	0.006	0.006
	莖葉					0.05	0.04	0.09
	乾草					<0.015	0.01	0.01
実え んどう 米 国 (199 4年)	莢付 子実	1	0.50 ^{SL}	1	0	0.47	0.27	0.74
					1	0.13	0.08	0.21
					2	0.04	0.02	0.066
					3	0.02	0.01	0.03
					5	<0.007	<0.006	<0.021
	7	<0.007	<0.003	<0.01				
	莖葉	1	0.50 ^{SL}	1	0	4.2	2.4	6.6
					1	0.80	0.81	1.6
					2	0.16	0.26	0.42
					3	0.03	0.07	0.10
					5	<0.007	0.01	0.01
	7	<0.007	<0.003	<0.01				
	乾草	1	0.50 ^{SL}	1	0	0.10	0.31	0.41
					1	0.03	0.12	0.15
					2	<0.015	0.03	0.03
3					<0.007	0.02	0.02	
5					<0.007	<0.003	<0.01	
7					<0.007	<0.003	<0.01	
実え んどう 米 国 (199 4年)	莢付 子実	1	0.50 ^{SL}	1	3	<LOQ	0.007	0.007
	莖葉					0.02	0.03	0.05
	乾草					<0.007	<0.006	<0.013
実え んどう 米 国 (199 4年)	莢付 子実	1	0.50 ^{SL}	1	3	<0.015	0.01	0.01
	莖葉					0.06	0.16	0.22
	乾草					0.03	0.10	0.13

作物名 (試験地) 実施年	試験 圃場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
		(kg ai/ha)			(E)-メビンホ ス	(Z)-メビンホ ス	合計
実え んどう 米国 (199 4年)	莢付 子実 茎葉	0.50 ^{SL}	1	3	0.03	0.04	0.07
					0.20	0.23	0.43
実え んどう 米国 (199 4年)	莢付 子実	0.22 ^{SL}	1	3	<0.01	<0.01	<0.02
らっかせい ブラジル (1980年)	1	0.24 ^{EC}	1	7	<0.01	<0.01	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.02
さと うきび フランス (1975年)	1	0.25 ^{d)}	1	91	<0.01 (<0.01) ^{g)}	<0.01 (<0.01)	
	1	0.24 ^{d)}		91	<0.01 (<0.01)	<0.01 (<0.01)	<0.02 (<0.02)
	1	0.25 ^{d)}	2	98	<0.01 (<0.01)	<0.01 (<0.01)	<0.02 (<0.02)
	1	0.35 ^{d)}		98	<0.01 (<0.01)	<0.01 (<0.01)	<0.02 (<0.02)
さと うきび ドイツ (1974年)	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	<0.01 (0.02)	<0.01 (0.09)	<0.02 (0.11)
				4	<0.01 (<0.01)	<0.01 (0.03)	<0.02 (0.04)
				7	<0.01 (<0.01)	<0.01 (<0.01)	<0.02 (<0.02)
				14	<0.01 (<0.01)	<0.01 (0.03)	<0.02 (0.04)
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	<0.01 (0.06)	<0.01 (0.19)	<0.02 (0.25)
				4	<0.01 (<0.01)	<0.01 (0.03)	<0.02 (0.04)
				7	<0.01 (<0.01)	<0.01 (0.02)	<0.02 (0.03)
				14	<0.01 (<0.01)	<0.01 (<0.01)	<0.02 (<0.02)
芽キャベツ 南アフリカ (1980年)	1	0.011 ^{EC} kg ai/hl	9	0	<0.02	<0.02	<0.04
				1	<0.02	<0.02	<0.04
				2	<0.02	<0.02	<0.04
				4	<0.02	<0.02	<0.04
				8	<0.02	<0.02	<0.04
				16	<0.02	<0.02	<0.04
キャベツ ドイツ (1975年)	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	2	0	0.82	0.44	1.26
				4	0.01	0.02	0.03
				7	0.01	0.01	0.02
				10	<0.01	<0.01	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.02
				21	0.01	0.01	0.02

作物名 (試験地) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					(E)-メピンホ ス	(Z)-メピンホ ス	合計
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	2	0	0.08	0.08	0.16
				4	<0.01	0.01	0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02
				10	<0.01	<0.01	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.02
	21	0.01	0.02	0.03			
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	2	0	0.33	0.16	0.49
				4	0.01	0.03	0.04
				7	<0.01	0.02	0.03
				10	<0.01	0.02	0.03
21				<0.01	0.02	0.03	
キャベツ ドイツ (1982年)	1	0.43 ^{EC}	2	0	1.70	0.75	2.45
				4	0.02	0.02	0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02
				10	<0.01	<0.01	<0.02
キャベツ ドイツ (1983年)	1	0.43 ^{EC}	2	0	3.00	1.30	4.30
				4	0.02	0.02	0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.02
				10	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.14 ^{EC}	2	0	1.90	0.56	2.46
				4	0.03	0.02	0.05
				7	<0.01	<0.01	<0.02
				10	<0.01	<0.01	<0.02
キャベツ 英国 (1970年)	1	0.25 ^{WP}	1	1	<0.01	<0.01	H ⁵ <0.02
				2	<0.01	<0.01	H<0.02
				4	<0.01	<0.01	H<0.02
				7	<0.01	<0.01	H<0.02
	1	0.50 ^{WP}	1	1	0.01, 0.45	<0.01, 0.19	H ⁰ 0.02, L ⁵ 0.64
				2	0.02, 0.14	<0.01, 0.08	H ⁰ 0.03, L ⁰ 0.22
				4	<0.01	<0.01	H<0.02
				7	<0.01	<0.01	H<0.02
キャベツ 英国 (1972年)	1	0.25 ^{SL}	1	0	0.25	0.15	0.40
				1	0.01	0.03	0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02
				5	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.50 ^{SL}	1	0	0.60	0.30	0.90
				1	0.03	0.05	0.08
				3	0.02	0.02	0.04
				5	0.01	0.01	0.02
	1	0.25 ^{EC}	1	0	0.25	0.15	0.40
				1	<0.01	0.03	0.04
				3	<0.01	<0.01	<0.02
				5	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.25 ^{SL}	5	0	0.55	0.25	0.80
				1	0.10	0.09	0.19
				3	0.02	0.02	0.04
				5	0.01	0.01	0.02
1	0.50 ^{SL}	5	0	1.45	0.60	2.05	

作物名 (試験地) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)						
					(E)-メビンホ ス	(Z)-メビンホ ス	合計				
	1	0.25 ^{EC}	5	1	0.10	0.10	0.20				
				3	0.08	0.06	0.14				
				5	0.03	0.03	0.06				
				8	<0.01	<0.01	<0.02				
				0	0.30	0.20	0.50				
				1	0.06	0.06	0.12				
				3	0.02	0.03	0.05				
				5	0.01	0.01	0.02				
				ケール ドイツ (1974年)	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	1.00	0.60	1.60
								4	0.04	0.08	0.12
7	0.04	0.05	0.09								
10	0.03	0.04	0.07								
1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0		2.40	0.80	3.20				
			4		0.08	0.12	0.20				
			7		0.01	0.03	0.04				
			10		<0.01	0.03	0.04				
1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0		2.20	1.00	3.20				
			4		0.02	0.06	0.08				
			7		<0.01	0.02	0.03				
			10		<0.01	0.01	0.02				
ケール ドイツ (1974年)	1	0.71 ^d	3	0	1.80	0.90	2.70				
				4	0.02	0.10	0.12				
				7	<0.01	0.04	0.05				
				10	<0.01	0.02	0.033				
	1	0.47 ^d	3	0	1.60	0.70	2.30				
				4	0.17	0.18	0.35				
				7	0.02	0.08	0.10				
				10	<0.01	<0.01	<0.02				
	1	0.71 ^d	3	0	1.90	0.80	2.70				
				4	<0.01	0.05	0.06				
				7	<0.01	0.03	0.04				
				10	<0.01	0.02	0.03				
ケール ドイツ (1982年)	1	0.43 ^{EC}	2	0	1.10	0.65	1.75				
				4	<0.01	0.07	0.08				
				7	<0.01	0.02	0.03				
				10	<0.01	<0.01	<0.02				
ケール ドイツ (1983年)	1	0.43 ^{EC}	2	0	9.60	2.80	12.40				
				4	0.33	0.15	0.48				
				7	<0.01	0.03	0.04				
				10	<0.01	<0.01	<0.02				
	1	0.43 ^{EC}	2	0	6.00	1.40	7.40				
				4	0.30	0.30	0.60				
				7	0.06	0.10	0.16				
				10	<0.01	<0.01	<0.02				

作物名 (試験地) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					(E)-メビンホ ス	(Z)-メビンホ ス	合計
ケール (Chinese Kale) タイ (1982年)	1	0.45 ^{EC}	1	0	—	—	6.40
				1	—	—	1.80
				3	—	—	0.22
				5	—	—	0.08
				7	—	—	0.12
	1	0.89 ^{EC}	1	10	—	—	0.19
				0	—	—	19.45
				1	—	—	3.18
				3	—	—	0.19
				7	—	—	0.12
カリフラワ ー ドイツ (1974年)	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	0.15	0.08	0.23
				4	0.04	0.03	0.07
				7	<0.01	<0.01	<0.02
				10	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	0.06	0.10	0.16
				4	0.02	0.08	0.10
				7	<0.01	0.05	0.06
				10	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	0.10	0.07	0.17
				4	0.05	0.05	0.10
				7	0.01	0.03	0.04
				10	<0.01	<0.01	<0.02
カリフラワ ー 米国 (1972年)	1	1.1 ^{EC} 空中散布	1	0	0.044	0.02	0.06
				2	<0.01	<0.01	<0.02
ブロッコリ ー 米国 (1993年)	1	1.0 ^{SL}	1	3	0.22	0.36	0.58
ブロッコリ ー 米国 (1994年)	1	1.0 ^{SL}	1	3	<0.015	0.07	0.07
ブロッコリ ー 米国 (1994年)	1	1.0 ^{SL}	1	3	0.39	0.55	0.94
ブロッコリ ー 米国 (1994年)	1	1.0 ^{SL}	1	3	<0.007	0.017	0.017
ブロッコリ ー 米国 (1994年)	1	1.0 ^{SL}	1	0	0.53	0.49	1.02
				1	0.30	0.38	0.68
				3	<0.015	0.10	0.10
				5	<0.007	0.03	0.03
				7	<0.015	<0.006	<0.02
				10	<0.015	<0.003	<0.02
ブロッコリ ー	3	1.0 ^{SL}	1	3	0.05	0.16	0.21
					0.05	0.18	0.24

作物名 (試験地) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					(E)-メビンホ ス	(Z)-メビンホ ス	合計
メキシコ (1997年)					0.04	0.16	0.20
レタス フランス (1970年)	1	0.5 ^{EC}	1	1	1.00	1.50	2.50
				3	0.40	0.85	1.25
				5	0.05	0.60	0.65
				7	<0.01	0.20	0.21
	1	1.0 ^{EC}	1	1	2.40	3.00	5.40
				3	0.95	2.30	3.25
				5	0.10	1.00	1.10
				7	0.03	0.30	0.33
	1	0.5 ^{EC}	1	1	0.90	1.20	2.10
				3	0.35	1.00	1.35
				5	0.10	0.80	0.90
				7	0.05	0.30	0.35
1	1.0 ^{EC}	1	1	2.70	3.00	5.70	
			3	0.60	1.90	2.50	
			5	0.15	1.10	1.25	
			7	0.05	0.50	0.55	
レタス ドイツ (1974年)	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	1.40	1.60	3.00
				4	0.03	0.35	0.38
				7	0.01	0.20	0.21
				10	<0.01	0.09	0.10
				14	<0.01	0.04	0.05
				18	<0.01	<0.01	<0.02
レタス ドイツ (1982年)	1	0.14 ^{EC}	3	0	0.15	0.15	0.30
				4	0.02	0.03	0.05
				7	<0.01	<0.01	<0.02
				10	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.43 ^{EC}	2	0	0.75	0.65	1.40
				4	0.10	0.10	0.20
				7	<0.01	0.05	0.06
				10	<0.01	<0.01	<0.02
レタス ドイツ (1983年)	1	0.43 ^{EC}	2	0	4.50	2.40	6.90
				4	0.50	0.16	0.66
				7	<0.01	0.01	0.02
				10	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.16 ^{EC}	3	0	0.93	0.57	1.50
				4	<0.01	0.05	0.06
				7	<0.01	<0.01	<0.02
				10	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.43 ^{EC}	2	0	1.60	0.60	2.20
				4	0.40	0.43	0.83
				7	0.04	0.28	0.32
				10	<0.01	0.05	0.06
レタス スペイン (1971年)	1	0.16 ^{WP}	4	2	0.26	0.21	0.47
レタス 英国 (1970年)	1	0.25 ^{WP}	1	1	0.15	0.20	0.35
				2	0.03	0.10	0.13
				4	<0.01	0.08	0.09

作物名 (試験地) 実施年	試験 圃場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
		(kg ai/ha)			(E)-メピンホ ス	(Z)-メピンホ ス	合計
	1	0.50 ^{WP}	1	7	<0.01	0.03	0.04
				1	0.20	0.30	0.50
				2	0.05	0.25	0.30
				4	0.01	0.20	0.21
				7	<0.01	0.03	0.04
レタス 温室 ベルギー (1971年12 月)	1	0.1 ^{EC}	1	0	0.70	0.35	1.05
				1	0.50	0.35	0.85
				2	0.25	0.225	0.50
				4	0.220	0.25	0.45
				7	0.05	0.25	0.30
				10	0.03	0.15	0.18
	1	0.2 ^{EC}	1	14	<0.01	0.15	0.16
				0	1.80	0.40	2.20
				1	0.80	0.70	1.50
				2	0.35	0.55	0.90
				4	0.25	0.45	0.70
				7	0.20	0.45	0.65
	1	0.1 ^{EC}	1	10	0.15	0.35	0.50
				14	<0.01	0.35	0.36
				0	0.90	0.40	1.30
				1	0.60	0.50	1.10
				2	0.20	0.20	0.40
				4	0.20	0.20	0.40
	1	0.2 ^{EC}	1	7	0.07	0.25	0.32
				10	<0.01	0.10	0.11
				14	<0.01	0.10	0.11
				0	2.40	1.00	3.40
				1	0.80	0.50	1.30
				2	0.40	0.35	0.75
レタス 温室 ベルギー (1971年12 月)	1	0.012 ^{EC} kg ai/hl	1	4	0.25	0.35	0.60
				7	0.10,	0.20,	0.40
				10	0.30,	0.20,	0.50,
				14	0.20,	0.20,	0.40,
				0	0.85,	0.35,	L ⁰ 1.20,
				1	0.67,	0.35,	H ⁰ 1.02,
				2	0.40,	0.20,	L0.60,
	4	0.35,	0.25,	H0.60,			
	1	0.024 ^{EC} kg ai/hl	1	7	0.30,	0.20,	L0.50,
				10	0.20,	0.20,	H0.40,
				14	0.20,	0.20,	L0.40,
				0	0.10,	0.20,	H0.28,
				1	0.08,	0.20,	L0.30,
				2	0.05,	0.20,	H0.25,
4				0.40,	0.20,	L0.24,	
7	<0.01,	0.20,	H0.21,				
1	0.024 ^{EC} kg ai/hl	1	10	0.02,	0.15,	L0.17,	
			14	<0.01,	0.12,	H0.13,	
	1	0.024 ^{EC} kg ai/hl	1	0	1.90,	0.80,	L2.70,
				1	0.90,	0.40,	H1.30,
				1	0.90,	0.50,	L1.40,

作物名 (試験地) 実施年	試験 圃場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
		(kg ai/ha)			(E)-メビンホ ス	(Z)-メビンホ ス	合計
					0.40	0.30	H0.70
				2	0.80, 0.40	0.50, 0.45	L1.30, H0.85
				4	0.30, 0.20	0.50, 0.40	L0.80, H0.60
				7	0.30, 0.08	0.50, 0.35	L0.80, H0.43
				10	0.10, 0.05	0.40, 0.35	L0.50, H0.40
				14	0.06, <0.01	0.35, 0.28	L0.41, H0.29
				0	0.47, 0.47	0.28, 0.25	L0.75, H0.72
	1	0.30, 0.28	0.20, 0.25	L0.50, H0.53			
	2	0.22, 0.24	0.18, 0.29	L0.40, H0.53			
	4	0.12, 0.17	0.17, 0.25	L0.29, H0.42			
	7	0.07, 0.03	0.15, 0.15	L0.22, H0.18			
	10	0.05, 0.02	0.15, 0.15	L0.20, H0.17			
	14	<0.02, <0.01	0.09, 0.09	L0.11, H0.10			
	0	2.00, 1.90	0.70, 0.62	L2.70, H2.52			
	1	1.10, 0.76	0.55, 0.45	L1.65, H1.21			
	2	0.70, 0.63	0.40, 0.40	L1.10, H1.03			
	4	0.65, 0.52	0.45, 0.40	L1.10, H0.92			
	7	0.30, 0.24	0.45, 0.38	L0.75, H0.62			
	10	0.18, 0.10	0.45, 0.38	L0.63, H0.48			
	14	0.07, 0.03	0.45, 0.30	L0.52, H0.33			
	レタス 温室 ドイツ (1974年)	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	2	0	14.00	7.00
4					0.30	2.40	2.70
7					0.05	1.00	1.50
14					<0.01	0.20	0.21
21					<0.01	<0.01	<0.02
1		0.025 ^{EC} kg ai/hl	2	0	7.80	4.30	12.10
				4	0.55	1.30	1.85
				7	0.06	0.55	0.61
				14	<0.01	0.05	0.06
				17	<0.01	<0.01	<0.02
レタス 温室	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	1.60	1.10	2.70
				4	0.08	0.43	0.51

作物名 (試験地) 実施年 ドイツ (1974年)	試験 圃場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
		(kg ai/ha)			(E)-メピンホ ス	(Z)-メピンホ ス	合計
				7	0.06	0.30	0.36
				9	0.01	0.23	0.24
				14	0.01	0.07	0.08
				21	<0.01	0.01	0.02
レタス 温室 ドイツ (1982年)	3	0.16 ^{EC}	3	0	0.40	0.40	0.80
				4	0.02	0.15	0.17
				7	<0.01	0.10	0.11
				10	<0.01	0.03	0.04
レタス 温室 オランダ (1970年12 月)	1	0.011 ^{EC} kg ai/hl	1	0	4.00	1.70	5.70
				1	2.30	1.00	3.30
				2	1.110	0.990	2.00
				4	0.85	0.85	1.70
				7	0.20	0.65	0.85
				10	0.07	0.55	0.62
				14	0.03	0.43	0.46
	1	0.022 ^{EC} kg ai/hl	1	0	7.40	3.50	10.90
				1	4.30	2.40	6.70
				2	1.30	0.90	2.20
				4	0.80	0.65	1.45
				7	0.30	0.80	1.10
				10	0.10	0.40	0.50
				14	0.05	0.45	0.50
	1	0.011 ^{EC} kg ai/hl	1	0	3.40	1.40	4.80
				1	2.20	1.10	3.30
				2	1.50	0.90	2.40
				4	1.00	0.75	1.75
				6	0.35	0.37	0.72
				10	0.13	0.30	0.43
				14	0.04	0.37	0.41
	1	0.022 ^{EC} kg ai/hl	1	0	5.30	2.20	7.50
				1	3.20	1.50	4.70
				2	1.70	1.10	2.80
4				1.30	1.50	2.80	
6				0.40	0.85	1.25	
10				0.15	0.63	0.78	
14				0.10	0.39	0.49	
リーキ ドイツ (1974年)	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	0.05	0.02	0.07
				4	<0.01	<0.01	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02
				10	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	2	14	<0.01	<0.01	<0.02
				0	0.01	0.02	0.03
				4	<0.01	<0.01	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	2	10	<0.01	<0.01	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.02
				0	0.09	0.07	0.16
				4	<0.01	<0.01	<0.02
1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	2	7	<0.01	<0.01	<0.02	
			10	<0.01	<0.01	<0.02	

作物名 (試験地) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					(E)-メピンホ ス	(Z)-メピンホ ス	合計
リーキ ドイツ (1982年)	1	0.14 ^{EC}	3	14	<0.01	<0.01	<0.02
				0	0.85	0.35	1.20
				4	<0.01	<0.01	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02
リーキ ドイツ (1983年)	1	0.16 ^{EC}	3	14	<0.01	<0.01	<0.02
				0	0.01	0.02	0.03
				4	<0.01	<0.01	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02
にんじん ドイツ (1974年)	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	2	14	<0.01	<0.01	<0.02
				0	0.02	0.01	0.03
				4	<0.01	<0.01	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	2	14	<0.01	<0.01	<0.02
				0	<0.01	<0.01	<0.02
				4	<0.01	<0.01	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	14	<0.01	<0.01	<0.02
				0	<0.01	0.02	0.03
				4	<0.01	<0.01	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02
セロリ ドイツ (1983年)	1	0.16 ^{EC}	3	14	<0.01	<0.01	<0.02
				0	0.01	0.01	0.02
				3	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.16 ^{EC}	3	14	<0.01	<0.01	<0.02
				0	0.08	0.03	0.11
				3	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.16 ^{EC}	3	14	<0.01	<0.01	<0.02
				0	0.06	0.05	0.11
				3	0.01	<0.01	0.02
トマト ドイツ (1975年)	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	2	14	<0.01	<0.01	<0.02
				0	0.02	0.02	0.04
				4	<0.01	<0.01	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	14	<0.01	<0.01	<0.02
				0	<0.01	<0.01	<0.02
				4	<0.01	<0.01	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	2	14	<0.01	<0.01	<0.02
				0	0.01	0.02	0.03
				4	0.01	0.01	0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02
トマト 温室	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	14	<0.01	<0.01	<0.02
				0	0.03	0.04	0.07

作物名 (試験地) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					(E)-メピンホ ス	(Z)-メピンホ ス	合計
ドイツ (1975年)	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	7	<0.01	<0.01	<0.02
				10	<0.01	<0.01	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.02
				0	0.12	0.07	0.19
				4	0.02	0.02	0.04
				7	0.02	0.02	0.04
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	10	0.01	0.02	0.03
				14	0.01	0.01	0.02
				0	0.04	0.03	0.07
				4	0.01	0.01	0.02
				7	0.01	0.02	0.03
				10	<0.01	<0.01	<0.02
トマト 温室 ドイツ (1982年)	1	0.14 ^{EC}	3	14	<0.01	<0.01	<0.02
				0	0.02	0.10	0.12
				1	<0.01	0.04	0.05
				3	<0.01	<0.01	<0.02
				5	<0.01	<0.01	<0.02
トマト メキシコ (1997年)	6	0.22 ^{SL}	1	3	<0.01	<0.01	<0.02
きゅうり ドイツ (1974年)	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	0.05	0.03	0.08
				4	<0.01	<0.01	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02
				10	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	0.08	0.04	0.12
				4	<0.01	<0.01	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02
				10	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	0.10	0.05	0.15
				4	<0.01	<0.01	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02
				10	<0.01	<0.01	<0.02
きゅうり 温室 ドイツ (1974年9 ~10月)	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	4	0.32	0.08	0.40
				7	0.15	0.05	0.20
				11	0.15	0.05	0.20
				14	0.07	0.04	0.11
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	0.50	0.15	0.65
				4	0.45	0.15	0.60
				7	0.30	0.12	0.42
				11	0.16	0.07	0.23
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	14	0.07	0.08	0.15
				0	0.35	0.10	0.45
				4	0.25	0.08	0.33
				7	0.18	0.07	0.25
1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	11	0.11	0.05	0.16	
			14	0.05	0.05	0.10	
			0	0.02	0.06	0.08	
			1	0.02	0.04	0.06	
きゅうり 温室 ドイツ	1	0.14 ^{EC}	3	3	<0.01	0.03	0.04

作物名 (試験地) 実施年 (1982年6 ~7月)	試験 圃場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
		(kg ai/ha)			(E)・メビンホ ス	(Z)・メビンホ ス	合計
きゅうり 温室 ドイツ (1983年6 月、8月)	1	0.29 ^{EC}	3	5	<0.01	0.03	0.04
				7	<0.01	0.01	0.02
				0	0.06	0.04	0.10
				1	0.02	0.02	0.04
				4	<0.01	0.01	0.02
	1	0.29 ^{EC}	3	7	<0.01	<0.01	<0.02
				10	<0.01	<0.01	<0.02
				0	0.10	0.04	0.14
				1	0.05	0.04	0.09
				4	0.04	0.03	0.07
7	0.29 ^{EC}	3	7	0.02	0.02	0.04	
			10	<0.01	<0.01	<0.02	
			7	0.02	0.02	0.04	
			10	<0.01	<0.01	<0.02	
トマト メキシコ (1997年)	7	0.22 ^{SL}	1	3	<0.01	<0.01	<0.02
カン タロ ー プ 米 国 (年度 不明)	1	0.49 ^{SL}	1	3	<0.015	0.01	0.01
					<0.007	<0.003	<0.01
	1	0.41 ^{SL}	1	3	<0.007	0.006	0.01
					<0.007	<0.003	<0.01
	1	0.50 ^{EC}	1	3	<0.007	0.01	0.01
					<0.007	<0.003	<0.01
1	0.41 ^{EC}	1	3	0.02	0.01	0.03	
				<0.007	<0.003	<0.01	
メロン メキシ コ (1997 年)	3	0.22 ^{SL}	1	3	0.02	0.02	0.04
					0.03	0.02	0.05
					0.03	0.02	0.05
ほうれんそ う ドイツ (1974年)	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	4.70	2.10	6.80
				4	0.04	0.15	0.19
				7	<0.01	0.02	0.03
				10	<0.01	<0.01	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	21	<0.01	<0.01	<0.02
				0	2.00	1.00	3.00
				4	0.10	0.22	0.32
				7	0.01	0.06	0.07
				10	<0.01	0.02	0.03
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	14	<0.01	<0.01	<0.02
				0	2.00	1.00	3.00
				4	0.05	0.10	0.15
				7	0.01	0.04	0.05
				10	<0.01	<0.01	<0.02
1	0.11 ^{EC}	1	14	<0.01	<0.01	<0.02	
			0	0.54	0.27	0.81	
			1	0.31	0.18	0.49	
			3	<0.01	<0.01	<0.02	
ほうれんそ う	1	0.51 ^{SL}	1	4	0.15	0.20	0.35
	1	0.50 ^{SL}	1	4	<0.007	0.03	0.03

作物名 (試験地) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					(E)-メビンホ ス	(Z)-メビンホ ス	合計
米国 (1993年、 1994年)	1	1.0 ^{SL}	1	7	0.04	0.09	0.13
	1	1.0 ^{SL}	1	7	<0.007	0.01	0.01
ほうれんそ う 米国 (1994年)	1	0.50 ^{SL}	1	4	0.06	0.10	0.16
	1	1.0 ^{SL}	1	7	0.03	0.06	0.09
ほうれんそ う 米国 (1994年)	1	0.50 ^{SL}	1	0	4.6	2.9	7.5
				1	1.4	1.4	2.8
				2	0.63	0.79	1.4
				4	0.11	0.20	0.31
				7	0.02	0.09	0.11
	1	1.0 ^{SL}	1	0	10	6.1	16
				1	4.0	3.0	7.0
				3	0.51	0.74	1.2
				5	0.16	0.36	0.52
				7	0.05	0.17	0.22
10	<0.015	0.04	0.04				
ほうれんそ う メキシコ (1997年)	3	0.44 ^{SL}	1	7	<0.01	<0.01	<0.02
ほうれんそ う 温室 ベルギー (1972年)	1	0.1 ^{EC} kg ai/hl	1	2	6.0	2.7	8.7
レモン 米国 (1993 年)	全果	0.98 ^{SL}	1	0	0.14	0.07	0.21
				1	0.14	0.08	0.22
				2	0.05	0.05	0.10
				4	0.04	0.05	0.099
				7	<0.02	0.03	0.03
10	<0.02	0.03	0.03				
レモン 米国 (1993 年)	全果	0.98 ^{SL}	1	4	0.08	0.11	0.19
レモン 米国 (1993 年)	全果	0.98 ^{SL}	1	4	0.15	0.16	0.31
オレ ンジ 南ア フリ カ (19 72 年)	果肉 果皮 全果 果肉 果皮 全果 果肉 果皮 全果	0.04 ^{EC} kg ai/hl	7)	0	<0.01	<0.01	<0.02
					0.55	0.15	0.70
							0.20
				2	<0.01	<0.01	<0.02
					0.04	0.04	0.08
				7			0.04
					<0.01	<0.01	<0.02
0.02	0.02	0.04					
		0.02					
りんご	1	0.5 ^{EC}	1	0	0.17(0.13) ⁶⁾	0.25(0.22)	0.42(0.35)

作物名 (試験地) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					(E)-メピンホ ス	(Z)-メピンホ ス	合計	
フランス (1969年)				3	0.16(0.07)	0.26(0.16)	0.42(0.23)	
				7	0.07(0.06)	0.22(0.17)	0.29(0.23)	
				14	0.01(<0.01)	0.11(0.07)	0.12(0.08)	
	1	1.0 ^{EC}	7)	0	0.43(0.11)	0.39(0.19)	0.82(0.30)	
				3	0.36(0.11)	0.45(0.17)	0.81(0.28)	
				7	0.23(0.09)	0.26(0.16)	0.49(0.25)	
	1	0.5 ^{EC}	7)	14	0.04(0.01)	0.13(0.09)	0.17(0.10)	
				0	0.15(0.05)	0.11(0.16)	0.26(0.21)	
				3	0.12(0.07)	0.17(0.15)	0.29(0.22)	
	1	1.0 ^{EC}	7)	7	0.10(0.07)	0.18(0.15)	0.28(0.22)	
				14	<0.01(<0.01)	0.14(0.07)	0.15(0.08)	
				0	0.37(0.21)	0.35(0.28)	0.72(0.49)	
りんご 英国 (1971年)	1	0.5 ^{TG}	7)	3	0.35(0.16)	0.34(0.30)	0.69(0.46)	
				7	0.25(0.15)	0.37(0.23)	0.62(0.38)	
				14	0.03(0.03)	0.20(0.15)	0.23(0.18)	
				1	0.45, 0.30	0.20, 0.15	0.65, 0.45	
	1	1.0 ^{TG}	7)	3	0.30, 0.10	0.15, 0.10	0.45, 0.20	
				7	0.15, 0.08	0.10, 0.07	0.25, 0.15	
				10	0.08, 0.06	0.10, 0.09	0.18, 0.15	
				14	0.10, 0.05	0.09, 0.10	0.19, 0.15	
	りんご 英国 (1972年)	1	0.25 ^{SL}	7)	1	0.90, 0.70	0.35, 0.30	1.25, 1.00
					3	0.40, 0.80	0.20, 0.35	0.60, 1.15
					7	0.40, 0.40	0.15, 0.25	0.55, 0.65
					10	0.30, 0.35	0.20, 0.25	0.50, 0.60
14					0.15, 0.156	0.15, 0.20	0.30, 0.35	
1		0.5 ^{SL}	7)	0	0.15, 0.15	0.05, 0.06	0.20, 0.21	
				2	0.06, 0.04	0.04, 0.03	0.10, 0.07	
				5	<0.01, <0.01	<0.01, 0.01	<0.02, 0.02	
				8	<0.01, <0.01	0.02, 0.02	0.03, 0.02	
				13	<0.01, 0.02	0.02, <0.01	0.03, 0.03	
1		0.25 ^{EC}	7)	0	0.50, 0.30	0.15, 0.10	0.65, 0.40	
				2	0.15, 0.15	0.07, 0.08	0.22, 0.23	
	5			0.06, 0.05	0.05, 0.05	0.11, 0.10		
	8			0.04, 0.03	0.05, 0.04	0.09, 0.07		
	13			0.01, 0.02	0.04, 0.03	0.05, 0.05		
1	0.25 ^{EC}	7)	0	0.10, 0.10	0.04, 0.04	0.14, 0.14		
			2	0.03, 0.03	0.03, 0.03	0.06, 0.06		
			5	<0.01, <0.01	0.02, 0.02	0.03, 0.03		
			8	<0.01, <0.01	0.02, 0.02	0.03, 0.03		
			13	<0.01, <0.01	0.02, 0.01	0.03, 0.02		
もも ドイツ (1974年)	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	0.60	0.21	0.81	
				7	0.04	0.03	0.07	
				10	0.01	0.02	0.03	
				14	0.01	0.01	0.02	
				21	<0.01	<0.01	<0.02	
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	0.31	0.11	0.42	
				7	0.03	0.01	0.04	
				10	0.02	0.01	0.03	
				14	0.02	0.01	0.03	
				21	<0.01	<0.01	<0.02	

作物名 (試験地) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					(E)-メビンホ ス	(Z)-メビンホ ス	合計
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	0.76	0.26	1.02
				7	0.03	0.05	0.08
				10	0.02	0.03	0.05
				14	<0.01	<0.01	<0.02
				21	<0.01	<0.01	<0.02
おとうとう フランス (1970年)	1	0.5 ^{EC}	1	1	0.55	0.25	0.80
				3	0.20	0.10	0.30
				5	0.10	0.08	0.18
				7	0.04	0.05	0.09
	1	1.0 ^{EC}	1	1	0.70	0.35	1.05
				3	0.30	0.15	0.45
				5	0.10	0.06	0.16
	1	0.5 ^{EC}	1	1	1.10	0.55	1.65
				3	0.60	0.30	0.90
				5	0.45	0.35	0.80
	1	1.0 ^{EC}	1	1	1.80	0.85	2.65
				3	1.60	0.70	2.30
5				0.95	0.65	1.60	
7				0.35	0.60	0.95	
おとうとう フランス (1971年)	1	0.5 ^{EC}	1	0	0.30	0.15	0.45
				8	0.20	0.15	0.35
				14	0.05	0.08	0.13
	1	1.0 ^{EC}	1	0	1.20	0.55	1.75
				8	0.50	0.30	0.80
				14	0.25	0.25	0.50
	1	0.5 ^{EC}	1	1	0.45	0.25	0.70
				7	0.35	0.20	0.55
				14	0.15	0.20	0.35
	1	1.0 ^{EC}	1	1	2.10	0.90	3.00
				7	0.65	0.35	1.00
				14	0.25	0.25	0.50
おとうとう ドイツ (1974年)	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	0.90	0.31	1.21
				7	0.09	0.07	0.16
				10	0.04	0.05	0.09
				14	0.01	0.02	0.03
				21	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	0	0.29	0.16	0.45
				7	0.01	0.02	0.03
				10	<0.01	0.02	0.03
				14	<0.01	0.01	0.02
				21	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	7	0.08	0.06	0.14
				10	0.09	0.08	0.17
14				0.01	0.03	0.04	
21				<0.01	<0.01	<0.02	
おとうとう ドイツ	1	0.24 ^{EC}	3	0	0.21	0.11	0.32
				4	0.12	0.09	0.21

作物名 (試験地) 実施年 (1982年)	試験 圃場 数	使用量		回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
		(kg ai/ha)				(E)-メビンホ ス	(Z)-メビンホ ス	合計		
おうとう ドイツ (1983年)	1	0.24 ^{EC}		3	7	0.07	0.07	0.14		
					10	0.04	0.05	0.09		
					0	0.55	0.23	0.78		
					7	0.16	0.13	0.29		
いちご ポルトガル (1971年)	1	0.024 ^{EC} kg ai/hl		1	7	0.03	0.01	0.04		
					4	0.05	0.02	0.07		
					1	0.26	0.08	0.34		
	1	0.048 ^{EC} kg ai/hl		1	4	0.08	0.04	0.12		
					7	0.06	0.03	0.09		
					1	0.08	0.03	0.11		
	1	0.024 ^{EC} kg ai/hl		1	4	0.03	0.01	0.04		
					7	0.04	0.01	0.05		
					1	0.09	0.04	0.13		
	いちご 米国 (1997年)	1	0.98 ^{SL}		1	3	0	0.21	0.15	0.36
							1	0.07	0.35	0.86
							1	0.42	0.28	0.76
1							0.20	0.36	0.71	
1		0.84 ^{SL}		1	3	0	0.17	0.05	0.22	
						1	0.06	0.15	0.76	
						1	0.36	0.07	0.37	
						1	0.17	0.15	0.70	
1		1.00 ^{EC}		1	3	0	0.19	0.14	0.33	
						1	0.07	0.41	1.09	
						1	0.43	0.27	0.75	
						1	0.20	0.46	1.18	
1		0.84 ^{EC}		1	3	0	0.18	0.06	0.24	
						1	0.06	0.18	0.95	
						1	0.36	0.09	0.48	
						1	0.17	0.19	0.95	
いちご 米国 (1997年)	1	0.98 ^{SL}		1	0	0.46	0.21	0.67		
					1	0.39	0.20	0.59		
					3	0.31	0.21	0.52		
					5	0.08	0.07	0.15		
					7	0.06	0.07	0.13		
	1	0.84 ^{SL}		1	0	0.70	0.12	0.82		
					1	0.57	0.10	0.67		
					3	0.48	0.11	0.59		
					5	0.18	0.05	0.23		
					7	0.15	0.05	0.20		
	1	1.00 ^{EC}		1	0	0.83	0.29	1.12		
					1	0.49	0.12	0.70		
					3	0.36	0.21	0.57		
					5	0.23	0.17	0.40		
					7	0.08	0.04	0.12		

作物名 (試験地) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)						
					(E)メビンホ ス	(Z)メビンホ ス	合計				
				7	0.15	0.14	0.29				
				10	0.07	0.11	0.18				
				0	0.71	0.15	0.86				
				1	0.52	0.09	0.61				
				3	0.37	0.08	0.45				
				5	0.15	0.05	0.20				
				7	0.14	0.05	0.19				
	1	0.84 ^{EC}	1	10	0.07	0.03	0.10				
				0	0.16	0.07	0.23				
				3	0.15	0.06	0.21				
					0.15	0.07	0.22				
				いちご メキシコ (1997年)	3	0.44 ^{EC}	1	3	0.16	0.07	0.23
									0.15	0.06	0.21
									0.15	0.07	0.22
ふさすぐり ドイツ (1974年)	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3					0	1.40	0.45	1.85
								7	0.07	0.03	0.10
				10	0.01	<0.01	0.02				
				14	<0.01	<0.01	<0.02				
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	21	<0.01	<0.01	<0.02				
				0	1.30	0.45	1.75				
				7	0.03	0.01	0.04				
				10	0.02	0.01	0.03				
				14	<0.01	<0.01	<0.02				
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	21	<0.01	<0.01	<0.02				
				0	0.40	0.18	0.58				
				7	0.03	0.04	0.07				
				10	0.02	0.03	0.05				
				14	<0.01	<0.01	<0.02				
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	21	<0.01	<0.01	<0.02				
				0	0.45	0.09	0.54				
				7	<0.01	<0.01	<0.02				
				10	<0.01	<0.01	<0.02				
				14	<0.01	<0.01	<0.02				
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	21	<0.01	<0.01	<0.02				
				0	0.80	0.37	1.17				
				7	0.04	0.10	0.14				
				10	0.02	0.10	0.12				
				14	<0.01	0.05	0.06				
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	21	<0.01	<0.01	<0.02				
				0	2.30	1.00	3.30				
				7	0.10	0.04	0.05				
				10	0.05	0.02	0.077				
				14	<0.01	<0.01	<0.02				
	1	0.025 ^{EC} kg ai/hl	3	21	<0.01	<0.01	<0.02				
				25	<0.01	<0.01	<0.02				
				ふさすぐり 英国 (1971年)	1	0.28 ^{EC}	1	1	0.32	0.12	0.44
								3	0.19	0.10	0.29
								6	0.07	0.05	0.12
	1	0.56 ^{EC}	1	1	0.32	0.12	0.44				
				3	0.43	0.18	0.61				
				6	0.08	0.05	0.13				
1	1	0.28 ^{EC}	1	1	0.26	0.13	0.39				

作物名 (試験地) 実施年	試験 圃場 数	使用量		回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
		(kg ai/ha)				(E)-メピンホ ス	(Z)-メピンホ ス	合計
	1	0.56 ^{EC}		1	3	0.34	0.18	0.52
					6	0.09	0.06	0.15
					1	0.60	0.22	0.82
					3	0.34	0.21	0.55
					6	0.12	0.08	0.20
ぶどう フランス (1971年)	1	0.15 ^{EC}		1	5	<0.01	<0.01	<0.02
	1	0.48 ^D		2	5	<0.01	<0.01	<0.02
ぶどう 南アフリカ (1970年)	1	0.045 ^{EC} kg ai/hl		1	0	0.58	0.17	0.75
					3	0.14	0.07	0.21
					7	0.06	0.05	0.11
ぶどう 南アフリカ (1974年)	1	0.045 ^{EC} kg ai/hl		1	0	0.90	0.28	1.18
					2	0.73	0.24	0.97
					4	0.27	0.19	0.46
ぶどう メキシコ (1997年)	6	0.44 ^{SL}		1	5	<0.01~0.01	<0.01~0.01	<0.02~0.02
ぶどう 米国 (1993年)	1	1.2 ^{SL}	1.4 kg ai/hl	1	5	<0.02	0.03	0.03
	1	0.98 ^{SL}	0.05 kg ai/hl	1	5	0.06	0.04	0.10
	1	0.98 ^{SL}	0.13 kg ai/hl	1	5	0.035	0.048	0.083
ぶどう 米国 (1993年)	1	0.98 ^{SL}		1	0	0.63	0.300	0.93
					1	0.43	0.24	0.67
					3	0.25	0.16	0.41
					5	0.10	0.10	0.20
					7	0.09	0.09	0.18
					10	0.06	0.07	0.13

・ EC : 乳剤、SL : 水溶剤、WP : 水和剤、D : 粉剤、TG : 原体

ー : 参照した資料に記載なし

- 1) ND : ND の値は記載なし
- 2) 使用量として kg ai/hl の記載のみで、kg ai/ha の記載なし
- 3) ()内の数値はさとうきびの葉の残留値
- 4) 剤型の記載なし
- 5) H:head (結球)、L:leaf (葉)
- 6) りんごの()内の数値は果皮を除去した果実の残留値
- 7) 処理回数不明

<参照>

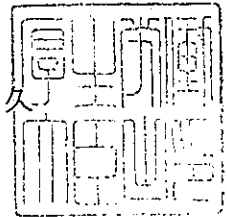
- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 FAO：“Mevinphos”，FAO Specifications FAO Plant Protection Products (1980)
- 3 JMPR①：“Mevinphos”，Pesticide Residues in food-1997 evaluations Part II Toxicology and Environment (1997)
- 4 JMPR②：“Mevinphos”，Pesticide residues in food-1996 evaluations Part II Toxicology on Inchem (1996)
- 5 豪州：NRA (National Registration Authority) review of mevinphos (1997)
- 6 JMPR③：“Mevinphos”，WHO Pesticide Residus Series 2 on Inchem (1972)
- 7 米国：“Mevinphos”，Report on FQPA Tolerance Reassessment Progress and Interim Risk Management Decision. (2000)
- 8 JMPR④：“Mevinphos”，The report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment (2000)
- 9 JMPR⑤：“Mevinphos”，The report of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group (1996)
- 10 食品健康影響評価について（平成22年8月11日付け厚生労働省発食安0811第14号）



厚生労働省発食安 0526 第1号
平成 27 年 5 月 26 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬キンクロラック
農薬ジフェノコナゾール
農薬1-ナフタレン酢酸
農薬フルキサピロキサド
動物用医薬品プロペタンホス
農薬メビンホス

平成 27 年 8 月 5 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 27 年 5 月 26 日付け厚生労働省発食安 0526 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくプロペタンホスに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

プロペタンホス

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：プロペタンホス [Propetamphos]

(2) 用途：外部寄生虫駆除剤

有機リン系化合物であり、幾何異性体2種類（*E*体及び*Z*体）及び非対称なリン酸エステル構造に由来する光学異性体2種類（*S*体及び*R*体）の計4種類の異性体から成る。活性成分の大部分は*E*-プロペタンホスであり、プロペタンホスオクソンのキラル分離から類推すると、*E*-プロペタンホスは、*S*体及び*R*体エナンチオマーの等量ラセミ混合物である。

国内では、動物用医薬品としての承認はないが、ゴキブリ、ノミ及びイエダニの防除を目的とした殺虫剤が一般用医薬品（公衆衛生薬）として承認されている。

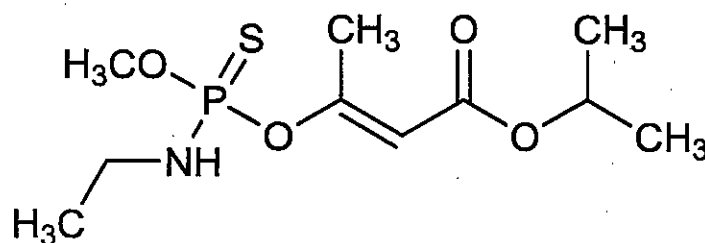
海外では、動物用医薬品として羊の疥癬、ハエ蛆症、ダニ等を抑えるための外部寄生虫駆除剤として用いられている。

(3) 化学名：

(*E*)-*O*-2-isopropoxycarbonyl-1-methylvinyl *O*-methyl ethylphosphoramidothioate
(IUPAC)

(*E*)-3-[[(ethylamino)-methoxyphosphinothioyl]oxy]-2-butenic acid
1-methylethyl ester (CAS)

(4) 構造式及び物性



分 子 式 : C₁₀H₂₀NO₄PS

分 子 量 : 281.31

(5) 適用方法及び用量

プロペタンホスの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
プロペタンホスを有効成分とする外部寄生虫駆除剤	羊 (搾乳羊を除く)	プロペタンホスとして 0.35 又は 0.5g/L の濃度の薬液で患部を浸す。	豪州	14 日間

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

プロペタンホス

② 分析法の概要

試料に無水硫酸ナトリウムを加え、ヘキサン/アセトン混液で抽出する。分配により脱脂し、アルミナカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (ECD) を用いて定量する。

検出限界：0.005~0.01 mg/kg

(2) 残留試験結果

羊にプロペタンホスを噴霧し (320ppm及び640ppm)、投与3、7、14及び21日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に残留するプロペタンホスの濃度をガスクロマトグラフ (ECD) により測定した。

表1:プロペタンホス投与後の食用組織中の濃度 (mg/kg)

薬液濃度	組織	最終投与後日数			
		3日	7日	14日	21日
320 ppm	筋肉	0.61-0.92	Trace-0.04	<0.005	<0.005
	脂肪	0.70-1.22	<0.01-0.36	<0.01	<0.01
	肝臓	0.63-1.26	Trace-0.16	<0.005	<0.005
	腎臓	0.68-1.87	<0.005-0.35	<0.005	<0.005
640 ppm	筋肉	0.61-0.92	<0.005-0.64	<0.005	<0.005
	脂肪	0.70-2.09	<0.01-0.73	<0.01	<0.01
	肝臓	0.63-1.26	<0.005-0.33	<0.005	<0.005
	腎臓	0.68-1.70	<0.005-0.35	<0.005	<0.005

数値は、分析値 (n=4) の範囲を示す。

検出限界：筋肉、肝臓及び腎臓0.005 mg/kg、脂肪0.01 mg/kg

3. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたプロペタンホスに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.05 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

（動物種） マウス

（投与方法） 混餌投与

（試験の種類） 慢性毒性/発がん性併合試験

（期間） 93週間

安全係数：100

ADI：0.0005 mg/kg 体重/day

4. 諸外国における状況

JECFAにおいて評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、豪州において基準値が設定されている。

5. 基準値案

（1）残留の規制対象

プロペタンホスとする。

（2）基準値案

別紙1のとおりである。

（3）暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般（1歳以上）	0.02
幼小児（1～6歳）	0.01
妊婦	0.01
高齢者（65歳以上）	0.01

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.02 0.01			0.01 豪州	【<0.005(n=4)(豪州)】
牛の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01	0.02 0.01			0.01 豪州	【<0.01(n=4)(豪州)】
牛の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01	0.02 0.01			0.01 豪州	【<0.005(n=4)(豪州)】
牛の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01	0.02 0.01			0.01 豪州	【<0.005(n=4)(豪州)】
牛の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01	0.02 0.01			0.01 豪州	(その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓及び腎臓参照)
乳		0.02				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(別紙2)

プロペタンホスの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.01	0.004*	0.001*	0.004*	0.004*
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.01				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.01				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.01				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.01				
計		0.004	0.001	0.004	0.004
ADI 比 (%)		0.02	0.01	0.01	0.01

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

* 各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示
平成22年 2月16日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年 8月 5日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成27年 5月26日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年 6月 3日 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

● 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

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 佐野 元彦 | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 二村 睦子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部環境事業推進部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

答申

プロペタンホス

食品名	残留基準値
	ppm
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 ^{注2)}	0.01

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

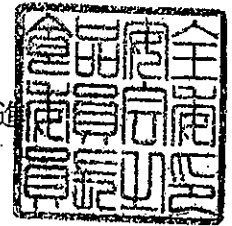
注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第647号
平成25年8月5日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年2月15日付け厚生労働省発食安0215第83号をもって厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたプロペタンホスに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

プロペタンホスの一日摂取許容量を0.0005 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

プロペタンホス

2013年8月

食品安全委員会

目次

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

(4) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)	15
(5) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)	15
6. 慢性毒性試験	16
(1) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ)	16
7. 慢性毒性及び発がん性試験	16
(1) 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	16
(2) 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	17
8. 生殖発生毒性試験	17
(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (ラット) (Seg I 試験)	17
(2) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット) (Seg III 試験)	18
(3) 器官形成期投与試験 (ラット) (Seg II 試験)	18
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	19
9. 薬理的試験	19
(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)	19
(2) 眼粘膜刺激性試験 (ウサギ)	20
(3) 皮膚感作性試験 (モルモット)	20
10. ヒトに関する知見	20
III. 食品健康影響評価	20
1. EMEA における評価について	20
2. EPA における評価について	20
3. 食品健康影響評価について	21
▪ 表 6 EMEA 及び EPA における各種試験の無毒性量等の比較	22
▪ 別紙：検査値等略称	23
▪ 参照	24

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照 1)
2010年 2月 16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 0215 第 83 号)、関係資料の接受
2010年 2月 18日 第 320 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2010年 6月 21日 第 126 回動物用医薬品専門調査会
2011年 8月 2日 第 133 回動物用医薬品専門調査会
2012年 12月 18日 追加資料の接受
2013年 3月 1日 第 149 回動物用医薬品専門調査会
2013年 6月 17日 第 478 回食品安全委員会 (報告)
2013年 6月 18日 から 7月 17日まで国民からの意見・情報の募集
2013年 7月 29日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 8月 5日 第 484 回食品安全委員会
(同日付で厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康 (委員長代理)
野村 一正	野村 一正	三森 国敏 (委員長代理)
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
三森 国敏 (座長)	三森 国敏 (座長)	山手 丈至 (座長*)
寺本 昭二 (座長代理)	山手 丈至 (座長代理)	小川 久美子 (座長代理*)
石川 さと子 福所 秋雄	石川 さと子 福所 秋雄	石川 さと子 舞田 正志
石川 整 舞田 正志	石川 整 舞田 正志	石川 整 松尾 三郎
小川 久美子 松尾 三郎	小川 久美子 松尾 三郎	寺本 昭二 山口 成夫
寺岡 宏樹 山口 成夫	寺本 昭二 山口 成夫	天間 恭介 山崎 浩史
天間 恭介 山崎 浩史	天間 恭介 山崎 浩史	頭金 正博 吉田 敏則**
頭金 正博 山手 丈至	頭金 正博 渡邊 敏明	能美 健彦 渡邊 敏明
能美 健彦 渡邊 敏明	能美 健彦	福所 秋雄

*: 2012年8月22日から

** : 2012年10月1日から

要 約

有機リン系殺虫剤である「プロペタンホス」(CAS No. 31218-83-4) について、EMEA 評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態 (ラット)、残留 (羊及び牛)、急性毒性 (マウス、ラット及びウサギ)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (マウス及びラット)、生殖発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

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

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

各種毒性試験で得られた NOAEL のうち最小値は、マウスを用いた 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験における赤血球及び脳の ChE 阻害を指標とした 0.05 mg/kg 体重/日であった。また、この試験における LOAEL は、赤血球及び脳の ChE 阻害がみられた用量である 1.0 mg/kg 体重/日であった。

なお、参考試験ではあるがマウスを用いた 4 週間亜急性毒性試験では、脳 ChE 活性阻害が 0.1 mg/kg 体重/日投与群の雌で認められたが、0.05 mg/kg 体重/日投与群では認められなかった。

以上のことから、マウスを用いた 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験の NOAEL 0.05 mg/kg 体重/日に、安全係数として 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用し、ADI を 0.0005 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロペタンホス

英名：Propetamphos

3. 化学名

IUPAC

英名：(*E*)-*O*-2-isopropoxycarbonyl-1-methylvinyl *O*-methyl ethylphosphoramidothioate

CAS (No. 31218-83-4) (参照 2)

英名：(*E*)-3-[[[(Ethylamino)·methoxyphosphinothioyl] oxy] -2· butenoic acid 1-methylethyl ester

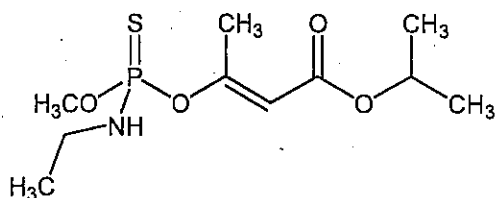
4. 分子式

$C_{10}H_{20}NO_4PS$

5. 分子量

281.31 (参照 2)

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

プロペタンホスは、有機リン化合物である。プロペタンホスは、幾何異性体 2 種類 (*E* 体及び *Z* 体) 及び非対称なリン酸エステル構造に由来する光学異性体 2 種類 (*S* 体及び *R* 体) の計 4 種類の異性体から成る。活性成分の大部分は *E* プロペタンホスであり、通常工業用製品の 90 w/w % を超える。プロペタンホスオクソンのキラル分離から類推すると、*E* プロペタンホスは、*S* 体及び *R* 体エナンチオマーの等量ラセミ混合物である。

海外では、プロペタンホスは、動物用医薬品として羊の疥癬、ハエ蛆症、ダニ、ヒツジシラミバエ及びシラミを抑えるための外部寄生虫駆除剤として用いられる。羊の浸漬剤はプロペタンホスの 5.6~40% 溶液で、使用の際には水で希釈し約 0.03 w/v % の薬液

とする。(参照 2、3、4)

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

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EMEA 評価書等をもとにプロペタンホスの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3~7)

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験(ラット①)

ラットに¹⁴C 標識プロペタンホスを単回(0.5、0.6、6、16又は18 mg/kg 体重)及び反復(6.4 mg/kg 体重/日で8日間又は18 mg/kg 体重/日で15日間)経口投与し、薬物動態試験が実施された。

いずれの場合においても、プロペタンホスは迅速にほぼ完全に吸収された。

血清中濃度は投与後1時間以内に C_{max} に達し、 C_{max} は投与量に比例していた。残留放射活性物質は全身の組織に広く分布しており、肺、脂肪、肝臓及び皮膚に最大の残留がみられた。吸収された¹⁴C 標識プロペタンホスの大部分は CO_2 として呼気に排泄され、尿中にも少量が排泄された。

$T_{1/2}$ は約25時間であった。尿中では少なくとも7種類の代謝物が同定されたが未変化体はみられなかった。蓄積性は認められなかった。組織中残留物の性状は調べられなかった。(参照 3)

(2) 薬物動態試験(ラット②)

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

血中濃度は投与4~8時間後で C_{max} に達し、組織中濃度は、6 mg/kg 体重投与群の軟骨を除き、いずれの投与量においても、投与2~24時間後で最高値を示し、以降徐々に低下した。各組織中の最高濃度は、血中に比べ骨髄、肝臓、肺、子宮、卵巣、腎臓、脾臓及び皮膚で高かった。

尿中排泄量は、投与後96時間で0.6 mg/kg 体重投与群では12.4%、6 mg/kg 体重投与群では19.7%、16 mg/kg 体重投与群では38.4%であった。糞中排泄量はいずれの投与群においても約3%に過ぎなかった。呼気中排泄量は、投与後7時間で0.6 mg/kg 体重投与群では49.5%、6 mg/kg 体重投与群では46.0%、16 mg/kg 体重投与群では投与後48時間で34.6%が排泄され、呼気中への排泄が大きいことが示された。

同定された尿中代謝物を表1に示した。(参照 4)

¹ 平成17年厚生労働省告示第499号によって定められた残留基準値(参照 1)

表 1 ラットにおけるプロペタンホスの経口投与後の尿中代謝物

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

以上の試験結果から、推定された代謝経路を図 1 に示した。

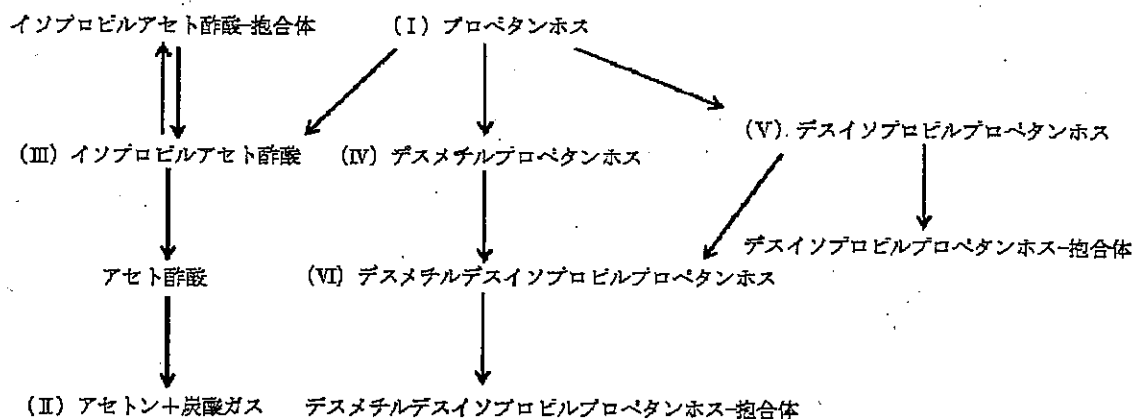


図 1 ラットにおける推定されたプロペタンホスの代謝経路

2. 残留試験

(1) 残留試験 (羊①)

子羊 (去勢雄、3 頭/時点) を用法・用量どおりに市販製剤に薬浴させ、薬浴 7、14 及び 21 日後の組織中のプロペタンホスの残留濃度が電子捕獲型検出器付ガスクロマトグラフィー (GC-ECD) を用いて測定された (検出限界 1 µg/kg)。

組織中の残留濃度には大きな変動がみられ、薬浴 14 日後の 1 例では、筋肉及び腎臓中でそれぞれ 400 及び 220 µg/kg であったが、他は検出限界未満であった。最大の残留濃度は脂肪中でみられ、330~3,570 µg/kg が薬浴 7 日後に観察されたが、薬浴 21 日後には検出限界未満となった。肝臓中では、薬浴 7 日後の 3 例中 1 例 (310 µg/kg) 及び薬浴 14 日後の 3 例中 1 例 (620 µg/kg) にのみ検出された。(参照 3)

(2) 残留試験 (羊②)

羊 (サフォーク系交雑種、雌雄各 4 頭/時点) を用法・用量どおり市販製剤に薬浴させ、薬浴 7、10、14、28 及び 35 日後の組織中のプロペタンホスの残留濃度が GC-ECD を用いて測定された (検出限界 10 µg/kg、定量限界 25 µg/kg)。

筋肉、肝臓及び腎臓中の濃度は、いずれの時点においても全例で検出限界未満であった。皮下脂肪中の残留濃度は変動幅が大きく、薬浴 7 日後では、検出限界未満～244 µg/kg、薬浴 10 日後では、検出限界未満～定量限界未満、薬浴 14 日後では検出限界未満～280 µg/kg であった。薬浴 28 及び 35 日後の脂肪中の残留濃度は全例で検出限界未満であった。(参照 3)

(3) 残留試験 (羊③)

羊 (4 頭/時点) をプロペタンホスに薬浴 (320 mg/L) させ、薬浴 1、3、7、10、14 及び 21 日後の筋肉及び脂肪中のプロペタンホスの残留濃度が GC-ECD を用いて測定された (検出限界 10 µg/kg、定量限界 25 µg/kg)。

筋肉中の残留濃度は、全例で検出限界未満であった。脂肪については、薬浴 7 及び 10 日後に採取された 4 例中 1 例に検出限界～定量限界のプロペタンホスが検出された。生データが提出されておらず、本試験報告には分析手法に関する手順やデータが含まれていないため、明確な結論を導き出すことができなかった。(参照 3)

(4) 残留試験 (羊④)

残留消失予備試験において、羊 (2 頭) の除毛背部 (100×200 mm) に ¹⁴C 標識プロペタンホスを局所投与 (200 mg/頭) し、投与 1 又は 2 日後の組織中の総残留が燃焼後液体シンチレーション計測 (LSC) 及び又はアセトン抽出後 LSC を用いて測定された。単離されたデスイソプロピルプロペタンホス画分は GC-ECD を用いて定量した。

腎臓中に最大の総残留がみられ (投与 1 及び 2 日後、それぞれ 529 及び 443 µg eq/kg)、そのうちデスイソプロピルプロペタンホスが約 24% を占めた。肝臓、筋肉及び脂肪中の総残留濃度は、投与 1 日後でそれぞれ 559、137 及び 141 µg eq/kg、投与 2 日後ではそれぞれ 317、63 及び 27 µg eq/kg であった。デスイソプロピルプロペタンホスは、投与 1 日後でそれぞれ総残留量の 1.1、6.6 及び 7.1%、投与 2 日後でそれぞれ 1.9、6.3 及び 48.1% であった。プロペタンホスは投与 1 日後に採取した脂肪中では総残留量の 34% であったが、他の組織中ではわずかで、大部分 (80% 超) は未同定の極性非抽出物質であった。(参照 3)

(5) 残留試験 (羊⑤)

引き続き実施された本試験では、残留試験 [II. 2. (4)] と同様に羊 (4 頭/時点) に ¹⁴C 標識プロペタンホスを局所投与 (200 mg/頭) し、投与 1、3 及び 7 日後の組織中の総残留濃度が LSC を用いて、デスイソプロピルプロペタンホス濃度が GC-ECD を用いて測定された。本試験では、プロペタンホスの濃度は測定されなかった。

投与 1 日後の腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪中の総残留濃度は、それぞれ 513、174、35

及び 17 µg eq/kg、7 日後ではそれぞれ 376、348、65 及び 50 µg eq/kg であった。腎臓中のデスイソプロピルプロペタンホス濃度は、投与 1、3 及び 7 日後でそれぞれ 207、56 及び 41.2 µg eq/kg であった。投与 1、3 及び 7 日後の肝臓、筋肉及び脂肪中のデスイソプロピルプロペタンホス濃度は、各組織の定量限界 (102、20 及び 20 µg/kg) 未満であった。(参照 3)

(6) 残留試験 (羊⑥)

泌乳羊を用いて、2 種類の乳汁中残留試験が実施された。

最初の試験では 6 頭を、用法・用量どおり市販製剤中に薬浴させた。薬浴 30 時間後における乳汁中のプロペタンホスは、2 例からは検出されず、残り 4 例では 340~1,370 µg/kg の残留が認められた。薬浴 44 時間後では乳汁中の残留は 1 例でのみ検出された (40 µg/kg)。

2 番目の試験では、3 頭の交雑雌羊を用法・用量どおり市販製剤中に薬浴させた。薬浴 17 時間後には乳汁中のプロペタンホスの残留は 140~710 µg/kg であったが、薬浴 66 時間後には検出されなかった。乳汁中残留物の組成に関する情報はなく、残留マーカ―を選択することはできないとされた。(参照 3)

(7) 残留試験 (牛)

子牛 (ホルスタイン種、3~4 か月齢、雄 8 頭/投与群及び 1 頭/対照群) 及び成牛 (ホルスタイン種、雌、4~5 回産、2 頭/投与群及び 1 頭/対照群) にプロペタンホス 50%水和剤の 500 及び 200 倍希釈液を 1 回/週で 8 回直接噴霧し、血液、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、小腸及び乳汁中のプロペタンホスの残留濃度が測定された。

子牛については、最終噴霧 1、7、14 及び 21 日後、成牛については噴霧前、噴霧開始 15、29 及び 43 日後並びに最終噴霧 1、3、5 及び 14 日後の各組織についてガスクロマトグラフィー (GC) を用いて測定した (検出限界 0.02 µg/g)。

子牛については、血液及び肝臓中で全例とも検出限界未満であった。腎臓、筋肉、脂肪及び小腸中では、最終噴霧 1 日後に検出され、特に脂肪中では低及び高用量投与群ともに高濃度で検出された (0.43~3.14 µg/g)。最終噴霧 7 日後では、脂肪中からのみ検出されたが (0.02~0.05 µg/g)、他の組織中では全て検出限界未満であった。脂肪中の残留は、最終噴霧 14 日以降は、低及び高用量群ともに検出限界未満になった。

乳汁中へのプロペタンホスの移行については、噴霧開始 15 日後の全例から検出されたが (0.05~0.13 µg/g)、噴霧回数を重ねても乳汁中濃度が高くなる傾向は観察されなかった。低用量投与群では、最終噴霧 3 日後以降、高用量投与群では最終噴霧 5 日後以降は検出限界未満となった。(参照 4)

(8) 残留マーカ―に関して

EMEA では、羊で得られたデータから、適当な残留マーカ―及び組織中の残留マーカ―の総残留値に対する相対値を決めることができなかつたために、残留マーカ―をプロペタンホス及びデスイソプロピルプロペタンホスの残留の和としている。(参照 3)

また、乳汁中残留物の組成に関する情報はなく、残留マーカを選択することはできないとされた。(参照 3)

3. 遺伝毒性試験

プロペタンホスの遺伝毒性試験に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 2 及び 3 にまとめた。(参照 3~5)

表 2 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	0.1、0.3、1.0、3.1、10 µL/plate (±S9) ²	陰性
		5、10、50、100、500、1,000、 5,000 µg/ plate (±S9)	陰性
	<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	5、10、50、100、500、1,000、 5,000 µg/ plate (±S9)	陰性
遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y (<i>hprt</i> 座位)	2、6.32、20、63.2、200 µg/mL (±S9) ²	陰性
		59.3、88.9、133、200 µg/mL (±S9)	陰性
姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター卵 巣由来細胞	8~200 µg/mL (±S9) ²	陰性
		95~200 µg/mL (±S9) ²	陰性
不定期DNA合成試験	ラット初代肝細胞	0.25~50 nL/mL (±S9) ²	陰性

表 3 *in vivo* 試験

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

上記のとおり、*in vitro* 及び *in vivo* での各種遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、プロペタンホスは、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

² EMEA に確認し記載した。

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)

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

表 4 プロペタンホスの急性毒性量 (LD₅₀/LC₅₀)

動物	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重) (95%信頼限界) 又は LC ₅₀ (mg/m ³)	
		雄	雌
マウス	経口	67.7 (62.6~73.6)	62.4 (56.6~71.2)
	皮下	142 (136~148)	117 (100~131)
	経皮	312 (275~351)	206 (182~233)
ラット	経口	98.8 (90.9~108)	75.9 (69.9~82.8)
	経口	119	59.5
	皮下	187 (177~197)	140 (124~158)
	経皮	1,282 (1,190~1,389)	564 (512~621)
	経皮		>2,260 ¹⁾
	吸入	3,300 (LC ₅₀ mg/m ³)	3,020 (LC ₅₀ mg/m ³)
ウサギ	経皮	486 ²⁾	

1) PEG-200 溶媒中投与

2) 閉塞包帯下原液投与

ラットにおけるプロペタンホスの経口 LD₅₀ は、59.5 mg/kg 体重 (Wistar 系、雌) から 119 mg/kg 体重 (CD 系、雄) の範囲であった。経口に比べ経皮投与では毒性が低かった。ウサギ (NZW 種) における急性経皮 LD₅₀ は閉塞包帯下原液投与で 486 mg/kg 体重であり、ラット (Wistar 系、雌) における PEG-200 溶媒中投与での 2,260 mg/kg 体重超より低かった。(参照 3)

ICR マウス及び SD ラット (共に 6 週齢、雌雄各 10 匹/群) に、プロペタンホスを経口、皮下又は経皮投与し、一般状態、死亡及び剖検観察を行った。各投与経路にほぼ共通して、自発運動減少、歩行失調、歩行困難等の中枢神経抑制症状、振戦、流涙、流涎、縮腫、呼吸不整等が観察された。これらの症状は、有機リン化合物に一般的にみられる症状であった。途中死亡例の剖検結果では、胃及び小腸に充血、潰瘍、出血等がほぼ全例にみられた。生存例の剖検では、同様の所見が数例にみられた。(参照 4)

<参考試験>

ラット (Wistar 系、10 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたプロペタンホス (エタノール及び PEG (1:1) 混合溶媒中) の 4 時間の急性吸入毒性試験が実施された。投与後 2 週間、一般状態及び生死の観察並びに体重測定を行った。投与量は、1,440~7,290 mg/m³ であった。死亡例は死後直ちに、生存例は試験終了時に剖検した。その結果、LC₅₀ は、雄で 3,300 mg/m³、雌で 3,020 mg/m³ であり、雌の方がやや高い感受性を示した。

一般状態では、暴露開始 2 時間後頃より呼吸促迫、軽度の間代性痙攣、流涎、流涙、軟便の排泄及び尿失禁がみられ、早期の死亡例はこれらの症状を呈しながら死に至った。

他の死亡例は徐々に消瘦を呈し死に至った。これらの症状の他に雌では暴露1日後より眼瞼周囲に血液様物質の付着が認められたが、暴露3~6日後では全例正常に回復した。体重では、雄で対照群を下回る体重増加を示したが、雌ではほぼ同様の値を示した。

剖検所見では、死亡例の肺にうっ血性水腫が認められた以外、いずれの臓器にも異常は認められなかった。(参照4)

(2) 単回投与における ChE 活性 (ラット)

ラット (Han-Wistar 系、雄 5 匹/群) にプロペタンホスのほぼ等価の毒性用量を経口 (34 mg/kg 体重)、皮下 (170 mg/kg 体重) 又は吸入 (0.5 mg/L) により投与し、ChE 活性が測定された。異なる投与経路でも等価毒性用量を投与した場合、血中 ChE 活性の阻害程度は同程度であった。正常な活性値への回復は、いずれの投与経路でも、4 日以内であった。また、血漿 ChE 活性の方が赤血球 ChE 活性よりも大きく低下した。同程度の ChE 活性を阻害する投与量は経口投与が皮下投与より少量であった。(参照4)

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

(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ラット及び鶏)

ラット (雄、成獣) 及び鶏 (雌、成鶏) を用いて、急性遅発性神経毒性試験が実施された。ラットには 40 mg/kg 体重、鶏には 200 mg/kg 体重のプロペタンホスがアトロピン解毒下で単回経口投与された。脳 AChE 活性の統計学的に有意な低下が 72 時間持続したが、いずれの動物にも脳又は脊髄の神経障害標的エステラーゼには有意な影響はなかった。ラットにおける用量設定試験において、120 mg/kg 体重 (解毒なしの致死用量) の単回投与により、統計学的に有意な脳の神経障害標的エステラーゼの 15% の低下が生じた。(参照3)

(4) 急性遅発性神経毒性試験 (鶏)

鶏 (雌) を用いた急性遅発性神経毒性試験において、プロペタンホスの 180 mg/kg 体重の単回経口投与では臨床上的運動失調は生じなかった。投与群及び陰性対照群の脳及び脊髄に軸索変性、プロペタンホス投与群の脳に神経障害標的エステラーゼ活性の中程度の低下が認められた。しかしながら、陽性対照群で観察された顕著な軸索変性や神経障害標的エステラーゼ活性の低下に比べるとこれらの影響はわずかであった。(参照3)

鶏 (白色レグホン種、成鶏、雌雄 10 羽/群) にプロペタンホスを経口投与 (200 mg/kg 体重/日を 21 日間隔で 2 回) し、急性遅発性神経毒性の有無が調べられた。陰性対照群

には PEG-400 (2.0 mL/kg 体重) を、陽性対照群にはリン酸トリ-*o*-クレジル (TOCP、750 mg/kg 体重) をそれぞれ投与した。プロペタンホス投与群は、初回投与及び2回目投与の15分~48時間後³⁾に、いずれも10~20 mg/kg 体重のアトロピン又はプラリドキシムヨウ化メチル又は両剤の併用により解毒処理を施した。

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

プロペタンホスは、経口 LD₅₀ (78 mg/kg 体重) の約3倍高い投与量でも、生存中並びに死後の剖検時において、急性遅発性神経毒性症状を示さなかった。(参照4)

以上の急性遅発性神経毒性試験[Ⅱ. 4. (3)及び(4)]の結果からプロペタンホスは遅発性神経障害を誘起しないことが示唆された。

主要なデスイソプロピル代謝物には構造上懸念される問題はなく、2年間プロペタンホスが混餌投与されたラットに神経毒性は認められなかったことにも留意すべきである。(参照3)

(5) オクソンの神経毒性試験 (*in vitro*) <参考試験>

プロペタンホスについては、オクソン体は活性型ではなく、また、通常の有機リン化合物と異なるメカニズムで活性化されることが報告されているが、EMEA の評価では、プロペタンホスのオクソン体であるプロペタンホスオクソンの *in vitro* における神経毒性試験について言及している。(参照6)

プロペタンホスオクソンのキラル分割したエナンチオマー及びラセミ体の抗エステラーゼ活性がラット脳ホモジネートを用いて *in vitro* で調べられた。オクソンエナンチオマー及びラセミ体は、1.563~6.25 µmol/L の濃度で AChE 活性の強力な阻害剤であり、阻害定数 (K_a) はエナンチオマーで 13,262 及び 10,527、ラセミ体で 11,553 であった。抗神経障害標的エステラーゼ活性は非常に弱く、5,000 µmol/L 以上の濃度で平均 k_a 値がエナンチオマーで 2.96 及び 5.62、ラセミ体で 9.70 であった。神経障害標的エステラーゼ活性及び AChE 活性の K_a 比はその化合物の *in vivo* 活性と相関するとみなされている。一般的にその比が 0.25 未満のものは神経毒性はないと考えられている。プロペタンホスオクソンのエナンチオマー及びラセミ体の K_a 比は、それぞれ 0.00022、0.00053 及び 0.00084 であった。(参照3)

5. 亜急性毒性試験

(1) 4週間亜急性毒性試験 (マウス) <参考試験>

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

³⁾ 個体によっては初回投与の 6.5~55 時間後、第 2 回目投与の 1~55 時間後の間に解毒処理が実施された。

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

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

0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌において、赤血球 ChE 活性がわずかに減少した。脳 ChE 活性阻害が用量相関的に認められ、0.1 mg/kg 体重/日投与群の雌で 28% の阻害がみられたが、0.05 mg/kg 体重/日投与群では認められなかった。(参照 7)

(2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット①、混餌)

ラット (SD 系、雌雄各 15 匹/群) を用いたプロペタンホスの 4 週間混餌投与 (0、2.5、10 及び 40 ppm) による亜急性毒性試験が実施された。投与期間中、一般状態は毎日観察し、体重及び摂餌量は週 1 回測定した。投与終了時に、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び臓器重量測定を行った。

一般状態では顕著な毒性徴候はみられなかった。投与群の雄の体重増加率が対照群に比べて 8~10% 高かったが有意ではなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、いずれも正常範囲内であった。

投与開始 4 週目の赤血球 ChE 活性は、雌雄ともに 10 ppm 投与群でわずかな低下、40 ppm 投与群で顕著な低下がみられた (雄 29%、雌 32%)。尿検査では 10 ppm 投与群の雌 1 例で糖が検出された以外は正常であった。

剖検ではいずれの投与群においても臓器に対する肉眼的影響はみられなかった。臓器重量については、対照群の雌の甲状腺重量のみが正常のものに比べ、1.8 倍の値を示した。(参照 4)

本試験における NOAEL は、赤血球 ChE 活性阻害に基づき、10 ppm (1 mg/kg 体重/日) と考えられた。

(3) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット②、吸入) <参考試験>

ラット (Wistar 系、10 週齢、雌雄各 10 匹/群) に、プロペタンホスを 1 日 1 時間、週 6 日、4 週間吸入暴露 (0、56、222 及び 889 mg/m³) し、亜急性毒性試験が実施された。吸入装置は流動型 (dynamic flow type) であり、頭部暴露型チェンバーを用いた。

雄では、889 mg/m³ 投与群で暴露開始 3 日以降に軽度の自発運動低下及び粗毛がみられた。これらの症状は暴露回数が増加するとともに、対照群を含む全例に及んだが、その程度は軽度であった。また、暴露 6 日目頃から 222 mg/m³ 以上投与群に、暴露 8 日目頃から 56 mg/m³ 投与群及び対照群にごく軽度の軟便の排泄がみられたが、暴露 20 日以後は正常に回復した。一方、雌では雄に比べてやや遅く上記の症状が発現した。暴露量に関係なく少数の雄において、鼻口周辺にわずかな血液様物質の付着が観察され、試験終了時まで継続した。試験期間中、死亡例はなかった。

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

(4) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 15 匹/群) を用いたプロペタンホスの 13 週間混餌投与 (0、2、4 及び 8 ppm、8 ppm の一日平均摂取量 0.6~0.7 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。投与期間中、一般状態は毎日観察し、体重及び摂取量は週 1 回測定した。投与開始 4、8 及び 13 週後に、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査を行った。投与終了時に剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。更に、投与終了後、4 週間の回復期間を設け、赤血球 ChE 活性を測定した。

一般状態では、全例に明らかな中毒症状はみられなかった。また、全て正常行動を示した。8 ppm 投与群の飼料効率のみがわずかに減少したが、全て正常範囲内であった。

血液学的検査では、投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学的検査では、赤血球 ChE 活性は、投与量の増加に伴って低下する傾向にあったが正常範囲内であった。投与開始 4 週後の ALP 活性は、全群の雄で低値 (16~21%) を示したが、時間に依存したのではなく有意差もなかった。

尿分析の成績及び沈渣の鏡検は、全ての群で常に同様の結果を示し、異常所見はみられなかった。

剖検において特異的所見はなかった。臓器の絶対重量は正常値を示した。病理組織学的検査においても投与による病変はみられなかった。(参照 4)

本試験における NOAEL は、最高用量である 8 ppm (0.6~0.7 mg/kg 体重/日) と考えられた。

(5) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

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

表 5 投与期間中の平均一日摂取量 (mg/kg 体重/日)

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

投与期間中、一般状態は毎日観察し、体重及び摂取量は週 1 回測定した。投与開始 1、2、3 及び 6 か月後に血液学的検査、投与開始 2 及び 3 週前並びに投与開始 1、2、3 及び 6 か月後に血液生化学的検査、投与開始 2 週前及び投与開始 4、8、12 及び 27 週後に尿検査を行った。投与開始 28 週後に剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。肝機能検査 (プロムサルファレイン (BSP)) を投与開始前及び試験終了時に実施し、脳 ChE 活性を投与開始 28 週後に測定した。

各投与群及び対照群の全例について、一般状態は試験期間中正常であった。

体重は、対照群及び投与群の間で投与に関連した差はみられなかった。

雄では平均摂餌量が対照群で高く、24 ppm 投与群で低かった。

血液学的検査では、24 ppm 投与群の雌で白血球数が投与開始 2 週前、4、12 及び 26 週後に対照群と比べて統計学的に有意な高値を示した。

血液生化学的検査では無機リンが 24 ppm 投与群の雌の投与開始 4 週後に対照群と比べて統計学的に有意な高値を示した。

赤血球 ChE 活性は 24 ppm 投与群では明らかに抑制 (8、12 及び 26 週後において雄 50~51%、雌 56~60%) されたが、6 ppm 投与群では抑制されなかった。中用量群の混餌濃度を 4 ppm に減じた後、20 週以降は統計学的に有意な赤血球 ChE 活性の低下はみられなかった。大脳 ChE 活性は投与開始 28 週後において、中用量以上投与群の雄で有意に低下 (対照群に比べてそれぞれ 36 及び 42%) した。雌では統計学的な有意差は認められなかったが 24 ppm 投与群で低下 (対照群に比べて 65%) した。

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

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

眼検査では、用量又は試験期間と相関する特別な所見はみられなかった。(参照 4、5、7)

中用量群の混餌濃度を 4 ppm に減じた後、投与開始 28 週後の中用量以上投与群の雄で大脳の ChE 活性阻害がみられたことから本試験における NOAEL は、2 ppm (0.063 mg/kg 体重/日相当) と考えられた。

6. 慢性毒性試験

(1) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) に用いたプロペタンホスの 52 週間混餌投与 (0、4、20 及び 100 ppm) による慢性毒性試験が実施された。

100 ppm 投与群の雄 1 例が虚脱状態のため安楽死処置された。100 ppm 投与群において、下痢、摂餌量低下、肝臓酵素及び肝重量の増加、2 例の肝臓に局所的な壊死が観察された。20 ppm 投与群においても肝重量が増加したが、該当する病理組織学的変化はみられなかった。100 ppm 投与群において、赤血球及び脳の ChE 活性が有意に低下し、20 ppm 投与群においても赤血球の ChE 活性が有意に低下した。(参照 3)

本試験における NOAEL は、4 ppm (雌雄それぞれで 0.14 mg/kg 体重/日及び 0.13 mg/kg 体重/日相当) と考えられた。

7. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

マウス (CD-1 系、雌雄各 50 匹/群) を用いたプロペタンホスの 93 週間混餌投与 (0 (対

照群 I)、0(対照群 II)、1、6 及び 21 mg/kg 体重/日) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。0.05 mg/kg 体重/日投与群を含む雌雄各 10 匹/群の衛星群が血液学的検査、血液生化学的検査及び中間剖検(投与開始 52、78 及び 93 週後)のために設けられた。

一般状態では、全投与群の雌雄で毒性徴候はみられなかったが、21 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で対照群及び他の投与群と比べて活動性低下がみられた。

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

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

赤血球及び脳の ChE 活性に用量相関的な低下がみられた。1 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で赤血球(20~87%)及び脳(51~74%)の ChE 活性に有意な低下がみられた。6 mg/kg 体重/日以上投与群では、雌雄ともに赤血球及び脳の ChE 活性が有意に低下した。

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

病理組織学的検査では 21 mg/kg 体重/日投与群の雄で神経細胞の空胞変性、6 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 21 mg/kg 体重/日投与群の雌で骨髄過形成、21 mg/kg 体重/日投与群の雌で神経細胞の空胞変性、6 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で十二指腸粘膜の過形成の発生率の増加がみられた。(参照 3、7)

赤血球及び脳の ChE 活性阻害により、本試験における NOAEL は 0.05 mg/kg 体重/日と考えられた。発がん性は認められなかった。

(2) 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

ラット(SD 系、雌雄匹数不明)を用いたプロペタンホスの 2 年間混餌投与(0、6、12 及び 120 ppm)による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。死亡率が高いために、雄生存例は 91 週間で安楽死処置された。対照群の死亡を含めてほとんどの死亡は慢性腎症によるものであった。脳 ChE 活性が 120 ppm 投与群で有意に低下し、赤血球の ChE 活性が 12 ppm 以上投与群で低下した。(参照 3)

赤血球 ChE 阻害により、本試験における NOAEL は、6 ppm(雌雄それぞれで 0.412 mg/kg 体重/日及び 0.376 mg/kg 体重/日)と考えられた。腫瘍の発生率については明らかな増加はなかったが、生存率が低かったために本試験は発がん性の評価のためには十分ではなかった。

8. 生殖発生毒性試験

(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験(ラット)(Seg I 試験)

ラット(SD 系、雄 6 週齢、雌 10 週齢、雌雄各 25 匹/群)を用いたプロペタンホスの

強制経口投与 (0, 0.125, 0.5 及び 2 mg/kg 体重/日) による試験が実施された。投与期間は、雄では交配 9 週前から交配中、交尾及び妊娠が成立した雌の剖検が終わるまで、雌では交配 2 週前から交配中及び交尾成立後の妊娠 7 日までであった。妊娠 21 日に雌を安楽死処置して、剖検及び子宮内容物の検査を行った。生存胎児については、体重と胎盤重量を測定し、外表、内臓及び骨格検査を行った。

雌雄の親動物の一般状態、摂餌量及び体重には、いずれの投与群においても被験物質の投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

各投与群の交尾率、受胎率、平均黄体数及び着床数は対照群と同等であり、生存胎児数、胚・胎児死亡率、胎児体重、胎盤重量及び生存胎児の奇形学的検査結果にも被験物質の影響と考えられる変化はなかった。(参照 4, 5)

本試験における NOAEL は、雌雄の親動物及び胎児に対して、最高用量である 2 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット) (Seg III 試験)

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

投与群の母動物に関して、一般状態、体重変化、摂餌量、分娩状況等は対照群と同等であり、離乳後の剖検所見においても、被験物質の影響と考えられる変化はみられなかった。

哺育児の体重増加、生後発達及び生存率、離乳児の摂餌量及び体重増加にも被験物質の投与に関連する影響は認められなかった。オープンフィールドテスト、感覚試験及び対光反射試験の結果においては、対照群と投与群の間で有意な差はみられなかった。児動物 (F₁) の受胎能力試験においては、各投与群と対照群との間に差はみられず、胎児 (F₂) の外表観察においても、被験物質によると考えられる影響はみられなかった。(参照 4, 5)

本試験における NOAEL は、母動物及び胎児に対して、最高用量である 2 mg/kg 体重/日と考えられた。

(3) 器官形成期投与試験 (ラット) (Seg II 試験)

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

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

母動物の一般状態、体重、摂餌量及び剖検所見については、投与に関連すると考えら

れる変化は認められなかった。

胎児では、死亡・吸収胚数、生存胎児数、生存胎児の体重、胎盤重量並びに外表、内臓及び骨格検査の結果に被験物質の影響はみられなかった。

分娩、哺育母動物における観察では、体重変化、摂餌量、妊娠期間、着床数及び産児数に対照群と投与群の間で有意な差はみられなかった。F₁哺育児並びに離乳後の F₁動物の検査結果にも、被験物質投与に関連すると考えられるような変化は認められなかった。(参照 4、5)

本試験における、NOAEL は、母動物及び胎児に対して、最高用量である 2 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性はみられなかった。

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

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

母動物では、一般状態及び死亡率に被験物質投与に関連した影響はみられなかった。体重増加量については、8 mg/kg 体重/日投与群で被験物質によると思われる有意な減少がみられた。黄体数、着床数及び剖検の結果においては、いずれの投与群においても被験物質に関連した影響はみられなかった。

胎児では、吸収胚数、死亡胎児数、生存胎児数、24 時間生存率、生存胎児体重、頂臀長並びに外表、内臓及び骨格検査の結果に対照群と投与群の間で有意な差はみられなかった。(参照 4、5)

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

9. 薬理学的試験

(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)

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

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

ウサギ (NZW 種) にプロペタンホスが 1 日 6 時間、週 5 日、3 週間局所的に投与 (0 (水)、0 (コーン油)、0.5、2.5 及び 5 mg/kg 体重/日 (溶媒: コーン油)) された。皮膚刺激性の重症度は用量相関的で全投与群及びコーン油対照群に観察された。しかしながら、病理組織学的試験では、投与群と対照群の間に有意な違いは示されなかった。全投与群で血漿及び赤血球の ChE 活性が低下した。脳の ChE 活性は測定されなかった。試験報告書の不一致のため NOAEL に関する結論は出せなかった。(参照 3)

(2) 眼粘膜刺激性試験 (ウサギ)

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

角膜の腫瘍化及び混濁、結膜の水腫は観察されず、虹彩及び結膜の状態は正常であった。プロペタンホスの眼に対する刺激性はないと評価された。(参照 4)

(3) 皮膚感作性試験 (モルモット)

モルモットを用いた Buehler 法による試験では、プロペタンホスは皮膚感作物質ではないことが示された。(参照 3)

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

プロペタンホスで感作された 15 例中 3 例に接触皮膚アレルギー反応 (感作率 20%) がみられた。同じ方法で行われたマラチオンの感作性試験では、24 例中 13 例が陽性 (感作率 54%) と報告されている。したがって、プロペタンホスのモルモットに対する感作性は認められるものの、その感作率はマラチオンに比べ低い値を示した。(参照 4)

10. ヒトに関する知見

プロペタンホスによるヒトの中毒が疑われる症例報告がある。その公表論文によれば、その症例がプロペタンホス暴露によるものなのかは確認されず、推定暴露量の指摘もない。羊の浸漬液作業や製造工場の労働者の ChE 測定も提供されているが、この場合も、暴露量の程度や ChE 測定の基準値に関する情報がない。ヒトにおける ChE 阻害に関する NOAEL の結論を導くことはできなかった。(参照 3)

III. 食品健康影響評価

1. EMEA における評価について

EMEA は、変異原性が陰性結果であること及び適切に管理されたマウスの試験において発がん性がみられなかったことを考慮し、プロペタンホスには発がん性はないと結論した。3 動物種 (マウス、ラット及びイヌ) を用いて実施された毒性試験において ChE 活性阻害に基づく NOAEL が設定された。最も低い NOAEL は、マウスを用いた 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験における、脳、血漿及び赤血球の ChE 活性阻害に基づく 0.05 mg/kg 体重/日であり、この NOAEL に安全係数 100 を適用することにより、ADI を 0.0005 mg/kg 体重/日としている。(参照 3)

2. EPA における評価について

EPA は、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において変異原性を示さなかったこと並びにマウス及びラットを用いた試験において発がん性がみられなかったことを考慮し、プロペタンホスには発がん性はないと結論した。ChE 活性阻害は急性参照用量 (ARfD) 及び慢性参照用量 (cRfD) のエンドポイントとされた。ARfD は、マウスを用いた 4 週間亜急性毒性試験でみられた脳の ChE 活性阻害に基づく NOAEL 0.05 mg/kg 体重/日に安全係数

100 を適用することにより、0.0005 mg/kg 体重/日とされている。また、cRfD は、マウスを用いた慢性毒性/発がん性併合試験でみられた脳、赤血球及び血漿の ChE 活性阻害に基づく NOAEL 0.05 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用することにより、0.0005 mg/kg 体重/日とされている。(参照 7)

3. 食品健康影響評価について

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

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

各種毒性試験で得られた NOAEL のうち最小値は、マウスを用いた 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験における赤血球及び脳の ChE 阻害 (20%以上) を指標とした 0.05 mg/kg 体重/日であった。また、この試験における LOAEL は赤血球及び脳の ChE 阻害 (20%以上) がみられた用量である 1.0 mg/kg 体重/日であった。

なお、参考試験ではあるがマウスを用いた 4 週間亜急性毒性試験では、脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が 0.1 mg/kg 体重/日投与群の雌で認められたが、0.05 mg/kg 体重/日投与群では認められなかった。

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

プロペタンホス 0.0005 mg/kg 体重/日

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

表 6 EMEA 及び EPA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMEA	EPA
マウス	4 週間亜急性毒性	0、0.05、0.1、0.5 混餌		0.05 脳 ChE 活性阻害
	93 週間慢性毒性/発がん性併合	0、0.05、1、6、21 混餌	0.05 脳、血漿及び赤血球 ChE 活性阻害	0.05 脳、血漿及び赤血球 ChE 活性阻害
ラット	13 週間亜急性毒性	0、2、4、8 ppm 混餌	≥8 ppm 雄 0.6、雌 0.7	
	93 週間慢性毒性/発がん性併合	0、6、12、120 ppm 混餌	6 ppm (雄 0.376、雌 0.412) 血漿及び赤血球 ChE 活性阻害	6 ppm 血漿及び赤血球 ChE 活性阻害
	2 世代繁殖試験	0、4、30、75 ppm 混餌	0.3~0.5 母体毒性	4 ppm F ₀ の赤血球及び脳 AChE 活性阻害等
	発生毒性	器官形成期投与 0、1.5、3、6 経口	催奇形性なし	1.5 : 母体毒性 6.0 : 胎児毒性 催奇形性なし
ウサギ	発生毒性	器官形成期投与 0、1、4、8 強制経口	催奇形性なし	4 母体及び胎児毒性 催奇形性なし
イヌ	6 か月間亜急性毒性	0、6、12、24 ppm →0、2、4、24 ppm 混餌		2 ppm (0.08) 赤血球 ChE 活性阻害
	52 週間慢性毒性	0、4、20、100 ppm 混餌	4 ppm 雄 0.14、雌 0.13 血漿及び赤血球 ChE 活性阻害	
ADI (cRfD)			ADI : 0.0005 SF : 100	cRfD : 0.0005 SF : 100
ADI (cRfD) 設定根拠資料			NOAEL : 0.05 マウス 93 週間慢性毒性/ 発がん性併合試験	NOAEL : 0.05 マウス 93 週間慢性毒性/ 発がん性併合試験

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ARfD	急性参照用量
BSP	ブロムサルファレイン
ChE	コリンエステラーゼ
cRfD	慢性参照用量
C _{max}	血（清）中最高濃度
EMEA	欧州医薬品審査庁
EPA	米国環境保護庁
GC	ガスクロマトグラフィー
GC-ECD	電子捕獲型検出器付ガスクロマトグラフィー
Ka	阻害定数
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LSC	液体シンチレーション計測
NOAEL	無毒性量
PEG	ポリエチレングリコール
SF	安全係数
T _{1/2}	消失半減期
TOCP	リン酸トリ- <i>o</i> -クレジル

〈参照〉

1. 食品, 添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 17 年 11 月 29 日付厚生労働省告示第 499 号)
2. Merck Index, 14th Edition, 2006
3. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, "PROPETAMPHOS", SUMMARY REPORT, 1999
4. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. プロペタンホス 食品健康影響評価に関する資料 (未公表)
5. 日本化薬株式会社. プロペタンホス 食品健康影響評価に関する提出資料 (未公表)
6. T.Kasagami et., al : Activated transformations of organophosphorus insecticides in the case of non-AChE inhibitory oxons. Pest Manag Sci, online 2002 : (58) 1107-1117
7. EPA: US Environmental Protection Agency Office of Pesticide Programs Reregistration Eligibility Decision for Propetamphos, 2006