



府 食 第 731 号
平成 30 年 12 月 4 日

厚生労働大臣
根本 匠 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 30 年 5 月 17 日付け厚生労働省発生食 0517 第 2 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ニルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりです。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

プロパニルの一日摂取許容量を 0.016 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.57 mg/kg 体重と設定する。

別 添

農薬評価書

プロパニル

2018年12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.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) ラット.....	7
(2) ヤギ.....	11
(3) ニワトリ.....	12
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) 稲①.....	13
(2) 稲②(補足試験).....	14
3. 土壌中運命試験.....	16
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	16
(2) 土壌吸脱着試験①.....	17
(3) 土壌吸脱着試験②(分解物A).....	17
4. 水中運命試験.....	17
(1) 加水分解試験.....	17
(2) 水中光分解試験.....	18
5. 土壌残留試験.....	18
6. 作物等残留試験.....	19
(1) 作物残留試験.....	19
(2) 魚介類における最大推定残留値.....	19
7. 一般薬理試験.....	19
8. 急性毒性試験.....	21
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	21

1 0. 亜急性毒性試験	22
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	22
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②<参考資料>	23
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料>	24
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	25
(5) 9 週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	26
(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	26
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	26
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	26
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	27
(3) 2 年間発がん性試験 (マウス) ①	29
(4) 2 年間発がん性試験 (マウス) ② (補足試験)	30
1 2. 生殖発生毒性試験	31
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	31
(2) 発生毒性試験 (ラット)	33
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	33
1 3. 遺伝毒性試験	33
1 4. その他の試験	35
(1) MetHb に対する影響検討試験 (ラット)	35
(2) MetHb に対する影響検討試験 (イヌ)	36
(3) ラットを用いた精巣毒性メカニズム試験	37
Ⅲ. 食品健康影響評価	38
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	44
・ 別紙 2 : 検査値等略称	45
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績	47
・ 参照	50

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2017年 10月 2日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：直播水稻）並びに魚介類への基準値設定依頼
- 2018年 5月 17日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0517第2号）、関係書類の接受（参照2～59）
- 2018年 5月 22日 第697回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2018年 7月 9日 第74回農薬専門調査会評価第二部会
- 2018年 9月 14日 第76回農薬専門調査会評価第二部会
- 2018年 10月 12日 第164回農薬専門調査会幹事会
- 2018年 10月 23日 第717回食品安全委員会（報告）
- 2018年 10月 24日 から11月22日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2018年 11月 28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
- 2018年 12月 4日 第723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>

（2018年6月30日まで） （2018年7月1日から）

佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）	山本茂貴（委員長代理）
吉田 緑	川西 徹
山本茂貴	吉田 緑
石井克枝	香西みどり
堀口逸子	堀口逸子
村田容常	吉田 充

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2018年4月1日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	代田真理子	本間正充
納屋聖人（座長代理）	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田 健
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
小野 敦	長野嘉介	

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)	篠原厚子	福井義浩
平塚 明 (座長代理)	清家伸康	藤本成明
堀本政夫 (座長代理)	豊田武士	森田 健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田 充*
石井雄二		
・評価第二部会		
松本清司 (座長)	桑形麻樹子	山手丈至
平林容子 (座長代理)	中島美紀	山本雅子
義澤克彦 (座長代理)	本多一郎	若栗 忍
小澤正吾	増村健一	渡邊栄喜
久野壽也		
・評価第三部会		
小野 敦 (座長)	佐藤 洋	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏 (座長代理)	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学
腰岡政二		
・評価第四部会		
本間正充 (座長)	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介 (座長代理)	川口博明	中島裕司
與語靖洋 (座長代理)	代田眞理子	西川秋佳
乾 秀之	高橋祐次	根岸友恵

* : 2018年6月30日まで

<第164回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

上路雅子	三枝順三	林 真
------	------	-----

要 約

アミド系の除草剤「プロパニル」(CAS No.709-98-8)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

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(稲)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(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、プロパニル投与による影響は主に体重(増加抑制)、血液(MetHb血症、溶血性貧血等)、肝臓(重量増加等)及び腎臓(近位尿管上皮細胞褐色色素沈着等)に認められた。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。

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、雄で精巣間細胞腫の発生頻度増加、雌で肝細胞腺腫の発生頻度の増加傾向が認められ、マウスを用いた2年間発がん性試験において、雌で悪性リンパ腫(脾臓)の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズム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、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をプロパニル(親化合物のみ)と設定した。

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、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の最小毒性量である5 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として安全係数300(種差10、個体差10、最小毒性量を用いたことによる追加係数:3)で除した0.016 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、プロパニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いたMetHbに対する影響検討試験の無毒性量57 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0.57 mg/kg体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：プロパニル

英名：propanil (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3',4'-ジクロロプロピオンアニリド

英名：3',4'-dichloropropionanilide

CAS (No. 709-98-8)

和名：N-(3,4-ジクロロフェニル)プロパンアミド

英名：N-(3,4-dichlorophenyl)propanamide

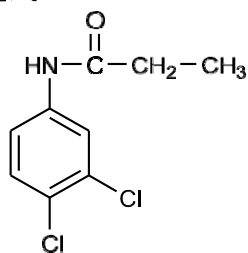
4. 分子式

C₉H₉Cl₂NO

5. 分子量

218.08

6. 構造式



7. 開発の経緯

プロパニルはローム・アンド・ハース社により開発されたアミド系の除草剤であり、植物の光合成を阻害することにより除草効果を示す。

我が国では、1961年に東京有機化学工業株式会社により初回農薬登録されたが、2007年に登録失効された。海外では、米国、豪州等の諸外国において登録がなされている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：直播水稻）及び魚介類への基準値設定の要請がなされている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、プロパニルのベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -プロパニル」という。）及び代謝物 A のベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -A」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からプロパニルの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物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

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に ^{14}C -プロパニルを 2.5 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下 [1. (1)①a.] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

投与放射能は低用量投与群では速やかに吸収され、高用量投与群における吸収は低用量投与群に比べて遅かった。AUC は低用量投与群では雌雄で同程度であったが、高用量投与群では雄に比べて雌で約 1.5 倍高かった。（参照 3、4）

表 1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	2.5 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
性別	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿
試料	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿
$T_{\max}(\text{hr})$	0.50	0.50	0.25	0.25	24.0	24.0	24.0	24.0
$C_{\max}(\mu\text{g/g})$	0.835	1.25	1.18	1.79	16.4	19.8	21.3	24.6
$T_{1/2}(\text{hr})$	87.7	50.6	109	60.8	85.2	41.4	75.5	53.5
$\text{AUC}_{0-\infty}(\text{hr}\cdot\mu\text{g/g})$	13.6	14.7	20.2	16.7	705	618	1,090	1,000

b. 吸収率

排泄試験 [1. (1)④] における単回経口投与後 168 時間の尿、ケージ洗浄液、組織及びカーカス¹中放射能の合計から、プロパニルの吸収率は少なくとも低用量投与群で 78.9%~87.4%、高用量投与群で 85.3%~85.8%と算出された。（参照 3、4）

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 5 又は 6 匹）に、¹⁴C-プロパニルを低用量若しくは 300 mg/kg 体重（以下 [1. (1)②~④] において「高用量」という。）で単回経口投与、低用量の非標識プロパニルを 14 日間反復経口投与後、¹⁴C-プロパニルを低用量で単回経口投与（以下 [1. (1)] において「反復経口投与」という。）、又は ¹⁴C-プロパニルを 0.7 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

残留放射能の分布に性別及び投与量の違いによる顕著な差は認められなかった。いずれの投与群においても、組織中残留放射能濃度は肝臓、脾臓、腎臓及び血液中に比較的高く認められたが、臓器及び組織における残留放射能の合計はいずれも 0.15%TAR 以下であった。（参照 3、5）

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量	性別	投与 168 時間後
単回経口投与	2.5 mg/kg 体重	雄	肝臓(0.028)、血液(0.013)、腎臓(0.011)、脾臓(0.009)、肺(0.004)、骨(0.003)、膵臓(0.003)、皮膚(0.003)、心臓(0.002)、脳(0.001)、脂肪(0.001)、生殖器(0.001)
		雌	肝臓(0.048)、脾臓(0.034)、腎臓(0.023)、血液(0.021)、肺(0.011)、生殖器(0.009)、脂肪(0.006)、骨(0.005)、心臓(0.005)、膵臓(0.005)、皮膚(0.005)、脳(0.003)、筋肉(0.003)
	300 mg/kg 体重	雄	肝臓(3.34)、血液(2.92)、腎臓(1.58)、脾臓(1.09)、皮膚(0.845)、肺(0.774)、心臓(0.627)、膵臓(0.556)、生殖器(0.412)、脳(0.382)、骨(0.222)、脂肪(0.187)、筋肉(0.032)
		雌	肝臓(4.01)、脾臓(3.73)、血液(3.36)、腎臓(2.84)、肺(1.21)、皮膚(0.964)、骨(0.614)、心臓(0.510)、脂肪(0.505)、生殖器(0.470)、脳(0.421)、膵臓(0.333)、筋肉(0.156)
反復経口投与	2.5 mg/kg 体重/日	雄	肝臓(0.035)、血液(0.016)、脾臓(0.016)、腎臓(0.013)、肺(0.007)、骨(0.004)、心臓(0.004)、皮膚(0.004)、膵臓(0.003)、脳(0.002)、脂肪(0.001)、筋肉(0.001)、生殖器(0.001)
		雌	肝臓(0.052)、脾臓(0.030)、血液(0.026)、腎臓(0.021)、生殖器(0.013)、肺(0.010)、膵臓(0.006)、皮膚(0.006)、骨(0.005)、心臓(0.004)、脂肪(0.002)、筋肉(0.001)
単回静脈内投与	0.7 mg/kg 体重	雄	肝臓(0.007)、血液(0.003)、脾臓(0.003)、腎臓(0.002)、脂肪(0.001)、心臓(0.001)、膵臓(0.001)、生殖器(0.001)
		雌	肝臓(0.015)、脾臓(0.010)、血液(0.006)、腎臓(0.006)、脳(0.003)、生殖器(0.003)、肺(0.002)、骨(0.001)、膵臓(0.001)、皮膚(0.001)

③ 代謝

分布試験 [1. (1)②] で得られた投与後 24 時間（低用量単回経口投与群、反復経口投与群及び単回静脈内投与群）並びに投与後 72 時間（高用量単回経口投与群）の尿及び糞を試料とした代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表 3 に示されている。

代謝プロファイルに投与量及び性別による顕著な差は認められず、未変化のプロパニルは尿中に最大 0.91%**TAR**、糞中に 0.03%**TAR**~0.75%**TAR** 認められた。尿中の主要代謝物として、いずれの投与群においても **F/G/H** 及び **J** が認められ、高用量単回経口投与群では **E** も認められた。糞中の主要代謝物として **E**、**K** 及び **L** が認められた。

ラットにおけるプロパニルの主要代謝経路は、①プロピオナート側鎖の ω -酸化によるジカルボニル体の生成（代謝物 **F/G/H**）及びそれに続くグルクロン酸抱合（代謝物 **E**）、②アミド結合の開裂（代謝物 **A**）、ベンゼン環 6 位の水酸化（代謝物 **M**）及びそれに続く硫酸抱合（代謝物 **I**、**J**）であると考えられた。（参照 3、6）

表 3 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量	性別	試料	プロパニル	代謝物
単回経口 投与	2.5 mg/kg 体重	雄	尿	—	F/G/H(42.3)、J(7.61)、S(5.35)、K(4.97)、R(3.92)、 D(3.28)、I(1.79)、E(1.16)、L(0.98)
			糞	0.61	E(1.37)、K(0.93)、F/G/H(0.40)、N(0.27)、A(0.20)、 I(0.12)、M(0.06)、O(0.04)、Q(0.03)
		雌	尿	0.08	F/G/H(36.7)、J(10.4)、S(5.87)、K(2.96)、R(2.76)、 E(1.94)、I(1.67)
			糞	0.72	L(0.75)、A(0.70)、F/G/H(0.65)、M(0.59)、I(0.22)、 D(0.17)、P(0.17)、I の異性体(0.14)、Q(0.10)、 S(0.10)、J(0.09)、O(0.06)
	300 mg/kg 体重	雄	尿	0.91	J(25.4)、F/G/H(16.8)、E(13.7)、I(4.64)、D(4.41)、 S(2.94)、K(2.08)、L(0.28)、A(0.16)、O(0.02)、 M(0.01)
			糞	0.75	K(4.14)、M(0.71)、E(0.69)、O(0.61)、A(0.30)、 D(0.20)、F/G/H(0.18)、J(0.07)、S(0.03)、Q(0.03)
		雌	尿	0.35	J(20.9)、F/G/H(16.8)、E(11.0)、S(8.27)、I(4.80)、 D(3.59)、A(3.34)、K(1.00)、L(0.23)
			糞	0.20	L(1.91)、O(0.91)、N(0.69)、I の異性体(0.35)、 E(0.33)、D(0.26)、I(0.14)、F/G/H(0.11)、M(0.10)、 T(0.06)
反復経口 投与	2.5 mg/kg 体重/日	雄	尿	—	F/G/H(31.7)、J(9.10)、K(7.23)、D(4.89)、S(2.82)、 I(2.08)、E(1.51)、L(0.44)
			糞	0.44	P(0.92)、N(0.62)、K(0.47)、E(0.35)、M(0.17)、 F/G/H(0.16)、D(0.15)、I(0.12)、J(0.06)、R(0.06)
		雌	尿	—	F/G/H(38.4)、J(11.3)、S(4.28)、K(3.11)、E(2.41)、 I(2.31)、R(2.28)、D(2.20)、A(0.55)
			糞	0.58	L(1.02)、E(0.50)、T(0.48)、M(0.37)、D(0.29)、 J(0.17)、F/G/H(0.14)、S(0.04)
単回静脈 内投与	0.7 mg/kg 体重	雄	尿	—	F/G/H(44.4)、J(13.8)、K(7.18)、D(3.58)、I(2.27)、 R(1.74)、P(1.64)、S(1.28)、A(0.57)、L(0.33)
			糞	0.03	E(0.17)、A(0.11)、M(0.08)、J(0.06)、K(0.05)
		雌	尿	—	F/G/H(43.6)、J(15.2)、S(3.12)、I(2.41)、R(1.00)
			糞	0.16	E(1.33)、L(0.92)、T(0.57)、J(0.27)、D(0.25)、 M(0.15)、F/G/H(0.14)

—：検出されず

④ 排泄

分布試験 [1. (1)②] で得られた投与後 168 時間の尿及び糞を試料として、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

低用量単回経口投与群、反復経口投与群及び単回静脈内投与群では投与後 24 時間に尿中に 71.6%TAR~85.5%TAR、高用量単回経口投与群では投与後 72 時間に尿中に 76.3%TAR~78.4%TAR が排泄された。いずれの投与群においても投与放射能は主に尿中に排泄された。単回静脈内投与群では、雄より雌で糞中排泄

率が高かった。(参照 3、4)

表 4 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口投与		反復経口投与		単回経口投与		単回静脈内投与	
	2.5 mg/kg 体重		2.5 mg/kg 体重/日		300 mg/kg 体重		0.7 mg/kg 体重	
試料	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	84.3	73.9	77.3	75.7	79.3	78.1	87.1	78.0
糞	8.81	11.4	12.1	10.6	12.9	12.0	1.72	10.6
ケージ洗浄液	2.81	4.57	4.61	6.47	6.04	6.51	2.94	7.67
組織 [§]	0.10	0.13	0.10	0.15	0.09	0.11	0.08	0.15
カーカス	0.18	0.27	0.27	0.36	0.32	0.58	0.29	0.71

[§] : 体内分布試験 [1. (1)②] で得られた主要組織中分布率 (%TAR) の合算値

(2) ヤギ

泌乳ヤギ (アルパイン種、一群雌 2 頭) に ¹⁴C-プロパニルを 1.5 mg/kg 体重/日 (53.0 mg/kg 飼料相当) の用量²で 1 日 1 回、5 日間カプセル経口投与して動物体内運命試験が実施された。乳汁は投与期間中 1 日 2 回 (午前及び午後)、尿、糞及び血液は 1 日 1 回、各臓器及び組織は最終投与約 8 時間後に採取された。

乳汁及び組織中における残留放射能濃度及び代謝物は表 5 に示されている。

投与放射能は 5 回投与後に尿中に 83.2%TAR~91.5%TAR、糞中に 10.7%TAR~12.8%TAR 排泄され、乳汁中に 0.8%TAR 認められた。乳汁中の放射能はいずれも午後に採取された試料で高く、最大で 0.856 µg/g であった。組織中の残留放射能濃度は肝臓 (1.59~1.86 µg/g) 及び腎臓 (1.62~1.74 µg/g) で高かった。

乳汁中では未変化のプロパニルは認められず、10%TRR を超える代謝物として F、G、H、I、K、L 及び Z が認められた。組織中では未変化のプロパニルのほかに、10%TRR を超える代謝物として G、H、J、K、L、N、Y 及び I 又は J の遊離酸が認められた。(参照 3、7、8)

² 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料用作物の残留濃度から予想される飼料負荷量と比較して高かった。

表5 乳汁及び組織中における残留放射能濃度及び代謝物

試料		個体	総残留放射能 (μg/g)	プロパニル (%TRR)	代謝物 (%TRR)	
乳汁	投与3日目	午前	①	0.097	—	Z(49.1)、H(17.2)、K(12.5)、F(12.3)、I(1.97)、L(1.21)、G(1.15)
		午前	②	0.160	—	Z(37.5)、I(13.2)、L(12.4)、H(11.7)、F(11.6)、G(10.1)、D(0.26)
		午後	①	0.528	—	Z(47.6)、K(14.8)、H(13.7)、F(12.3)、L(2.03)、Y(1.16)、X(0.80)、I(0.66)、M(0.24)、E(0.13)
		午後	②	0.512	—	Z(45.2)、K(13.5)、F(11.9)、G(11.3)、H(7.08)、L(3.60)、X(1.64)、Y(1.42)、I(1.09)、A(0.15)
	投与4日目	午前	①	0.101	—	I(26.1)、Z(19.2)、H(13.3)、F(9.07)、I又はJの遊離酸(8.45)、G(7.25)、K(6.55)、L(3.26)、X(0.88)
		午前	②	0.143	—	Z(43.4)、G(15.6)、F(9.04)、H(4.70)、I(4.52)、I又はJの遊離酸(2.95)、K(2.39)、L(2.18)、Y(0.66)
		午後	①	0.607	—	Z(44.1)、H(15.5)、K(13.9)、F(8.36)、G(4.41)、I(3.95)、L(3.61)、Y(1.00)、M(0.50)、X(0.40)、N(0.26)
		午後	②	0.856	—	Z(59.0)、H(14.8)、K(5.99)、I(5.23)、F(5.12)、L(4.08)、G(1.70)、E(1.39)、M(0.15)
肝臓		①	1.86	5.56	N(29.4)、G(21.3)、Y(12.9)、L(2.33)、E(0.39)	
		②	1.59	2.69	N(27.2)、G(21.2)、Y(9.53)、D(3.54)、E(2.16)、L(1.38)	
腎臓		①	1.74	0.93	G(36.4)、N(16.3)、I又はJの遊離酸(11.7)、H(8.51)、Y(6.36)、J(2.57)、L(2.12)、I(0.65)、R(0.51)	
		②	1.62	0.63	G(26.6)、N(17.4)、H(17.4)、I又はJの遊離酸(6.61)、X(5.76)、Y(3.43)、J(1.85)、L(1.66)、K(0.22)、A(0.16)	
脚筋		①	0.091	0.96	N(48.8)、L(13.8)、G(13.3)、J(5.46)	
		②	0.068	—	N(51.4)、G(10.8)、J(9.60)、L(5.79)、A(1.33)、Y(0.92)、X(0.35)	
腰筋		①	0.087	0.78	N(47.1)、L(13.7)、J(10.9)、G(10.0)、O(0.71)	
		②	0.068	0.77	N(39.0)、L(11.5)、J(9.93)、G(7.16)、H(2.00)、R(0.56)、ZA(0.42)、I(0.14)	
大網及び腎周囲脂肪		①	0.169	3.21	N(42.4)、L(28.4)、K(15.8)、O(0.63)	
		②	0.278	1.14	J(36.0)、N(22.6)、G(13.0)、L(6.88)、H(3.88)、Y(1.01)、A(0.21)	

—：検出されず

(3) ニワトリ

産卵鶏(白色レグホン種、一群雌26羽)に¹⁴C-プロパニルを6.17 mg/羽/日(51.4 mg/kg 飼料相当)³の用量で1日1回、8日間カプセル経口投与して動物体内運命試験が実施された。卵及び排泄物は投与期間中1日1回、各臓器及び組織は最終投与約8時間後に採取された。

組織及び卵中の残留放射能濃度及び代謝物は表6に示されている。

³ 8日目のみ6.62 mg/羽(55.2 mg/kg 飼料相当)の用量で投与された。

投与放射能は速やかに排泄され、最終投与後 8 時間に 75.6% TAR 排泄された。卵中の放射能濃度は経時的に増加し、卵黄に比べて卵白中で低かった。組織及び卵中の成分として、未変化のプロパニルのほかに 10% TRR を超える代謝物として A、L、N 及び ZA が認められた。(参照 3、9、10)

表 6 組織及び卵中の残留放射能濃度及び代謝物

試料	総残留放射能 (μg/g)	プロパニル (%TRR)	代謝物 (%TRR)
肝臓	3.82	0.52	N(30.4)、ZA(22.9)、L(5.02)、A(4.21)、I(2.85)、J(2.03)、I 又は J の遊離酸(0.95)、M(0.84)、K(0.83)、G(0.47)、H(0.37)、X(0.24)
腎臓	3.78	0.63	ZA(52.5)、A(11.1)、I(4.64)、N(3.47)、L(2.63)、J(2.58)、D(0.80)、I 又は J の遊離酸(0.80)、M(0.75)、P(0.51)、H(0.29)、G(0.27)、E(0.22)、O(0.13)、X(0.13)
胸筋	0.230	—	N(52.9)、ZA(16.5)、L(7.49)、J(1.65)、A(1.44)、O(1.01)、I 又は J の遊離酸(0.98)
大腿筋	0.400	1.04	N(56.5)、ZA(17.1)、L(5.93)、I 又は J の遊離酸(0.46)
脂肪	2.08	11.3	N(71.7)、L(6.95)
皮膚	1.03	4.17	N(47.9)、ZA(31.2)、J(6.32)、L(2.40)、A(0.57)
未形成卵	2.05	/	/
卵全体	投与 2 日目	0.005	N(35.2)、L(14.0)、A(11.9)、ZA(11.7)、J(4.85)、I(1.48)
	投与 4 日目	0.313	
	投与 8 日目	0.845	
卵白	投与 2 日目	0.003	/
	投与 8 日目	0.044	/
卵黄	投与 2 日目	0.005	/
	投与 8 日目	1.31	/

— : 検出されず、/ : 分析せず

ヤギ及びニワトリにおけるプロパニルの主要代謝経路はラットと同様であり、①プロピオナート側鎖の ω -酸化によるジカルボニル体の生成(代謝物 F/G/H)、②アミド結合の開裂(代謝物 A)及びそれに続くアセチル化、硫酸又はグルクロン酸抱合であると考えられた。また、ヤギ乳汁中にはプロパニルの二量体(代謝物 Z)も認められた。

2. 植物体内運命試験

(1) 稲①

シルト質壤土を充填したプラスチック容器に稲(品種: Tebonnet)を播種し、23 日後(4~5 葉期)に ^{14}C -プロパニルを混和した土壌を 3,360 g ai/ha の用量で

容器表層に添加するとともに、乳剤に調製した ^{14}C -プロパニルを 3,900 g ai/ha の用量で茎葉散布処理し、処理 4 及び 8 週後に未成熟試料（地上部）を、処理 110 日後に成熟試料（地上部）をそれぞれ採取して植物体内運命試験が実施された。成熟試料は、茎葉部（成熟期）及びもみ米に分けられ、もみ米は更にもみ殻、精米及びぬかに分けられ、それぞれ分析試料とされた。

稲試料における放射能分布及び代謝物は表 7 に示されている。

残留放射能濃度は、未成熟地上部で 7.02 mg/kg（処理 4 週後）及び 1.14 mg/kg（処理 8 週後）、成熟地上部、茎葉部（成熟期）、もみ米、もみ殻、精米及びぬかで、それぞれ 1.51、1.22、0.370~0.483、0.708~0.718、0.217~0.245 及び 1.55 mg/kg であった。

処理放射能の大部分（60.4%TRR~92.1%TRR）は抽出残渣に存在し、未成熟地上部（処理 4 週後）、もみ殻及びぬかで代謝物 A がそれぞれ 6.65%TRR（0.467 mg/kg）、0.37%TRR（0.003 mg/kg）及び 0.24%TRR（0.004 mg/kg）認められた。また、未成熟地上部（処理 4 週後）、茎葉部（成熟期）及びもみ殻で代謝物 A のグルコース抱合体がそれぞれ 4.13%TRR（0.290 mg/kg）、1.89%TRR（0.023 mg/kg）及び 1.96%TRR（0.014 mg/kg）認められた。（参照 3、11、12）

表 7 稲試料における放射能分布及び代謝物（上段：%TRR、下段括弧内：mg/kg）

試料	総残留放射能 (mg/kg)	溶媒抽出液 ^a	プロパニル ^b	代謝物			抽出残渣
				A	Aのグルコース抱合体	その他 ^c	
地上部 (処理 4 週後)	7.02	39.6 (2.78)	2.04 (0.143)	6.65 (0.467)	4.13 (0.290)	21.9 (1.54)	60.4 (4.24)
地上部 (成熟期)	1.51	26.3 (0.396)	/	/	/	/	73.7 (1.11)
茎葉部 (成熟期)	1.22	26.0 (0.316)	—	—	1.89 (0.023)	10.5 (0.129)	74.0 (0.901)
もみ殻	0.703	14.9 (0.105)	0.47 (0.003)	0.37 (0.003)	1.96 (0.014)	3.07 (0.021)	85.1 (0.598)
精米	0.234	7.95 (0.018)	1.53 (0.004)	—	—	5.32 (0.013)	92.1 (0.215)
ぬか	1.55	35.3 (0.547)	0.48 (0.007)	0.24 (0.004)	—	26.3 (0.407)	64.7 (1.00)

a：クロロホルム抽出液及びメタノール/水抽出液の合計

b：非極性代謝物を含む可能性あり。

c：極性未同定代謝物、未分析又はその他の代謝物の合計

—：検出されず、/：分析せず

(2) 稲② (補足試験)

稲を用いた植物体内運命試験 [2. (1)] で得られた試料を用い、段階的溶媒抽

出及び強塩基による加水分解/蒸留により、地上部（成熟期）、もみ米、もみ殻、精米及びぬか中の主要放射性成分の化学的特徴付けが行われた⁴。

地上部（成熟期）及びぬかにおける代謝物は表 8 に示されている。

段階的溶媒抽出の結果、地上部（成熟期）において代謝物 A 及び N がそれぞれ 2.81%TRR (0.058 mg/kg) 及び 2.47%TRR (0.051 mg/kg) 認められた。また、代謝物 A の抱合体又は代謝物 A 構造類似化合物が、地上部（成熟期）及びぬかにおいてそれぞれ 2.03%TRR～3.38%TRR (0.042～0.070 mg/kg) 及び 1.21%TRR～16.5%TRR (0.034～0.467 mg/kg) 認められた。

加水分解/蒸留による抽出の結果、地上部（成熟期）、もみ米、もみ殻、精米及びぬかで代謝物 A がそれぞれ 19.2%TRR、19.6%TRR、24.8%TRR、4.14%TRR 及び 25.8%TRR 認められた。さらに、精米の加水分解画分にアミノ酸（ロイシン、グリシン及びイソロイシン）及び短鎖有機酸の存在が示唆された。（参照 3、13）

⁴ 本試験は、稲を用いた植物体内運命試験 [2. (1)] に対する EPA からの要求に基づき実施された。

表 8 地上部（成熟期）及びぬかにおける代謝物

試料	代謝物	ヘキサン抽出液		アセトニトリル抽出液		メタノール/水抽出液		抽出残渣		合計	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
地上部(成熟期)	A	—	—	2.81	0.058	—	—	—	—	2.81	0.058
	N	—	—	2.47	0.051	—	—	—	—	2.47	0.051
	画分 1	—	—	—	—	2.95	0.061	—	—	2.95	0.061
	画分 2	—	—	—	—	1.80	0.037	—	—	1.80	0.037
	画分 3	—	—	—	—	1.98	0.041	—	—	1.98	0.041
	画分 4	—	—	—	—	2.14	0.044	—	—	2.14	0.044
	画分 5 [§]	—	—	—	—	3.32	0.069	—	—	3.32	0.069
	画分 6 [§]	—	—	—	—	2.23	0.046	—	—	2.23	0.046
	画分 7 [§]	—	—	—	—	2.03	0.042	—	—	2.03	0.042
	画分 8 [§]	—	—	—	—	3.38	0.070	—	—	3.38	0.070
	画分 9	—	—	2.70	0.056	—	—	—	—	2.70	0.056
	画分 10	—	—	1.57	0.033	—	—	—	—	1.57	0.033
	未分析画分	2.17	0.045	—	—	—	—	68.4	1.42	70.6	1.47
合計	2.17	0.045	9.55	0.198	19.8	0.410	68.4	1.42	100	2.08	
ぬか	画分 11 [§]	—	—	—	—	1.21	0.034	—	—	1.21	0.034
	画分 12 [§]	—	—	—	—	16.5	0.467	—	—	16.5	0.467
	画分 13 [§]	—	—	—	—	1.37	0.039	—	—	1.37	0.039
	画分 14 [*]	—	—	—	—	3.06	0.087	—	—	3.06	0.087
	未分析画分	3.52	0.099	8.79	0.249	—	—	65.5	1.85	77.8	2.20
	合計	3.52	0.099	8.79	0.249	22.2	0.627	65.5	1.85	100	2.83

§：代謝物 A の抱合体又は代謝物 A の構造類似化合物と特徴付けられた。

*：TLC 上、二糖類と同様な挙動を示した。

—：検出されず

稲におけるプロパニルの主要代謝経路は、アミド結合の開裂による代謝物 A の生成、それに続くグルコース抱合体化、リグニンや炭水化物などの植物生体高分子との複合体形成又はベンゼン環開裂による二酸化炭素の生成及びそれに続くグルコース等への同化であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

シルト質壤土（米国）25 g 乾土に ¹⁴C-プロパニルを 11.7 mg/L 含む水田水 50 mL を添加し、25±1℃の暗条件で 30 日間インキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。また、滅菌土壌に ¹⁴C-プロパニルを 10.2 mg/L 含む滅菌水 50 mL を添加した滅菌湛水土壌区が設けられた。

水層中の放射能は経時的に減少し、処理 14 日後には 26.2%TAR~28.4%TAR となった。土壌層中の放射能は処理 14 日後まで経時的に増加し最大 65.0%TAR~68.6%TAR となった後、処理 30 日後には 56.6%TAR~60.2%TAR に減少した。 ^{14}C を含む揮発性成分は、処理 30 日後に 3.8%TAR~7.8%TAR 認められた。

水層中における未変化のプロパニルは、処理 3 日後の 29.1%TAR~35.4%TAR から、処理 30 日後には 0.1%TAR に減少した。土壌層中における未変化のプロパニルは、処理 1 日後に最大 8.5%TAR~10.2%TAR となり、処理 30 日後には 1.7%TAR~2.5%TAR となった。

非滅菌土壌区での主要分解物として、A が水層及び土壌層中の含量で処理 7 日後に最大 71.7%TAR~81.4%TAR 認められた。滅菌土壌区では、全ての放射能は水層中で認められ、処理 30 日後に未変化のプロパニルが約 21%TAR、分解物 A が約 71%TAR 認められた。

好氣的湛水土壌におけるプロパニルの推定半減期は、水層、土壌層及び試験系全体でそれぞれ 2、3 及び 2 日と算出された。(参照 3、14)

(2) 土壌吸脱着試験①

^{14}C -プロパニルを用いて、2 種類の土壌 [火山灰土・シルト質壤土 (茨城) 及び砂質埴土 (米国)] におけるプロパニルの土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における Freundlich の吸着係数 $K^{\text{ads}}_{\text{F}}$ は 12.7 及び 23.8、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K^{\text{ads}}_{\text{Foc}}$ は 581 及び 699 であった。 Freundlich の脱着係数 $K^{\text{des}}_{\text{F}}$ は 1.25 及び 1.97、有機炭素含有率により補正した $K^{\text{des}}_{\text{Foc}}$ は 57.3 及び 58.0 であった。(参照 3、15)

(3) 土壌吸脱着試験② (分解物 A)

^{14}C -A を用いて、3 種類の土壌 [埴壤土 (英国)、砂質埴壤土 (スペイン) 及び壤質砂土 (イタリア)] における分解物 A の土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における Freundlich の吸着係数 $K^{\text{ads}}_{\text{F}}$ は 1.63~34.5 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K^{\text{ads}}_{\text{Foc}}$ は 326~585 であった。 Freundlich の脱着係数 $K^{\text{des}}_{\text{F}}$ は、1 回目の試験では 3.93~44.0、2 回目の試験では 32.3~68.2 であり、有機炭素含有率により補正した $K^{\text{des}}_{\text{Foc}}$ は、1 回目の試験では 746~928、2 回目の試験では 1,090~13,600 であった。(参照 3、16)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、 ^{14}C -プロパニルを 10.1 mg/L となるように添加した後、50°C、暗所条件下で 5 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液においても、プロパニルの加水分解は認められなかった。(参

照 3、17)

(2) 水中光分解試験

① 緩衝液

pH 7 の滅菌リン酸緩衝液に ^{14}C -プロパニルを 19.5 mg/L となるように添加し、 $24.0 \pm 0.3^\circ\text{C}$ で 30 日間自然太陽光 (平均光強度: $108 \pm 5.24 \text{ W/cm}^2$) を直接照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

未変化のプロパニルは、光照射区では処理直後の 92.1%TAR から処理 30 日後には 76.9%TAR まで経時的に減少したが、暗所対照区では処理 30 日後に 94.0%TAR 認められた。

光照射区及び暗所対照区では分解物 A が処理 30 日後にそれぞれ 0.7%TAR 及び 0.6%TAR 認められたほか、光照射区では、多数の極性未同定分解物が認められたが、いずれも 3.8%TAR 以下であった。 $^{14}\text{CO}_2$ は 2.7%TAR 認められた。

プロパニルの推定半減期は、光照射区では 103 日、暗所対照区では 737 日、東京春の太陽光換算で 161 日と算出された。(参照 3、18)

② 自然水

自然水 [池水 (スイス)、pH 7.6] に ^{14}C -プロパニルを 12.0 mg/L となるように添加し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ で 15 日間キセノンランプ (光強度: 17.2 W/m^2 、波長: 290 nm 未満をフィルターでカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

未変化のプロパニルは、光照射区では処理直後の 95.7%TAR から処理 15 日後には 62.2%TAR まで経時的に減少し、暗所対照区では処理 15 日後に 90.4%TAR 認められた。光照射区において分解物 A が処理 10 日後に 0.4%TAR 認められたほか、多数の未同定分解物が認められたが、いずれも 6.9%TAR 以下であった。 $^{14}\text{CO}_2$ は処理 15 日後に 8.9%TAR 認められた。暗所対照区でも未同定分解物が認められたが、いずれも 4.8%TAR 以下であった。

プロパニルの推定半減期は、光照射区では 23.6 日、暗所対照区では 239 日、東京春の太陽光換算で 52.1 日と算出された。(参照 3、19)

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土 (茨城) 及び沖積土・軽埴土 (宮城) を用いて、プロパニル及び分解物 A を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 9 に示されている。(参照 3、20)

表 9 土壌残留試験成績

試験		濃度 ^a	土壌	推定半減期(日)	
				プロパニル	プロパニル+ 分解物 A ^b
ほ場 試験	水田	3,850 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	2.1	8.2
			沖積土・軽埴土	0.7	0.9

^a : 35%乳剤を使用。

^b : プロパニル及び分解物 A をプロパニルに換算した値の合計。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻を用いて、プロパニル及び代謝物 A を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

プロパニルは、玄米、もみ米及び稲わらのいずれの試料においても定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であった。代謝物 A の最大残留値は最終散布 90 日後に収穫された稲わらの 0.40 mg/kg であった。可食部 (玄米) においては、全て定量限界 (0.02 mg/kg) 未満であった。(参照 3、21~24)

(2) 魚介類における最大推定残留値

プロパニルの公共用水域における水産動植物被害予測濃度 (水産 PEC) 及び生物濃縮係数 (BCF) を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

プロパニルの水産 PEC は 0.33 µg/L (水田)、BCF は 110 (計算値)、魚介類における最大推定残留値は 0.182 mg/kg であった。(参照 3)

7. 一般薬理試験

プロパニルのラットを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 10 に示されている。(参照 3、25)

表 10 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	SD ラット	雌 5	0、30、125、 500 (経口)	—	30	500 mg/kg 体重： 腹臥位、歩行異常、立毛、体温低下、驚愕反応低下、躯幹筋の緊張低下及び握力低下 125 mg/kg 体重以上：うずくまり姿勢、正向反射低下、眼瞼反射低下、耳介反射低下及び疼痛反射低下 30 mg/kg 体重以上：受動性低下、頻呼吸、自発運動低下、眼瞼下垂及び身震い
	自発運動量	SD ラット	雌 5	0、30、125、 500 (経口)	125	500	500 mg/kg 体重： 自発運動量減少
	体温	SD ラット	雌 5	0、7.5、30、 125、500 (経口)	7.5	30	30 mg/kg 体重以上： 体温低下
呼吸器系	呼吸数、 1回換気量	SD ラット	雌 5	0、30、125、 500 (経口)	500	—	影響なし
循環器系	血圧、心拍数	SD ラット	雌 5	0、30、125、 500 (経口)	30	125	125 mg/kg 体重以上： 心拍数減少
腎機能	尿量、尿中電解質、尿浸透圧	SD ラット	雌 5	0、7.5、30、 125、500 (経口)	7.5	30	500 mg/kg 体重： 尿量減少及び尿浸透圧上昇 30 mg/kg 体重以上： Na ⁺ 及び Cl ⁻ 排泄量低下

注) 溶媒として、0.5%MC 溶液が用いられた。
—：最大無作用量又は最小作用量は求められなかった。

8. 急性毒性試験

プロパニル原体を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 11 に示されている。(参照 3、26～30)

表 11 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌 5 匹 ^a	/	1,170	投与量：980、1,750 mg/kg 体重 1,750 mg/kg 体重：嗜眠及び腹式呼吸 (投与 1 時間後以降) 1,750 mg/kg 体重で死亡例(3/5 例)
	SD ラット 雌雄各 5 匹 ^b		1,300	960
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 ^c	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹 ^c	>2,000	>2,000	軽～中等度の紅斑及び軽度の浮腫 死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 ^d	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>2.44	>2.44	

注) 溶媒は経口投与ではサフラワー油又は 1% Methocel® 溶液、経皮投与では蒸留水又は脱イオン
が用いられた。

/ : 実施せず

a : 上げ下げ法

b : OECD テストガイドライン 401 に準じた方法

c : 24 時間閉塞貼付

d : 4 時間鼻部暴露

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

プロパニル原体の NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。そ

の結果、眼に対する刺激性は認められなかった。皮膚に対して投与 4～5 時間後に軽度の紅斑及び浮腫が認められたが、24 時間後には全て消失した。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法及び Buehler 法) が実施され、いずれも結果は陰性であった。(参照 3、31～35)

<血液学的パラメータに関する評価について>

本剤の血液学的パラメータについて、食品安全委員会は、統計学的有意差のほか、変化の程度及び無処置対照群の検査値、値のばらつき、更に組織変化等の関連する所見の有無を考慮して評価を行った。

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、160、800 及び 4,000 ppm : 平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、0 及び 4,000 ppm 投与群においては回復群 (雌雄各 10 匹) が設けられ、28 日間の回復期間が設定された。本試験において MetHb が測定された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		160 ppm	800 ppm	4,000 ppm	4,000 ppm (回復群)
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.6	53.0	277	277
	雌	12.3	61.0	278	281

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

4,000 ppm 投与群の雌雄で認められた腎皮質尿細管上皮細胞色素沈着及び脾 (赤脾髄) ヘモジデリン沈着は、28 日間の回復期間終了時でも認められたが、脾 (赤脾髄) ヘモジデリン沈着の程度は軽減し、回復傾向が認められた。そのほかの毒性所見については、回復期間終了時に程度の軽減又は回復性が認められた。

本試験において、800 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、脾髄外造血亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 160 ppm (雄 : 10.6 mg/kg 体重/日、雌 : 12.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、36)

表 13 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ MCH 増加 ・ T.Bil 及び A/G 比増加 ・ Glob 減少 ・ 尿量増加[§] 及び尿 pH 上昇 ・ 尿比重減少 ・ 脾絶対及び比重量⁵増加 ・ 門脈周囲性肝細胞/マクロファージ色素沈着 ・ 腎皮質尿細管上皮細胞色素沈着 ・ 大腿骨赤芽球增多 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ Neu 減少 ・ MCH、WBC 及び Lym 増加 ・ T.Bil 及びカリウム増加 ・ TP 及び Alb 減少 ・ 尿 pH 上昇 ・ 尿比重減少[§] ・ 大腿骨赤芽球增多
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少 ・ MCV、Ret 及び MetHb(投与 90 日) 増加 ・ 脾(赤脾髄)髓外造血亢進 ・ 脾(赤脾髄)へモジデリン沈着^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ RBC、Hb、Ht[§] 及び MCHC 減少 ・ MCV 及び Ret 増加 ・ Glu 減少 ・ 尿量増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 門脈周囲性肝細胞/マクロファージ色素沈着 ・ 腎皮質尿細管上皮細胞色素沈着 ・ 脾(赤脾髄)髓外造血亢進 ・ 脾(赤脾髄)へモジデリン沈着^a
160 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^a : 鉄染色で確認

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②<参考資料⁶>

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000、2,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）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 MetHb が測定された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	23	76	151	318
	雌	28	93	184	364

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。（参照 3、37）

⁵ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

⁶ 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）[11. (2)]の用量設定試験として実施され、使用動物数がガイドラインを充足していないことから参考資料とした。

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 四肢の青色化(1 例、投与 10～13 週)^a 脾絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> MCV 増加 MetHb 増加(投与 90 日) 尿比重及び蛋白減少 小葉中心性肝細胞肥大 脾うっ血
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> RBC 及び Ht 減少 MCHC、MCV 及び MCH 増加 T.Bil 増加 小葉中心性肝細胞肥大 腎近位曲尿細管上皮細胞褐色色素沈着(ヘモジデリン)^b 脾うっ血 	<ul style="list-style-type: none"> MCHC 及び MCH 増加 暗色尿 脾絶対重量増加
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 0～1 週) MetHb 増加(投与 90 日) 肝クッパー細胞褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与 0～1 週) RBC、Hb 及び Ht 減少 T.Bil 増加 肝クッパー細胞褐色色素沈着 腎近位曲尿細管上皮細胞褐色色素沈着(ヘモジデリン)^b
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 病理組織学的所見について有意差検定は実施されなかった。

^a : MetHb の生成に起因するものと考えられた。

^b : 鉄染色で確認

(3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料⁷＞

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、400、650、900 及び 1,150 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）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 MetHb が測定された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	650 ppm	900 ppm	1,150 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	71	120	166	200
	雌	98	155	238	266

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。（参照 3、38）

⁷ 2 年間発がん性試験（マウス）②[11. (4)]の用量設定試験として実施され、血液生化学的検査、眼科学的検査等の試験項目がガイドラインを充足していないことから参考資料とした。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,150 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び Hb 減少 ・ 脾巨核球増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾巨核球増加
900 ppm		
650 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾絶対及び比重量増加 	
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MetHb 増加(投与 90 日)[§] ・ 脾ヘモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MetHb 増加(投与 90 日)[§] ・ 脾ヘモジデリン沈着

注) 病理組織学的所見について有意差検定は実施されなかった。

[§] : 400 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(4) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、2、7、24.5 及び 85.8 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 MetHb が測定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、24.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で MetHb 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 7 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、39）

表 18 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
85.8 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 及び PLT 増加 ・ RBC[§] 及び MCHC 減少 ・ 腎近位曲尿細管上皮細胞褐色色素沈着 ・ 肝クッパー細胞褐色色素沈着 ・ 胸骨骨髓マクロファージ褐色色素沈着 ・ 脾髄外造血 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht[§] 及び RDW 減少 ・ MCV、PLT 及び Ret 増加
24.5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MetHb 増加(投与 3 週以降) ・ RDW 減少 ・ T.Bil 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MetHb 増加(投与 3 週以降) ・ RBC^{§§}、Hb^{§§} 及び MCHC 減少 ・ T.Bil 増加 ・ 腎近位曲尿細管上皮細胞褐色色素沈着 ・ 肝クッパー細胞褐色色素沈着 ・ 胸骨骨髓マクロファージ褐色色素沈着 ・ 脾髄外造血
7 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 病理組織学的所見について有意差検定は実施されなかった。

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^{§§} : 24.5 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(5) 9 週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料⁸>

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1,000、5,000、10,000 及び 20,000 ppm) 及びカプセル経口 (原体 : 0、45、225、450 及び 900 mg/kg 体重/日) 投与⁹による 9 週間亜急性毒性試験¹⁰が実施された。

混餌投与において、5,000 ppm 以上投与群で排便及び排尿の減少、粘液便 (数例、赤色物質混在)、流涎並びに飼料を含む嘔吐が認められたが、回復週には認められなかった。カプセル経口投与において、225 mg/kg 体重/日以上投与群では排便及び排尿の減少、粘液便、流涎、嘔吐、活動性低下、運動失調、筋緊張低下、衰弱及び脱水症状が認められ、カプセル経口投与開始後 2 週以内に全動物が死亡又は切迫と殺された。

900 mg/kg 体重/日投与群の雄でクロール及びカリウムの減少、450 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で RBC、Hb 及び Ht の減少が認められた。225 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重減少及び摂餌量減少 (いずれも投与 1 週以降)、WBC、PLT、ALP、ALT、AST、T.Bil 及び BUN の増加並びに APTT 及び PT の延長が認められた。(参照 3、40)

(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体 : 0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/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。

原虫 (*Eimeria stiedae* 又は *Encephalitozoon cuniculi*) 感染によるものと考えられる病変が複数個体の肝臓 (胆管周囲炎及び胆管増生)、腎臓 (多巣性亜急性腎炎) 又は脳 (髄膜脳炎) に認められたが、これらの病変は試験結果に影響しないと考えられたことから、食品安全委員会は本試験を評価可能と判断した。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、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。(参照 3、41)

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、200、1,600 及び 3,200 ppm : 平均検体摂取量は表 19 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。本試験において MetHb が測定された。

⁸ 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) [11. (1)] の用量設定試験として実施され、使用動物数、病理組織学的検査がガイドラインを充足していないことから参考資料とした。

⁹ 投与 0 週に 10,000 及び 20,000 ppm 投与群で摂餌忌避及び体重減少が認められたため、投与 1 週には全ての投与群に対照飼料が与えられ、投与 2 週以降にカプセル経口投与された。

¹⁰ 13 週間亜急性毒性試験として設計されたが、試験期間中の死亡又は切迫と殺により 9 週間に短縮された。

表 19 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,600 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5	45	79
	雌	6	42	85

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で RBC 及び Hb 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm 未満（雄：5 mg/kg 体重/日未満、雌：6 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 3、42）

表 20 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
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 排尿及び排便減少(投与 1 週) ・ 体重減少(投与 0～1 週) ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ 摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ BUN 及び Cre 増加 ・ 肝及び甲状腺/上皮小体絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 排尿及び排便減少(投与 1 週以降) ・ 体重減少(投与 0～1 週)[§] ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)[§] ・ 摂餌量減少(投与 1 週)[§] ・ BUN 及び Cre 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
1,600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び MCHC 減少 ・ MCV、PLT、MetHb(投与 12 週以降)、Ret、Seg、ハウエルジョリー小体(投与 12 週以降)、ハインツ小体(投与 25 及び 51 週)^b及び大赤血球(投与 12 週以降)増加 ・ T.Bil 増加 ・ 胸骨骨髓及び肝細網内皮系細胞色素沈着(ヘモジデリン)^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCHC 減少 ・ MCH、PLT、MetHb(投与 12 週以降)、Ret、ハウエルジョリー小体(投与 12 週以降)及び大赤血球(投与 12 週以降)増加 ・ T.Bil 増加 ・ 胸骨骨髓、腎近位尿細管及び肝細網内皮系細胞色素沈着(ヘモジデリン)^a
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 及び Hb 減少 ・ 腎近位尿細管色素沈着(ヘモジデリン)^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ MCV 増加 ・ ハインツ小体(投与 51 週)^b増加

注) 一般状態及び病理組織学的所見について有意差検定は実施されなかった。

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^a : 鉄染色で確認。

^b : 投与 25 及び 51 週のみ測定

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット [主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群（52 週と殺群）：一群雌雄各 20 匹] を用いた混餌（原体：0、200、600 及び 1,800 ppm：平均検体摂取量は表 21 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。本試験において MetHb が測定された。

表 21 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	600 ppm	1,800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.0	27.7	88
	雌	11.5	38.3	145

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 22 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 23 に示されている。

1,800 ppm 投与群の雄で精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められ、600 ppm 投与群の雄では発生頻度の増加傾向が認められた。1,800 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度の増加傾向が認められた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で腎近位曲尿細管上皮細胞褐色色素沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm 未満（雄：9.0 mg/kg 体重/日未満、雌：11.5 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 3、43）

表 22-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • T.Bil 増加 • 精巣及び精巣上体絶対及び比重量増加 • 肝肉芽腫性炎症 • 限局性精巣間細胞過形成及び精細管萎縮 • 精巣上体精子消失 • 前立腺萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> • 体重減少(投与 0～1 週) • 切歯の変色 • T.Bil 増加 • 脾へモジデリン沈着 • 全葉性肝細胞肥大、好酸性肝細胞及び好塩基性肝細胞
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制(投与 1 週以降^a) • 摂餌量減少(投与 1 週以降) • RBC、Hb 及び Ht 減少 • MetHb 増加(投与 13 週以降) • BUN 増加 • TG 減少 • 脾絶対及び比重量増加 • 小葉中心性肝細胞肥大、胆管周囲炎、胆管増生、肝クッパー細胞褐色色素沈着及び好酸性肝細胞 • 腸間膜リンパ節マクロファージ集簇 • 精嚢分泌物減少 	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制(投与 1 週以降) • 摂餌量減少^b • RBC、Hb 及び Ht 減少 • BUN 増加 • TG 減少 • 脾比重量増加 • 肝肉芽腫性炎症、胆管周囲炎、胆管増生及び肝クッパー細胞褐色色素沈着 • 腸間膜リンパ節マクロファージ集簇
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 脾へモジデリン沈着 • 腎近位曲尿細管上皮細胞褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> • MetHb 増加^c • 腎近位曲尿細管上皮細胞褐色色素沈着

注) 肉眼的の病理所見及び病理組織学的の所見について有意差検定は実施されなかった。

a : 600 ppm 投与群は投与 78 週まで、1,800 ppm 投与群は投与 104 週まで認められた。

b : 600 ppm 投与群は投与 2～26 週、1,800 ppm 投与群は投与 1～52 週まで認められた。

c : 200 ppm 投与群は投与 13、26 及び 52 週、600 ppm 以上投与群では投与 104 週まで認められた。

表 22-2 52 週と殺群（1年間慢性毒性試験群）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Bil 増加 ・ 精巣及び精巣上体比重量増加 ・ 脾へモジデリン沈着 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、肝肉芽腫性炎症、胆管周囲炎及び肝クッパー細胞褐色色素沈着 ・ 腸間膜リンパ節マクロファージ集簇 ・ 精巣間細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少(投与 0~1 週) ・ T.Bil 増加 ・ 脾へモジデリン沈着 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、胆管周囲炎及び胆管増生 ・ 腸間膜リンパ節マクロファージ集簇
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ 摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ MetHb 増加(投与 13 週以降) ・ BUN 増加 ・ TG 減少 ・ 脾比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ BUN 増加 ・ TG 減少 ・ 脾比重量増加 ・ 肝肉芽腫性炎症 ・ 肝クッパー細胞褐色色素沈着
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腎近位尿管上皮細胞褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MetHb 増加(投与 13、26 及び 52 週) ・ 腎近位尿管上皮細胞褐色色素沈着

注) 病理組織学的所見について有意差検定は実施されなかった。

表 23 腫瘍性病変の発生頻度

性別		雄				雌			
投与群(ppm)		0	200	600	1,800	0	200	600	1,800
精巣	検査動物数	50	50	50	50	/			
	間細胞腫	3 [#] (6)	3 (6)	8 (16)	29 [†] (58)				
肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝細胞腺腫	0 (0)	3 (6)	0 (0)	0 (0)	1 [‡] (2)	0 (0)	1 (2)	6 (12)
	肝細胞癌	1 (2)	0 (0)	3 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

() : 発生率 (%)、/ : 該当せず

[#] : p<0.001 (Peto 検定 : 全群を対象)、p=0.043 (Peto 検定 : 1,800 ppm 投与群を除いて実施)

[‡] : p=0.002 (Peto 検定)、[†] : p<0.001 (t 検定)

(3) 2年間発がん性試験 (マウス) ①

ICR マウス [投与群 : 一群雌雄各 80 匹 (14 及び 53 週中間と殺群 : 一群雌雄各 10 匹を含む。)、対照群 : 雌雄各 66 匹] を用いた混餌 [原体 : 0、5、30、180 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照] 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。本試験において MetHb が測定された。

表 24 2年間発がん性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	30 ppm	180 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.71	4.39	26.1
	雌	0.88	5.35	32.4

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。

180 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 180 ppm（雄：26.1 mg/kg 体重/日、雌：32.4 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、44）

（4）2年間発がん性試験（マウス）②（補足試験）

マウスを用いた 2 年間発がん性試験①[11. (3)]よりも高い用量における発がん性の有無を検討するため、ICR マウス [一群雌雄各 80 匹（52 週中間と殺群：一群雌雄各 20 匹を含む。）] を用いた混餌（原体：0、500 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。本試験において MetHb が測定された。

表 25 2年間発がん性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	74.9	150
	雌	88.6	174

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 26 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 27 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雌で悪性リンパ腫（全組織及び脾臓）の発生頻度増加が認められた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で MetHb 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm 未満（雄：74.9 mg/kg 体重/日未満、雌：88.6 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 3、45）

表 26 2年間発がん性試験（マウス）②で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・ Ret 増加	・ 脾絶対及び比重量増加 ^a
500 ppm 以上	・ 四肢の青色化又は蒼白色化 ^b ・ MetHb 増加(投与 52 週以降) ・ ハインツ小体増加(投与 104 週)	・ 四肢の青色化又は蒼白色化 ^b ・ MetHb 増加(投与 52 週以降) ^c

a : 中間と殺群のみ

b : 有意差検定は実施されなかったが、検体投与の影響と考えられた。主に投与 52 週以降に認められ、MetHb の生成に起因するものと考えられた。

c : 500 ppm 投与群では統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

表 27 腫瘍性病変の発生頻度

性別		雄			雌			
投与群(ppm)		0	500	1,000	0	500	1,000	
悪性リンパ腫	全組織	途中死亡/切迫と殺動物	1/36 (2.78)	5/36 (13.9)	1/39 (2.56)	2/31 (6.45)	4/36 (11.1)	10/39 [†] (25.6)
		最終と殺動物	2/25 (8.00)	0/27 (0)	0/22 (0)	2/30 (6.67)	0/25 (0)	3/22 (13.6)
		全動物	3/71 (4.22)	5/73 (6.85)	1/71 (1.41)	4/71 (5.63)	4/71 (5.63)	13/71 [†] (18.3)
	脾臓	途中死亡/切迫と殺動物	1/36 (2.78)	4/36 (11.1)	1/39 (2.56)	2/31 (6.45)	4/35 (11.4)	9/39 (23.1)
		最終と殺動物	2/25 (8.00)	0/1 (0)	0/22 (0)	1/30 (3.33)	0/5 (0)	3/22 (13.6)
		全動物	3/71 (4.22)	4/38 (10.5)	1/71 (1.41)	3/71 [#] (4.22)	4/40 (10.0)	12/71 [†] (16.9)

() : 発生率 (%)

: p<0.01 (Peto 検定)、† : p<0.05 (Fisher 検定)

2年間発がん性試験（マウス）①及び②の総合評価として、無毒性量は雄で 26.1 mg/kg 体重/日、雌で 32.4 mg/kg 体重/日であると考えられた。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、60、150 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）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、対照群及び 600 ppm 投与群の P 世代親動物の雄で計画と殺時に採血して、ホルモン（エストラジオール、黄体形成ホルモン及びテストステロン）の濃度測定が行われた。

表 28 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	150 ppm	600 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	4	11	43
		雌	5	13	51
	F ₁ 世代	雄	5	13	53
		雌	6	16	61

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

P 世代親動物の 600 ppm 投与群で精巣上体精子数、同用量投与群の F₁ 世代親動物で精巣精子数及び精子産生速度の減少が認められた。しかし、いずれも試験施設における背景データ（精巣上体精子数：412～521×10⁶/g 組織、精巣精子数：76.2～107×10⁶/g 組織、精子産生速度：12.5～17.5×10⁶/g 組織/日）の範囲内であり、更に精子運動性、生殖器重量、病理組織学的所見、受胎率等に悪影響は認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。血清中の各ホルモン濃度に検体投与による影響は認められなかった。

600 ppm 投与群の F₁ 児動物で包皮分離遅延が認められたが、発育遅延による二次的な影響と考えられた。

本試験において、親動物では 600 ppm 投与群の雌雄で脾マクロファージ色素沈着等が認められ、児動物では 600 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 150 ppm（P 雄：11 mg/kg 体重/日、P 雌：13 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：13 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：16 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、46）

表 29 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・脾マクロファージ色素沈着[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 3 週以降） ・摂餌量減少（妊娠期間） ・脾絶対及び比重量増加 ・脾マクロファージ色素沈着[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・脾マクロファージ色素沈着[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・脾絶対及び比重量増加 ・脾マクロファージ色素沈着[§]
	150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・包皮分離遅延 	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：形態学的にヘモジデリンと考えられた。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、0.8、4、20 及び 100 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。2 世代繁殖試験 (ラット) [12. (1)] の用量設定試験 (原体 : 0、200、600、1,200 及び 1,800 ppm) 等の他のラットを用いた試験の結果において、約 100 mg/kg 体重/日の用量で、体重増加抑制、摂餌量の軽度な減少及び MetHb 血症 (眼の暗赤色化及び四肢蒼白) が認められていることから、食品安全委員会は最高用量を 100 mg/kg 体重/日と設定した本試験を評価可能と判断した。

本試験において、いずれの投与群においても母動物及び胎児に検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 100 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、47)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、4、20 及び 100 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。

母動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で体重減少 (妊娠 6~12 日) /体重増加抑制が認められた。また、同用量投与群で 5 例が死亡 (妊娠 13 日以降) し、死亡動物では正向反射の消失 (妊娠 16 日)、自発運動減少 (妊娠 16 日)、下痢 (妊娠 16 日)、流涙又はケージトレイ内血液 (妊娠 7~13 日) 及び全胚吸収 (2 例) が認められた。

胎児には、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 100 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、48)

1 3. 遺伝毒性試験

プロパニル (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 (CHO) を用いた遺伝子突然変異試験及び *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験並びにマウスを用いた *in vivo* 染色体異常試験及び小核試験が実施された。

結果は表 30 に示されているとおり全て陰性であったことから、プロパニルに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3、49~56)

表 30 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①19.5～625 µg/プレート(+/-S9) ②6.4～625 µg/プレート(+/-S9)	陰性	
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①10～5,000 µg/プレート(+/-S9) ②10～1,000 µg/プレート(+/-S9) ③10～1,000 µg/プレート(+/-S9) (TA100 株のみ)	陰性	
		①1～1,000 µg/プレート(+/-S9) ②10～5,000 µg/プレート(+/-S9)		
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	1～5,000 µg/プレート (+/-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 (CHO-K1-BH4) (<i>Hgpert</i> 遺伝子)	①15～150 µg/mL (-S9) (18～20 時間処理、8 日間培養) ②100～140 µg/mL (+S9) (5 時間処理、8 日間培養) ③120～175 µg/mL (+S9) (5 時間処理、8 日間培養) ④150 µg/mL (+S9) (5 時間処理、8 日間培養)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞 (CHO-K1)	①25、75 及び 100 µg/mL (-S9) (4 時間処理、16 時間培養) ②6.25、25 及び 75 µg/mL (-S9) (20 時間処理) ③50、75 及び 100 µg/mL (+S9) (4 時間処理、16 時間培養)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	1～100 µg/mL	陰性
in vivo	染色体異常試験 ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 8 匹)	26.5、106 及び 265 mg/kg 体重 ①単回経口投与、6、24 及び 48 時 間後採取 ②5 日間連続強制経口投与、最終投 与 6 時間後採取	陰性	
	小核試験 ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	100、200 及び 400 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与 24 時間後標本作 製、400 mg/kg 体重投与群では投 与 24 及び 48 時間後標本作製)	陰性	

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) MetHb に対する影響検討試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）にプロパニルを 17 日間混餌（原体：0、300、500 及び 700 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与して、MetHb に対する影響検討試験が実施された。本試験では、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査（RBC、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC 及び MetHb）及び肉眼的病理検査が実施された。なお、全ての投与群で投与終了後に 14 日間の回復期間が設定された。

表 31 MetHb に対する影響検討試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	500 ppm	700 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	25	41	57
	雌	28	41	67

500 ppm 以上投与群の雄及び 700 ppm 投与群の雌で体重増加抑制（雄：投与 0～2 週、雌：投与 0～1 週）が認められ、また、500 ppm 以上投与群の雄で摂餌量減少（500 ppm 投与群：投与 0～1 週、700 ppm 投与群：投与 0～2 週）が認められた。

MetHb の測定結果は表 32 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で投与量及び投与期間に 관련된 MetHb の増加が認められたが、増加の程度は弱かった。回復期間中の MetHb はいずれの投与群においても対照群に比べ高値であったが、減少傾向が認められた。

500 ppm 以上投与群の投与 1 日に MetHb の増加が認められたが、対照群又は投与群の投与前値の範囲内であり毒性学的意義はないと考えられたことから、食品安全委員会は単回投与により生ずる毒性影響としなかった。その他の血液学的検査値に影響は認められなかった。（参照 3、57）

表 32 MetHb の測定結果 (%)

投与群		0 ppm		300 ppm		500 ppm		700 ppm	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与期間(日)	0	0.9 (0.74)	0.6 (0.51)	0.8 (0.25)	0.7 (0.19)	0.6 (0.22)	0.4 (0.16)	0.6 (0.15)	0.5 (0.40)
	1	0.6 (0.32)	0.4 (0.29)	1.0 (0.69) [167]	0.7 (0.23) [175]	0.9 ^{↑↑} (0.19) [150]	1.0 ^{**↑↑} (0.46) [250]	1.2 ^{*↑↑} (0.28) [200]	0.9 ^a (0.39) [225]
	5	0.6 (0.16)	0.6 (0.20)	1.0 ^{**↑} (0.27) [167]	1.3 ^{**↑↑} (0.35) [217]	1.4 ^{**↑↑} (0.24) [233]	2.3 ^{**↑↑} (0.40) [383]	1.8 ^{**↑↑} (0.27) [300]	3.3 ^{**↑↑} (0.52) [550]
	7	0.9 (0.47)	0.8 (0.24)	1.2 ^{↑↑} (0.19) [133]	1.8 ^{**↑↑} (0.12) [225]	1.7 ^{**↑↑} (0.43) [189]	2.6 ^{**↑↑} (0.57) [325]	2.2 ^{**↑↑} (0.43) [244]	4.0 ^{**↑↑} (0.43) [500]
	14	0.9 (0.35)	0.8 (0.32)	1.4 ^{↑↑} (0.35) [156]	2.2 ^{**↑↑} (0.24) [275]	2.1 ^{**↑↑} (0.27) [233]	3.3 ^{**↑↑} (0.36) [413]	3.2 ^{**↑↑} (0.76) [356]	5.1 ^{**↑↑} (0.69) [638]
回復期間(日)	4	1.0 (0.27)	1.2 ^{↑↑} (0.42)	1.4 ^{**↑↑} (0.35) [140]	1.9 ^{↑↑} (0.18) [158]	1.7 ^{**↑↑} (0.26) [170]	2.5 ^{**↑↑} (0.34) [208]	2.2 ^{**↑↑} (0.22) [220]	3.1 ^{**↑↑} (1.24) [258]
	14	0.8 (0.30)	1.0 [↑] (0.20)	1.1 (0.67) [138]	1.5 ^{**↑↑} (0.24) [150]	1.2 ^{↑↑} (0.14) [150]	1.7 ^{**↑↑} (0.23) [170]	1.5 ^{**↑↑} (0.13) [188]	1.5 ^{**↑↑} (0.37) [150]

() : 標準偏差、[] : 対照群に対する割合(%)

* : p<0.05、** : p<0.01 (Dunnett 検定、対照群との比較)

↑ : p<0.05、↑↑ : p<0.01 (Dunnett 検定、投与前との比較)

a : 投与前との比較で有意差なし

(2) MetHb に対する影響検討試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) にプロパニルを 30 日間混餌 (原体 : 0、200 及び 600 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参照) 投与して、MetHb に対する影響検討試験が実施された。本試験では、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査 (RBC、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、MetHb 等) 及び肉眼的病理検査が実施された。

表 33 MetHb に対する影響検討試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	17
	雌	7	19

600 ppm 投与群の雌で MetHb の増加 (投与 1 週以降) 及び RBC、Hb 及び MCHC の減少 (RBC は投与 2 週以降、Hb 及び MCHC は投与 2 週) が認められた。同用量投与群の雄においても統計学的有意差はないが MetHb の増加傾向 (投与 1 週以降) が認められた。200 ppm 投与群の雌雄において、検体投与の影

響は認められなかった。(参照 3、58)

(3) ラットを用いた精巣毒性メカニズム試験

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] の雄において、精巣間細胞腫の発生頻度増加等が認められたことから、ラットを用いた精巣毒性メカニズム試験が実施された。

SD ラット [未成熟群 (36 日齢) : 一群雄 10 匹、性成熟群 (94 日齢) : 一群雄 20 匹、対照群 : 一群雄 10 匹] にプロパニルを 500 又は 400 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間強制経口投与し、血漿中ホルモン濃度測定 (性成熟群のみ)、精巣上体の病理組織学的検査が実施された。陽性対照として、フルタミド (皮下投与 : 10 mg/kg 体重/日) が用いられた。

血清中ホルモン濃度は表 34 に示されている。

未成熟及び性成熟群で、体重減少 (性成熟群 : 投与 0~6 日の平均) 及び体重増加抑制 (未成熟群 : 投与 2 日以降、性成熟群 : 投与 1 日以降) 並びに摂餌量減少 (投与 1 週以降) が認められた。

性成熟群において、エストラジオールの増加及びテストステロンの増加傾向が認められた。フルタミド投与群では、黄体ホルモン及びテストステロンが有意に増加したが、エストラジオールに変化は認められなかった。

未成熟及び性成熟群で、精巣上体及び副生殖腺 (凝固腺、精囊及び前立腺) の絶対及び対脳重量比の減少、前立腺、精囊及び凝固腺における体液減少、脾臓のうっ血及び被膜の炎症、未成熟群で精巣上体尾部の明細胞数の減少が認められた。

本試験の結果、高用量のプロパニル投与により精巣毒性が認められたが、黄体ホルモンの変化は認められず、精巣間細胞腫の発生は黄体ホルモンの変化によるものではないことが示唆された。精巣間細胞腫の発生メカニズムは明らかにならなかった。(参照 3、59)

表 34 血清中ホルモン濃度

投与群	動物数	黄体ホルモン (ng/mL)	エストラジオール (pg/mL)	テストステロン (ng/mL)
プロパニル	18	0.36±0.33	77.3±5.25 [#]	5.76±3.44
溶媒対照 ^a	20	0.36±0.27	69.5±6.42	4.37±3.06
フルタミド	10	1.89±1.11 [#]	66.0±6.29	22.8±16.2 [#]
溶媒対照 ^b	10	0.41±0.34	66.1±5.85	6.94±6.59

注) 数値は平均値±標準偏差

a : コーン油、b : ラッカセイ油/ベンジルアルコール混合

: p<0.05 (Dunnett 検定)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロパニル」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したプロパニルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後の吸収率は、少なくとも低用量群で 78.9%~87.4%、高用量群で 85.3%~85.8%と推定された。残留放射能濃度は、投与 168 時間後で肝臓、脾臓、腎臓及び血液で高かった。投与放射能は主に尿中へ排泄され、主な代謝物として E、F、G、H、J、K 及び L が認められた。

¹⁴C で標識したプロパニルの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、ヤギでは F、G、H、I、J、K、L、N、Y、Z 及び I 又は J の遊離酸が、ニワトリでは A、L、N 及び ZA が認められた。

¹⁴C で標識したプロパニルを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能の大部分は抽出残渣に存在し、抽出画分において代謝物 A（グルコース抱合体を含む。）が稲未成熟地上部で 10%TRR を超えて認められた。

水稻を用いたプロパニル及び代謝物 A を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、プロパニルは玄米を含むいずれの試料においても定量限界未満であった。代謝物 A の最大残留値は稲わらの 0.40 mg/kg であった。可食部（玄米）においては全て定量限界未満であった。魚介類における最大推定残留値は 0.182 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、プロパニル投与による影響は主に体重（増加抑制）、血液（MetHb 血症、溶血性貧血等）、肝臓（重量増加等）及び腎臓（近位尿管上皮細胞褐色色素沈着等）に認められた。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。

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、雄で精巣間細胞腫の発生頻度増加、雌で肝細胞腺腫の発生頻度の増加傾向が認められ、マウスを用いた 2 年間発がん性試験において、雌で悪性リンパ腫（脾臓）の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズム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。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、植物では A（グルコース抱合体を含む。）、畜産動物の可食部では A、F、G、H、I、J、K、L、N、Y、Z 及び ZA が認められた。代謝物 A、F、G、H、I、J、K、L 及び N はラットでも検出され、代謝物 Y、Z 及び ZA はラットで認められなかったが、プロパニルの予想飼料負荷量における残留量は僅かと考えられた。代謝物 A は、家畜の飼料として利用される稲わら中の残留量がプロパニルに比べて高かったが、ニワトリを用いた体内運命試験でのみ 10%TRR を超えて認められ、ヤギを用いた体内運命試験における残留量は最大 1.33%TRR（0.001 mg/kg（脚筋））と僅かであった。以上のことから、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をプロパニル（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 35 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 36 に示されている。

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、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の最小毒性量 5 mg/kg 体重/日であった。食品安全委員会は、最小毒性量で認められた所見は軽微であると考えられたことから、最小毒性量を用いたことによる安全係数を 3 とすることが妥当であると判断した。また、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で無毒性量が設定できなかったが、最小毒性量及び認められた所見の程度から、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の最小毒性量を根拠として、安全係数 300 で除した値を一日摂取許容量 (ADI) と設定することで安全性は確保できると判断した。

以上から、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の最小毒性量である 5 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 300 (種差: 10、個体差: 10、最小毒性量を用いたことによる追加係数: 3) で除した 0.016 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、プロパニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた MetHb に対する影響検討試験の無毒性量 57 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 0.57 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.016 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
(最小毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	300
ARfD	0.57 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	MetHb に対する影響検討試験
(動物種)	ラット
(期間)	17 日間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	57 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。

<参考>

<EPA、2006年>

cRfD	0.009 mg/kg 体重/日
(cRfD 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
(最小毒性量)	9.0 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	1,000 (種差: 10、個体差: 10、 不確かさ及び LOAEL による追加: 10)
aRfD	設定の必要なし

<EFSA、2011年>

ADI	0.02 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
(最小毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	300 (種差: 10、個体差: 10、LOAEL による追加: 3)
ARfD	0.07 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	MetHb に対する影響検討試験 ¹¹
(動物種)	イヌ
(期間)	30日間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<APVMA、2017年>

ADI	0.2 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	不明
(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 60~62)

¹¹ EFSA 評価書では、30日間亜急性毒性試験として評価されている。

表 35 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)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、160、800、4,000 ppm 雄：0、10.6、53.0、277 雌：0、12.3、61.0、278	雄：10.6 雌：12.3	雄：53.0 雌：61.0	雌雄：体重増加抑制、 脾髄外造血亢進等
	2 年間慢 性毒性/ 発がん 性併合 試験	0、200、600、1,800 ppm 雄：0、9.0、27.7、88 雌：0、11.5、38.3、145	雄：－ 雌：－	雄：9.0 雌：11.5	雌雄：腎近位曲尿細管 上皮細胞褐色色素沈 着等 (雄：精巣間細胞腫の 発生頻度増加、雌：肝 細胞腺腫の発生頻度 増加傾向)
	2 世代繁 殖試験	0、60、150、600 ppm P 雄：0、4、11、43 P 雌：0、5、13、51 F ₁ 雄：0、5、13、53 F ₁ 雌：0、6、16、66	親動物 P 雄：11 P 雌：13 F ₁ 雄：13 F ₁ 雌：16 児動物 P 雄：11 P 雌：13 F ₁ 雄：13 F ₁ 雌：16	親動物 P 雄：43 P 雌：51 F ₁ 雄：53 F ₁ 雌：66 児動物 P 雄：43 P 雌：51 F ₁ 雄：53 F ₁ 雌：66	親動物 雌雄：脾マクロファ ージ色素沈着等 児動物 雌雄：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響 は認められない)
	発生毒 性試験	0、0.8、4、20、100	母動物：100 胎児：100	母動物：－ 胎児：－	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	2 年間発 がん性 試験①	0、5、30、180 ppm 雄：0、0.71、4.39、26.1 雌：0、0.88、5.35、32.4	雄：26.1 雌：32.4	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められ ない)
	2 年間発 がん性 試験②	0、500、1,000 ppm 雄：0、74.9、150 雌：0、88.6、174	雄：－ 雌：－	雄：74.9 雌：88.6	雌雄：MetHb 増加等 (雌：悪性リンパ腫(全 組織及び脾臓)の発生 頻度増加)
	2 年間発がん性試験①及び②の総合 評価		雄：26.1 雌：32.4	雄：74.9 雌：88.6	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ウサギ	発生毒性試験	0、4、20、100	母動物：20 胎児：100	母動物：100 胎児：－	母動物：体重減少/体重増加抑制及び死亡 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、2、7、24.5、85.8	雌雄：7	雌雄：24.5	雌雄：MetHb 増加等
	1年間慢性毒性試験	0、200、1,600、3,200 ppm 雄：0、5、45、79 雌：0、6、42、85	雄：－ 雌：－	雄：5 雌：6	雌雄：RBC 及び Hb 減少等
ADI			LOAEL：5 SF：300 ADI：0.016		
ADI 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験		

ADI：一日摂取許容量、LOAEL：最小毒性量、SF：安全係数

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

¹⁾ 最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

表 36 プロパニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雌：980、1,750	980 嗜眠及び腹式呼吸
	急性毒性試験	750、1,080、1,555	雌雄：－ 雌雄：嗜眠、運動失調、死亡等
	MetHb に対する 影響検討試験	0、300、500、700 ----- 雄：0、25、41、57 雌：0、28、41、67	雄：57 雌：67 雌雄：MetHb 増加への影響なし
ARfD			NOAEL：57 SF：100 ARfD：0.57
ARfD 設定根拠資料			ラットを用いた MetHb に対する影 響検討試験

NOAEL：無毒性量、ARfD：急性参照用量、SF：安全係数

－：無毒性量は設定できなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
A	3,4-dichloroaniline
B	3,3',4,4'-tetrachloroazobenzene*
C	3,4-dichloronitrobenzene*
D	3',4'-dichloro-6'-hydroxypropionanilide- <i>O</i> -glucuronate
E	3-carboxyglucuronide-3',4'-dichloromalonoanilide
F	3',4'-dichloromalonoanilide
G	3',4'-dichloroxaloanilide
H	2-hydroxy-3',4'-dichloromalonoanilide
I	4,5-dichloro-2-aminophenol- <i>N</i> -sulfamic acid
J	4,5-dichloro-2-aminophenol- <i>O</i> -sulfonic acid
K	4',5'-dichloro-2'-hydroxyacetanilide- <i>O</i> -sulfamic acid
L	3',4'-dichlorolactanilide
M	2-amino-4,5-dichlorophenol
N	3',4'-dichloroacetanilide
O	<i>N</i> -hydroxy-3',4'-dichloroacetanilide
P	2'-hydroxy-4',5'-dichloroacetanilide
Q	3,4-dichloronitrosobenzene
R	<i>N</i> -hydroxy-3',4'-dichloroformanilide
S	<i>N</i> -(3',4'-dichlorophenyl)glycine
T	<i>N</i> -hydroxy-3',4'-dichloropropionanilide
X	1-amino-3,4-dichlorophenyl- <i>N</i> -glucuronic acid sodium salt
Y	3',4'-dichlorophenylpropionanilide-3-hydroxy- <i>O</i> -glucuronide
Z	1,6-bis(<i>N</i> -3,4-dichlorophenyl)amino-trans-3-hexen-1,6-dione
ZA	3,4-dichloroaniline- <i>N</i> -sulfamic acid

* : TLC の Rf 値による帰属であり同定されていない。

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
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)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
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)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
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
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MetHb	メトヘモグロビン量
Neu	好中球数
OECD	経済協力開発機構
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
RDW	赤血球分布幅
Ret	網状赤血球数
Seg	分葉核好中球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフ
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

略称	名称
$T_{1/2}$	消失半減期
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 [品種] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					プロパニル	代謝物 A
水稲 [ひとめぼれ] (玄米) 平成 26 年度	1	3,850 ^{EC}	1	60* 90 120	<0.01 <0.01 <0.01	0.27 <0.02 <0.02
水稲 [コシヒカリ] (玄米) 平成 26 年度	1	3,850 ^{EC}	1	60* 90 118	<0.01 <0.01 <0.01	0.30 <0.02 <0.02
水稲 [ひとめぼれ] (もみ米) 平成 26 年度	1	3,850 ^{EC}	1	60* 90 120	<0.01 <0.01 <0.01	0.20 <0.02 <0.02
水稲 [コシヒカリ] (もみ米) 平成 26 年度	1	3,850 ^{EC}	1	60* 90 118	<0.01 <0.01 <0.01	0.17 <0.02 <0.02
水稲 [ひとめぼれ] (稲わら) 平成 26 年度	1	3,850 ^{EC}	1	60* 90 120	<0.01 <0.01 <0.01	2.50 0.40 <0.02
水稲 [コシヒカリ] (稲わら) 平成 26 年度	1	3,850 ^{EC}	1	60* 90 118	0.02 <0.01 <0.01	2.01 0.26 <0.02
水稲 [ほしのゆめ] (玄米) 平成 26 年度	1	3,850 ^{EC}	1	90	<0.01	<0.02
水稲 [まなむすめ] (玄米) 平成 26 年度	1	3,850 ^{EC}	1	90	<0.01	<0.02
水稲 [朝日] (玄米) 平成 26 年度	1	3,850 ^{EC}	1	91	<0.01	<0.02
水稲 [ヒノヒカリ] (玄米) 平成 26 年度	1	3,850 ^{EC}	1	90	<0.01	<0.02

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					プロパニル	代謝物 A
水稲 〔まなむすめ〕 (玄米) 平成 27 年度	1	3,850 ^{EC}	1	90	<0.01	<0.02
水稲 〔朝日〕 (玄米) 平成 27 年度	1	3,850 ^{EC}	1	100	<0.01	<0.02
水稲 〔ほしのゆめ〕 (もみ米) 平成 26 年度	1	3,850 ^{EC}	1	90	<0.01	<0.02
水稲 〔まなむすめ〕 (もみ米) 平成 26 年度	1	3,850 ^{EC}	1	90	<0.01	<0.02
水稲 〔朝日〕 (もみ米) 平成 26 年度	1	3,850 ^{EC}	1	91	<0.01	<0.02
水稲 〔ヒノヒカリ〕 (もみ米) 平成 26 年度	1	3,850 ^{EC}	1	90	<0.01	<0.02
水稲 〔まなむすめ〕 (もみ米) 平成 27 年度	1	3,850 ^{EC}	1	90	<0.01	<0.02
水稲 〔朝日〕 (もみ米) 平成 27 年度	1	3,850 ^{EC}	1	100	<0.01	<0.02
水稲 〔ほしのゆめ〕 (稲わら) 平成 26 年度	1	3,850 ^{EC}	1	90	<0.01	0.07
水稲 〔まなむすめ〕 (稲わら) 平成 26 年度	1	3,850 ^{EC}	1	90	<0.01	0.24
水稲 〔朝日〕 (稲わら) 平成 26 年度	1	3,850 ^{EC}	1	91	<0.01	0.03

作物名 〔品種〕 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					プロパニル	代謝物 A
水稲 〔ヒノヒカリ〕 (稲わら) 平成 26 年度	1	3,850 ^{EC}	1	90	<0.01	0.05
水稲 〔まなむすめ〕 (稲わら) 平成 27 年度	1	3,850 ^{EC}	1	90	<0.01	0.08
水稲 〔朝日〕 (稲わら) 平成 27 年度	1	3,850 ^{EC}	1	100	<0.01	<0.02
ホールクropp サイレージ用稲 〔コシヒカリ〕 (地上部全体: 茎葉及び穂) 平成 26 年度	1	3,850 ^{EC}	1	60* 76* 88*	<0.01 <0.01 <0.01	0.05 <0.02 <0.02
ホールクropp サイレージ用稲 〔まなむすめ〕 (地上部全体: 茎葉及び穂) 平成 26 年度	1	3,850 ^{EC}	1	51* 68* 83*	<0.01 <0.01 <0.01	0.48 0.12 <0.02

EC : 乳剤

- ・代謝物 A の残留値は、換算係数(1.35)を用いてプロパニルに換算した値。
- ・農薬の使用時期 (PHI) が申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に*を付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は、定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

1. 食品、添加物の規格基準（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. 食品健康影響評価について（平成30年5月17日付け厚生労働省発生食0517第2号）
3. 農薬ドシエ プロパニル（除草剤）（2017年）：ユーピーエルジャパン株式会社、一部公表
4. [¹⁴C]-Propanil: Pharmacokinetics in the Rat (GLP) : Covance Laboratories Ltd、2015年、未公表
5. Metabolism of ¹⁴C-Propanil in Rats: Definitive FIFRA Study Part I: Material Balance Study (GLP) : XenoBiotic Laboratories, Inc.、1990年、未公表
6. Metabolism of ¹⁴C-Propanil in Rats -Part II: Analysis, Quantitation, and Structure Elucidation of Metabolites in Urine and Feces (GLP) : XenoBiotic Laboratories, Inc.、1991年、未公表
7. Metabolism Feeding Study in Goats Using ¹⁴C-Propanil (GLP) : Agrisearch Inc.、1990年、未公表
8. Metabolism of ¹⁴C-Propanil in Lactating Goats -Metabolite Analysis and Quantitation in Milk and Tissues (GLP) : XenoBiotic Laboratories, Inc.、1991年、未公表
9. Metabolism Feeding Study in Laying Hens using ¹⁴C-Propanil (GLP) : Agrisearch Inc.、1990年、未公表
10. Metabolism of ¹⁴C-Propanil in Laying Hens—Metabolite Analysis and Quantitation in Eggs and Tissues (GLP) : XenoBiotic Laboratories, Inc.、1990年、未公表
11. Propanil: Nature of the Residue in Rice (GLP) : In-Life Phase: Louisiana State University Rice Research Station、1991年、未公表
12. Metabolism of ¹⁴C-Propanil in Rice: Metabolite Analysis and Quantitation in Various Parts of Rice Plant (GLP) : XenoBiotic Laboratories, Inc.、1992年、未公表
13. Metabolism of ¹⁴C-Propanil in Rice (GLP) : Analysis and Quantitation in Various Parts of Rice Plant: XenoBiotic Laboratories, Inc.、1994年、未公表
14. Aerobic Aquatic Metabolism of Propanil (GLP) : Agrisearch Inc.、1991年、未公表
15. Determination of Adsorption and Desorption Coefficients for [Phenyl-¹⁴C]Propanil (GLP) : JRF America, Inc.、2016年、未公表
16. Propanil Metabolite Adsorption/Desorption in Three Soils (GLP) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
17. Propanil Hydrolysis Under Laboratory Conditions (GLP) : Huntingdon Life Science Ltd.、2004年、未公表

18. Aqueous Photolysis of [¹⁴C]Propanil in Natural Sunlight (GLP) : Pharmacology & Toxicology Research Laboratory、1989年、未公表
19. Aqueous Photolysis of ¹⁴C-Propanil under Laboratory Conditions, Determination of the Quantum Yield and Calculation of Environmental Lifetime (GLP) : RCC Ltd.、2001年、未公表
20. 土壌残留分析結果報告書（水田ほ場） : 住化テクノサービス株式会社、2015年、未公表
21. プロパニルの水稲への作物残留試験最終報告書（消長）（GLP） : 公益財団法人日本植物調節剤研究協会（分析 : 住化テクノサービス株式会社）、2015年、未公表
22. プロパニルの水稲への作物残留試験最終報告書（GLP） : 公益財団法人日本植物調節剤研究協会（分析 : 住化テクノサービス株式会社）、2015年、未公表
23. プロパニルの水稲への作物残留試験最終報告書（GLP） : 公益財団法人日本植物調節剤研究協会（分析 : 住化テクノサービス株式会社）、2016年、未公表
24. プロパニルのホールクロップサイレージ用稲への作物残留試験最終報告書 : 公益財団法人日本植物調節剤研究協会（分析 : 住化テクノサービス株式会社）、2015年、未公表
25. プロパニルの生体機能への影響に関する試験（GLP） : 公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2015年、未公表
26. Acute Oral Toxicity Study of Propanil Technical in Rats (GLP) : Jai Research Foundation、2011年、未公表
27. Acute Oral Toxicity (LD₅₀) Study in Albino Rats with Propanil (GLP) : WIL Research laboratories, Inc.、1989年、未公表
28. Acute Dermal Toxicity Study of Propanil Technical in Rats (GLP) : Jai Research Foundation、2011年、未公表
29. Acute Dermal Toxicity (LD₅₀) Study in Albino Rabbits with Propanil (GLP) : WIL Research laboratories, Inc.、1989年、未公表
30. Acute Inhalation Toxicity Study of Propanil Technical in Rats (GLP) : Jai Research Foundation、2011年、未公表
31. Primary Dermal Irritation Study in Albino Rabbits with Propanil (GLP) : WIL Research laboratories, Inc.、1989年、未公表
32. Primary Eye Irritation Study in Albino Rabbits with Propanil (GLP) : WIL Research laboratories, Inc.、1989年、未公表
33. Skin Sensitisation Study of PROPANIL TECHNICAL in Guinea Pigs [Guinea Pig Maximization Test] (GLP) : Jai Research Foundation、2014年、未公表
34. Skin Sensitization Study in Albino Guinea Pigs with Propanil (GLP) : WIL Research laboratories, Inc.、1989年、未公表
35. Propanil: Delayed Dermal Sensitisation Study in Guinea Pigs (Magnusson and Kligman Test) (GLP) : Research Toxicology Centre S.p.A.、2005年、未公表

36. 90-Day Dietary Toxicity Study of Propanil Technical in Wistar Rats (GLP) : Jai Research Foundation、2015年、未公表
37. Propanil Technical: Dose Range Finding Toxicity Study by Dietary Administration to Rats for 13 Weeks (GLP) : Huntingdon Research Centre Ltd.、1992年、未公表
38. 13-Week Oral Range-Finding Study in Mice with Propanil (GLP) : WIL Research laboratories, Inc.、1993年、未公表
39. A 90-Day Oral (Capsule) Toxicity Study of Propanil in Beagle Dogs (GLP) : WIL Research laboratories, Inc.、2015年、未公表
40. 13-Week Dietary Range-Finding Study in Dogs with Propanil (GLP) : WIL Research laboratories, Inc.、1992年、未公表
41. Propanil Technical: 21 Day Dermal Toxicity Study in Rabbits (GLP) : Pharmakon Research International, Inc.、1990年、未公表
42. One year oral toxicity study in dogs with propanil (GLP) : WIL Research laboratories, Inc.、1993年、未公表
43. Propanil Technical: Potential Tumorigenic and Toxic Effects in Prolonged Dietary Administration to Rats (GLP) : Huntingdon Research Centre Ltd.、1994年、未公表
44. STAM Technical: Twenty-Four-Month Dietary Oncogenicity Study in Mice (GLP) : Hazleton Laboratories America, Inc.、1983年、未公表
45. Stam Technical: 24-Month Dietary Oncogenicity Study in Mice with Propanil (GLP) : WIL Research laboratories, Inc.、1994年、未公表
46. A Dietary Two-generation Reproductive Toxicity Study of Propanil in Rats (GLP) : WIL Research laboratories, Inc.、1998年、未公表
47. Teratologic evaluation of STAM technical in the albino rat: Booz, Allen & Hamilton Inc. Foster D. Snell Division、1980年、未公表
48. Stam Technical Teratogenicity in Rabbits: Argus Research Laboratories, Inc.、1980年、未公表
49. Bacterial Reverse Mutation Test of Propanil Technical using *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* (GLP) : Department of Toxicology, Jai Research Foundation、2014年、未公表
50. *In Vitro* Microbiological Mutagenicity and Unscheduled DNA Synthesis Studies of Eighteen Pesticides : SRI International、1979年、非公表
51. Microbial Mutagenicity Test of DCPA Propanil : Institute of Environmental Toxicology、1980年、非公表
52. Stam Technical CHO/HGPRT Gene Mutation Assay : Toxicology Department, Rohm and Haas Company、1984年、非公表
53. *In Vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test (GLP) : Bioreliance、2002

- 年、未公表
54. *Unscheduled DNA Synthesis in Mammalian Cells In Vitro* (GLP) : Bioreliance、2001年、未公表
 55. *Stam(pede) Cytogenetic Study in Mice* : Toxicology Department, Rohm and Haas Company、1983年、非公表
 56. *Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test* (GLP) : Bioreliance、2001年、未公表
 57. *A Repeated Dose 30-Day Oral (Diet) Toxicity Study in Rats* (GLP) : WIL Research laboratories, Inc.、2002年、未公表
 58. *Hematologic Monitoring Study in Dogs with Propanil* : WIL Research laboratories, Inc.、1992年、未公表
 59. *Propanil: Two week Oral(Gavage) Toxicity Study with Hormone Evaluation in Rats* (GLP) : Toxicology Department, Rohm and Haas Company、1997年、未公表
 60. EPA : *Amendment to Reregistration Eligibility Decision (RED) for Propanil* (March 2006) and the *Propanil RED* (September 2003)、2006年
 61. EFSA : *Conclusion on the Peer Review of the Pesticide Risk Assessment of the Active Substance Propanil*、2011年
 62. APVMA : *Acceptable Daily Intake (ADI) for Agricultural and Veterinary Chemicals Used in Food Producing Crops or Animals. Edition 2*、2017年