



府食第 174 号  
平成 30 年 3 月 27 日

厚生労働大臣  
加藤 勝信 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 22 年 8 月 11 日付け厚生労働省発食安 0811 第 12 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ベナゾ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

プロベナゾールの一日摂取許容量を 0.01 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 2 mg/kg 体重と設定する。

別 添

# 農薬評価書

# プロベナゾール

2018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.....	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.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) 吸収.....	9
(2) 分布.....	10
(3) 代謝.....	11
(4) 排泄.....	11
2. 植物体内運命試験.....	12
(1) 水稻①.....	12
(2) 水稻②.....	13
(3) キャベツ.....	13
(4) きゅうり.....	14
3. 土壌中運命試験.....	15
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	15
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	16
(3) 土壌吸脱着試験.....	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.....	20
6. 作物等残留試験.....	20
(1) 作物残留試験.....	20
(2) 乳汁移行試験.....	21

(3) 魚介類における最大推定残留値 .....	21
7. 一般薬理試験 .....	21
8. 急性毒性試験 .....	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	25
10. 亜急性毒性試験 .....	25
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)① .....	25
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②<参考資料> .....	27
(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)③<参考資料> .....	28
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①<参考資料> .....	29
(5) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②<参考資料> .....	30
(6) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) .....	31
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	31
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ) .....	31
(2) 2年間慢性毒性試験(ラット) .....	32
(3) 2年間慢性毒性試験(マウス) .....	33
(4) 23か月間慢性毒性試験(マウス)<参考資料> .....	34
12. 生殖発生毒性試験 .....	34
(1) 2世代繁殖試験(ラット) .....	34
(2) 2世代繁殖試験(マウス)<参考資料> .....	35
(3) 発生毒性試験(ラット) .....	36
(4) 発生毒性試験(ウサギ) .....	36
13. 遺伝毒性試験 .....	37
III. 食品健康影響評価 .....	38
・別紙1: 代謝物/分解物略称 .....	43
・別紙2: 検査値等略称 .....	44
・別紙3: 作物残留試験成績 .....	46
・参照 .....	53

## <審議の経緯>

1974年	4月	27日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2010年	4月	20日	農林水産省から厚生労働省へ魚介類の残留基準値設定要請及び暫定基準値見直し依頼
2010年	8月	11日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0811第12号）、関係書類の接受（参照2～4）
2010年	8月	19日	第344回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年	9月	28日	第10回農薬専門調査会評価第三部会
2017年	4月	19日	追加資料受理（参照5、6）
2017年	5月	15日	第64回農薬専門調査会評価第二部会
2017年	10月	26日	追加資料受理（参照7）
2017年	12月	15日	第70回農薬専門調査会評価第二部会
2018年	2月	1日	第156回農薬専門調査会幹事会
2018年	2月	13日	第684回食品安全委員会（報告）
2018年	2月	14日	から3月15日まで 国民からの意見・情報の募集
2018年	3月	22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	3月	27日	第690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)	(2015年6月30日まで)
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

(2017年1月6日まで)	(2017年1月7日から)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
熊谷 進	吉田 緑
吉田 緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝

堀口逸子  
村田容常

堀口逸子  
村田容常

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(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

(2014年3月31日まで)

#### ・幹事会

納屋聖人 (座長)  
西川秋佳\* (座長代理)  
三枝順三 (座長代理\*\*)  
赤池昭紀

上路雅子  
永田 清  
長野嘉介  
本間正充

松本清司  
山手丈至\*\*  
吉田 緑

#### ・評価第一部会

上路雅子 (座長)  
赤池昭紀 (座長代理)  
相磯成敏

津田修治  
福井義浩  
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)  
松本清司 (座長代理)  
泉 啓介

桑形麻樹子  
腰岡政二  
根岸友恵

藤本成明  
細川正清  
本間正充

#### ・評価第三部会

三枝順三 (座長)  
納屋聖人 (座長代理)  
浅野 哲

小野 敦  
佐々木有  
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)  
長野嘉介 (座長代理\*;  
座長\*\*)  
山手丈至 (座長代理\*\*)  
井上 薫\*\*

川口博明  
代田眞理子  
玉井郁巳

根本信雄  
森田 健

與語靖洋

\* : 2013年9月30日まで

\*\* : 2013年10月1日から

(2016年3月31日まで)

・幹事会

西川秋佳 (座長)  
納屋聖人 (座長代理)  
赤池昭紀  
浅野 哲  
上路雅子

小澤正吾  
三枝順三  
代田眞理子  
永田 清  
長野嘉介

林 真  
本間正充  
松本清司  
與語靖洋  
吉田 緑\*

・評価第一部会

上路雅子 (座長)  
赤池昭紀 (座長代理)  
相磯成敏  
浅野 哲  
篠原厚子

清家伸康  
林 真  
平塚 明  
福井義浩

藤本成明  
堀本政夫  
山崎浩史  
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) \*  
松本清司 (座長代理)  
小澤正吾  
川口博明  
桑形麻樹子

腰岡政二  
佐藤 洋  
杉原数美  
根岸友恵

細川正清  
本間正充  
山本雅子  
吉田 充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)  
納屋聖人 (座長代理)  
太田敏博  
小野 敦

高木篤也  
田村廣人  
中島美紀  
永田 清

中山真義  
八田稔久  
増村健一  
義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)  
長野嘉介 (座長代理)  
井上 薫\*\*  
加藤美紀

佐々木有  
代田眞理子  
玉井郁巳  
中塚敏夫

本多一郎  
森田 健  
山手丈至  
與語靖洋

\* : 2015年6月30日まで

\*\* : 2015年9月30日まで

(2016年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)  
納屋聖人 (座長代理)  
浅野 哲

三枝順三  
代田眞理子  
清家伸康

長野嘉介  
林 真  
本間正充\*

小野 敦	中島美紀	與語靖洋
・評価第一部会		
浅野 哲 (座長)	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明 (座長代理)	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫 (座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍
・評価第二部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	八田稔久
小野 敦 (座長代理)	中島美紀	福井義浩
納屋聖人 (座長代理)	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳 (座長)	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介 (座長代理)	川口博明	塚原伸治
與語靖洋 (座長代理)	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田真理子	吉田 充

\* : 2017年9月30日まで

<第 64 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

永田 清 松本清司

<第 70 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

永田 清 本間正充 松本清司

<第 156 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀 永田 清 松本清司  
上路雅子 本間正充



## 要 約

ベンゾイソチアゾリン系殺菌剤「プロベナゾール」(CAS No. 27605-76-1)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)、植物体内運命(水稻、キャベツ等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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、プロベナゾール投与による影響は、主に肝臓(重量増加、肝細胞空胞化等)及び血液(貧血)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットの発生毒性試験では母体毒性の生じる最高用量において、胸骨核等の骨化遅延及び胸腺頸部残留が認められたが、胎児の発育遅延に起因するものと考えられた。ウサギにおいて催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をプロベナゾール(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1 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 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、プロベナゾールの単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、90日間亜急性毒性試験(ラット②及び③並びにマウス①及び②)で得られた 200 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 2 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：プロベナゾール

英名：probenazole

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：3-アリルオキシ-1,2-ベンゾイソチアゾール 1,1-ジオキシド

英名：3-allyloxy-1,2-benz[*d*]isothiazole 1,1-dioxide

#### CAS (No. 27605-76-1)

和名：3-(2-プロペニルオキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾール 1,1-ジオキシド

英名：3-(2-propenyloxy)-1,2-benzisothiazole 1,1-dioxide

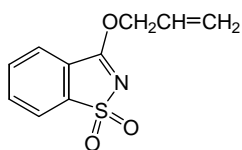
### 4. 分子式

$C_{10}H_9NO_3S$

### 5. 分子量

223.25

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

プロベナゾールは、明治製菓株式会社によって開発されたベンゾイソチアゾリン系殺菌剤であり、宿主の病害抵抗反応を誘導することによって、病害に対する防除効果を発揮すると考えられており、国内では昭和49年4月に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準値が設定されている。海外では中国、韓国等で登録されている。今回、魚介類の残留基準値設定の要請がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]は、プロベナゾールのベンゾイソチアゾール環のベンゼン環 6 位水素を  $^3\text{H}$  で標識したもの（以下「[ben- $^3\text{H}$ ]プロベナゾール」という。）、ベンゼン環炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[ben- $^{14}\text{C}$ ]プロベナゾール」という。）又はベンゾイソチアゾール環の硫黄を  $^{35}\text{S}$  で標識したもの（以下「[ben- $^{35}\text{S}$ ]プロベナゾール」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）からプロベナゾールの濃度（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) 吸収

##### ① 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雄 3 匹又は一群雌雄各 3 匹）に、[ben- $^3\text{H}$ ]プロベナゾール又は[ben- $^{14}\text{C}$ ]プロベナゾールを 20 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）又は 200 mg/kg 体重（以下、[1.]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。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

低用量投与群と高用量投与群との間で、雌雄とも  $T_{\text{max}}$  及び  $C_{\text{max}}$  に差がみられ、AUC には用量依存的な増加が認められた。（参照 2、6）

表 1 薬物動態学的パラメータ

標識体		[ben- $^3\text{H}$ ]プロベナゾール	[ben- $^{14}\text{C}$ ]プロベナゾール			
投与量 (mg/kg 体重)		20	20		200	
性別		雄	雄	雌	雄	雌
血液	$T_{\text{max}}$ (hr)	2	/	/	/	/
	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	14.8				
	$T_{1/2}$ (hr)	68.4				
血漿	$T_{\text{max}}$ (hr)	/	1	1	8	6
	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )		16.5	13.7	128	86.3
	$T_{1/2}$ (hr)		65	78	49	61
	AUC (hr $\cdot$ mg/mL)		0.788	0.622	8.23	6.88

##### ② 吸収率

尿糞中排泄試験[1. (4)①]から得られた、投与後 168 時間の尿中及びカーカス<sup>1</sup>の放射能の合計から算出された体内吸収率は、77.9%~88.1%であった。（参照

<sup>1</sup> 組織、臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

2、6)

## (2) 分布

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に[ben-<sup>14</sup>C]プロベナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は Wistar ラット（一群雄 1 匹）に[ben-<sup>3</sup>H]プロベナゾールを低用量で単回経口投与して、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。

[ben-<sup>14</sup>C]標識体及び[ben-<sup>3</sup>H]標識体投与間の体内分布パターンはほぼ同様であった。[ben-<sup>14</sup>C]プロベナゾール投与 1 時間後には、膀胱、前立腺、胃、肝臓及び腎臓に血漿より高い濃度が認められたが、他の組織は血漿とほぼ同程度かそれより低く、プロベナゾール又は代謝物の組織移行性は低いものと考えられた。体内からの消失は緩慢であり、168 時間後には組織に約 10%TAR 残留していた。性組織を除く組織への分布に大きな性差は認められず、また投与量による体内分布パターンに顕著な相違は認められなかった。血球への移行率は雌雄ラットともに経時的に増加した。（参照 2、6）

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg体重)	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>1)</sup>	投与 168 時間後
[ben- <sup>14</sup> C] プロベナ ゾール	20	雄	膀胱(106)、前立腺(77.5)、胃 (36.1)、肝臓(32.7)、腎臓 (27.1)、血漿(11.0)、血液(10.9)	血液(5.79)、肝臓(4.14)、腎臓 (2.89)、心臓(2.35)、胃(2.28)
		雌	胃(28.0)、腎臓(23.2)、膀胱 (19.1)、肝臓(15.9)、血漿 (9.50)、血液(8.26)	血液(4.20)、肝臓(2.45)、胃 (1.93)、腎臓(1.77)、心臓 (1.57)、小腸(1.33)、膀胱 (1.26)、脾臓(1.18)、肺(1.09)
	200	雄	膀胱(227)、肝臓(146)、大腸 (136)、腎臓(119)、血液(114)、 前立腺(108)、血漿(101)	血液(86.2)、肝臓(43.3)、心臓 (39.9)、腎臓(37.6)、膀胱(29.7) 、肺(25.3)、胃(24.0)、脾臓 (23.9)、皮膚(22.5)、小腸 (21.1)、骨格筋(20.7)
		雌	血液(119)、肝臓(117)、腎臓 (108)、血漿(107)	血液(78.7)、心臓(32.7)、肝臓 (31.2)、腎臓(30.4)、膀胱 (24.3)、脾臓(23.3)、肺(22.7)
[ben- <sup>3</sup> H] プロベナ ゾール <参考資料 <sup>2)</sup> >	20	雄	腎臓(43.5)、肝臓(36.4)、胃 (36.3)、血液(13.3)	血液(8.27)、肝臓(5.16)、腎臓 (3.80)、心臓(2.85)、肺(2.74)、 胃(2.02)

<sup>1)</sup> 低用量投与群では投与 1 時間後、高用量投与群では投与 8 時間後

<sup>2)</sup> 1 例の定量値であることから参考資料とした。

### (3) 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (4)①]で得られた尿を試料として、代謝物定量試験が実施された。

尿中代謝物は表 3 に示されている。

経口投与後 24 時間の尿中には、低用量及び高用量投与群とも、雌雄で未変化のプロベナゾールは認められず、主な代謝物として M2、M5 及び M6 が認められた。雌雄で顕著な差はなく、低用量投与群に比べて高用量投与群で代謝物 M5 の組成割合が約 6%多く、代謝物 M2 が約 8%~11%少なかった。なお、酵素加水分解 ( $\beta$ -Glucuronidase/arylsulfatase 処理) 前後ではいずれも代謝物の種類及び量比に顕著な差は認められなかった。

ラットにおけるプロベナゾールの主要代謝反応は、サッカリンの生成 (M2) 及びタウリン又は N-アセチルリジンとの抱合反応 (M5、M6) であると考えられた。(参照 2、6)

表 3 尿中代謝物 (%TRR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	プロベナ ゾール	代謝物
[ben- <sup>14</sup> C] プロベナ ゾール	20	雄	ND	M2(64.0)、M5(13.0)、M6(5.1)
		雌	ND	M2(71.1)、M5(11.7)、M6(3.4)、M1(0.3)
	200	雄	ND	M2(56.3)、M5(18.5)、M6(5.4)
		雌	ND	M2(60.5)、M5(17.4)、M6(5.2)

ND：検出されず

### (4) 排泄

#### ① 尿及び糞中排泄

Wistar ラット (一群雄 3 匹又は一群雌雄各 3 匹) に、[ben-<sup>3</sup>H]プロベナゾール又は[ben-<sup>14</sup>C]プロベナゾールを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中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。

いずれの標識体においても、投与 24 時間後までに大部分の放射能が排泄された。主に尿中に排泄され、糞中への排泄は少なかった。排泄の速度及び経路に投与量及び性別による差は認められなかった。(参照 2、6)

表 4 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[ben- <sup>3</sup> H]	[ben- <sup>14</sup> C]プロベナゾール			
	プロベナゾール	20 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
性別	雄	雄	雌	雄	雌
尿	87.1	74.3	81.3	67.8	78.0
糞	7.70	15.3	9.7	22.4	11.3
カーカス	-	9.2	6.5	10.1	10.1

- : 測定せず

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稲①

温室内でポット栽培した水稲（品種：コシヒカリ）に、[ben-<sup>14</sup>C]プロベナゾールを 13.8 mg/ポットの用量で、移植 50 日後（1 回目処理）及び移植 71 日後（2 回目処理）に水面施用した。1 回目処理 21 日後（中間採取）に茎葉、2 回目処理 79 日後（最終収穫期）に根部、稲わら（枝梗を含む茎葉）、玄米及び籾殻を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 5、各試料中の代謝物濃度は表 6 に示されている。

稲体中の残留放射能は、最終収穫期では稲わらが最も高く（33.2 mg/kg）、次いで根部、籾殻の順であり、可食部の玄米は最も低く 0.596 mg/kg であった。

アセトニトリル又はアセトニトリル/水/TFA 混液による抽出液中の放射性成分を分析した結果、中間採取した茎葉で、代謝物 M2（25.4%TRR、4.17 mg/kg）、M3（17.2%TRR、2.82 mg/kg）、M4（15.9%TRR、2.61 mg/kg）及び M11（23.1%TRR、3.79 mg/kg）が検出された。最終収穫期の玄米及び稲わら中の主要代謝物は、M4（玄米：7.05%TRR、0.042 mg/kg、稲わら：29.6%TRR、9.83 mg/kg）、M2（玄米：5.11%TRR、0.030 mg/kg、稲わら：12.7%TRR、4.22 mg/kg）、M3（玄米：1.38%TRR、0.008 mg/kg、稲わら：5.62%TRR、1.87 mg/kg）及び M11（玄米：9.01%TRR、0.054 mg/kg、稲わら：27.1%TRR、9.01 mg/kg）であったが、玄米中ではいずれの代謝物も 10%TRR 以下であった。抽出率は稲わらで 84.1%TRR、玄米で 33.9%TRR であり、稲わらの抽出残渣はリグニン画分に 4.1%TRR、ヘミセルロース画分に 4.8%TRR が分布し、玄米の抽出残渣はαアミラーゼ処理で 15.5%TRR が、プロテアーゼ処理で 11.5%TRR がそれぞれ可溶化し、最終残渣は 34.2%TRR（0.204 mg/kg）であった。いずれの試料においても未変化のプロベナゾールは検出されなかった。（参照 2、6）

表 5 各試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

試料	中間採取期 (1 回目処理 21 日後)	最終収穫期 (2 回目処理 79 日後)
茎葉又は稲わら	16.4	33.2
玄米	-	0.596
籾殻	-	1.90
根部	-	2.42

- : 測定せず

表 6 各試料中の代謝物濃度

代謝物	中間採取茎葉 (1 回目処理 21 日後)		稲わら (2 回目処理 79 日後)		玄米 (2 回目処理 79 日後)	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
M2	4.17	25.4	4.22	12.7	0.030	5.11
M3	2.82	17.2	1.87	5.62	0.008	1.38
M4	2.61	15.9	9.83	29.6	0.042	7.05
M11	3.79	23.1	9.01	27.1	0.054	9.01
その他	1.80	11.0	2.90	9.03	0.068	11.3
合計	15.2	92.7	27.9	84.1	0.202	33.9

## (2) 水稻②

温室内で育成した水稻（品種：サトヒカリ）に[ben-<sup>35</sup>S]プロベナゾール（処理濃度不明）を出穂約 2 週間前に水面処理し、処理 2、7、14、21 及び 42 日後に水面上 10 cm の部位で刈り取り、植物体内運命試験が実施された。

放射能は処理後直ちに葉に移行し蓄積され、止葉では約 2 週間後に、古い葉では約 3 週間後に最高水準に達し、以後徐々に減少した。穂及び枝梗への移行は極めて少なかった。葉身における放射能濃度は縁と先端において高く、新葉の方が古い葉よりも低かった。茎及び葉鞘における濃度は葉身よりも低かった。また、茎、葉鞘、穂及び枝梗での濃度は非常に低く、全ての採取時でほぼ一定であった。

稲体の代謝物として M1、M2 及び M3 が同定され、さらにサッカリン結合物と推定される 2 種の未同定代謝物が検出された。稲体中に蓄積された成分の大部分は M2 及び M3 であり、プロベナゾールは痕跡程度、M1 は僅かであった。（参照 2、6）

## (3) キャベツ

温室内でポット栽培したキャベツに、[ben-<sup>14</sup>C]プロベナゾールを 44.4 mg/ポットの用量で、4~5 葉期の幼苗（播種約 5 週間後）の定植日に土壌中約 2 cm の深さに 1 回土壌処理し、処理 82 日後（中間採取期）及び 112 日後（最終採取期）に結球部及び外葉部を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料の残留放射能分布は表 7、各試料中の代謝物濃度は表 8 に示されている。結球中の残留放射能レベルは、中間採取期に比べて最終採取期で若干低く、また、最終採取期結球部の残留放射能は外葉部の 50%以下であった。キャベツ結球部及び外葉部の残留放射能のほとんどは抽出性の残留物であった。

未変化のプロベナゾールは検出されなかった。主要代謝物として、M4 及び M2 が 10%TRR を超えて検出され、結球部ではそれぞれ 45.4%TRR~47.8%TRR 及び 9.68%TRR~18.6%TRR であった。ほかに M9、M10、M11 及び M12 がそれぞれ 10%TRR を超えて検出され、LC-MS/MS で構造推定された。(参照 2、6)

表 7 各試料中の残留放射能分布

試料	結球部				外葉部			
	中間採取		最終採取		中間採取		最終採取	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
抽出液	4.59	98.1	3.76	97.3	13.3	97.9	8.92	97.6
抽出残渣	0.088	1.88	0.103	2.67	0.290	2.13	0.218	2.39
計	4.68	100	3.86	100	13.6	100	9.14	100

表 8 各試料中の代謝物濃度

代謝物	結球部				外葉部			
	中間採取		最終採取		中間採取		最終採取	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
M2	0.870	18.6	0.374	9.68	0.628	4.61	0.647	7.08
M3	0.153	3.27	0.181	4.68	0.694	5.09	0.596	6.52
M4	2.12	45.4	1.85	47.8	2.37	17.4	2.43	26.6
M9	0.329	7.02	0.119	3.08	2.70	19.8	0.602	6.59
M10	0.397	8.49	0.572	14.8	2.08	15.2	0.893	9.77
M11	0.447	9.57	0.484	12.5	2.16	15.9	1.23	13.5
M12	0.115	2.45	0.162	4.21	2.33	17.1	2.07	22.6
その他	0.154	3.33	0.019	0.50	0.375	2.75	0.451	4.94
合計	4.59	98.1	3.76	97.3	13.3	97.9	8.92	97.6

#### (4) きゅうり

温室内でポット栽培したきゅうりに、[ben-<sup>14</sup>C]プロベナゾールを 37.0 mg/ポットの用量で、4~5 葉期の幼苗（播種約 5 週間後）に 1 回土壌混和処理し、処理 82 日後（中間採取期）に果実、処理 112 日後（最終採取期）に果実及び茎葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 9、各試料中の代謝物濃度は表 10 に示されている。



最終採取期果実中の残留放射能濃度は、0.548 mg/kg であり、茎葉部（11.1 mg/kg）に比べ低かった。きゅうり果実中及び茎葉部中の残留放射能のほとんどは抽出性の残留物であった。

全ての試料において、未変化のプロベナゾールは検出されなかった。10%TRRを超える代謝物としてM4及びM2が果実中でそれぞれ43.5%TRR～57.6%TRR及び13.4%TRR～23.5%TRR認められた。（参照2、6）

表9 各試料中の残留放射能分布

試料	中間採取果実		最終採取果実		最終採取茎葉	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
抽出液	1.07	98.7	0.537	97.9	10.4	94.3
抽出残渣	0.014	1.32	0.011	2.08	0.636	5.75
計	1.08	100	0.548	100	11.1	100

表10 各試料中の代謝物濃度

代謝物	中間採取果実		最終採取果実		最終採取茎葉	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
M1	0.037	3.44	0.008	1.52	ND	ND
M2	0.145	13.4	0.129	23.5	2.62	23.7
M4	0.623	57.6	0.239	43.5	2.93	26.5
M9	0.039	3.65	0.021	3.91	0.333	3.01
M10	0.052	4.81	0.048	8.71	0.615	5.56
その他	0.177	15.7	0.092	16.8	3.93	35.5
合計	1.07	98.7	0.537	97.9	10.4	94.3

植物体における主要代謝経路として、プロペニル側鎖の酸化とイソチアゾール環の開環及びそれらの脱離と閉環により、代謝物M2を生成するものと考えられた。続いて代謝物M2がグルコース抱合を受け代謝物M3を生成するか、代謝物M2の加水分解により代謝物M4を生成した後、更なる代謝を受け、高極性代謝物や微量代謝物を生成して結合残渣を生成するものと考えられた。水稻では、デンプン、リグニン、ヘミセルロース等の植物体構成成分に取り込まれて結合型残留物を形成すると考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

軽埴土（埼玉）を 25±2℃の暗所で約 2 週間プレインキュベートした後、[ben-<sup>14</sup>C]プロベナゾールを 3.97 mg/kg の濃度で添加し、非滅菌土壌は 120 日間、滅菌土壌は 10 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。

好氣的湛水土壌における放射能分布及び分解物は表 11 に示されている。

非滅菌土壌では、プロベナゾールは急速に分解され、残存率は処理 10 日後で 1.2%TAR まで低下した。主な分解物は M1、M2 及び M4 であった。M1 は処理 1 日後に 40.9%TAR の最高値に達したが、その後急速に分解した。M2 は処理 10 日後、M4 は処理 60 日後にそれぞれ 82.5%TAR 及び 13.7%TAR の最高値に達したが、その後は比較的緩やかに分解した。

揮発性物質として認められた  $^{14}\text{CO}_2$  及び抽出残渣の生成量は経時的に増大し、処理 120 日後までにそれぞれ 12.2%TAR 及び 9.8%TAR に達した。

好気湛水条件の非滅菌土壌におけるプロベナゾールの推定半減期は 0.75 日、主要分解物である M1、M2 及び M4 の半減期はそれぞれ 3.2、385 及び 139 日であった。（参照 2、6）

表 11 好氣的湛水土壌における放射能分布及び分解物 (%TAR)

	経過 日数	画分	プロベナ ゾール	M1	M2	M4	M7	M8	その他
非 滅 菌	1	水層	9.8	18.8	11.7	ND	ND	0.2	0.6
		土壌抽出液	21.8	22.1	10.4	ND	ND	2.2	0.9
		合計	31.6	40.9	22.1	ND	ND	2.4	1.5
	10	水層	0.2	0.3	48.9	ND	ND	0.1	1.4
		土壌抽出液	1.0	5.9	33.6	ND	ND	2.2	0.7
		合計	1.2	6.2	82.5	ND	ND	2.3	2.1
	60	水層	ND	ND	25.8	5.1	0.9	ND	0.3
		土壌抽出液	0.4	1.2	41.5	8.6	1.4	3.8	1.4
		合計	0.4	1.2	67.3	13.7	2.3	3.8	1.7
	120	水層	ND	ND	13.0	2.5	0.5	ND	0.2
		土壌抽出液	0.1	0.5	47.9	7.6	1.7	1.6	1.1
		合計	0.1	0.5	60.9	10.1	2.2	1.6	1.3
滅 菌	1	水層	23.2	55.3	5.1	ND	ND	0.2	1.2
		土壌抽出液	6.1	7.2	0.3	ND	ND	<0.1	0.2
		合計	29.3	62.5	5.4	ND	ND	0.2	1.4
	10	水層	0.4	32.2	12.7	ND	ND	0.2	0.5
		土壌抽出液	7.1	35.9	7.2	ND	ND	0.2	0.6
		合計	7.5	68.1	19.9	ND	ND	0.4	1.1

ND：検出限界未満

## (2) 好氣的土壌中運命試験

砂質壤土（埼玉）の水分条件を最大容水量の約 50%として、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ の暗所で約 2 週間プレインキュベートした後、[ben- $^{14}\text{C}$ ]プロベナゾールを 7.23 mg/kg の濃度で添加し、非滅菌土壌は 90 日間、滅菌土壌は 30 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。

好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表 12 に示されている。

非滅菌土壌では、プロベナゾールは急速に分解され、処理 7 日後では 21.8%TAR、処理 30 日後では 2.5%TAR にまで低下した。主な分解物は M1、M2 及び M4 であった。M1 及び M2 は処理 7 日後にそれぞれ 23.1%TAR 及び 48.2%TAR の最高値に達したが、90 日後にはそれぞれ 2.6%TAR 及び 0.4%TAR となった。 $^{14}\text{CO}_2$  の生成量は経時的に増大し、処理 90 日後までに 75.4%TAR に達した。なお、処理 30 日後の非滅菌土壌の抽出残渣中放射能は主にフルボ酸及びフミン画分から回収された。

プロベナゾールの推定半減期は 5.9 日、主要分解物である M1、M2 及び M4 の半減期はそれぞれ 26.3、4.1 及び 7.5 日であった。（参照 2、6）

表 12 好氣的土壌における放射能分布及び分解物 (%TAR)

	経過 日数	抽出液					抽出 残渣	$^{14}\text{CO}_2$	揮発 性有 機物	回収 率
		プロベナ ゾール	M1	M2	M4	その他				
非 滅 菌	1	75.2	20.0	5.5	ND	1.3	2.7	ND	ND	105
	7	21.8	23.1	48.2	2.1	5.4	4.6	0.4	<0.1	106
	30	2.5	9.0	1.0	2.4	6.3	21.4	56.8	0.2	99.6
	90	3.6	2.6	0.4	0.3	4.3	16.2	75.4	0.2	103
滅 菌	7	37.8	47.7	16.9	ND	2.0	1.9	NA	NA	106
	30	3.7	36.5	54.7	ND	2.5	4.8	NA	NA	102

ND：検出限界未満、NA：試料なし

プロベナゾールの好氣的湛水条件土壌及び好氣的条件土壌中における分解経路は、分解物 M1、M2 及び M4 を経由して、最終的には  $^{14}\text{CO}_2$  に無機化されるほか、結合残留物を生成するものと推定された。

### (3) 土壌吸脱着試験

4 種類の国内土壌 [灰色低地土・砂壤土 (宮崎)、淡色黒ボク土・埴壤土 (北海道)、沖積埴壤土・軽埴土 (茨城) 及び細粒グライ土・軽埴土 (石川)] に、プロベナゾールを添加して土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{\text{ads}}$  は 2.20~6.53 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{\text{oc}}$  は 100~313 であった。（参照 2、6）

## 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) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[ben- $^{14}\text{C}$ ]プロベナゾールを 3 mg/L となるように添加した後、25 ±1°C で 31 日間、暗条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

各緩衝液中における分解物は表 13、プロベナゾール及び分解物 M1 の推定半

減期は表 14 に示されている。

いずれの pH においても、プロベナゾールは速やかに分解し、分解物 M1 及び M2 の生成が認められた。分解速度は酸性条件に比べ塩基性条件下で速やかであった。

主要分解反応は分解物 M1 を経由した分解物 M2 の生成であると考えられた。(参照 2、6)

表 13 各緩衝液中における分解物 (%TAR)

pH	化合物	添加後日数 (日)					
		0	0.01	0.25	1	7	31
4	プロベナゾール	97.9	/	78.9	39.9	ND	ND
	M1	0.5		20.7	61.9	97.0	87.7
	M2	ND		0.5	1.1	3.5	12.5
	その他	1.6		1.0	0.2	1.2	1.8
	合計	100		101	103	102	102
7	プロベナゾール	97.4	/	65.9	19.3	ND	ND
	M1	1.0		30.5	42.0	ND	ND
	M2	ND		5.6	41.2	102	104
	その他	1.6		1.1	0.9	1.0	ND
	合計	100		103	103	103	104
9	プロベナゾール	98.7	23.7	ND	ND	ND	ND
	M1	ND	1.6	ND	ND	ND	ND
	M2	ND	72.2	102	101	101	102
	その他	1.3	0.7	ND	ND	ND	ND
	合計	100	98.2	102	101	101	102

ND : 検出限界未満、/ : 測定せず

表 14 プロベナゾール及び分解物 M1 の推定半減期

化合物	pH	推定半減期
プロベナゾール	4	16.8 時間
	7	9.8 時間
	9	0.2 時間
M1	4	165 日
	7	1.1 日

## (2) 水中光分解試験

滅菌緩衝液 (pH 4) 及び滅菌自然水 [湖水 (米国)、pH 7.2] に、[ben-<sup>14</sup>C]プロベナゾールを 3 mg/L で添加した後、25±2°C で 10 日間、キセノンショートアーク光 (光強度 : 33.22 W/m<sup>2</sup>、波長範囲 : 290 nm 以下をフィルターでカット) を照射するか (照射区)、又は同温度に維持したインキュベーター内の暗所に設

置して（暗所対照区）、水中光分解試験が実施された。

各試験水中における分解物は表 15、プロベナゾール及び分解物の推定半減期は表 16 に示されている。

光照射区におけるプロベナゾールは、緩衝液及び自然水中とも速やかに分解し、3 日目以降の残存率は 0.5%**TAR** 以下となった。主な分解物は、緩衝液及び自然水ともに M1、M2 及び M8 であり、また  $^{14}\text{CO}_2$  の生成も認められた。暗所対照区においても、緩衝液及び自然水でプロベナゾールの分解が認められたが、その速度は光照射区よりも緩やかであり、主な分解物は M1 及び M2 であった。

プロベナゾールの光分解経路は、分解物 M1 又は M8 を経由して分解物 M2 を生成し、更に分解物 M4 を経て  $^{14}\text{CO}_2$  及び極性分解物に分解されるものと考えられた。（参照 2、6）

表 15 各試験水中における分解物 (%TAR)

試験水		緩衝液 (pH 4)				自然水			
照射時間 (日)		0.13	0.33	3	10	0.02	0.33	3	10
光照射区	プロベナゾール	66.9	33.8	0.5	ND	78.2	5.4	0.4	ND
	M1	13.3	27.7	12.1	ND	9.9	8.2	ND	ND
	M2	1.3	2.3	21.7	26.7	2.7	58.6	72.5	69.9
	M4	ND	0.1	8.7	4.8	NA	NA	NA	NA
	M8	14.2	29.3	14.5	3.7	3.9	15.9	0.9	ND
	極性分解物	ND	ND	10.0	18.1	ND	ND	9.8	16.0
	その他	6.0	6.8	32.9	38.5	2.6	10.0	15.1	12.2
	揮発性有機物	NA	NA	0.1	0.3	NA	NA	<0.1	0.1
	$^{14}\text{CO}_2$	NA	NA	3.2	9.8	NA	NA	1.6	6.0
	合計	102	100	104	102	97.3	98.1	100	104
暗所対照区	プロベナゾール	88.2	74.4	6.2	ND	90.2	37.3	ND	ND
	M1	10.0	25.4	94.4	97.3	4.8	26.6	0.4	ND
	M2	ND	ND	1.8	4.9	0.6	32.7	102	102
	M4	ND	ND	ND	ND	NA	NA	NA	NA
	M8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	極性分解物	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	その他	ND	ND	1.7	2.1	2.2	5.0	0.4	0.5
	揮発性有機物	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	$^{14}\text{CO}_2$	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	合計	98.2	99.8	104	104	97.8	102	103	102

ND：検出限界未満、NA：試料なし

表 16 プロベナゾール及び分解物の推定半減期（日）

試験水		緩衝液	自然水
プロベナゾール	試験条件	0.15	0.1
	太陽光換算*	0.6	0.4
M1	試験条件	2.4	0.2
M2	試験条件	14.9	90.0
M8	試験条件	3.1	1.0

\*：北緯 35°（東京）、春期（4～6月）

## 5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土（石川）、沖積土・壤土（奈良）、火山灰土・壤土（茨城）、第三紀砂壤土（三重）及び火山灰土・埴壤土（神奈川）を用いて、プロベナゾールを分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場及び容器内）が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 2、6）

表 17 土壌残留試験成績

試験	土壌		濃度	推定半減期
ほ場 試験	水田	沖積土・埴壤土	3,200 g ai/ha (2回)	検出限界以下 <sup>1)</sup> の ため算出不能
		沖積土・壤土	3,200 g ai/ha (1回及び2回)	検出限界以下 <sup>1)</sup> の ため算出不能
	畑土壌	火山灰土・壤土	16,000 g ai/ha (1回)	6日
		第三紀砂壤土		24日
容器内 試験	沖積土・埴壤土		12 mg/kg (25～27°C、暗条件)	約 16 時間
	火山灰土・埴壤土			約 18 時間
	火山灰土・壤土		16 mg/kg (25°C、暗条件)	約 18 時間
	第三紀砂壤土			約 31 時間
	火山灰土・壤土		16 mg/kg	約 24 時間
	第三紀砂壤土			約 48 時間

ほ場試験は 8%粒剤、容器内試験は標準品を使用 <sup>1)</sup> : <0.04 ppm

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

稲、野菜等を用いて、プロベナゾール及び代謝物 M2 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。プロベナゾールの最大残留値は、最終散布 28 日後に収穫した稲（青刈り）の 1.58 mg/kg であり、可食部ではいずれの作物においても定量限界未満であった。代謝物 M2 の可食部における最大残留値は、散布 35 日後のとうがらしで認められた 0.32 mg/kg であった。（参照 2、6）

## （2）乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛（2 頭）にプロベナゾールを 7 日間カプセル経口（5.2 mg/頭/日）投与して乳汁移行試験が実施された。乳汁試料は、投与期間中 3 回（1、3 及び 7 日後）、投与終了後 3 回（1、3 及び 5 日後）採取された。

乳汁中のプロベナゾールは、いずれも定量限界（0.01 µg/mL）未満であった。プロベナゾールは、乳汁へ移行し蓄積することはないと考えられた。（参照 2、6）

## （3）魚介類における最大推定残留値

プロベナゾールの公共用水域における予測濃度であ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。

プロベナゾールの水産 PEC は 1.7 µg/L、BCF は 7.7（計算値）、魚介類における最大推定残留値は 0.065 mg/kg であった。（参照 4）

## 7. 一般薬理試験

プロベナゾールのラット、マウス、イヌ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 18 に示されている。（参照 2、6）

表 18 一般薬理試験

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	ICR マウス	雄 10	50、100 (経口)	100	—	影響なし
	自発運動量	ICR マウス	雄 20	100 (経口)	100	—	影響なし
	筋弛緩作用 (傾斜板法)	ICR マウス	雄 10	50、100 (経口)	100	—	影響なし
	筋弛緩作用 (懸垂法)	ICR マウス	雄 10	50、100 (経口)	100	—	影響なし

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
協調運動障害 作用 (回転棒法)	ICR マウス	雄 10	50、100 (経口)	100	—	影響なし
抗痙攣作用 (抗ペンテト ラゾール)	ICR マウス	雄 10	50、100 (経口)	100	—	影響なし
抗痙攣作用 (抗ベメグリ ド)	ICR マウス	雄 10	50、100 (経口)	100	—	影響なし
睡眠延長作用	ICR マウス	雄 10	50、100 (経口)	100	—	影響なし
鎮痛作用	ICR マウス	雄 5	25、50、100 (経口)	100	—	影響なし
体温	Wistar ラット	雄 5	50、100 (経口)	50	100	100 mg/kg 体重 で体温低下 <sup>§</sup>
呼吸・ 循環器系	ビーグ ル犬	雌 3	100、200 (十二指腸内)	200	—	影響なし
体性 神経系	Wistar ラット	雄 3	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> g/mL (横隔膜神経横 隔膜標本)	10 <sup>-5</sup> g/mL	—	影響なし
自律 神経系	Hartley モルモ ット	雄 6	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> g/mL (摘出回腸標本)	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	自動運動の一過 性の抑制作用
消化器系	ICR マウス	雄 9~10	50、100 (経口)	100	—	影響なし

注) 経口及び十二指腸内投与は 0.1%CMC ナトリウム水溶液に懸濁して投与した。

—: 最小作用量は設定されず

§: 生理的な変動の範囲内での変化であり、ARfD のエンドポイントとしなかった。

## 8. 急性毒性試験

プロベナゾール (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 19 に示されている。(参照 2、6)



表 19 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	2,160	2,310	投与量：雄 1,500、1,750、 2,000、2,250、2,500 及び 2,750 mg/kg 体重 雌 2,000、2,250、2,500 及び 2,750 mg/kg 体重  投与 10～30 分後より自発運 動低下、沈うつ状態、体重減 少、立毛等（発現用量不明） 雄：1,750 mg/kg 体重以上で 死亡例 雌：2,250 mg/kg 体重以上で 死亡例
経口	Donryu ラット 雌雄各 10 匹	2,030	2,030	投与量：雄 1,500、1,750、 2,000、2,250、2,500 及び 2,750 mg/kg 体重 雌 1,250、1,500、1,750、 2,000、2,250、2,500、2,750 及び 3,000 mg/kg 体重  雌雄：投与 10 分後より運動 失調、投与 24 時間後に全身 の振戦（発現用量不明） 雄：1,750 mg/kg 体重以上で 死亡例 雌：1,500 mg/kg 体重以上で 死亡例
経口	dd マウス 雌雄各 10 匹	2,750	2,220	投与量：雄 1,500、2,000、 2,500、3,000、3,500、4,000 及び 4,500 mg/kg 体重 雌 1,000、1,500、2,000、 2,500、3,000、3,500 及び 4,000 mg/kg 体重  投与 5～10 分後より自発運 動低下、沈うつ状態、体重減 少、立毛等（発現用量不明） 雄：2,000 mg/kg 体重以上で 死亡例 雌：1,500 mg/kg 体重以上で 死亡例
経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	2,750	3,000	投与量：雄 1,600、2,000、 2,400、2,800、3,200、3,600 及び 4,000 mg/kg 体重 雌 1,500、2,000、2,500、

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
				3,000、3,500、4,000、4,500 及び 5,000 mg/kg 体重  雌雄：投与 1 分後より運動失調、酩酊状歩行（発現用量不明） 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	投与部位疼痛様動作 死亡例なし
皮下	Donryu ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	投与部位疼痛様動作 死亡例なし
皮下	dd マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、沈うつ状態、 体重減少、立毛等 死亡例なし
皮下	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	投与部位疼痛様動作 死亡例なし
腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	880	850	自発運動低下、呼吸浅表、沈うつ状態、 体重減少、立毛等 雌雄：700 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	Donryu ラット 雌雄各 10 匹	900	980	運動失調、沈うつ状態、全身の振戦等 雌雄：800 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	dd マウス 雌雄各 10 匹	825	900	自発運動低下、沈うつ状態、 体重減少、立毛等 雄：600 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：700 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	ICR マウス 雌雄各 10 匹	745	750	運動失調、沈うつ状態等 雌雄：600 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	塗布部位に軽度の発赤（2 日後には消失） 死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		自発運動低下、鼻部の発赤等 死亡例なし
		>5.03	>5.03	

注) 経口、皮下及び腹腔内投与：5%アラビアゴム液に懸濁して投与。

経皮投与：親水性軟膏により調製し、リンネル布に塗って剪毛した背部皮膚に塗布。

吸入：検体ダスト（濃度：5.03 mg/L）により 4 時間鼻部を暴露。

代謝物 M4 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 20 に示されている。  
(参照 6)

表 20 急性毒性試験概要 (代謝物 M4)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	観察された症状
		雌	
経口	Wistar ラット 一群雌 3 匹	>2,000	軟便及び肛門周囲部被毛の汚れ 死亡例なし

注) 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して投与。  
毒性等級法による評価。

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いた眼・胃粘膜・皮膚刺激性試験が実施された結果、いずれの試験においてもプロベナゾールの刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) が実施され、皮膚感作性は陽性であった。(参照 2、6)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、300、1,000 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 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		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.71	19.8	66.9	131
	雌	7.44	21.8	73.0	142

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、雄では 300 ppm 以上投与群で ALP、Alb 比率及び A/G 比等の増加、肝細胞空胞化等が認められ、雌では 1,000 ppm 以上投与群で Ht 減少、MCHC 等の増加、肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (6.71 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (21.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、6)

表 22 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
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb 減少</li> <li>・ Mon 及び MCV 増加</li> <li>・ 好中球及び単球比率増加</li> <li>・ リンパ球比率減少</li> <li>・ PT 減少</li> <li>・ フィブリノーゲン増加</li> <li>・ TG 減少</li> <li>・ BUN 増加</li> <li>・ TP 増加</li> <li>・ Ca、P 増加</li> <li>・ <math>\alpha</math>-2 及び <math>\beta</math>-Glob 濃度増加</li> <li>・ 肝リンパ球浸潤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（投与 8 日以降）</li> <li>・ 摂餌量減少（投与 4 日以降）</li> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ MCH、網赤血球率、Neu、Lym、Mon 及び LUC 増加</li> <li>・ TG 減少</li> <li>・ BUN 増加</li> <li>・ P 増加</li> <li>・ Alb 比率及び濃度、A/G 比増加</li> <li>・ <math>\alpha</math>-2-Glob 比率及び濃度増加</li> <li>・ <math>\alpha</math>-1-Glob 比率及び濃度低下</li> <li>・ 肝細胞空胞化<sup>§</sup></li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（投与 36 日以降）<sup>a</sup></li> <li>・ 摂餌量減少（投与 4、25、32、43、46、64、71、74 及び 81 日）<sup>b</sup></li> <li>・ Ht、RBC 減少</li> <li>・ MCH、MCHC 増加</li> <li>・ WBC、Neu 増加</li> <li>・ APTT 短縮</li> <li>・ Glu 減少</li> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht 減少</li> <li>・ MCHC 増加</li> <li>・ WBC 増加</li> <li>・ フィブリノーゲン減少</li> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量<sup>3</sup>増加</li> <li>・ <math>\beta</math>-Glob 比率減少</li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 好酸球比率減少<sup>c</sup></li> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ Alb 比率及び濃度、A/G 比増加</li> <li>・ <math>\alpha</math>-1-Glob 比率及び濃度低下</li> <li>・ 肝細胞空胞化</li> </ul>	300 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	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：2,000 ppm 投与群では投与 8 日以降に認められた。

b：2,000 ppm 投与群では投与 4 日以降継続的に認められた。

c：1,000 ppm 投与群を除き認められた毒性所見

<sup>3</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②<参考資料>

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、20、100、200 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビアゴム水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験は、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査が実施されておらず、検査項目がガイドラインを充足していないため、参考資料としたが、体重、摂餌量及び一般状態の観察は実施されていることから、急性参照用量の評価に用いた。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。（参照 2、6）

表 23 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
400 mg/kg 体重/日	全例死亡（投与 8 日まで）	全例死亡（投与 17 日まで）
200 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（6 例）〔自発運動低下、沈うつ状態、酩酊状態、消瘦、横臥位及び振戦（死亡 2～3 日前頃から）〕</li> <li>・摂餌量減少<sup>§§</sup>（投与開始日以降）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（2 例）〔自発運動低下、沈うつ状態、酩酊状態、消瘦、横臥位及び振戦（死亡 2～3 日前頃から）〕</li> <li>・摂餌量減少<sup>§§</sup>（投与開始日以降）</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日以上	・体重減少 <sup>a</sup>	・体重減少 <sup>c</sup> /体重増加抑制 <sup>d§</sup>
20 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 <sup>b</sup>	20 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし

注) 体重は 7 日間隔、摂餌量は 15 日間隔で測定された。

[ ] : 死亡例で認められた所見

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§§ : 統計検定が実施されたか不明であるが、検体投与の影響と考えられた。

a : 400 mg/kg 体重/日投与群では投与 7 日、200 mg/kg 体重/日投与群では投与 28、56、77 及び 91 日、100 mg/kg 体重/日投与群では投与 91 日

b : 200 mg/kg 体重/日投与群では投与 14 日以降、100 mg/kg 体重/日投与群では投与 91 日、20 mg/kg 体重/日投与群では投与 21 日以降

c : 400 mg/kg 体重/日投与群では投与 7 日、200 mg/kg 体重/日投与群では投与 63 及び 91 日、100 mg/kg 体重/日投与群では投与 77 日及び 91 日

d : 200 mg/kg 体重/日投与群では投与 14 日以降、100 mg/kg 体重/日投与群では投与 77 日以降

(3) 90日間亜急性毒性試験（ラット）③<参考資料>

Donryu ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、20、100、200 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビアゴム水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験は、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査が実施されておらず、検査項目がガイドラインを充足していないため、参考資料としたが、体重、摂餌量及び一般状態の観察は実施されていることから、急性参照用量の評価に用いた。

各投与群で認められた所見は表 24 に示されている。（参照 2、6）

表 24 90日間亜急性毒性試験（ラット）③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重/日	全例死亡（投与 4～8 日まで）	全例死亡（投与 5～10 日まで）
200 mg/kg 体重/日以上	・死亡（6 例）（投与 20 日以降） [一般状態の悪化、運動失調及び振戦] ・摂餌量減少 <sup>§</sup> （投与開始日以降）	・死亡（5 例）（投与 15 日以降） [運動失調及び振戦] ・摂餌量減少 <sup>§</sup> （投与開始日以降）
100 mg/kg 体重/日以上	・体重減少 <sup>a</sup> /体重増加抑制 <sup>b§§</sup>	・体重減少 <sup>c</sup> /体重増加抑制 <sup>d§§</sup>
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 体重は 7 日間隔、摂餌量は 15 日間隔で測定された。

[ ] : 死亡例で認められた所見

§ : 統計検定が実施されたか不明であるが、検体投与の影響と考えられた。

§§ : 100 mg/kg 体重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。

a : 400 mg/kg 体重/日投与群では投与 7 日、200 mg/kg 体重/日投与群では投与 63 日以降、100 mg/kg 体重/日投与群で投与 77 日

b : 200 mg/kg 体重/日投与群では投与 7 日以降、100 mg/kg 体重/日投与群では投与 77 日以降

c : 400 mg/kg 体重/日投与群では投与 7 日、200 mg/kg 体重/日投与群では投与 56 日以降、100 mg/kg 体重/日投与群では投与 70 及び 91 日

d : 200 mg/kg 体重/日投与群では投与 14 日以降、100 mg/kg 体重/日投与群では投与 70 日以降

#### (4) 90日間亜急性毒性試験（マウス）①<参考資料>

dd マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、20、200 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビアゴム水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験は、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査が実施されておらず、検査項目がガイドラインを充足していないため、参考資料としたが、体重、摂餌量及び一般状態の観察は実施されていることから、急性参照用量の評価に用いた。

各投与群で認められた所見は表 25 に示されている。（参照 2、6）

表 25 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重/日	全例死亡（投与 23 日まで）	全例死亡（投与 21 日まで）〔自発運動低下、沈うつ状態、酩酊状態、消瘦、横臥位及び振戦（死亡 2～3 日前頃から）〕
200 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（3 例）〔自発運動低下、沈うつ状態、酩酊状態、消瘦、横臥位及び振戦（死亡 2～3 日前頃から）〕</li> <li>・体重減少<sup>a</sup>/体重増加抑制<sup>b</sup></li> <li>・摂餌量減少<sup>§</sup>（投与開始日以降）</li> </ul>	
20 mg/kg 体重/日以上	20 mg/kg 体重/日 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少<sup>d</sup>/体重増加抑制<sup>e</sup></li> <li>・摂餌量減少<sup>c§</sup></li> </ul>

注) 体重は 7 日間隔、摂餌量は 15 日間隔で測定された。

[ ] : 死亡例で認められた所見

§ : 統計検定が実施されたか不明であるが、検体投与の影響と考えられた。

a : 400 mg/kg 体重/日投与群では投与 7 日、200 mg/kg 体重/日投与群では投与 21、35～49、63、70 及び 84 日

b : 200 mg/kg 体重/日投与群で投与 49 日以降

c : 400 mg/kg 体重/日投与群及び 200 mg/kg 体重/日投与群では投与開始日以降、20 mg/kg 体重/日投与群では投与 15 日以降

d : 400 mg/kg 体重/日投与群では投与 7 日以降、200 mg/kg 体重/日投与群では投与 14、49、63 及び 91 日、20 mg/kg 体重/日投与群では投与 14、21 及び 91 日

e : 200 mg/kg 体重/日投与群では投与 14 日以降、20 mg/kg 体重/日投与群では投与 7 日以降

(5) 90日間亜急性毒性試験（マウス）②<参考資料>

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、20、200 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビアゴム水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験は、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査が実施されておらず、検査項目がガイドラインを充足していないため、参考資料としたが、体重、摂餌量及び一般状態の観察は実施されていることから、急性参照用量の評価に用いた。

各投与群で認められた所見は表 26 に示されている。（参照 2、6）

表 26 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重/日	全例死亡（投与 22 日まで、投与 76 及び 77 日）	全例死亡（投与 7～19 日）
200 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（3 例）（投与 33 及び 34 日）[運動失調、振戦及び衰弱]</li> <li>・体重減少<sup>a</sup>/体重増加抑制<sup>b</sup></li> <li>・摂餌量減少<sup>§</sup>（投与開始日以降）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（2 例）（投与 16 及び 59 日）[運動失調、振戦及び衰弱（死亡 2～3 日前）]</li> <li>・摂餌量減少<sup>§</sup>（投与開始日以降）</li> </ul>
20 mg/kg 体重/日以上	20 mg/kg 体重/日 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少<sup>c</sup>/体重増加抑制<sup>d</sup></li> </ul>

注) 体重は 7 日間隔、摂餌量は 15 日間隔で測定された。

[ ] : 死亡例で認められた所見

§ : 統計検定が実施されたか不明であるが、検体投与の影響と考えられた。

a : 400 mg/kg 体重/日投与群では投与 7、35 及び 49 日以降、200 mg/kg 体重/日投与群では投与 28～49 日

b : 400 mg/kg 体重/日投与群では投与 7～21 日、200 mg/kg 体重/日投与群では投与 28 日以降

c : 400 mg/kg 体重/日投与群では投与 7 及び 14 日、200 mg/kg 体重/日投与群では投与 14、49、56、70、77 及び 91 日、20 mg/kg 体重/日投与群では投与 21 日

d : 200 mg/kg 体重/日投与群では投与 7 日以降、20 mg/kg 体重/日投与群では投与 7 及び 21 日以降



## (6) 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、5、15及び50 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。

各投与群で認められた毒性所見は表27に示されている。

50 mg/kg 体重/日投与群の雌1例が投与13週に死亡した。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、肝脂肪化、クッパー細胞色素沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも15 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照2、6）

表27 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
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便（投与1週以降）、水様便（投与8週）</li> <li>・体重増加抑制<sup>§</sup>（投与5週以降）</li> <li>・網状赤血球率<sup>§</sup>、WBC増加</li> <li>・リンパ球比率低下</li> <li>・T.Bil、AST、ALT、ALP、T.Chol、TP、PL、Alb増加</li> <li>・尿pH低下<sup>§§</sup></li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・胸腺絶対及び比重量低下</li> <li>・肝脂肪化及びクッパー細胞色素沈着<sup>*§§</sup>、腎尿細管空胞化<sup>§§</sup>、胸腺萎縮<sup>§§</sup>、脾ろ胞萎縮<sup>§§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便（投与1週以降）、水様便（投与1～3週）、黒色便（投与7週以降）</li> <li>・体重増加抑制<sup>§</sup>（投与6週以降）</li> <li>・摂餌量減少（投与4週以降）</li> <li>・T.Bil、ALP、T.Chol、TP、PL、Alb、GGT増加</li> <li>・尿pH低下<sup>§§</sup></li> <li>・肝絶対<sup>§</sup>及び比重量増加、副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・肝脂肪化及びクッパー細胞色素沈着<sup>*§§</sup>、腎尿細管空胞化<sup>§§</sup>、胸腺萎縮<sup>§§</sup>、脾ろ胞萎縮<sup>§§</sup></li> </ul>
15 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

\*：鉄染色及びシュモール染色により、色素はヘモジデリン及びリポフスチンであることを確認した。

§：有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§§：統計処理が行われていないが、検体投与の影響と考えられた。

## 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）を用いたカプセル経口（原体：0、1、5及び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。

各投与群で認められた毒性所見は表28に示されている。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓に色素沈着を伴った小肉芽腫等が認められたので、無毒性量は雄雌とも1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照2、6）

表 28 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
25 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP、PL 増加</li> <li>・黄褐色尿、ビリルビン尿</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・骨髓造血亢進（大腿骨、胸骨、頭蓋骨）<sup>§§</sup></li> <li>・肝グリコーゲン蓄積、クッパー細胞色素沈着、細胞浸潤、髄外造血<sup>§§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP、PL 増加</li> <li>・尿潜血</li> <li>・尿蛋白</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝小肉芽腫<sup>a §§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝グリコーゲン蓄積、細胞浸潤、小肉芽腫<sup>a §§</sup></li> </ul>
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

a：色素沈着を伴う。

§§：統計処理が行われていないが、検体投与の影響と考えられた。

## (2) 2年間慢性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 40 匹、投与 52 週に各群雌雄 8～10 匹を中間と殺）を用いた混餌（原体：0、50、100、500 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。使用動物数は発がん性試験のガイドラインを満たしていないが、腫瘍性病変の検査が実施されていることから、発がん性の評価に用いた。

表 29 2年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	500 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2	4	22	44
	雌	2	5	27	55

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌で膵腺房細胞萎縮等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm（4 mg/kg 体重/日）、雌で 500 ppm（27 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 2、6）

表 30 2年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（投与 12 週以降）</li> <li>・摂餌量減少（投与 16 週以降）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（投与 2～58 週）</li> <li>・肝細胞泡沫状化<sup>§ §</sup></li> <li>・膵腺房細胞萎縮<sup>§ §</sup></li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝細胞空胞化<sup>§ §</sup></li> <li>・肝細胞泡沫状化<sup>§ §</sup></li> <li>・膵腺房細胞萎縮<sup>§ §</sup></li> </ul>	500 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm 以下	毒性所見なし	

<sup>§ §</sup>：統計処理が行われていないが、検体投与の影響と考えられた。

### （3）2年間慢性毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 40 匹、投与 52 週に雌雄 10 匹を中間と殺）を用いた混餌（原体：0、50、100、500 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。使用動物数は発がん性試験のガイドラインを満たしていないが、腫瘍性病変の検査が実施されていることから、発がん性の評価に用いた。

表 31 2年間慢性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	500 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	14	76	148
	雌	7	15	84	183

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、雌雄とも 500 ppm 以上投与群で体重増加抑制、一般状態の変化、ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：14 mg/kg 体重/日、雌：15 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 2、6）

表 32 2年間慢性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少（投与 11 週以降）</li> <li>・ 胸腺絶対及び比重量減少</li> <li>・ 肺浮腫<sup>§§</sup>、肺胞Ⅱ型細胞増多<sup>§§</sup></li> <li>・ 心拡張性肥大<sup>§§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少（投与 9 週以降）</li> <li>・ 骨髓造血機能低下<sup>§§</sup></li> <li>・ 肺浮腫<sup>§§</sup>、肺胞Ⅱ型細胞増多<sup>§§</sup></li> <li>・ 心拡張性肥大<sup>§§</sup></li> <li>・ 腎皮質境界部石灰沈着<sup>§§</sup></li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 前肢及び耳の蒼白、体温低下、旋回、立毛、削瘦、被毛光沢消失、運動不活発等<sup>§§</sup>（投与 53 週以降）</li> <li>・ 体重増加抑制（投与 16 週以降）<sup>a</sup></li> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 腎皮質境界部石灰沈着<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 前肢及び耳の蒼白、体温低下、旋回、立毛、削瘦、被毛光沢消失、運動不活発等<sup>§§</sup>（投与 53 週以降）</li> <li>・ 体重増加抑制（投与 36 週以降）<sup>a</sup></li> <li>・ ALP 増加</li> </ul>
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§§</sup>：統計処理が行われていないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup>：1,000 ppm 投与群では投与 2 週以降に認められた。

#### （4）23 か月間慢性毒性試験（マウス）＜参考資料<sup>4</sup>＞

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹、対照群のみ 20 匹：投与 40 週に各群雌雄 5 匹を中間と殺）を用いた混餌（原体：0、5.7、28.5、57、114、570 及び 1,140 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 23 か月間慢性毒性試験が実施された。

表 33 23 か月間慢性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		5.7 ppm	28.5 ppm	57 ppm	114 ppm	570 ppm	1,140 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.7	3.5	6.3	14.9	65.8	149
	雌	0.7	3.7	7.0	16.3	73.6	171

本試験において、570 ppm 投与群の雄及び 1,140 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量の増加が認められ、570 ppm 以上投与群の雌雄で、顕著に、肝臓における炎症性単核細胞の集簇巣又は肉芽腫様変化が認められた。（参照 2、6）

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### （1）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

<sup>4</sup> 使用動物数が少ないため参考資料とした。

表 34 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			50 ppm	200 ppm	800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.79	11.1	45.7
		雌	4.55	17.9	71.4
	F <sub>1</sub> 世代	雄	3.22	12.7	53.9
		雌	4.83	19.3	77.9

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

800 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 世代児動物において包皮分離及び膈開口遅延並びに着床数の減少が認められたが、試験のほぼ全期間にわたり認められた体重増加抑制による全身状態/栄養状態の悪化に由来する二次的な変化と考えられた。

本試験において、800 ppm 投与群の親動物及び児動物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 200 ppm（P 雄：11.1 mg/kg 体重/日、P 雌：17.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：12.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：19.3 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、6）

表 35 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	800 ppm	・体重増加抑制 (投与 1 週以降) ・摂餌量減少 (投与 3 週以降)	・体重増加抑制 (投与 2 週以降) ・摂餌量減少 (投与 3 週以降)	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・着床数減少
	200 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	800 ppm	・産児数減少 ・体重増加抑制 ・包皮分離遅延	・産児数減少 ・体重増加抑制 ・膈開口遅延	・産児数減少 ・体重増加抑制	・産児数減少 ・体重増加抑制
	200 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

## (2) 2 世代繁殖試験（マウス）＜参考資料<sup>5</sup>＞

ddy マウス（一群雄 23～25 匹、雌 22～25 匹）を用いた混餌（原体：0、6、60 及び 600 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。（参照 2、6）

<sup>5</sup> 使用動物種、例数等が現行ガイドラインを充足していないため、参考資料とした。

表 36 2 世代繁殖試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	600 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	
	60 ppm 以上	60 ppm 以下 毒性所見なし	60 ppm 以下 毒性所見なし	60 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 毒性所見なし
	6 ppm				
児動物	600 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	600 ppm 以下 毒性所見なし	600 ppm 以下 毒性所見なし
	60 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		

### （3）発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 7～17 日に強制経口（原体：0、2、20 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：0.25%CMC ナトリウム水溶液）投与して、発生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 37 に示されている。

本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められ、胎児で低体重、胸骨核等の骨化遅延及び胸腺頸部残留が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 20 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、6）

表 37 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
200 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制（妊娠 12 日以降） ・摂餌量減少（妊娠 12 日以降） ・胎盤重量減少 ・副腎絶対及び比重量増加	・低体重 ・骨化遅延（胸骨核、前肢指骨、 後肢趾骨及び仙尾椎） ・胸腺頸部残留
20 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### （4）発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 17 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、2、8 及び 32 mg/kg 体重/日、溶媒：0.25%CMC ナトリウム水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において、32 mg/kg 体重/日投与群で流産（1 例、妊娠 25 日）、体重増加抑制（妊娠後期）及び摂餌量減少（妊娠後期）が認められた。

胎児においては、32 mg/kg 体重/日投与群で胚・胎児死亡率が対照群に比べ有意に高かった。胎児の骨化進行度はいずれの投与群においても対照群との間に差は認められなかったことから、発育抑制作用はないものと考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 8 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、6）

### 1 3. 遺伝毒性試験

プロベナゾール（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験及び DNA 修復試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）及びヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 38 に示されているとおり、全て陰性であったことから、プロベナゾールに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、6）

表 38 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 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①6.9～5,000 µg/プレート (+/-S9) ②39.1～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20～2,000 µg/ディスク	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）	①50、100、200 µg/mL (-S9) (6 時間処理) ②10、20、30、40、50 µg/mL (+S9) (6 時間処理) ③40、80、160 µg/mL (-S9) (24 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	①25、50、100、200 µg/mL (-S9) (2、24、48 時間処理) ②25、50、100、200 µg/mL (+S9) (4 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雄 5 匹）	500、1,000、2,000 mg/kg 体重（単回強制経口投与）	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

主に植物由来の代謝物 M4 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 39 に示されているとおり陰性であった。（参照 6、8）

表 39 遺伝毒性試験概要（代謝物 M4）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①61.7～5,000 µg/プレート (+/-S9) ②313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-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「プロベナゾール」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}\text{C}$  又は  $^3\text{H}$  で標識したプロベナゾールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、血漿中の放射能濃度は低用量では1時間、高用量では6～8時間で  $C_{\max}$  となり、AUC は用量依存的に増加した。投与後 168 時間の尿中及びカーカスの放射能の合計から算出された吸収率は 77.9%～88.1%で、主に尿中に排泄された。膀胱、前立腺、胃、肝臓及び腎臓を除くほとんどの組織中濃度は血漿とほぼ同程度かそれより低く推移したが、血球への移行率は経時的に増加した。投与 24 時間後までに大部分が尿中に排泄されたが、組織からの消失は緩慢であった。尿中代謝物として、M2、M5 及び M6 が認められた。

$^{14}\text{C}$  又は  $^{35}\text{S}$  で標識したプロベナゾールの植物体内運命試験の結果、いずれの作物においても未変化のプロベナゾールは検出されず、10%TRR を超える代謝物として M2、M3、M4、M9、M10、M11 及び M12 が認められた。

稲及び野菜を用いてプロベナゾール及び代謝物 M2 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。プロベナゾールは、いずれの作物においても可食部では定量限界未満であり、M2 の可食部における最大残留値はとうがらしで認められた 0.32 mg/kg であった。魚介類における最大推定残留値は 0.065 mg/kg であった。

プロベナゾールを分析対象化合物とした乳汁移行試験の結果、乳汁中では定量限界未満であったことから、プロベナゾールは乳汁へ移行し蓄積することはないと考えられた。

各種毒性試験結果から、プロベナゾール投与による影響は、主に肝臓(重量増加、肝細胞空胞化等)及び血液(貧血)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットの発生毒性試験では母体毒性の生じる最高用量において、胸骨核等の骨化遅延及び胸腺頸部残留が認められたが、胎児の発育遅延に起因するものと考えられた。ウサギにおいて催奇形性は認められなかった。

植物体内運命試験において、代謝物 M2、M3、M4、M9、M10、M11 及び M12 が 10%TRR を超えて認められた。代謝物 M2 はラットでも認められ、代謝物 M3 は代謝物 M2 の抱合体である。代謝物 M4 の急性経口毒性は弱く ( $\text{LD}_{50}$  : 2,000 mg/kg 体重超)、復帰突然変異試験も陰性であった。代謝物 M9、M10、M11 及び M12 はいずれも代謝物 M4 を経由して代謝された化合物であり、代謝物 M10 は M4 がセリンとアミド結合した化合物、代謝物 M11 は M4 のアミノ基がアセチル化された化合物、代謝物 M12 は M4 がグリセリン酸とエステル結合した化合物であることから、いずれも M4 より水溶性が高いと考えられた。代謝物 M9 はキャベツの外葉部の中間採取でのみ 10%TRR を超えて認められた。これらのことから、農産物及び魚介類の暴露評価対象物質をプロベナゾール(親化合物のみ)と設定した。



各試験の無毒性量等は表 40 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 41 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、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1 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 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、プロベナゾールの単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、90 日間亜急性毒性試験 (ラット②及び③並びにマウス①及び②) で得られた 200 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 2 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

<b>ADI</b>	<b>0.01 mg/kg 体重/日</b>
(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)	カプセル経口
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<b>ARfD</b>	<b>2 mg/kg 体重</b>
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	ラット及びマウス
(期間)	90 日間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	200 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 40 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) <sup>1)</sup>	
			食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	90 日間亜急性毒性試験①	0、100、300、1,000、2,000 ppm	雄：6.71 雌：21.8	雄：6.71 雌：21.8
		雄：0、6.71、19.76、66.94、131.21 雌：0、7.44、21.78、72.97、142.39	雄：ALP、Alb 比率及び A/G 比等増加、肝細胞空胞化等 雌：Ht 減少、MCHC 等の増加、肝絶対及び比重量増加等	雄：ALP 増加、肝細胞空胞化等 雌：ALP 増加、肝絶対及び比重量増加等
	2 年間慢性毒性試験	0、50、100、500、1,000 ppm	雄：4 雌：27	雄：2 雌：2
		雄：0、2、4、22、44 雌：0、2、5、27、55	雌雄：膵腺房細胞萎縮等	雌雄：BUN 増加、肝細胞空胞化等
2 世代繁殖試験	0、50、200、800 ppm	親動物及び児動物 P 雄：11.1 P 雌：17.9 F <sub>1</sub> 雄：12.7 F <sub>1</sub> 雌：19.3	親動物及び児動物 P 雄：11.1 P 雌：17.9 F <sub>1</sub> 雄：12.7 F <sub>1</sub> 雌：19.3	
		親動物及び児動物 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)	親動物及び児動物 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、2、20、200	母動物及び胎児：20  母動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児：低体重、胸骨核等の骨化遅延及び胸腺頸部残留  (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：20  母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化遅延等  (催奇形性は認められない)	
マウス	2 年間慢性毒性試験	0、50、100、500、1,000 ppm	雄：14 雌：15	雄：7 雌：7
		雄：0、7、14、76、148 雌：0、7、15、84、183	雌雄：体重増加抑制、一般状態の変化、ALP 増加等	雌雄：肝、肺等比重量増加、絶対重量減少
ウサギ	発生毒性試験	0、2、8、32	母動物及び胎児：8  母動物：	母動物及び胎児：8  母動物：

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>	
			食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
			体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児： 胚・胎児死亡率増加  (催奇形性は認められない)	体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児： 死亡・吸収胎児(胚)率増加  (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、5、15、50	雌雄：15  雌雄：肝絶対及び比重量増加、肝脂肪化、クッパー細胞色素沈着等	雌雄：15  雌雄：肝絶対及び比重量増加、肝肥大等
	1年間慢性毒性試験	0、1、5、25	雌雄：1  雌雄：肝小肉芽腫等	雌雄：1  雄：肝小肉芽腫 雌：肝グリコーゲン蓄積、細胞浸潤等
ADI			NOAEL：1 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：1 SF：100 ADI：0.01
ADI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 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

<sup>1)</sup> 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。

表 41 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 <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験①	雄：1,500、1,750、 2,000、2,250、2,500、 2,750 雌：2,000、2,250、 2,500、2,750	雌雄：－  雌雄：自発運動低下、沈うつ状態等
	急性毒性試験②	雄：1,500、1,750、 2,000、2,250、2,500、 2,750 雌：1,250、1,500、 1,750、2,000、2,250、 2,500、2,750、3,000	雌雄：－  雌雄：運動失調、全身の振戦等
	90日間亜急性 毒性試験②	雌雄：0、20、100、200、 400	雌雄：200  雌雄：体重減少、摂餌量減少
	90日間亜急性 毒性試験③	雌雄：0、20、100、200、 400	雌雄：200  雌雄：体重減少、摂餌量減少
マウス	急性毒性試験①	雄：1,500、2,000、2,500、 3,000、3,500、4,000、 4,500 雌：1,000、1,500、2,000、 2,500、3,000、3,500、 4,000	雌雄：－  雌雄：自発運動低下、沈うつ状態等
	急性毒性試験②	雄：1,600、2,000、2,400、 2,800、3,200、3,600、 4,000 雌：1,500、2,000、2,500、 3,000、3,500、4,000、 4,500、5,000	雌雄：－  雌雄：運動失調、酩酊状歩行
	90日間亜急性 毒性試験①	雌雄：0、20、200、400	雌雄：200  雌雄：体重減少、摂餌量減少
	90日間亜急性 毒性試験②	雌雄：0、20、200、400	雌雄：200  雌雄：体重減少、摂餌量減少
ARfD			NOAEL：200 SF：100 ARfD：2
ARfD 設定根拠資料			ラット 90日間亜急性毒性試験 (②及び③) マウス 90日間亜急性毒性試験 (①及び②)

注) ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量は設定できなかった。

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M1	PBZ-B	アリル- $\sigma$ -スルファモイルベンゾエート
M2	PBZ-C	1,2-ベンゾイソチアゾール-3(2 <i>H</i> )-オン-1,1-ジオキシド(サッカリン)
M3	PBZ-D	<i>N</i> - $\beta$ - <i>D</i> -グルコピラノシルサッカリン
M4	PBZ-E	$\sigma$ -スルファモイルベンゾイックアシッド
M5	U <sub>1</sub> -1	2- [3- (1,2-ベンゾイソチアゾール-1,1-ジオキシド)] アミノエタンスルホン酸
M6	U <sub>1</sub> -2	6- [3- (1,2-ベンゾイソチアゾール-1,1-ジオキシド)] アミノ-2( <i>S</i> )-アセチルアミノヘキサノイックアシッド
M7	PBZ-J	<i>N</i> -アリル- $\sigma$ -スルファモイルベンゾイックアシッド
M8	PBZ-K	<i>N</i> -アリル-1,2-ベンゾイソチアゾール-3-オン-1,1-ジオキシド
M9 (推定)	22.5 min 代謝物 <sup>§</sup>	2-(4-(ヒドロキシメチル)-5-オキソオキサゾリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
M10 (推定)	23 min 代謝物 <sup>§</sup>	(2-スルファモイルベンゾイル)セリン
M11 (推定)	24 min 代謝物 <sup>§</sup>	<i>N</i> -アセチル- $\sigma$ -スルファモイルベンゾイックアシッド
M12 (推定)	29 min 代謝物 <sup>§</sup>	2-ヒドロキシ-3-((2-スルファモイルベンゾイル)オキシ)プロパノイックアシッド

<sup>§</sup> : HPLC の保持時間

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
水産 PEC	水産動植物被害予測濃度
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
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
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
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
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 <sub>50</sub>	半数致死濃度
LUC	大型非染色球数
Lym	リンパ球数
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
Mon	単球数
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
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
T.Chol	総コレステロール

略称	名称
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TP	総蛋白質
WBC	白血球数

<別紙 3：作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					プロベナゾール		M2		プロベナゾール		M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
稲 (玄米) 昭和 45 年度	1	4,000 G*	2	47	<0.04	<0.04	/	/	/	/	/	/
			3*	36	0.05	0.045	/	/	/	/	/	/
	1		3*	47	<0.04	<0.04	/	/	/	/	/	/
	1		2	58	<0.04	<0.04	/	/	/	/	/	/
稲 (玄米) 昭和 49 年度	1	3,600 G	2	57	/	/	/	/	<0.04	<0.04	/	/
	1		2	70	/	/	/	/	<0.04	<0.04	/	/
稲 (稲わら) 昭和 49 年度	1	3,600 G	2	57	/	/	/	/	<0.04	<0.04	/	/
	1		2	70	/	/	/	/	<0.04	<0.04	/	/
稲 (青刈稲) 昭和 53 年度	1	2,400 G	1	47 (生稲)	/	/	/	/	0.08	0.08	0.08	0.08
			2	28 (生稲)	/	/	/	/	0.41	0.38	0.41	0.38
	1		1	47 (天日 乾燥)	/	/	/	/	0.17	0.16	/	/
			2	28 (天日 乾燥)	/	/	/	/	1.58	1.52	/	/
稲 (玄米) 昭和 59 年度	1	4,000 G*	3*	67	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.04	0.04
	1		3*	58	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
稲 (稲わら) 昭和 59 年度	1	4,000 G*	3*	67	<0.02	<0.02	0.13	0.12	0.08	0.07	0.26	0.26
	1		3*	58	<0.02	<0.02	0.28	0.27	<0.04	<0.04	0.08	0.08



作物名 [栽培形態] (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)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					プロベナゾール		M2		プロベナゾール		M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
稲 (玄米) 平成3年度	1	2,340~ 2,380 <sup>G</sup>	2	65	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	2,000 <sup>G</sup>	2	58	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
稲 (稲わら) 平成3年度	1	2,340~ 2,380 <sup>G</sup>	2	65	<0.05	<0.05	0.02	0.21	<0.04	<0.04	0.15	0.14
	1	2,000 <sup>G</sup>	2	58	<0.05	<0.05	0.15	0.14	<0.04	<0.04	0.10	0.10
稲 (玄米) 平成4年度	1	2,000 <sup>G</sup>	2	65	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	66	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
稲 (稲わら) 平成4年度	1	2,000 <sup>G</sup>	2	65	<0.05	<0.05	0.05	0.05	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
	1		2	66	<0.05	<0.05	0.07	0.07	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
稲 (玄米) 平成5年度	1	2,400 <sup>G</sup>	1	153	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	139	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
稲 (稲わら) 平成5年度	1	2,400 <sup>G</sup>	1	153	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
	1		1	139	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
稲 (玄米) 平成7年度	1	4,080 <sup>P</sup>	2	63	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02
稲 (稲わら) 平成7年度	1	4,080 <sup>P</sup>	2	63	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.04	<0.04	0.14	0.13
	1		2	60	<0.05	<0.05	0.16	0.16	<0.04	<0.04	0.52	0.50
稲 (玄米) 平成8年度	1	4,080 <sup>G</sup>	2	63	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	74	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
稲	1	4,080 <sup>G</sup>	2	63	<0.05	<0.05	0.19	0.19	<0.04	<0.04	0.30	0.29

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度 (稲わら) 平成8年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					プロベナゾール		M2		プロベナゾール		M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
	1		2	74	<0.05	<0.05	0.07	0.06	<0.04	<0.04	0.07	0.06
稲 (玄米) 平成9年度	1	2,400 WP	1	126	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		4,800 WP*			<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.03	0.03
	1	2,400 WP	1	117	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01
		4,800 WP*			<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.02	0.02
稲 (稲わら) 平成9年度	1	2,400 WP	1	126	<0.05	<0.05	0.09	0.08	<0.04	<0.04	0.05	0.05
		4,800 WP*			<0.05	<0.05	0.22	0.21	<0.04	<0.04	0.16	0.16
	1	2,400 WP	1	117	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
		4,800 WP*			<0.05	<0.05	0.13	0.13	<0.04	<0.04	0.17	0.16
稲 (玄米) 平成16年度	1	3,200 G	3*	14	<0.01	<0.01	0.05	0.04	<0.01	<0.01	0.04	0.04
				21	<0.01	<0.01	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.04	0.04
				28	<0.01	<0.01	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.04	0.04
	1	14	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.03	0.03		
	21	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.03	0.03			
	28	<0.01	<0.01	0.07	0.06	<0.01	<0.01	0.06	0.06			
稲 (稲わら) 平成16年度	1	3,200 G	3*	14	0.81	0.80	0.36	0.34	0.73	0.70	0.34	0.32
				21	1.12	1.12	0.50	0.48	0.82	0.78	0.41	0.40
				28	0.61	0.60	0.76	0.74	1.25	1.18	0.63	0.62
	1	14	0.11	0.10	0.22	0.22	0.28	0.28	0.24	0.24		
	21	0.07	0.07	0.30	0.30	0.07	0.06	0.14	0.14			
	28	<0.05	<0.05	0.43	0.42	0.08	0.08	0.24	0.24			
はくさい [露地] (茎葉) 平成3年度	1	4,800 G	1	64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		71		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	7,200 G	1	64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	71		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
1	4,800 G	1	57	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	64		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
1	7,200 G	1	57	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	64		<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
キャベツ	1	4,800 G	1	61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01

作物名 【栽培形態】 (分析部位) 実施年度 【露地】 (茎葉)	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					プロベナゾール		M2		プロベナゾール		M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
昭和 63 年度		7,200 G	1	61 68	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	4,800 G	1	63	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
カリフラワー 【露地】 (花蕾) 平成 17 年度	1	4,800 G	1	82 92	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	7,200 G	1	82 92	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
1	4,800 G	1	57 64	<0.01	<0.01	0.11	0.11	<0.01	<0.01	0.03	0.03	
				<0.01	<0.01	0.09	0.09	<0.01	<0.01	0.05	0.05	
1	7,200 G	1	57 64	<0.01	<0.01	0.09	0.09	<0.01	<0.01	0.08	0.08	
				<0.01	<0.01	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.03	0.03	
ブロッコリー 【露地】 (茎葉) 平成 8 年度	1	4,800 G	1	82 89	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	7,200 G	1	82 89	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
1	4,800 G	1	68 75	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.04	0.04	
				<0.01	<0.01	0.05	0.05	<0.01	<0.01	0.05	0.04	
1	7,200 G	1	68 75	<0.01	<0.01	0.06	0.06	<0.01	<0.01	0.05	0.05	
				<0.01	<0.01	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.06	0.06	
ひろしまな 【露地】 (茎葉) 平成 15 年度	1	7,200 G	1	28 35 42	<0.01	<0.01						
	1	7,200 G	1	28 35 42	<0.01	<0.01						
レタス	1	4,800 G	1	70	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度 [施設] (茎葉)	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)								
					公的分析機関				社内分析機関				
					プロベナゾール		M2		プロベナゾール		M2		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
昭和 62 年度	1	7,200 G	1	70 77	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	
		4,800 G	1	48	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		7,200 G	1	48 55	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	0.01 <0.01	0.01 <0.01	
サラダ菜 [施設] (茎葉) 平成 17 年度	1	7,200 G	1	28 35	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	0.03 <0.01	0.03 <0.01					
	1	7,200 G	1	35 42	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	0.13 0.24	0.12 0.24					
リーフレタス [露地] (茎葉) 平成 17 年度	1	7,200 G	1	61 68	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01					
	1	7,200 G	1	59 66	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	0.01 0.02	0.01 0.02					
ねぎ [露地] (茎葉) 平成 9 年度	1	4,800 G	1	28*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	1	7,200 G*	1	28*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	1	4,800 G	1	28*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
42				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
1	7,200 G*	1	28*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
ねぎ [露地] (茎葉) 平成 16 年度	1	4,800 G	3*	28*	<0.01	<0.01	0.07	0.07	<0.01	<0.01	0.05	0.05	
				35	<0.01	<0.01	0.08	0.08	<0.01	<0.01	0.05	0.04	
				42	<0.01	<0.01	0.09	0.09	<0.01	<0.01	0.07	0.07	
	1		3*	28*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
あさつき [露地]	1	7,200 G	1	21*	<0.01	<0.01	0.44	0.43					
				28*	<0.01	<0.01	0.38	0.38					
				35	<0.01	<0.01	0.28	0.27					

作物名 [栽培形態] (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)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					プロベナゾール		M2		プロベナゾール		M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
平成 17 年度 (茎葉)	1	7,200 <sup>G</sup>	1	21*	<0.01	<0.01	0.04	0.04	/	/	/	/
				28*	<0.01	<0.01	0.07	0.07				
				35	<0.01	<0.01	0.03	0.03				
平成 17 年度 (茎葉)	1	7,200 <sup>G*</sup>	1	21*	0.02	0.02	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				28*	0.01	0.01	<0.01	<0.01				
	35		<0.01	<0.01	0.02	0.02						
平成 4 年度 (果実)	1	0.4 <sup>G</sup> g ai/株 (植穴土壌 混和)	1	47	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.03	0.03
				54	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.02	0.02
	1	0.8 <sup>G</sup> g ai/株 (植穴土壌 混和)	1	47	<0.01	<0.01	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.04	0.04
				54	<0.01	<0.01	0.04	0.04	<0.01	<0.01	0.02	0.02
1	0.4 <sup>G</sup> g ai/株 (植穴土壌 混和)	1	56	<0.01	<0.01	0.07	0.07	<0.01	<0.01	0.05	0.05	
			63	<0.01	<0.01	0.07	0.07	<0.01	<0.01	0.05	0.05	
平成 17 年度 (果実)	1	0.8 <sup>G</sup> g ai/株 (定植時植 穴処理)	1	62	<0.01	<0.01	0.02	0.02	/	/	/	/
				69	<0.01	<0.01	0.01	0.01				
平成 17 年度 (果実)	1	0.8 <sup>G</sup> g ai/株 (定植時植 穴処理)	1	57	<0.01	<0.01	0.03	0.03	/	/	/	/
				64	<0.01	<0.01	0.01	0.01				
平成 17 年度 (果実)	1	0.8 <sup>G</sup> g ai/株 (定植時植 穴処理)	1	60	<0.01	<0.01	0.23	0.22	/	/	/	/
				67	<0.01	<0.01	0.20	0.20				
昭和 57 年度 (可食部)	1	0.4 <sup>G</sup> g ai/株 (植穴処理)	1	35	<0.01	<0.01	/	/	<0.01	<0.01	0.05	0.04
				45	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01	0.02	0.02
		0.8 <sup>G</sup> g ai/株* (植穴処理)		35	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01	0.10	0.10
				45	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01	0.04	0.04

作物名 [栽培形態] (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)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					プロベナゾール		M2		プロベナゾール		M2	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
	1	0.4 <sup>G</sup> g ai/株 (植穴処理)	1	50	<0.01	<0.01	/	/	<0.01	<0.01	0.09	0.08
				60	<0.01	<0.01	/	/	<0.01	<0.01	0.06	0.06
		0.8 <sup>G</sup> g ai/株* (植穴処理)		50	<0.01	<0.01	/	/	<0.01	<0.01	0.10	0.10
				60	<0.01	<0.01	/	/	<0.01	<0.01	0.03	0.03

注) G : 粒剤 P : パック剤 WP : 水和剤

農薬の使用量、使用回数及び使用期間 (PHI) が登録された使用方法から逸脱している場合は、使用量、回数又は PHI に\*を付した。

<参照>

- 1 食品、添加物の規格基準（昭和 34 年厚生省告示 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 農薬抄録 プロベナゾール（殺菌剤）（2010 年 2 月 23 日改訂）：明治製菓株式会社、未公表
- 3 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 12 号）
- 4 プロベナゾールの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 5 食品健康影響評価に係る追加提出資料：Meiji Seika ファルマ株式会社、未公表
- 6 農薬抄録 プロベナゾール（殺菌剤）（2016 年 3 月 31 日改訂）：Meiji Seika ファルマ株式会社、一部公表
- 7 食品健康影響評価に係る追加提出資料：Meiji Seika ファルマ株式会社、未公表