

安全性評価資料 ナプロパミド

2023年7月

環境省 水・大気環境局 環境管理課 農薬環境管理室

目次

頁

I. 評価対象農薬の概要	1
1. 物質概要	1
2. 作用機構等	1
3. 各種物性	2
II. 試験結果概要	3
1. 動物体内運命試験	3
(1) ラット	3
① 吸収	3
② 体内分布	3
③ 代謝	6
④ 排泄	7
2. 環境中運命試験	11
3. 土壌残留性	12
4. 毒性試験	12
(1) 一般薬理試験	12
(2) 急性毒性試験	13
① 急性毒性試験	13
(3) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験	15
(4) 亜急性毒性試験	16
① 90日間反復経口投与毒性試験（ラット）（A）	16
② 90日間反復経口投与毒性試験（ラット）（B）	17
③ 90日間反復経口投与毒性試験（マウス）	18
④ 1年間反復経口投与毒性試験（イヌ）	19
(5) 慢性毒性試験及び発がん性試験	20
① 2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（ラット）	20
② 2年間発がん性試験（マウス）	21
③ 18ヵ月間発がん性試験（マウス）	22
(6) 生殖発生毒性試験	23
① 3世代繁殖試験（ラット）	23
② 催奇形性試験（ラット）（A）	24
③ 催奇形性試験（ラット）（B）	24
④ 催奇形性試験（ラット）（C）	25
⑤ 催奇形性試験（ラット）（D）＜参考資料＞	25
⑥ 催奇形性試験（ウサギ）（A）	26
⑦ 催奇形性試験（ウサギ）（B）＜参考資料＞	26
(7) 遺伝毒性試験	28
III. 総合評価	30
＜別紙1＞ 代謝物略称	35
＜別紙2＞ 検査値等略称	37

<検討経緯>

2023年1月11日 令和4年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（第2回）

2023年7月7日 令和5年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（第1回）

<非食用農作物安全性評価検討会名簿>

（2021年8月16日から）

鱈淵 英機（座長）

平林 容子（座長代理）

太田 敏博

加藤 美紀

佐藤 洋

坂本 謙司

代田 真理子

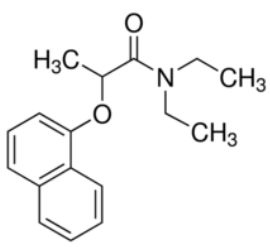
清家 伸康

水質汚濁に係る農薬登録基準の設定に関する安全性評価資料

ナプロパミド

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名 (IUPAC名)	(R,S)-N,N-ジエチル-2-(1-ナフチルオキシ)プロピオンアミド				
分子式	C ₁₂ H ₂₁ NO ₂	分子量	271.4	CAS No.	15299-99-7
構造式					

2. 作用機構等

ナプロパミドは、アセトアミド構造を持つ除草剤であり、その作用機構は超長鎖脂肪酸の合成阻害による細胞分裂阻害と考えられている。

本邦での初回登録は1975年である。

製剤は水和剤が、適用農作物等は芝等がある。

原体の輸入量は10.8 t（令和元年度*）、9.0 t（令和2年度*）、－（不明もしくは出荷、生産がない）（令和3年度*）であった。

出典：農薬要覧2022

※年度は農薬年度（前年10月～当年9月）

3. 各種物性

ナプロパミドの各種物性を表1に示した。

表1 ナプロパミドの物理化学的性状

外観・臭気	白色固体、無臭	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}_{OC}} = 220 - 350$ (25°C)
融点	74.5°C	オクタノール ／水分配係数	$\log Pow = 3.3$
沸点	310.2°C (大気圧条件) 226.3°C (2.8 kPa)	生物濃縮性	—
蒸気圧	2.3×10^{-5} Pa (25°C)	密度	1.0 g/cm ³ (20°C)
加水分解性	半減期 1年以上 (25°C、pH4、7、9)	水溶解度	74,000 μg/L (25°C)
水中光分解性	半減期 58分 (東京春季太陽光換算 18.1分) (蒸留水、25°C、9.68~9.86 W/m ² 、280-500 nm) 45.9分 (東京春季太陽光換算 0.177日) (滅菌自然水、25°C、43.7 W/m ² 、300-400 nm)		
pKa	測定不能 (pH1.4~12.7で解離せず)		

II. 試験結果概要

ナプロパミドの農薬登録申請資料を用いて試験結果の概要を整理した。

1. 動物体内運命試験

ナプロパミド原体について、ラットを用いた動物体内運命試験が実施された。

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

血中濃度推移について、AUC、Cmax、Tmax、T_{1/2}等のデータは報告されていない。物質収支及び組織分布を調べた試験（② a 組織分布[1988年]（農薬抄録：IX-13～16））において、SD系ラット（一群雌雄各24匹）に¹⁴Cナフタレン環標識体を低用量（30 mg/kg 体重）又は高用量（300 mg/kg 体重）で単回強制経口投与後、96時間までの血漿中濃度の経時変化を表2に示す。

表2 96時間までの血漿中濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

用量	低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
6時間	4.02	2.93	35.50	34.66
24時間	1.06	0.30	5.41	5.25
72時間	0.14	0.07	0.92	0.71
96時間	0.05	0.07	0.47	0.63

b. 吸収率（推定）

胆汁中排泄試験（④ c. 尿、糞及び胆汁中排泄）から得られた、胆管カニューレ挿管雄ラットの単回投与後48時間の胆汁中、尿中への排泄はそれぞれ78.3% TAR、15.2% TARであり（表11）、胆汁中及び尿中排泄率から算出した推定吸収率は93.5%と高かった。また、雌雄間で尿中及び糞中排泄の経時的プロフィールが似ている（表10）ことから、雌でも吸収率が高いと推察される。

② 体内分布

a. 組織分布

SD系ラット（一群雌雄各3匹/時点）に¹⁴Cナフタレン環標識体を低用量（30 mg/kg 体重）又は高用量（300 mg/kg 体重）で単回強制経口投与し投与6、24、72及び96時間後の体内分布について調べられた。

投与6、24、72及び96時間後の組織内分布を表3（低用量群）、表4（高用量群）に示す。低用量群では、投与6時間では投与量の58.3% TAR（雄）、55.1% TAR（雌）が組織内から回収されたが、96時間では1.17% TAR（雄）、1.67% TAR（雌）と低下し、臓器・組織から大部分は排泄された。投与4日後の体内残留放射能は、低用量群と高用量群で同様の傾向が認められ、投与放射能に対して1～3%であり、両群ともに雄（1.17～1.50% TAR）よりも雌

令和5年7月7日 令和5年度非食用農作物専用安全性評価検討会（第1回）資料
 (1.67~2.98%TAR)の方がやや高かった。濃度的にはカーカスを除けば、各臓器・組織ともに投与量の0.6%未満であった。

ナプロパミドは、特定の臓器に蓄積するおそれはないと判断される。

表3 主要組織における残留放射能濃度（低用量）（単位：μg/g）

性別	投与6時間後	投与24時間後	投与72時間後	投与96時間後
雄	血液：3.80 血漿：4.02 肝臓：30.0 腎臓：11.7 脂肪：4.41 胃：14.9 腸：101 カーカス：17.3	血液：2.35 肝臓：3.51 腎臓：2.47 腹部大動脈：4.08 胃：2.42 腸：23.4 カーカス：3.62	血液：1.65	血液：1.13 皮膚：2.02
	合計*：58.3	合計*：13.0	合計*：1.39	合計*：1.17
雌	血液：2.89 血漿：2.93 肝臓：16.0 腎臓：7.72 腹部大動脈：6.72 下大動脈：7.20 胃：47.4 腸：59.6 カーカス：18.0	血液：0.83 肝臓：2.88 下大動脈：0.90 腸：15.6 カーカス：3.27	血液：0.59 肝臓：25.5 腸：1.02	血液：0.73 肝臓：0.80 腹部大動脈：1.86 下大動脈：2.14 腸：0.79
	合計*：55.1	合計*：10.5	合計*：8.93	合計*：1.67

*：%TAR（血漿、骨格筋、脂肪、皮膚を除く）

表4 主要組織における残留放射能濃度（高用量）（単位：μg/g）

性別	投与6時間後	投与24時間後	投与72時間後	投与96時間後
雄	血液：35.3 肝臓：132 副腎：50.0 腎臓：68.4 腹部大動脈：199 下大動脈：118 胃：737 腸：832 カーカス：203	血液：23.1 肝臓：36.4 腹部大動脈：39.2 下大動脈：58.5 腸：280 カーカス：41.5	血液：18.8	血液：16.8
	合計*：60.9	合計*：14.0	合計*：2.88	合計*：1.50
雌	血液：29.6 血漿：34.7 肝臓：110 副腎：36.1 腎臓：58.9 子宮：43.2 腹部大動脈：46.7 下大動脈：55.4 脂肪：47.1	血液：13.3 肝臓：49.8 腎臓：15.6 腹部大動脈：18.9 下大動脈：18.7 胃：42.7 腸：259 カーカス：60.6	血液：8.09 肝臓：12.9 腸：17.6	血液：12.4 腸：62.1
	合計*：60.9	合計*：14.0	合計*：2.88	合計*：1.50

性別	投与 6 時間後	投与 24 時間後	投与 72 時間後	投与 96 時間後
	胃：638 腸：1,180 カーカス：178			
	合計*：56.8	合計*：19.5	合計*：2.13	合計*：2.98

*: %TAR（血漿、骨格筋、脂肪、皮膚を除く）

b. 組織分布

ラット（雌雄各 6 匹）に非標識ナプロパミド 25 mg/kg 体重/日を 4 日間強制経口投与した後、¹⁴C ナフタレン環標識体を平均 195 mg/kg 体重の用量で 1 回経口投与し、投与 24、48、96 時間及び 8 日後の臓器・組織分布を調べた結果、特異的に残留する組織又は器官はみられなかった（表 5）。投与 8 日後の放射能の合計は全投与量の 0.15% であり、組織又は器官内にはほとんど残留しないことが示された。

表 5 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（単位：μg/g）

性別	24 時間	48 時間	96 時間	8 日
雄	血液：33.2 腸：80.0	血液：4.7 腸：45.0	血液：1.2	血液：2.6
	全体*：29.0	全体*：7.6	全体*：0.1	全体*：0.3
雌	血液：5.9 脂肪組織：15.6 生殖器：16.7 皮膚：9.5 腎臓：7.9 腸：146	血液：3.7 腸：23.6	血液：1.0 皮膚：1.3	血液：2.3
	全体*：22.0	全体*：4.5	全体*：0.1	全体*：0.2

*: %TAR（血漿、骨格筋、脂肪、皮膚を除く）

c. 組織分布

ラット（雌雄各 5 匹）に非標識ナプロパミド低用量で 14 日間経口投与した後 ¹⁴C ナフタレン環標識体を低用量（30 mg/kg 体重）で 1 回経口投与し、168 時間後の臓器・組織分布を調べた結果、最も高い濃度を示したのは血液中（雄 0.80、雌 0.66 μg/mL）で、血漿中の濃度は低かった（雄 検出限界値未満、雌 0.04 μg/mL 未満）ことから、ナプロパミド又はその代謝物は細胞画分（血球成分）に分布していることが示唆された。他の組織で比較的高いのは、肝臓（同 0.20、0.19 μg/g）であった。投与量に対する放射能残留比率（%TAR）では、カーカスが最も高く（雌雄とも 0.20%TAR）、全ての組織の残留量は 0.29%TAR 未満であった。ナプロパミドは特定の臓器に蓄積するおそれはないと考えられた。

表6 臓器及び組織における残留放射能濃度（単位：μg/g）

雄	雌
血液：0.80	血液：0.66
肝臓：0.35	肝臓：0.36
カーカス：0.08	カーカス：0.08
合計：< 0.29 (%TAR)	合計：< 0.29 (%TAR)

③ 代謝

a. 尿、糞中代謝物同定

ラット（雌雄各2匹）に¹⁴Cナフタレン環標識体5.0 mg/kg体重/日を4日間強制経口投与した後、¹⁴Cナフタレン環標識体を低用量（30 mg/kg体重）で1回経口投与し、採取した尿及び糞中代謝物について調べられた。尿中及び糞中代謝物と放射能分布（%）を表7に示した。

表7 尿中及び糞中の代謝物と放射能分布（低用量）(%TAR)

代謝物	尿中	糞中
[E], [I]	40	±
未同定硫酸塩	7	±
[R]	—	0.6
[A]（親化合物）	0.1	0.3
[B]	—	0.1
[C]	0.5	2.8
[G]	0.8	1.2
[D]	1.2	3.6
[H]	0.8	1.0
[Y]	0.6	—

±：分析妨害物のため分析できず —：検出されず

b. 尿、糞、胆汁中代謝物同定

SD系ラット（雄11匹、雌6匹）に¹⁴Cナフタレン環標識体を低用量（30 mg/kg体重）又は高用量（300 mg/kg体重）で単回強制経口投与し0～72時間の尿中及び糞中排泄率、0～48時間の尿中、糞中、胆汁中排泄率、投与48時間後の尿中及び糞中代謝物について調べられた。高用量単回投与群の胆汁中及び尿中代謝物の投与量に対する代謝物組成（%）を表8に示す。

尿中の主要な非抱合型の物質として、親化合物[A]、水酸化代謝物[D]、[H]、[C]及び[G]、脱エチル代謝物[B]と[J]が同定された。尿中の主なグルクロン酸抱合体として[E]（8～19%TAR）、[I]（5～6%TAR）及び[M+P]（9～13%TAR）が得られた。

胆管カニューレ挿管雄ラットの胆汁中に排泄された代謝物は90%が抱合体、10%が非抱合体であった。胆汁中の主要極性代謝物は[E]（30%TAR）と[I]（8%TAR）であった。

高用量で単回投与後の糞試料中から溶媒抽出された主要代謝物は、尿の代謝物[D]及び[C]と一致し、マイナーな代謝物は[H]及び親化合物[A]と一致した。

低用量と高用量、及び単回と反復投与間で尿中及び糞中代謝物のプロフィ

令和5年7月7日 令和5年度非食用農作物専用安全性評価検討会（第1回）資料
 ールに本質的な差はなく、相対的な量の違いだけであった。

糞中代謝物と尿中代謝物が類似していることから、ラットに投与されたナ
 プロパミドの大部分が吸収され、主に胆汁中に排泄され（78.3% TAR、表 12）、
 胆汁中代謝物の約半分はそのまま又は脱抱合後に糞中に排泄され、残りは再
 吸収され、さらに代謝が進むと考えられる。ナプロパミドの動物での主要代
 謝経路としてナフタレン環の水酸化と脱エチル化及びそれらのグルクロン酸
 抱合が考えられる。

表 8 単回投与群における投与量に対する代謝物組成（高用量）（% TAR）

代謝物	胆汁（雄）	尿中（雄）	尿中（雌）
[E]	29.5	7.7	18.4
[I]	8.4	5.1	5.9
[M+P] ¹⁾	14.5	—	—
[M+P] ²⁾	—	12.3	9.8
[X]	trace	—	—
[A]	} 約 8.0	< 0.1	0.2
[D+C]		0.2	0.2
[H+G]		1.0	1.7
[L]		0.3	—
[O]		0.6	—
[B]		1.7	2.7
[F]		0.6	0.7
[J]		0.7	1.9
[R]	—	minor	—

1) 報告書で用いられている代謝物記号: B3+B4

2) 報告書で用いられている代謝物記号: U3+U4

— : 未測定又は同定できず

④ 排泄

a. 尿、糞、呼気中排泄

ラット（雌雄各 2 匹）に ¹⁴C ナフタレン環標識体 5.0 mg/kg 体重/日を 4 日
 間強制経口投与した後、¹⁴C ナフタレン環標識体を低用量（30 mg/kg 体重）
 で 1 回経口投与し、0～18、18～28、28～48、48～72 及び 72～96 時間の尿、
 糞及び呼気を回収し、放射能を測定した。投与した全放射能に対する回収率
 を表 9 に示す。投与放射能の大部分が投与後 18 時間以内に尿及び糞中に排泄
 され、96 時間後までに放射能はほぼ全量回収された。呼気中排泄は全期間を
 通して検出されなかった。

表 9 全放射能に対する平均回収率（低用量）（%TAR）

試料	0～18 時間	18～28 時間	28～48 時間	48～72 時間	72～96 時間	全期間 の合計
尿	42.7	3.4	3.3	1.3	0.4	57.5*
糞	32.9	1.9	2.3	3.0	1.1	40.7
呼気	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
全組織・器官	—	—	—	—	—	0.4

* : 代謝ケージ洗浄液から回収した放射能を含む。

ー：測定せず

b. 尿、糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）に ¹⁴C ナフタレン環標識体を低用量（30 mg/kg 体重）及び高用量（300 mg/kg 体重）で単回経口投与後の尿及び糞への累積排泄率を表 10 に示す。

ナプロパミドは、用量及び性別に関係なく、ほぼ 72 時間までにラットの体内から排泄された。

表 10 単回経口投与における尿及び糞への累積排泄率（%TAR）

投与量	性別	時間	尿	糞	尿+糞
低用量	雄	6	14.6	0.3	15.0
		24	41.7	33.9	75.6
		72	52.6	51.6	104.2
		96	53.2	52.5	105.6
	雌	6	25.1	0.0	25.1
		24	52.1	22.9	75.0
		72	62.3	37.4	99.7
		96	62.8	38.7	101.5
高用量	雄	6	12.2	0.3	12.5
		24	26.9	38.0	64.9
		72	34.0	59.0	93.0
		96	34.7	60.0	94.7
	雌	6	8.3	0.0	8.4
		24	41.6	11.6	53.1
		72	48.3	39.3	87.7
		96	49.5	41.2	90.7

c. 尿、糞及び胆汁中排泄

SD 系ラット（雄 11 匹、雌 6 匹）に ¹⁴C ナフタレン環標識体を低又は高用量で単回強制経口投与し 0～72 時間の尿、糞中排泄率について調べられた。低及び高用量単回投与群における尿及び糞への累積排泄率（%）を表 11 に示す。

ナプロパミドは、用量及び性別に関係なく、ほぼ 72 時間までにラットの体内から排泄された。

表 11 単回経口投与における尿及び糞への累積排泄率（%TAR）

投与量	試料採取 間隔	雄			雌		
		尿	糞	合計	尿	糞	合計
低用量	0-6 h	11.7	0.3	/	17.9	1.2	/
	6-12 h	9.0			11.6		
	12-24 h	15.0	28.2	/	12.9	28.1	/
	24-36 h	3.9	3.4	/	3.7	3.5	/
	36-48 h	3.7	3.5	/	1.5	2.2	/
	48-72 h	2.1	1.7	/	0.9	0.9	/
	0-72 h	45.4	37.1	82.5	48.4	35.9	84.3
高用量	0-24 h	38.2	33.6	/	44.5	17.1	/

投与量	試料採取 間隔	雄			雌		
		尿	糞	合計	尿	糞	合計
	24-48 h	8.3	12.2		10.5	20.4	
	48-72 h	1.5	1.9		1.8	2.0	
	0-72 h	48.0	47.7	95.7	56.8	39.5	96.4

胆管カニューレ挿管ラット（雄2匹）に高用量で単回投与後48時間までの尿、糞及び胆汁排泄率を表12に示す。胆管カニューレ挿管ラットでは胆汁への排泄が48時間までの累計で78.3%、次いで尿排泄が15.2%であり、糞への排泄は2.7%に過ぎなかった。

表12 単回経口投与における尿、糞及び胆汁への排泄率（高用量）(%TAR)

試料採取 間隔	尿	胆汁	糞	合計
0-1 h	14.5	3.1	1.6	
1-2 h		5.8		
2-3 h		6.3		
3-4 h		6.1		
4-5 h		6.7		
5-6 h		8.1		
6-7 h		3.9		
7-12 h		27.7		
12-24 h		9.9		
24-30 h	0.8	0.5	1.1	
30-36 h		0.2		
36-48 h		0.1		
0-48 h	15.2	78.3	2.7	96.3

d. 尿及び糞中排泄

SD系ラット（雌雄各5匹）に非標識ナプロパミド低用量で14日間経口投与した後¹⁴Cナフタレン環標識体を低用量で経口投与し、168時間までの尿及び糞中の排泄率が調べられた。排泄率を表13に示す。

ナプロパミドは反復投与においても性に関係なく速やかに尿及び糞中に排泄された。168時間までの累積排泄率は90%以上と高かった。

表13 反復経口投与における尿及び糞への排泄率（低用量）(%TAR)

試料採取 間隔	雄				雌			
	尿	糞	ケージ 洗浄	合計	尿	糞	ケージ 洗浄	合計
0-6 h	10.0	0.7			15.0	5.9		
6-12 h	13.0				13.6			
12-24 h	12.4	30.1			13.0	24.2		
24-36 h	3.6	7.4			3.8	5.9		
36-48 h	2.2	7.4			1.7	4.3		
48-72 h	1.1	3.1			1.0	1.9		

令和5年7月7日 令和5年度非食用農作物専用安全性評価検討会（第1回）資料

試料採取 間隔	雄				雌			
	尿	糞	ケージ 洗浄	合計	尿	糞	ケージ 洗浄	合計
72-96 h	0.4	0.7			0.3	0.3		
96-120 h	0.1	0.2			0.2	0.2		
120-144 h	0.1	0.2			0.1	0.1		
144-168 h	0.1	0.2	0.1		0.2	0.1	0.3	
0-168 h	42.9	49.9	0.1	92.9	48.8	43.0	0.3	92.1

2. 環境中運命試験

ナプロパミドについて、各種の環境中動態試験が実施された。本試験の結果の概要は表14のとおりである。

土壌中動態試験において、ナプロパミドは土壌中で脱エチル化（代謝物 [B] 及び [F]）、その加水分解物である [J] を経て CO₂ に無機化するものと土壌に結合する経路が想定された。ナフタレン環標識ナプロパミドの半減期は、好氣的条件で 379～>1,000 日、好氣的+嫌氣的条件で 73 日であった。

水中動態について、ナプロパミドはほとんど加水分解が起こらない。しかし、光照射条件下では極めて速やかに分解が起こり（半減期 1 時間未満）、代謝物 [U]、[V]、[J]、[Q] 及び [W] などが生成した。水中光分解試験において、自然水中半減期は 45.9 分（東京春換算値：0.177 日）、蒸留水中半減期は 58 分（東京春換算値：18.1 分）であった。

表 14 ナプロパミドの環境中動態試験概要

試験項目	試験条件	DT ₅₀	主な代謝分解物と最大検出量 ¹⁾	
好氣的土壌中動態試験	砂壤土、壤土及び埴壤土 (英国) ¹⁴ C ナフタレン環標識化合物 1.33 mg/kg (乾土換算) 20℃もしくは10℃、120日間	379～>1,000 日	2%TAR を超える代謝分解物なし 2-(1-ナフチルオキシ)プロピオン酸 [J] : 1.6%AR	
好氣的、嫌氣的、好氣的/嫌氣的土壌中動態試験	砂壤土 (米国) ¹⁴ C ナフタレン環標識化合物 4 ppm (有効成分換算で 6.12 ppm) 29℃、最初の 30 日間は好氣的条件、残りの 60 日間は嫌氣的条件下	73 日	2-(1-ナフチルオキシ)プロピオン酸 [J] : 約 22%	
加水分解動態試験	ナプロパミド (非標識化合物) 50℃、5 日間 (予備試験)	pH 4	>1 年 ^{a)}	— (加水分解的に安定)
		pH 7	>1 年 ^{a)}	— (加水分解的に安定)
		pH 9	>1 年 ^{a)}	— (加水分解的に安定)
水中光分解動態試験	¹⁴ C ナフタレン環標識化合物 光強度 : 43.7 W/m ² 波長 (測定範囲) : 300～400 nm	自然水	45.9 分 (0.177 日) ^{b)}	異性体 I [V] : 14.2%TAR (30 分後) 異性体 II [U] : 10.7%TAR (120 分後)
水中光分解動態試験	ナプロパミド (非標識化合物) 光強度 : 9.77 W/m ² 波長 (測定範囲) : 280～500 nm	蒸留水	58 分 (18.1 分) ^{b)}	異性体 II [U] : 19.9% (120 分後)

a) : 50℃5 日間反応後の残存濃度に基づく 25℃条件下の半減期

b) 東京 (北緯 35°) 春季太陽光換算値

3. 土壌残留性

ナプロパミド製剤（51%顆粒水和剤）について、火山灰土壌・埴壤土、洪積土壌・埴壤土を用いて土壌残留性試験が実施された。推定半減期は表 15 の通りである。

表 15 ナプロパミド製剤（51%顆粒水和剤）の土壌残留性試験概要

試験条件			推定半減期
畑地	圃場試験 顆粒水和剤（51%） 200L/10 a	火山灰土壌・埴壤土	5.0 日
		洪積土壌・埴壤土	12.4 日

4. 毒性試験

（1）一般薬理試験

ナプロパミド原体について、マウス及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。

本試験の結果の概要は表 16 のとおりである。

表 16 ナプロパミドの一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (作用量) (mg/kg 体重)	観察された作用
中枢 神経 系	一般症状	ICR 系 マウス (一群雌雄 1 匹)	0、32、100、 160、200、 250、320 (経口)	32 (100)	100 mg/kg 体重以上：自発運動低下、立ち上がり頻度低下、不規則呼吸/深呼吸 200 mg/kg 体重：運動失調、呼吸困難、腹這い姿勢、眼球突出等 250 mg/kg 以上：全例死亡
末梢 神経 系	血圧・呼吸 数・心電図	雑種イヌ、麻酔 下 (雌 1 匹)	0.6、30、75、 300 ¹⁾ 、600、 3,000 (静注)	— (0.6)	0.6 mg/kg 体重：呼吸深度増加 30 mg/kg 体重：呼吸深度の一時的増加 300 mg/kg 体重 ¹⁾ 以上：呼吸数と呼吸深度の増加 600 mg/kg 体重：血圧低下、迷走神経刺激による呼吸数増加 3,000 mg/kg 体重：死亡

試験の種類	動物種	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (作用量) (mg/kg 体重)	観察された作用
	雑種イヌ、麻酔下、硫酸アトロピン (1 mg/kg) 前処置 (雄1匹)	1.0 (静注)	1.0 (-) *	本物質単独投与 (1.0 mg/kg 体重): 血圧、心拍数、呼吸に変化なし [薬物前処置に対する阻害作用: 影響なし (下記)] ・塩酸エピネフリン (0.02 mg/kg 体重) 前処置に対する反応 (血圧高度上昇) に変化なし ・硫酸ヒスタミン (0.025 mg/kg 体重) 前処置に対する反応 (血圧の一時的低下) に変化なし ・硫酸ニコチン (1.0 mg/kg 体重) 前処置に対する反応 (血圧上昇) は少なく、その後血圧低下し、呼吸が弱くなり 20 分後に死亡

1) 試験途中で投与薬液に結晶が析出したため、検体の総投与量は 4,000~5,000 mg (250~330 mg/kg) の範囲と考えられる

2) ニコチン投与後に死亡したが、投与薬量ミスによるニコチン毒によるものであった

* : 1.0 mg/kg 体重の1用量 (固定用量) のみ

(2) 急性毒性試験

① 急性毒性試験

ナプロパミド原体について、ラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験 (経口、経皮、吸入、腹腔内及び皮下)、製剤 (50%水和剤、48%顆粒水和剤) についてラット、マウス、モルモット、ウサギを用いた急性毒性試験 (経口、経皮及び吸入) が実施された。

本試験の結果の概要は表 17 のとおりである。

表 17 ナプロパミドの急性毒性試験概要

検体種別	投与経路/観察期間/投与量 (mg/kg 体重) 又はばく露量 (単位は表中に記載)	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (単位は表中に記載)	
			雄	雌
原体	経口/7日間/7,000	Wistar系ラット (一群雌雄各10匹)	>7,000	>7,000
	経口/7日間/1,000、2,000、3,000、4,000、5,000	Wistar系ラット (一群雌雄各10匹)	>5,000	>5,000
	経口/14日間/5,000	SD系ラット (一群雌雄各5匹)	>5,000	>5,000
	経口/14日間/5,000	SD系ラット (一群雌雄各5匹)	>5,000	>5,000
	経口/7日間/3,186.2、4,142.0、5,384.6、7,000.0、9,100.0	dd系マウス (一群雌雄各10匹)	5,199.9	5,199.9
	経皮/14日間/2,000	NZW系ウサギ (一群雌雄各2匹)	>2,000	>2,000
	経皮/14日間/2,000	Stauffland系ウサギ (一群雌雄各5匹)	>2,000	>2,000
	吸入(ダスト)/14日間/4.8 mg/L (実測濃度)	Wistar系ラット (一群雌雄各5匹)	>4.8 mg/L	>4.8 mg/L
	腹腔内/7日間/ 雄：1,250、1,500、1,800、2,160、2,590、3,110、3,730 雌：1,250、1,500、1,800、2,160	Wistar系ラット (一群雌雄各10匹)	2,453.8	1,800.0
	腹腔内/7日間/100、200、400、800、1,000	Wistar系ラット (一群雌雄各10匹)	>1,000	>1,000
	腹腔内/7日間/ 雄：615.0、738.0、885.6、1,062.7、1,275.3、1,530.3 雌：615.0、799.5、1,039.4、1,351.2、1,765.5	dd系マウス (一群雌雄各10匹)	870.2	1,067.0
	皮下/7日間/7,000	Wistar系ラット (一群雌雄各10匹)	>7,000	>7,000
	皮下/7日間/200、400、600、800、1,000	Wistar系ラット (一群雌雄各10匹)	>1,000	>1,000

		匹)		
	皮下/7日間/5,400、7,000	dd系マウス (一群雌雄各10匹)	>7,000	>7,000
製剤 (50%水和剤)	経口/14日間/4,640	ラット (一群雌雄各5匹)	>4,640	>4,640
	経口/14日間/2,150、4,640	ラット (一群雄5匹)	>4,640	—
	経口/14日間/2,150、4,640	マウス (一群雄5匹)	>4,640	—
	経口/14日間/464、1,000、2,150、4,640	モルモット (一群雄5匹)	2,710	—
	経皮/14日間/4,640	ウサギ (一群雌雄各2匹)	>4,640	>4,640
	吸入(エアロゾル)/14日間/9.5 mg/L	ラット (一群雌雄各5匹)	>9.5 mg/L	>9.5 mg/L
製剤 (48%顆粒水和剤)	経口/14日間/5,000	SD系ラット (一群雌雄各5匹)	>5,000	>5,000
	経口/14日間/5,000	ICR系マウス (一群雌雄各5匹)	>5,000	>5,000
	経皮/14日間/2,000	SD系ラット (一群雌雄各5匹)	>2,000	>2,000

(3) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ナプロパミド原体及び製剤（50%水和剤、48%顆粒水和剤）についてウサギを用いた皮膚刺激性試験、眼刺激性試験及びモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。本試験の結果の概要は表18のとおりである。

皮膚刺激性については、48%顆粒水和剤で軽度の刺激性が認められた。

眼刺激性については、原体で中等度の刺激性、48%顆粒水和剤で軽度の刺激性が認められた。

皮膚感作性については、原体及び製剤（50%水和剤、48%顆粒水和剤）ともに感作性は認められなかった。

表18 ナプロパミドの皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験概要

検体種別	試験の種類/観察期間	動物種	投与方法/投与量	試験の結果
原体	皮膚刺激性/72時間	Stauffland系ウサギ (雌雄各3匹)	貼付/0.5 g	刺激性なし
	眼刺激性/非洗眼群：14日間、洗眼群：7日間	Stauffland系ウサギ (洗眼群雄3匹、非洗眼群雄6匹)	点眼/0.1 g	中等度の刺激性あり 洗眼効果あり
	眼刺激性/3日間	NZW系ウサギ (雌雄各3匹)	点眼/0.01 g	刺激性なし

検体種別	試験の種類/観察期間	動物種	投与方法/投与量	試験の結果
	皮膚感作性 (Buehler 法) /48 時間	Hartley 系 モルモット (感作群雌 10 匹、 対照群雌 10 匹)	感作： 0.5 g の 100% 検体を 生理食塩水 0.5 mL に懸濁（貼付） 惹起： 0.5 g の 100% 検体を 生理食塩水 0.5 mL に懸濁（貼付）	感作性なし (陰性)
製剤 (50% 水和 剤)	皮膚刺激性 /3 日間	白色ウサギ (雌雄各 3 匹)	塗布/0.5 g	刺激性なし
	眼刺激性 /3 日間	白色ウサギ (雌雄各 3 匹)	点眼/0.01 g	刺激性なし
	皮膚感作性 (Buehler 法) /48 時間	Hartley 系 モルモット (感作群雄 10 匹、 対照群雄 10 匹)	感作： 70% 水溶液 0.5 mL (貼付) 惹起： 70% 水溶液 0.5 mL (貼付)	感作性なし (陰性)
製剤 (48% 顆粒 水和 剤)	皮膚刺激性 /4 日間	NZW 系ウサギ (雌 6 匹)	貼付/0.5 g	軽度の刺激性 あり
	眼刺激性 /7 日間	NZW 系ウサギ (洗眼群雄 3 匹、 非洗眼群雌 6 匹)	点眼/0.1 mL	軽度の刺激 性あり 明瞭な洗眼効 果なし
	皮膚感作性 (Buehler 法) /48 時間	Hartley 系 モルモット (感作群雄 10 匹、 対照群雄 10 匹)	感作： 60% 水溶液 0.5 mL (貼付) 惹起： 60% 水溶液 0.5 mL (貼付)	感作性なし (陰性)

*ジニトロクロロベンゼン

(4) 亜急性毒性試験

ナプロパミド原体について、ラット、マウス及びイヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

① 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）(A)

SD 系ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：設定用量 0、13、25 及び 50 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。雌雄ともに最高用量の 50 mg/kg 体重/日投与群まで被験物質投与の影響は認められなかった。

(毒性所見以外の所見)

臓器重量において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌で子宮の絶対重量の減少が認められ、student の t-検定で有意 (p< 0.05) な差が認められたが、分散分析を行った場合は認められなかった。また、相対重量では有意な変化は認められず、

令和5年7月7日 令和5年度非食用農作物専用安全性評価検討会（第1回）資料
病理組織学的検査においても子宮及びその他の生殖器に関連する所見は認められなかったことから偶発的に生じたもので、被験物質投与による影響とは考えられなかった。

（まとめ）

本試験において、雌雄ともに最高用量の 50 mg/kg 体重/日投与群まで被験物質投与の影響は認められなかった。無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。

② 90日間反復経口投与毒性試験（ラット）（B）

Wistar 系ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、700、2,000、7,000 及び 20,000 ppm；平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 19 90日間反復経口投与毒性試験（ラット）（B）の平均検体摂取量

投与量（ppm）		700	2,000	7,000	20,000
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	59	158	618	1,690
	雌	67	159	642	1,624

報告書中に示された 4、8、13 週目の検体摂取量の平均値

各投与群において認められた毒性所見は表 20 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

血液生化学的検査において、20,000 ppm 投与群の雌で ALT の減少がみられたが、増加ではないことから毒性学的意義は乏しいものと考えられた。

（まとめ）

本試験において、2,000 ppm以上の投与群の雌雄で腎臓の重量増加、尿円柱形成の増加、雌で肝臓の小葉中心性肝細胞変性及び壊死が認められた。無毒性量は 700 ppm（雄：59 mg/kg 体重/日、雌：67 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

表 20 90日間反復経口投与毒性試験（ラット）（B）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 ・ALP 増加 ・脾臓重量増加 ・肝臓の類洞の拡張、細胞内円形空胞 ・腎臓の間質細胞浸潤、尿円柱形成 ・脾臓のうっ血 ・肺の肺胞内血球浸潤、肺胞壁肥厚、気管支周囲細胞浸潤・気管支肺炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 ・TP の増加 ・脾臓重量増加 ・肝臓の類洞の拡張 ・腎臓の間質細胞浸潤、尿円柱形成 ・脾臓のうっ血 ・肺の肺胞内血球浸潤、肺胞壁肥厚、気管支周囲細胞浸潤・気管支肺炎
7,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝臓重量増加 ・肝臓の中心性うっ血、細胞萎縮（7,000 ppm のみ） ・腎臓の尿細管拡張の増加、細胞浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝臓重量増加 ・ALP 増加 ・肝臓の中心性うっ血、細胞萎縮（7,000 ppm のみ） ・腎臓の尿細管拡張の増加、細胞浸潤、遠位尿細管上皮核濃染・剥離
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎臓重量増加 ・腎臓の尿円柱形成の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎臓重量増加 ・肝臓の小葉中心性肝細胞変性、壊死（20,000 ppm 除く） ・腎臓の尿円柱形成の増加
700 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

③ 90日間反復経口投与毒性試験（マウス）

ddN 系マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、2,000、7,000 及び 20,000 ppm；平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 21 90日間反復経口投与毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量（ppm）		2,000	7,000	20,000
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	253.4	992.7	4,240.2
	雌	338.9	1,345.3	4,589.1

各投与群において認められた毒性所見は表 22 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

臓器重量において、2,000 ppm 投与群の雌で肝臓重量の増加がみられたが、

令和5年7月7日 令和5年度非食用農作物専用安全性評価検討会（第1回）資料
 軽度であり毒性学的意義のある影響とは考えられなかった。また、20,000 ppm
 投与群雌の副腎、2,000 ppm 投与群雌、7,000 ppm 投与群雄、20,000 ppm 投与
 群雌雄の甲状腺、20,000 ppm 投与群雌、7,000 ppm 投与群雌の卵巣、20,000
 ppm 投与群雌の胸腺の重量の減少が認められたが、毒性学的意義が不明であり、
 毒性影響としなかった。

(まとめ)

本試験において、7,000 ppm 以上の雄で体重減少、食餌効率の低下、雌で摂
 餌量減少、ALT の増加、肝臓重量の増加、雌雄で腎糸球体多核、尿細管内円柱
 がみられ、20,000 ppm では肝臓、腎臓における病理組織学的変化が雌に比べて
 雄で顕著にみられた。無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm（雄 253.4 mg/kg 体重/日、
 雌 338.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

表 22 90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ RBC、Hb 量、Ht 値の減少 ・ リンパ球の減少及び分葉核好中球の増加 ・ ALT の増加 ・ TP の減少 ・ 肝臓重量の増加 ・ 肝実質細胞空胞変性、巣状壊死、暗細胞出現 ・ 腎盂炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少 ・ 食餌効率の低下 ・ 赤血球数の減少 ・ Hb 量、Ht 値の減少 ・ リンパ球の減少及び分葉核好中球の増加 ・ 腎炎、尿細管壁細胞菲薄
7,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少 ・ 食餌効率の低下 ・ 腎糸球体多核、尿細管内円柱 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ ALT の増加 ・ 肝臓重量の増加 ・ 腎糸球体多核、尿細管内円柱
2,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

④ 1 年間反復経口投与毒性試験（イヌ）

EFSA (2010) にイヌを用いた 1 年間反復投与毒性試験の結果が報告されている。
 詳細は不明であるが、250 mg/kg 体重/日以上で液状便がみられ、最高用量の 1,000
 mg/kg 体重/日で嘔吐及び体重増加抑制がみられたことに基づき、NOAEL は 50
 mg/kg 体重/日と報告されている。

(5) 慢性毒性試験及び発がん性試験

ナプロパミド原体について、マウスを用いた発がん性試験が実施された。

① 2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（発がん性試験主群：一群雌雄各 50 匹、発がん性試験衛星群：投与群は一群雌雄各 10 匹、対照群は一群雌雄各 20 匹、慢性毒性試験：雌雄各 20 匹）を用いた混餌（発がん性試験：原体：0、250、1,100 及び 5,000、慢性毒性試験：10,000 ppm；平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 23 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		250	1,100	5,000	10,000*
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11	48	221	522
	雌	12	55	261	582

*: 慢性毒性群（12 ヶ月間投与）

各投与群において認められた毒性所見は表 24 のとおりである。

(毒性所見以外の所見)

血液生化学的検査において、5,000 ppm 以上の投与群の雌雄で GGT の増加がみられたが、病理組織学的変化がみられていないことから検体投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量において、12 ヶ月の中間と殺時に 5,000 ppm 以上の投与群の雌で、脳、腎臓及び肝臓の相対重量増加、10,000 ppm 投与群の雄で腎臓の相対重量増加、雌で副腎、肝臓、卵巣の相対重量増加がみられたが、最終体重の著しい低下に起因する二次的変化と考えられた。24 ヶ月の最終解剖時に 5,000 ppm 投与群の雄で腎臓の相対重量増加、雌で副腎、脳、腎臓及び肝臓の相対重量増加がみられたが、最終体重の著しい低下に起因する二次的変化と考えられた。

剖検所見において、12 ヶ月中間と殺時の 10,000 ppm、24 ヶ月最終解剖時の 5,000 ppm 投与群の雄で肝臓の変色病巣の増加、最終解剖時の 5,000 ppm 投与群の雄で腎臓の嚢胞の増加が認められたが関連する病理組織学的変化が認められないことから検体投与に起因する変化ではないと考えられた。

病理組織学的検査において、250 ppm 以上の投与群の雄において肝海綿状変性の増加が認められたが有意差はなく、軽微な程度に限定されており毒性学的意義は乏しいと考えられた。

(まとめ)

本試験において、1,100 ppm 以上の投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、5,000 ppm 以上の投与群の雌雄で軽度の貧血が認められた。無毒性量は雌雄ともに 250 ppm（雄 11 mg/kg 体重/日、雌 12 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。

表 24 2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm*	・尿量減少	・RBC、MCH 減少 ・尿量減少
5,000 ppm 以上	・Hb、MCH、MCHC、MCV の減少 ・肝臓重量増加	・Hb、Ht 減少 ・尿比重減少
1,100 ppm 以上	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・血小板数増加
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

*: 慢性毒性群（12ヵ月間投与）

② 2年間発がん性試験（マウス）

ICR 系マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日）投与による 104 週間発がん性試験が実施された。

各投与群において認められた毒性所見は表 25 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

血液生学的検査において、12 ヶ月で AST の増加が 30 mg/kg 体重/日投与群の雌で認められたが、これは主として 1 匹の雌の非常に高い値に依存したものと考えられ、検体投与に関連したものではなかった。投与終了時の測定で 30 mg/kg 体重/日投与群で 1 匹が非常に高い AST を示し、さらに 2 匹が高い AST、ALT を示した。これら 3 匹では肝細胞壊死が認められたが、その発生頻度は対照群とほぼ同等であったので、AST 及び ALT の増加は検体投与に関連したものではないと判断した。また、100 mg/kg 体重/日群の雌でもグルコースの減少、AST の増加が認められたが、検体投与に関連したものではないと考えられた。

病理組織学的検査において、対照群及び各投与群の共通所見として、アミロイド症がほとんどのマウスの消化器系、腎糸球体、副腎皮質、甲状腺間質、心筋、肝の大静脈壁に認められた。その他腎皮質と肝に小さな単核球細胞巣が認められ、また多くの雄に精細管変性、多くの雌にのう胞性子宮膜過形成、のう胞性子宮膜腺症が認められた。さらに、対照群と 100 mg/kg 体重/日投与群に坐骨神経の軸索変性と脱髄が少数の神経線維に局限して認められたが、これらの病変は老齢の ICR 系マウスで起こる典型的な病変であり、検体投与による影響とは考えられない。腫瘍性病変について、肺胞性腺腫と癌腫が全ての群に同程度の頻度で出現したが、Charles River-CD-1 (ICR) 系マウスでみられる典型的な腫瘍の自然発生率と同じであり、検体投与による影響ではなかった。

（まとめ）

本試験において、いずれの投与群においても対照群と比べていずれの検査項

令和5年7月7日 令和5年度非食用農作物専用安全性評価検討会（第1回）資料目にも顕著な所見は認められなかったが、最高投与量 100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で最終と殺時の生存率が統計学的な有意差はないものの低下傾向にあったこと、また、同群雌の体重が 82 週以降試験終了時まで低下傾向にあったため、最大無作用量（実質的な無毒性量）は 30 mg/kg 体重/日と考えられる。また、発がん性はないものと考えられる。

表 25 2年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	・生存率の低下（統計学的な有意差なし）	・生存率の低下（統計学的な有意差なし） ・摂餌量の低下（統計学的な有意差なし）
30 mg/kg 体重/日 以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし

③ 18ヵ月間発がん性試験（マウス）

ICR 系マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、60、450、3,500 及び 7,000 ppm；平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 18ヵ月間発がん性試験が実施された。

表 26 18ヵ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量（ppm）		60	450	3,500	7,000
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	7.4	55	455	931
	雌	9.4	70	568	1,216

各投与群において認められた毒性所見は表 27 のとおりである。

（まとめ）

本試験において、3,500 ppm 以上の用量群の雌雄で体重増加抑制、肝重量の増加がみられ、7,000 ppm 群の雄では病理組織検査において肝細胞肥大の発生率の増加も認められた。発がん性は認められなかった。本試験における無毒性量は雌雄とも 450 ppm（雄 55 mg/kg 体重/日、雌 70 mg/kg 体重/日）と判断される。また、発がん性はないものと考えられる。

表 27 18ヵ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・肝細胞肥大	
3,500 ppm 以上	・体重増加抑制 ・肝臓絶対及び相対重量の増加 ・腎臓相対重量の増加	・体重増加抑制
450 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(6) 生殖発生毒性試験

ナプロパミド原体について、ラットを用いた3世代繁殖試験、ラット及びウサギを用いた催奇形性試験が実施された。

① 3世代繁殖試験（ラット）

SD系ラット（一群雄15匹、雌30匹）を用いた混餌（原体：0、10、30、及び100 mg/kg 体重/日相当）投与による3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28のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

児動物の離乳時体重において、30 mg/kg 体重/日投与群のF3a雌雄、100 mg/kg 体重/日投与群のF1a及びF1b雌雄、F2a雌雄、F3a雌雄で有意な低値がみられた。このうち、30 mg/kg/日投与群の変動については、1世代のみでみられ、軽微な変動であることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

胎児の肉眼的病理検査において、死産した雌1匹から得られた胎児において、3匹に尾の屈曲がみられ、このうち1匹は両前肢指欠損、他の1匹では眼球突出がみられた。これらは自然発生的な異常であり、検体投与による影響ではないと判断した。

（まとめ）

本試験において、親動物では100 mg/kg 体重/日投与群のF1雌で体重増加抑制がみられ、児動物では、F1、F2及びF3雌雄で離乳時体重（生後21日）の低値が認められたことから、無毒性量は親動物、児動物の雌雄とも30 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、繁殖能に対する影響は認められなかった。

表 28 3世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親動物：P 児動物：F1a、F1b		親動物：F1 児動物：F2a、F2b		親動物：F2 児動物：F3a、F3b	
		雄	雌	雄	雌		
		親動物	100 mg/kg 体重/日 30 mg/kg 体重/日以下	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・最終体重の減少 毒性所見なし
児動物	100 mg/kg 体重/日	・離乳時体重の低値 (F1a、b)	・離乳時体重の低値 (F1a、b)	・離乳時体重の低値 (F2a)	・離乳時体重の低値 (F2a)	・離乳時体重の低値 (F3a)	・離乳時体重の低値 (F3a)
	30 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

②催奇形性試験（ラット）（A）

SD系ラット（一群雌25匹）の妊娠6～15日に強制経口（原体：0、30、110及び400 mg/kg 体重/日）投与による催奇形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29のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

胎児検査において、110及び400 mg/kg 体重/日で水頭症がみられたが、各1例のみの発生で、検体投与に関連したものではないと考えられた。

（まとめ）

本試験において、母動物では400 mg/kg 体重/日投与群で死亡、被毛の汚れ、体重減少、摂餌量減少がみられ、胎児では異常はみられなかった。本試験における無毒性量は、母動物では110 mg/kg 体重/日、胎児は400 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

表29 催奇形性試験（ラット）（A）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
400 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1/25例、妊娠10日） ・外陰部周囲被毛の黄色汚れ（matting）・体重減少、摂餌量減少 	毒性所見なし
110 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

③催奇形性試験（ラット）（B）

SD系ラット（一群雌26匹）の妊娠6～15日に強制経口（原体：0、100、300及び1,000 mg/kg 体重/日）投与による催奇形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30のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

妊娠率において、0、100、300及び1,000 mg/kg 体重/日の順に19、23、20及び16匹*の雌が妊娠し、妊娠率は73、88、77及び62%であった。1,000 mg/kg 体重/日投与群での妊娠率の低下は、同腹児数と胎児体重にこの低下に付随するような減少はみられず、また、未着床、完全吸収腹、奇形着床体及び毒性影響を受けた着床体等の増加も認められなかったため検体投与による影響ではないと考えられた。

胎児検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で尿管蛇行を有する胎児の腹あたりの出現頻度に有意な増加がみられたが、これは、内蔵検査に供された同腹の2胎児に尿管蛇行がみられたことによるものであり、検体投与による影響ではないと考えられた。また、骨格検査で正常胎児の腹あたりの割合が300

令和5年7月7日 令和5年度非食用農作物専用安全性評価検討会（第1回）資料
 mg/kg 体重/日投与群で低下したが、特定の異常の増加は認められず 1,000
 mg/kg 体重/日投与群の胎児骨格に投与の影響は見られなかったことから、検体
 投与による影響ではないと考えられた。

* 1000 mg/kg 体重/日投与群において、OECD414 で定める妊娠数を下回っていた。

（まとめ）

本試験における無毒性量は、母動物では 300 mg/kg 体重/日、胎児は 1,000
 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

表 30 催奇形性試験（ラット）（B）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制、摂餌量減少	1,000 mg/kg 体重/日以下毒性所見
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	なし

④催奇形性試験（ラット）（C）

SD 系ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0 及び
 1,000 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性試験が実施された。この試験は、前
 述の試験（③催奇形性試験（ラット））の確認試験として実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 のとおりである。

（まとめ）

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂
 餌量減少がみられた。胎児では異常はみられず無毒性量は 1,000 mg/kg 体重/日
 であると考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

表 31 催奇形性試験（ラット）（C）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制、摂餌量減少	毒性所見なし

⑤催奇形性試験（ラット）（D）＜参考資料＞

SD 系ラット（一群雌 20～21 匹）の妊娠 6～15 日に混餌（0、純品：25、75、
 原体：77、陽性対照（アスピリン）：250 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性
 試験が実施された。

母動物、胎児ともに異常は認められなかった。

（毒性所見以外の所見）

胎児の骨格検査において、椎骨不完全骨化の発生数が、対照群、純品 25、75
 mg/kg 体重/日、原体 77 mg/kg 体重/日、陽性対照群で各々、9、27、31、44、
 34 例に認められた。しかし、他に共通して高い頻度で発生した異常が種々みら
 れることから、この所見も各群に共通した所見であり、対照群の数値が偶発的
 に低下したと思われること、また、これらの骨格構造の差異は骨格の発育程度

令和5年7月7日 令和5年度非食用農作物専用安全性評価検討会（第1回）資料
と関連したものであること、さらに別途実施したラットを用いた催奇形性試験
（②催奇形性試験（ラット）（A））では異常がみられないことから、検体投与に
よる影響とは考えなかった。

（まとめ）

本試験において、母動物、胎児ともに異常は認められず、無毒性量は、母動物では 77 mg/kg 体重/日、胎児は 77 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

⑥催奇形性試験（ウサギ）（A）

NZW 系ウサギ（一群雌 17～19 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群で、体重増加抑制、摂餌量減少、妊娠率低下、流産数増加傾向がみられたが、流産の頻度に対照群との間で有意差は認められず、妊娠率の低下は妊孕性の低い雄との交配によるもので母動物、胎児ともに異常は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

胎児検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で第 5 胸骨分節の骨化不全の増加がみられたが、背景データ 4 試験のうち、3 試験での発生率が今回の試験の 1,000 mg/kg 体重/日投与群の発生率を上回っており、本試験における対照群の発生頻度が偶発的に低値であったことに起因するものと考えられ、この増加に毒性学的意義があるとは考えられなかった。

（まとめ）

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少及び流産数増加傾向がみられた。胎児では検体投与の影響は認められなかった。したがって、本試験における無毒性量は母動物に対して 300 mg/kg 体重/日、胎児に対して 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

表 32 催奇形性試験（ウサギ）（A）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1000 mg/kg 体重	体重増加抑制、摂餌量減少、流産増加	毒性所見なし
300 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

⑦催奇形性試験（ウサギ）（B）＜参考資料＞

NZW 系ウサギ（一群雌 16～25 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、10、50、及び 200 mg/kg 体重/日）投与による催奇形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 33 のとおりである。

（まとめ）

本試験において、母動物では 50 mg/kg 体重/日以上 の投与群で流産増加、着床率減少がみられた。胎児では検体投与の影響は認められなかった。したがって、本試験における無毒性量は母動物に対して 10 mg/kg 体重/日、胎児に対しては 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

表 33 催奇形性試験（ウサギ）（B）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
200 mg/kg 体重/日	・脾臓絶対及び相対重量減少	200 mg/kg 体重/日以下毒性所見 なし
50 mg/kg 体重/日以上	・流産増加（50 mg/kg 体重/日：4例、200 mg/kg 体重/日：2例） ・着床率減少	
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

(7) 遺伝毒性試験

ナプロパミド原体について、細菌を用いた DNA 修復試験、及び復帰突然変異試験、ヒト繊維芽細胞を用いた DNA 損傷試験、マウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo* UDS 試験、及びマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 34 に示したとおりである。ヒト繊維芽細胞を用いた DNA 損傷試験の一つで陽性結果がでているが、遺伝毒性のエンドポイントとしての検証が行われていない手法であるため、評価はできない。*in vivo* 試験を含むその他の全ての試験は陰性であり、ナプロパミドには遺伝毒性はないと考えられた。

表 34 遺伝毒性試験の概要

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H-17、M-45	-S9 Mix : 20~2,000 µg/disc	陰性
	復帰変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538) <i>Escherichia coli</i> (WP2hcr-(uvrA ⁻))	-S9 Mix : 1~5,000 µg/plate +S9 Mix : 1~5,000 µg/plate	陰性
	復帰変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537)	-S9 Mix : 37 ~ 3,000 µg/plate +S9 Mix : 37 ~ 3,000 µg/plate	陰性
	<i>in vitro</i> 染色体異常試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y (TK ^{+/+})	-S9 Mix : 5~80 µg/mL +S9 Mix : 12~20 µg/mL	陰性
	DNA 損傷試験 a)	ヒト繊維芽細胞	-S9 Mix : 25、100 µg/mL	陰性
	DNA 損傷試験 b)	ヒト繊維芽細胞	-S9 Mix : 80~830 µg/mL +S9 Mix : 80~830 µg/mL	+S9 Mix で陽性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣細胞 (CHO)	-S9 Mix : 80~160 µg/mL +S9 Mix : 20~60 µg/mL	陰性
	宿主経路試験	ICR 系マウス (一群雄 6 匹) <i>Salmonella typhimurium</i> (G46)	500、2,000 mg/kg 体重 (2 回経口投与)	陰性
	<i>in vivo</i> 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	ラット 肝細胞 (一群雄 5 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、4 及び 12 時間後標本作製)	陰性
	<i>in vivo</i> 小核試験	マウス マウス骨髄細胞 (一群雌雄各 5 匹)	556、1,667、5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、24、48 及び 72 時間後標本作製)	陰性

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
	小核試験	マウス マウス骨髄細胞 (一群雌5匹)	556、1,667、5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、24時間 後標本作製)	陰性

注) +/-S9 Mix : 代謝活性化存在下及び非存在下

a) Nick translation 法

b) Nucleoid sedimentation 法

Ⅲ. 総合評価

ナプロパミドをラットに経口投与すると、投与後 72 時間以内に概ね投与量の 90% 以上が糞及び尿中に排泄され、明確な性差は認められなかった。300 mg/kg 単回投与の雄ラットにおける胆汁及び尿への排泄がそれぞれ約 78%及び約 15%であり、吸収率が約 93%であった。排泄に性差が認められないことから、雌においても同様の吸収・排泄が起こると推定された。胆汁中代謝物と糞中代謝物が類似していることから、胆汁中代謝物の一部はそのまま糞に排泄され、残りは再吸収されさらに代謝が進むと考えられた。胆汁中の主要代謝物はナプロパミドのグルクロン酸抱合体である E、I 及び M+P であり抱合体代謝物全体約 90%を占め、未抱合体の L は約 8%であった。ナプロパミドの動物代謝分解経路としてナフタレン環の水酸化と脱エチル化及びそれらのグルクロン酸抱合が起こると考えられた。

各種毒性試験の結果から、ナプロパミドの反復投与による主な影響は体重減少であると考えられた。神経毒性、繁殖毒性、催奇形性、遺伝毒性及び発がん性は認められなかった。

各毒性試験における無毒性量及び最小毒性量並びに最小毒性量で認められた所見を表 35 に示す。

表 35 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）(mg/kg 体重/日) 及び最小毒性量で認められた所見	国外での評価 無毒性量 (最小毒性量) (mg/kg 体重/ 日)
ラット	90 日間 反復経口投与 毒性試験 (A)	雌雄：50 (－) 毒性影響なし	EFSA (2010) 雌雄不明：50 (－)
	90 日間 反復経口投与 毒性試験 (B)	雄：59 (158) 雌：67 (159) 雌雄：腎臓の重量増加、尿円柱形成の増加 雌：肝臓の小葉中心性肝細胞変性及び壊死	記載なし
	慢性毒性試験 2 年間反復経 口投与毒性/発 がん性併合試 験	雄：11 (48) 雌：12 (55) 雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少 雌：血小板数増加	US EPA (2005) 雌雄：12 (雄/雌 48/55) EFSA (2010) 雌雄不明：10.5 (48)
	3 世代繁殖試 験	親動物： P 雌雄：100 (－) F1 雄：100 (－) F1 雌：30 (100) F2 雌雄：100 (－) 雌：体重増加抑制 (F1)	US EPA (2005) 親動物 雌雄：30 (100) 児動物 雌雄不明：30 (100)

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）（mg/kg 体重/日） 及び最小毒性量で認められた所見	国外での評価 無毒性量 （最小毒性量） （mg/kg 体重/ 日）
		児動物： F1 雌雄：30（100） F2 雌雄：30（100） F3 雌雄：30（100） 雌雄：離乳時体重の低値（F1、F2、F3） 繁殖能に対する影響なし	EFSA（2010） 親動物 雌雄不明：30 （100） 児動物 雌雄不明：30 （100） 繁殖能：100
	催奇形性試験（A）	母動物：110（400） 胎児：400（－） 母動物：死亡、被毛の汚れ、体重減少、摂餌量減少 胎児：毒性影響なし （催奇形性なし）	EFSA（2010） 母動物：110 （400） 胎児：1,000 （－）
	催奇形性試験（B）	（上記試験の確認試験） 母動物：－（1,000） 胎児：1,000（－） 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：毒性影響なし （催奇形性なし）	
	催奇形性試験（C）	母動物：300（1,000） 胎児：1,000（－） 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：毒性影響なし （催奇形性なし）	
マウス	90日間反復経口投与毒性試験	雄：253.4（992.7） 雌：338.9（1,345.3） 雌雄：腎糸球体多核、尿細管内円柱 雄：体重減少、食餌効率の低下 雌：摂餌量減少、ALTの増加、肝臓重量の増加	記載なし
	慢性毒性試験（A） 104週間反復経口投与毒性試験	雌雄：30*（100） *最大無作用量を実質的な無毒性量とみなした	EFSA（2010） 不採用
	慢性毒性試験（B） 18ヵ月間発がん性試験	雄：55（455） 雌：70（568） 雌雄：体重増加抑制、肝重量の増加	EFSA（2010） 55（455）
ウサギ	催奇形性試験（A）	母動物：300（1,000） 胎児：1,000（－） 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少、流産数増加	EFSA（2010） 母動物：300 （1,000） 胎児：300

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）（mg/kg 体重/日） 及び最小毒性量で認められた所見	国外での評価 無毒性量 （最小毒性量） （mg/kg 体重/ 日）
		胎児：毒性影響なし （催奇形性なし）	（1,000）
イヌ	1年間反復投 与毒性試験	記載なし	EFSA（2010） 50（250）

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値はラットを用いた慢性毒性試験（B）（2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験）の体重増加抑制及び摂餌量減少に基づく雄の 11 mg/kg 体重/日であり、当該無毒性量を非食用農薬一日摂取許容量（非食用農薬 ADI）の根拠とすることが適切であると考えられた。また、安全係数 100 とした。

以上の結果を踏まえ、ナプロパミドに対する非食用農薬 ADI を次のように評価する。

非食用農薬 ADI	0.11 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験
動物種	ラット
期間	2年間
投与方法	経口投与
無毒性量	11 mg/kg 体重/日
安全係数	100
	種間差 10、個人差 10

<参考1> 海外での評価状況

海外での評価状況は以下のとおりである。

国・地域	評価機関（年）	評価結果	
EU	EFSA（2010）	ADI	0.3 mg/kg 体重/日
		設定根拠	無毒性量：30 mg/kg 体重/日 最小毒性量：100 mg/kg 体重/日 最小毒性量根拠：体重増加抑制、摂餌量減少等 ラット2年間慢性毒性試験 安全係数：100
カナダ	Health Canada（2008）	ADI	0.12 mg/kg 体重/日
		設定根拠	US EPA 2005RED に従う
米国	US EPA（2005）	Chronic PAD*	0.12 mg/kg 体重/日
		設定根拠	無毒性量：12 mg/kg 体重/日 最小毒性量：48/55（雄/雌）mg/kg 体重/日 最小毒性量根拠：雌で体重増加抑制、雄で肝臓の病変 ラット慢性毒性/発がん性試験 安全係数：100
オーストラリア	APVMA（1994）	ADI	0.1 mg/kg 体重/日
		設定根拠	無毒性量：11 mg/kg 体重/日 最小毒性量：不記載（48 mg/kg 体重/日とみられる） 最小毒性量根拠：体重増加抑制及び肝臓の組織変化（類洞表層細胞の変化：海綿状肝炎） ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験安全係数：100

*：Chronic Population Adjusted Dose：ADIに相当

EFSA（2010）Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance napropamide. EFSA Journal 2010; 8(4):1565

Health Canada（2008）Re-evaluation Decision -RVD2008-09 Napropamide.

US EPA（2005）Reregistration Eligibility Decision for Napropamide. Case No. 2450.

APVMA（1994）Acceptable daily intakes（ADI）for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals. Edition 3/2021.より引用

<別紙1> 代謝物略称

記号	名称 (略称)	化学名	由来
A	U5	2-(α -ナフトキシ)-N,N-ジエチルプロピオンアミド	(親化合物)
B	U10	N-エチル-2-(1-ナフチルオキシ)プロピオンアミド	土壌 動物 (原体混在物)
C	U13	N,N-ジエチル-2-(5-ヒドロキシ-1-ナフチルオキシ)プロピオンアミド	動物
D	U6	N,N-ジエチル-2-(4-ヒドロキシ-1-ナフチルオキシ)プロピオンアミド	動物
E	U1/B1	N,N-ジエチル-2-(4-グルクロニル-1-ナフチルオキシ)プロピオンアミド 【Dのグルクロン酸抱合体】	動物
F	U11	2-(1-ナフチルオキシ)プロピオンアミド	土壌 動物
G	U14	N-エチル-2-(5-ヒドロキシ-1-ナフチルオキシ)プロピオンアミド	動物
H	U7	N-エチル-2-(4-ヒドロキシ-1-ナフチルオキシ)プロピオンアミド	動物
I	U2/B2	N-エチル-2-(4-グルクロニル-1-ナフチルオキシ)プロピオンアミド	動物
J	NPA U12	2-(1-ナフチルオキシ)プロピオン酸	土壌 水中光 動物
K	—	2-(5-ヒドロキシ-1-ナフチルオキシ)プロピオンアミド	動物
L	U8	2-(4-ヒドロキシ-1-ナフチルオキシ)プロピオンアミド	動物
M	U3/B3	2-(4-グルクロニル-1-ナフチルオキシ)プロピオンアミド 【Lのグルクロン酸抱合体】	動物
N	B5	2-(5-ヒドロキシ-1-ナフチルオキシ)プロピオン酸	動物
O	U9	2-(4-ヒドロキシ-1-ナフチルオキシ)プロピオン酸	動物
P	U4/B4	2-(4-グルクロニル-1-ナフチルオキシ)プロピオン酸 【Oのグルクロン酸抱合体】	動物

記号	名称 (略称)	化学名	由来
Q	ナフトール分 解物 3	ナフタレン-1-オール (α -ナフトール)	土壌 水中光 (原体混在物)
R	U15	1,4-ナフトキノン	土壌 動物
S	—	o-フタル酸	土壌
T	—	2-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン	土壌
U	分解物 1 異性体 II	N,N-ジエチル-1-ヒドロキシ- α -メチル-2-ナフタレンアセトアミド	水中光
V	分解物 2 異性体 I	N,N-ジエチル-4-ヒドロキシ- α -メチル-1-ナフタレンアセトアミド	水中光
W	分解物 4	2-メチルナフト[1,2-b]フラン-3-(2H)-オン	水中光
X	B16	2-(5-グルクロニル-1-ナフチルオキシ)プロピオンアミド	動物
Y	—	2-(α -ナフトキシ)プロピオン酸	動物

<別紙2> 検査値等略称

略称	名 称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
¹⁴ C	放射性同位体である炭素 14
C _{max}	最大血中濃度
DT ₅₀	分解半減期
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン量
Ht	ヘマトクリット値
<i>In vitro</i>	生体外
<i>In vivo</i>	生体内
K _{p^{ads} oc}	有機炭素含有率で補正したフロイントリッヒの土壌吸着係数
LC ₅₀	50%致死濃度
LD ₅₀	50%致死量
LogPow	オクタノール/水分配係数
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	平均赤血球容積
NZW	New Zealand White
ppm	百万分の1 (Parts per million)
RBC	赤血球数
TAR	総投与放射活性
T _{1/2}	半減期
T _{max}	最高血中濃度 到達時間
TP	総蛋白