

## 農薬評価書

# プロパモカルブ (第3版)

令和7年(2025年)1月  
食品安全委員会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿.....	7
○ 要 約.....	9
I . 評価対象農薬の概要.....	10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	10
5. 分子量.....	10
6. 構造式.....	10
7. 物理的化学的性状.....	10
8. 開発の経緯.....	11
II . 安全性に係る試験の概要.....	12
1. 土壌中動態試験.....	12
(1) 好気的土壌中動態試験① .....	12
(2) 好気的土壌中動態試験② .....	12
(3) 好気的土壌中動態試験③ .....	12
(4) 好気的土壌中動態試験④ .....	13
(5) 好気的土壌中動態試験⑤ .....	13
(6) 好気的土壌中動態試験(分解物 D) .....	13
(7) 嫌気的湛水土壌中動態試験① .....	14
(8) 嫌気的湛水土壌中動態試験② .....	14
(9) 土壌吸着試験① .....	14
(10) 土壌吸着試験② .....	14
(11) 土壌表面光分解試験① .....	15
(12) 土壌表面光分解試験② .....	15
2. 水中動態試験.....	15
(1) 加水分解試験① .....	15
(2) 加水分解試験② .....	16
(3) 水中光分解試験① .....	16
(4) 水中光分解試験② .....	16
(5) 水中光分解試験③ .....	16

(6) 好氣的水系環境動態試験 .....	17
3. 土壤残留試験.....	17
(1) 土壤残留試験① .....	17
(2) 土壤残留試験② .....	17
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	18
(1) 植物代謝試験 .....	18
(2) 作物残留試験 .....	23
5. 動物体内動態試験.....	23
(1) ラット① .....	23
(2) ラット② .....	28
6. 急性毒性試験.....	35
(1) 急性毒性試験（経口投与） .....	35
(2) 一般薬理試験 .....	37
7. 亜急性毒性試験.....	42
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）① .....	42
(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）② .....	42
(3) 90日間亜急性毒性試験（ラット）③ .....	43
(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）① .....	43
(5) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）② .....	44
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	44
(1) 1年間慢性毒性試験（ラット） .....	44
(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ） .....	45
(3) 2年間慢性毒性試験（イヌ） .....	46
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）① .....	47
(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②<参考資料> .....	48
(6) 2年間発がん性試験（ラット） .....	49
(7) 18か月間発がん性試験（マウス）① .....	50
(8) 18か月間発がん性試験（マウス）② .....	50
(9) 2年間発がん性試験（マウス） .....	51
9. 神経毒性試験.....	51
(1) 急性神経毒性試験（ラット）① .....	51
(2) 急性神経毒性試験（ラット）② .....	52
(3) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）① .....	52
(4) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）② .....	52
10. 生殖発生毒性試験.....	53
(1) 2世代繁殖試験（ラット）① .....	53
(2) 2世代繁殖試験（ラット）② .....	54
(3) 発生毒性試験（ラット）① .....	55

(4) 発生毒性試験（ラット）② .....	56
(5) 発生毒性試験（ウサギ）① .....	56
(6) 発生毒性試験（ウサギ）② .....	57
1 1. 遺伝毒性試験.....	57
1 2. 経皮投与、吸入ばく露等試験.....	59
(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露） .....	59
(2) 眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	60
(3) 28日間亜急性経皮毒性試験（ラット） .....	60
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験（ラット） .....	61
(5) 28日間亜急性吸入毒性試験（ラット） .....	61
1 3. その他の試験.....	61
(1) ChE 活性に対する影響試験（ラット） .....	61
(2) ChE 活性に対する影響試験（ラット及びイヌ） .....	61
(3) 1年間慢性毒性試験（イヌ）-病理組織学的検査追加試験.....	62
(4) 28日間免疫毒性試験（ラット） .....	62
(5) 公表文献における研究結果 .....	63
 III. 安全性に係る試験の概要（原体混在物） .....	64
1. 急性毒性試験（経口投与、原体混在物1、2、3及び4） .....	64
2. 遺伝毒性試験（原体混在物1、2、3及び4） .....	64
3. 定量的構造活性相關（QSAR）による毒性評価.....	65
 IV. 食品健康影響評価.....	66
 ・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称.....	76
・別紙2：検査値等略称.....	77
・別紙3：作物残留試験成績.....	78
・参照.....	79

## <審議の経緯>

### －第1版関係－

1989年 2月 8日 初回農薬登録  
2005年 10月 5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：はくさい及びたまねぎ）  
2005年 10月 21日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1021002号）  
2005年 10月 24日 関係書類の接受（参照1～106）  
2005年 10月 27日 第117回食品安全委員会（要請事項説明）  
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照107）  
2006年 7月 18日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0718030号）、関係書類の接受（参照108）  
2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）  
2006年 7月 31日 第2回農薬専門調査会総合評価第二部会  
2008年 6月 19日 追加資料受理（参照109、110）  
2008年 7月 30日 第14回農薬専門調査会確認評価第二部会  
2008年 11月 18日 第45回農薬専門調査会幹事会  
2009年 1月 22日 第270回食品安全委員会（報告）  
2009年 1月 22日 から2月20日まで 国民からの意見・情報の募集  
2009年 5月 20日 第51回農薬専門調査会幹事会  
2009年 6月 12日 第52回農薬専門調査会幹事会  
2009年 7月 6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  
2009年 7月 9日 第293回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照111）  
2010年 11月 9日 残留農薬基準告示（参照112）

### －第2版関係－

2013年 7月 12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（適用拡大：たまねぎ）  
2013年 11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1111第7号）  
2013年 11月 14日 関係書類の接受（参照113～115）  
2013年 11月 18日 第494回食品安全委員会（要請事項説明）  
2014年 1月 20日 第500回食品安全委員会（審議）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照116）  
2015年 2月 20日 残留農薬基準告示（参照117）

### －第3版関係－

2020年 4月 1日 再評価農薬に係る農林水産省告示（参照 118）  
2024年 2月 7日 農林水産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（5 消安第 5996 号）、関係書類の接受（参照 119～156）  
2024年 2月 13日 第 929 回食品安全委員会（要請事項説明）  
2024年 8月 21日 第 30 回農薬第三専門調査会  
2024年 9月 3日 追加資料受理（参照 161、162）  
2024年 9月 12日 第 31 回農薬第三専門調査会  
2024年 10月 8日 追加資料受理（参照 163）  
2024年 10月 10日 第 32 回農薬第三専門調査会  
2024年 12月 3日 第 964 回食品安全委員会（報告）  
2024年 12月 4日 から 2025 年 1 月 2 日まで 国民からの意見・情報の募集  
2025年 1月 14日 農薬第三専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2025年 1月 21日 第 969 回食品安全委員会（報告）  
(1月 22 日付け内閣総理大臣及び農林水産大臣へ通知)

### ＜食品安全委員会委員名簿＞

(2006年 6月 30日まで)	(2006年 12月 20日まで)	(2009年 6月 30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畠江敬子
本間清一	畠江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間誠一

\* : 2007 年 2 月 1 日から

\*\* : 2007 年 4 月 1 日から

(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）
畠江敬子	畠江敬子	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

(2024 年 6 月 30 日まで)

山本茂貴（委員長）  
浅野 哲（委員長代理 第一順位）  
川西 徹（委員長代理 第二順位）  
脇 昌子（委員長代理 第三順位）  
香西みどり  
松永和紀  
吉田 充

(2024 年 7 月 1 日から)

山本茂貴（委員長）  
浅野 哲（委員長代理 第一順位）  
祖父江友孝（委員長代理 第二順位）  
頭金正博（委員長代理 第三順位）  
小島登貴子  
杉山久仁子  
松永和紀

#### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士（座長）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 真	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

\* : 2005 年 10 月 1 日から

(2007 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 真	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2008 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士（座長）	代田眞理子****	藤本成明
林 真（座長代理*）	高木篤也	細川正清

赤池昭紀	玉井郁巳	松本清司
石井康雄	田村廣人	柳井徳磨
泉 啓介	津田修治	山崎浩史
上路雅子	津田洋幸	山手丈至
臼井健二	出川雅邦	與語靖洋
江馬 眞	長尾哲二	吉田 緑
大澤貫寿	中澤憲一	若栗 忍
太田敏博	納屋聖人	
大谷 浩	成瀬一郎***	
小澤正吾	西川秋佳**	* : 2007年4月11日から
小林裕子	布柴達男	** : 2007年4月25日から
三枝順三	根岸友恵	*** : 2007年6月30日まで
佐々木有	平塚 明	**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	代田眞理子	細川正清
林 真 (座長代理)	高木篤也	堀本政夫
相磯成敏	玉井郁巳	松本清司
赤池昭紀	田村廣人	本間正充
石井康雄	津田修治	柳井徳磨
泉 啓介	津田洋幸	山崎浩史
今井田克己	長尾哲二	山手丈至
上路雅子	中澤憲一*	與語靖洋
臼井健二	永田 清	義澤克彦**
太田敏博	納屋聖人	吉田 緑
大谷 浩	西川秋佳	若栗 忍
小澤正吾	布柴達男	
川合是彰	根岸友恵	
小林裕子	根本信雄	* : 2009年1月19日まで
三枝順三***	平塚 明	** : 2009年4月10日から
佐々木有	藤本成明	*** : 2009年4月28日から

### <食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿>

(2024年4月1日から)

平林容子 (座長)	小嶋五百百合	八田稔久
山手丈至 (座長代理)	佐能正剛	渡邊栄喜
久野壽也	中島美紀	渡辺雅彦

### **<第 30 回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>**

小澤正吾（元岩手医科大学薬学部教授）  
栄形麻樹子（帝京平成大学健康医療スポーツ学部医療スポーツ学科教授）  
杉山圭一（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センターゲノム安全科学部部長）  
豊田武士（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部部長）

### **<第 31 回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>**

小澤正吾（元岩手医科大学薬学部教授）  
栄形麻樹子（帝京平成大学健康医療スポーツ学部医療スポーツ学科教授）  
杉山圭一（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センターゲノム安全科学部部長）  
豊田武士（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部部長）

### **<第 32 回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>**

小澤正吾（元岩手医科大学薬学部教授）  
金田勝幸（食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員）  
栄形麻樹子（帝京平成大学健康医療スポーツ学部医療スポーツ学科教授）  
杉山圭一（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センターゲノム安全科学部部長）  
豊田武士（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部部長）

## 要 約

プロピルカルバマート骨格を有する殺菌剤である「プロパモカルブ塩酸塩」（CAS No. 25606-41-1）について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。第3版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされており、農林水産省から作物残留試験（ばれいしょ）、90日間亜急性毒性試験（ラット）、2世代繁殖試験（ラット）及び遺伝毒性試験の成績、公表文献報告書等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝（トマト、ばれいしょ等）、作物残留、動物体内動態（ラット）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（ラット及びマウス）、急性神経毒性試験（ラット）、亜急性神経毒性（ラット）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性、免疫毒性（ラット）等である。

各種毒性試験結果から、プロパモカルブ塩酸塩投与による影響は、主に体重増加抑制、摂餌量減少及び多数の臓器における上皮空胞化であった。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中のはく露評価対象物質をプロパモカルブ塩酸塩（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、マウスを用いた18か月間発がん性試験②の雌における12mg/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0.12mg/kg体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、プロパモカルブ塩酸塩の単回経口投与等により生じ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、ラットを用いた急性神経毒性試験①の20mg/kg体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.2mg/kg体重を急性参考用量（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：プロパモカルブ塩酸塩

英名：propamocarb hydrochloride (ISO 名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：プロピル-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルバマート塩酸塩

英名：propyl [3-(dimethylamino)propyl]carbamate hydrochloride

CAS (No. 25606-41-1)

和名：プロピル-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルバマート塩酸塩

英名：propyl N-[3-(dimethylamino)propyl]carbamate hydrochloride

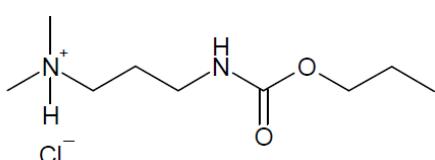
### 4. 分子式

C<sub>9</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

### 5. 分子量

224.7

### 6. 構造式



### 7. 物理的化学的性状

融点

: 46~69°C

沸点

: 測定不能 (大気圧下約 150°C、0.9~4.5 kPa の減圧下  
193°Cで分解)

密度

: 1.15 g/cm<sup>3</sup> (20.5±0.5°C)

蒸気圧

: 1.36×10<sup>-3</sup> Pa (20°C)

<1.7×10<sup>-3</sup> Pa (25°C)

外観(色調及び形状)、臭氣

: 白色、不透明結晶性軟固体、僅かな甘ったるい臭い

水溶解度	: pH 4 : 89.2%w/w～93.5%w/w (20.0±0.5°C) pH 7 : 89.1%w/w～93.8%w/w (20.0±0.5°C) pH 10 : 89.6%w/w～94.6%w/w (20.0±0.5°C)
オクタノール/水分配係数	: pH 4 : $\log P_{ow} = -0.979$ (22.0±1.5°C) pH 7 : $\log P_{ow} = -1.36$ (21.0±0.5°C) pH 10 : $\log P_{ow} = 0.320$ (21.0±0.5°C)
解離定数	: $pKa = 9.63 \pm 0.03$ (20.0±0.5°C)

## 8. 開発の経緯

プロパモカルブ塩酸塩は、1978年にシェーリング社（現 バイエルクロップサイエンス株式会社）により発見されたプロピルカルバマート骨格を有する殺菌剤である。作用機構は、病原菌の菌糸細胞膜に作用し、細胞内容物の漏出を引き起こすと考えられている。

我が国では1989年に初回農薬登録された。海外では欧州、米国、カナダ、豪州等で登録されている。

なお、基準値はプロパモカルブとして設定されているが、各種試験はプロパモカルブ塩酸塩を用いて実施されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験[II. 1、2、4及び5]は、プロパモカルブ塩酸塩のアミノプロピル基の1又は2位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩」という。）及び分解物Dのアミノプロピル基の1位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「<sup>14</sup>C-D」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）からプロパモカルブ塩酸塩の濃度（mg/kg又はμg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在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. 土壤中動態試験

#### (1) 好気的土壤中動態試験①

[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を用いて、好気的土壤中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表1に示されている。（参照121、124）

表1 好気的土壤中動態試験①の概要及び結果

試験条件	土壤	認められた分解物	推定半減期
0.76 mg/kg 乾土、ほ場容水量の75±10%、25±1°C、暗所、最長119日間インキュベート	砂壌土①(米国)	F、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	31.4日
	砂壌土②(米国)	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	123日

#### (2) 好気的土壤中動態試験②

[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を用いて、好気的土壤中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表2に示されている。（参照22、120）

表2 好気的土壤中動態試験②の概要及び結果

試験条件	処理濃度	温度	土壤	認められた分解物	推定半減期
最大容水量の45±2%、暗所、4日間プレインキュベート後、最長365日間インキュベート	250 mg/kg 土壤	20±2°C	砂壌土①(英国)	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	22.4日
			砂壌土②(英国)		87.7日
			シルト質壌土(英国)		23.4日
			埴壌土(英国)		17.8日
		10±2°C	砂壌土①(英国)		47.2日
	10 mg/kg 土壤	20±2°C	砂壌土①(英国)		14.1日

#### (3) 好気的土壤中動態試験③

[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を用いて、好気的土壤中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 3 に示されている。 (参照 121、125)

**表 3 好気的土壤中動態試験③の概要及び結果**

試験条件	土壤	認められた分解物	推定半減期
4.8 mg/kg 乾土、最大容水量の 38%、 20±2°C、暗所、7週間プレインキュベート後、最長 120 日間インキュベート	埴壤土(米国)	$^{14}\text{CO}_2$	137 日
	壤質微砂土(ドイツ)		11.7 日
	壤質砂土(米国)		11.2 日
	微砂質砂土(ドイツ)		29.8 日

#### (4) 好気的土壤中動態試験④

[amp- $^{14}\text{C}$ ]プロパモカルブ塩酸塩を用いて、好気的土壤中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 4 に示されている。 (参照 24、121)

**表 4 好気的土壤中動態試験④の概要及び結果**

試験条件	土壤	認められた分解物	推定半減期
200 mg/kg 土壤、最大容水量の 75%、 25°C、暗所、最長 360 日間インキュベート	壤質砂土 (米国)	$^{14}\text{CO}_2$	30.0 日

#### (5) 好気的土壤中動態試験⑤

[amp- $^{14}\text{C}$ ]プロパモカルブ塩酸塩を用いて、好気的土壤中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 5 に示されている。 (参照 23、121)

**表 5 好気的土壤中動態試験⑤の概要及び結果**

試験条件	土壤	認められた分解物	推定半減期
200 mg/kg 土壤、最大容水量の 75%、 25°C、暗所、最長 360 日間インキュベート	壤質砂土 (ドイツ)	$^{14}\text{CO}_2$	13.2 日

#### (6) 好気的土壤中動態試験(分解物 D)

$^{14}\text{C-D}$ を用いて、好気的土壤中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 6 に示されている。 (参照 121、126)

**表 6 好気的土壤中動態試験(分解物 D) の概要及び結果**

試験条件	土壤	認められた分解物	推定半減期
0.5 mg/kg 土壤、土壤水分量 : pF 2.0~2.5、 20±2°C、暗所、最長 10 日間インキュベート	壤質砂土(ドイツ)	$^{14}\text{CO}_2$	2.63 日
	砂壤土(ドイツ)		1.63 日
	微砂質埴土(ドイツ)		0.02 日
	微砂質壤土(フランス)		0.36 日

### (7) 嫌気的湛水土壤中動態試験①

[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を用いて、嫌気的湛水土壤中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 7 に示されている。 (参照 25、120)

表 7 嫌気的湛水土壤中動態試験①の概要及び結果

試験条件	処理濃度	土壤	試料画分	認められた分解物	推定半減期	
20±2°C、暗所、30日間超プレインキュベート後、最長365日間インキュベート	250 mg/kg 土壤	砂壤土(英国)	水層	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	14.7 日	
			全体		308 日	
	10 mg/kg 土壤		水層		7.03 日	
			全体		65.7 日	

### (8) 嫌気的湛水土壤中動態試験②

[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を用いて、嫌気的湛水土壤中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 8 に示されている。 (参照 26、121)

表 8 嫌気的湛水土壤中動態試験②の概要及び結果

試験条件	土壤	認められた分解物	推定半減期
200 mg/kg 土壤、25°C、暗所、最長180日間インキュベート	壤質砂土(ドイツ)	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	459 日

### (9) 土壤吸着試験①

プロパモカルブ塩酸塩を用いて、土壤吸着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 9 に示されている。 (参照 27、120)

表 9 土壤吸着試験①の概要及び結果

供試土壤	Freundlich の吸着係数 K <sup>ads</sup>	有機炭素含有率により補正した吸着係数 K <sup>ads<sub>oc</sub></sup>
砂土(宮崎)、壤土(埼玉)、壤土(栃木)、壤土(茨城)	2.19~10.9	168~348

### (10) 土壤吸着試験②

プロパモカルブ塩酸塩を用いて、土壤吸着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 10 に示されている。 (参照 28、121)

表 10 土壤吸着試験②の概要及び結果

供試土壤	Freundlich の吸着係数 $K_{ads}$	有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{ads,oc}$
砂質埴壤土(岡山)、埴壤土(福島)、壤質砂土(宮崎)、シルト質埴壤土(茨城)	0.79~13.4	50.3~1,950

### (11) 土壤表面光分解試験①

[amp- $^{14}\text{C}$ ]プロパモカルブ塩酸塩を用いて、土壤表面光分解試験が実施された。試験の概要及び結果については表 11 に示されている。(参照 120、127)

表 11 土壤表面光分解試験①の概要及び結果

試験条件	土壤	認められた分解物	推定半減期 <sup>a</sup>
0.2 g/kg 乾土、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、キセノンランプ、12 時間/日で最長 31 日間照射	シルト質壤土(英國)	$^{14}\text{CO}_2$	199 日

<sup>a</sup> : 暗所区では 103 日

### (12) 土壤表面光分解試験②

[amp- $^{14}\text{C}$ ]プロパモカルブ塩酸塩を用いて、土壤表面光分解試験が実施された。試験の概要及び結果については表 12 に示されている。(参照 121、128、129)

表 12 土壤表面光分解試験②の概要及び結果

試験条件	土壤	認められた分解物	推定半減期
0.97 g/m <sup>2</sup> 、 $20.6 \pm 3.8^\circ\text{C}$ 、キセノンランプ(光強度: 9.65 mW/cm <sup>2</sup> )、16 時間/日で最長 30.7 日間照射	壤質砂土(ドイツ)	D、揮発性物質	35.4 日

## 2. 水中動態試験

### (1) 加水分解試験①

[amp- $^{14}\text{C}$ ]プロパモカルブ塩酸塩を用いて、加水分解試験が実施された。試験の概要及び結果については表 13 に示されている。(参照 29、120)

表 13 加水分解試験①の概要及び結果

試験条件	緩衝液	認められた分解物	推定半減期
1.01 mg/L、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、暗所、29 日間インキュベート	pH 4(滅菌酢酸緩衝液)	— a	— b
	pH 7(滅菌リン酸緩衝液)		
	pH 9(滅菌ホウ酸緩衝液)		

<sup>a</sup> : 該当なし

<sup>b</sup> : 分解はほとんど認められず、推定半減期は算出されなかった。

## (2) 加水分解試験②

[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を用いて、加水分解試験が実施された。  
試験の概要及び結果については表 14 に示されている。 (参照 30、121)

表 14 加水分解試験②の概要及び結果

試験条件	緩衝液	認められた分解物	推定半減期
8.7 mg/L、50°C、暗所、 5 日間インキュベート	pH 4(滅菌クエン酸緩衝液) pH 5(滅菌酢酸緩衝液)		
9.5 mg/L、50°C、暗所、 5 日間インキュベート	pH 7(滅菌リン酸緩衝液)	— a	— b
9.9 mg/L、50°C、暗所、 5 日間インキュベート	pH 9(滅菌ホウ酸緩衝液)		

a : 該当なし

b : 分解はほとんど認められず、推定半減期は算出されなかった。

## (3) 水中光分解試験①

[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を用いて、水中光分解試験が実施された。  
試験の概要及び結果については表 15 に示されている。 (参照 31、120)

表 15 水中光分解試験①の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた 分解物	推定 半減期 a
1.01 mg/L、25±2°C、キセノンランプ (光強度：76.7 W/m <sup>2</sup> )、29 日間連続照射	滅菌リン酸緩衝液 (pH7.0)		27 日 (263 日)
1.01 mg/L、25±2°C、キセノンランプ (光強度：58.5 W/m <sup>2</sup> )、21 日間連続照射	滅菌自然水(池水、 オランダ、pH 6.86)	M	2.4 日 (18 日)

a : 括弧内は、東京(北緯 35 度、4~6 月)の自然太陽光換算値

## (4) 水中光分解試験②

[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を用いて、水中光分解試験が実施された。  
試験の概要及び結果については表 16 に示されている。 (参照 33、121)

表 16 水中光分解試験②の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 b
1.07 mg/L、25±2°C、キセノンランプ(光強度：59 W/m <sup>2</sup> )、 4 日間連続照射	滅菌自然水 (池水、英國、pH 8.2)	— a	40.9 日 (311 日)

a : 該当なし

b : 括弧内は、東京(北緯 35 度、4~6 月)の自然太陽光換算値

## (5) 水中光分解試験③

プロパモカルブ塩酸塩を用いて、水中光分解試験が実施された。  
試験の概要及び結果については表 17 に示されている。 (参照 32、121)

表 17 水中光分解試験③の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 <sup>a</sup>
20 mg ai/L、平均 27.6(23.0~30.3)°C、キセノンランプ(光強度: 32.7 W/m <sup>2</sup> )、22 日間連続照射	滅菌蒸留水(pH 7.0)	/	161 日(1 年超)
	滅菌自然水(河川水、茨城、pH 7.0)		9.1 日(38.3 日)

/ : 分解物の分析はされなかった。

<sup>a</sup> : 括弧内は、東京(北緯 35 度、4~6 月)の自然太陽光換算値

### (6) 好気的水系環境動態試験

[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を用いて、好気的水系環境動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 18 に示されている。(参照 34、120)

表 18 好気的水系環境動態試験の概要及び結果

試験条件	試料	認められた分解物	推定半減期
10 mg/L(30 kg ai/ha相当)、20±2°C、照度: 300~350 ルクス、8 時間/日照射で最長 104 日間インキュベート	底質/河川水 <sup>a</sup> (pH 8.2、オランダ)	水層 全体	11.6 日
			15.5 日
	底質/池水(pH 9.3、オランダ)	水層	12.0 日
		全体	15.9 日

<sup>a</sup> : 湖からの排水域

## 3. 土壤残留試験

### (1) 土壤残留試験①

プロパモカルブ塩酸塩を分析対象とした土壤残留試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 19 に示されている。(参照 120、130)

表 19 土壤残留試験①の概要及び結果

試験	濃度	土壤	推定半減期
ほ場試験	33.4 kg ai/ha <sup>a</sup>	火山灰土・壤土(茨城)	0~10 cm 約 13 日
			0~20 cm 約 13 日
		風積土・砂土(宮崎)	0~10 cm 約 13 日
			0~20 cm 約 12 日

<sup>a</sup> : 66.7%液剤

### (2) 土壤残留試験②

プロパモカルブ塩酸塩を分析対象とした土壤残留試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 20 に示されている。(参照 36、121)

表 20 土壤残留試験②の概要及び結果

試験	濃度 <sup>a</sup>	土壤	推定半減期
容器内試験	48 mg/kg	火山灰土・壤土(茨城)	16 日
		洪積土・埴壤土(三重)	38 日
ほ場試験	1 回目処理 : 48 kg ai/ha	火山灰土・壤土(茨城)	7 日
	2、3 回目処理 : 16 kg ai/ha	洪積土・埴壤土(三重)	7 日
	48 kg ai/ha × 3	火山灰土・軽埴土(茨城) 残積土・砂壤土(高知)	1 日以内 4 日

<sup>a</sup> : 容器内試験では純品、ほ場試験では 64.0% 液剤を使用。

#### 4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

##### (1) 植物代謝試験

###### ① トマト

トマト（品種名 : Shirley）に[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を 72.2 kg ai/ha (標準量処理区) 若しくは 361 kg ai/ha (5 倍量処理区) で作物を植え付けた枠内の土壤表面に 33~38 日間隔で 4 回散布又は 2.2 kg ai/ha 相当量(ほ場使用量)をトマトの茎葉に 1 回散布して、植物代謝試験が実施された。土壤散布処理では、2 回目の土壤散布 7 日後の未成熟の茎葉及び 4 回目の土壤散布 14~35 日後の成熟果実が採取された。茎葉散布処理では、処理後 7~28 日後に成熟果実が採取された。

2 回目の土壤散布 7 日後の茎葉の残留放射能濃度は、標準量処理区で 11.8 mg/kg、5 倍量処理区で 69.4 mg/kg であった。そのうち未変化のプロパモカルブ塩酸塩は、5.2%TRR で、その他 4 種類の未同定代謝物 (UK-1~4) が認められた。このうち UK-1 が約 21%TRR~22%TRR で、その他の未同定代謝物は約 2%TRR~9%TRR であった。

標準量 4 回目の土壤散布 14 日後に収穫したトマト成熟果実からは、1.23 mg/kg の残留放射能が検出された。未変化のプロパモカルブ塩酸塩は検出されず、未同定代謝物 UK-1 が 68.4%TRR、UK-2~6 が 0.5%TRR~3.6%TRR 認められた。未同定代謝物のうち、UK-4 は代謝物 B、UK-6 は代謝物 F であることが示唆された。また、茎葉散布処理の成熟果実では散布 7 日後に 0.09 mg/kg、28 日後に 0.27 mg/kg の残留放射能が検出され、散布 7 日後に未変化のプロパモカルブ塩酸塩が少量 (0.037 mg/kg) 検出されたが、代謝物は検出されなかった。（参照 11、12、120）

###### ② ばれいしょー1

ばれいしょ (品種名 : Desiree) に[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を 2.2 kg ai/ha (標準量処理区) 又は 10.8 kg ai/ha (5 倍量処理区) で、6 回茎葉散布 (8~11 日間隔) し、植物代謝試験が実施された。最終処理 7 日後に全塊茎、茎葉及び根が採取された。

洗浄した全塊茎、皮及び可食部の総残留放射能濃度は、標準量処理区ではそれぞれ全塊茎で 0.11 mg/kg、皮で 0.05 mg/kg 及び可食部で 0.02 mg/kg であり、5 倍量処理区ではそれぞれ全塊茎で 0.05 mg/kg、皮で 0.22 mg/kg 及び可食部で 0.28 mg/kg であった。茎葉及び根の総残留放射能濃度は、標準量処理区では茎葉で 77.9 mg/kg 及び根で 3.8 mg/kg、5 倍量処理区では茎葉で 428 mg/kg 及び根で 20.6 mg/kg であった。

標準量処理区の全塊茎中の残留放射能のうち、未変化のプロパモカルブ塩酸塩が 1.9%TRR、未同定代謝物 UK-1 が 77.4%TRR 認められた。そのほか、代謝物 D が 3.2%TRR、代謝物 B が 0.5%TRR、未同定代謝物 UK-3、5 及び 10 が最大で 6.0%TRR 認められた。未同定代謝物 UK-1 は少なくとも 3 種の成分の混合物であると考えられた。茎葉からは未変化のプロパモカルブ塩酸塩が 28.6%TRR、未同定代謝物 UK-1 が 30.0%TRR 認められた。そのほか、代謝物 F が 5.7%TRR、代謝物 D が 4.1%TRR、代謝物 B が 1.4%TRR、その他の未同定代謝物が最大で 1.3%TRR 認められた。（参照 12、13、120）

### ③ ばれいしょー2

ばれいしょ（品種名：Niedersachsen）に[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を 2.45 kg ai/ha で合計 3 回（植付け 42、62 及び 81 日後）茎葉散布し、植物代謝試験が実施された。最終散布 6 週間後に塊茎及び茎葉が採取された。

総残留放射能濃度は、塊茎で 0.82 mg/kg、可食部で 0.84 mg/kg 及び皮で 0.96 mg/kg であった。塊茎中からは、未変化のプロパモカルブ塩酸塩が 27.8%TRR (0.23 mg/kg)、代謝物 D が 8.6%TRR (約 0.07 mg/kg) 及び未同定代謝物が 7.2%TRR (約 0.06 mg/kg) 検出された。また、酸性メタノール抽出液の液/液分配操作により未変化のプロパモカルブ塩酸塩は 27.8%TRR から 13.3%TRR に減少し、代謝物 D は液/液分配前の 8.6%TRR から 21.1%TRR に增加了。残留分析で実施されるばれいしょ試料を用いたプロパモカルブ塩酸塩の添加回収試験ではこのような現象は起こらないことから液/液分配前の酸性メタノール抽出液には未変化のプロパモカルブ塩酸塩とコクロマトグラフする未知物質が存在し、クリーンアップ操作により主に代謝物 D に分解したと推定された。塊茎の総残留量の 54.5%TRR (約 0.45 mg/kg) は未抽出放射能で、その多くは炭水化物等の植物成分に取り込まれた放射能と特徴付けられた。（参照 14、121）

### ④ レタスー1

レタス（品種名：Benjamin）に[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を、72.2 kg ai/ha で、3 回土壤散布（2 週間隔）又は 1.08 kg ai/ha で、3 回茎葉散布（10 日間隔）し、植物代謝試験が実施された。土壤散布区では最終散布 38 日後、茎葉散布区では最終散布 21 日後に成熟茎葉が採取された。

土壤散布区では 10.7 mg/kg の残留放射能が検出された。そのうち未変化のプロ

ロパモカルブ塩酸塩が2.8%TRR(0.23 mg/kg)、未同定代謝物UK-1が54.6%TRR(4.46 mg/kg)、UK-4が1.9%TRR(0.158 mg/kg)、UK-8が4.2%TRR(0.343 mg/kg)及びUK-10が0.6%TRR(0.050 mg/kg)検出された。

茎葉散布区では9.51 mg/kgの残留放射能が検出された。そのうち未変化のプロパモカルブ塩酸塩が90.2%TRR(9.62 mg/kg)を占め、未同定代謝物UK-7が3.2%TRR(0.338 mg/kg)、UK-4が2.9%TRR(0.303 mg/kg)及びUK-1が1.3%TRR(0.134 mg/kg)検出された。

未同定代謝物のうち、UK-4は代謝物B、UK-7は代謝物Dであることが示唆された。(参照15、120)

## ⑤ レタス-2

レタスを用いて実施された代謝試験[4.(1)⑥及び⑦]において認められた分解物が、レタスにおける代謝物であるか人為的分解物であるかについて検討された。

供試化合物の処理回数(1又は3回)、処理量(2~20 mg/株)及び処理から採取までの経過日数(1~49日)について検討した結果、分解物の生成パターンに再現性は認められず、分解物の割合に、処理から採取までの経過日数との関連性も認められなかった。器具及び溶媒を冷却して人為的分解物の生成を防ぐための注意を払うと分解物の割合が低下したが、生成は認められた。

以上のことから、レタスを用いて実施した代謝試験において認められた分解物は人為的分解物と考えられた。(参照121、131)

## ⑥ レタス-3

レタス(品種不明)に[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を、10 mg ai/12株(2mL/12株)で合計3回(1回目:播種5週間後、2回目:1回目散布10日後、3回目:2回目散布10日後)茎葉散布し、植物代謝試験が実施された。3回目散布当日並びに3回目散布4、9、15及び22日後に植物体が採取された。

総残留放射能濃度は3回目散布当日の6.26~10.7 mg/kgからその22日後の2.23~3.49 mg/kgまで減少した。主要成分は未変化のプロパモカルブ塩酸塩で約85%TRR認められた。そのほかには未同定代謝物が約10%TRR、抽出残渣が約5%TRR認められた。未同定代謝物は複数の成分からなる人為的分解物と考えられた。(参照17、121)

## ⑦ レタス-4

レタス(品種不明)に[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を、約1 kg ai/haで合計3回(1回目:播種3週間後、2回目:1回目散布10日後、3回目:2回目散布10日後)茎葉散布し、植物代謝試験が実施された。散布前並びに1回目散布10日後(2回目散布前)、2回目散布10日後(3回目散布前)及び最終散布25

日後に植物体が採取された。

総残留放射能濃度は、1回目散布10日後に14.9 mg/kg、2回目散布10日後に9.3 mg/kg、最終散布25日後に16.9 mg/kgであった。

いずれの試料においても、主要成分は未変化のプロパモカルブ塩酸塩で56.4%TRR～66.3%TRR認められた。そのほかに5種類の未同定代謝物が合計21.9%TRR～30.2%TRR認められ、最大で16.7%TRRであった。また、最終散布25日後の洗浄液を分析した結果、未変化のプロパモカルブ塩酸塩が70%TRR以上認められた。抽出液中に認められた代謝物以外の成分は認められなかった。(参照16、121)

## ⑧ たばこ

[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩0.9 gを10 L容器の土壤の植穴に処理し、播種約10週後(6～8葉期)のたばこ(品種名:Havanna 503)の苗を移植して、植物代謝試験が実施された。後作物における影響をみるために、第1期の植物を全て収穫した後、新たに被験物質を土壤に加えずに、新しい苗を移植し、後作物における影響も併せて試験された。

第1期試験時の処理45日後には緑葉中で約1,000 mg/kgの残留放射能が認められたが、処理124日後では約70 mg/kgまで減少した。第2期の収穫時では緑葉中の残留放射能濃度は1.5～3.3 mg/kgと極めて低かった。

緑葉中と熟成葉中の残留量を比較した結果、熟成工程中の残留放射能の損失は全くないか又は極めて少量であり、ほとんどの場合10%TRR未満であった。熟成による葉の劇的な重量減少(約1/20～1/8)により、熟成葉中の残留放射能濃度は10×10<sup>3</sup>～25×10<sup>3</sup> mg/kgとなった。

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

抽出液及び喫煙の主流煙中の凝縮物の2次元クロマトグラムには1個のスポットのみが認められた。また、植物試料を通常の残留分析法を用いて分析し、放射能測定の結果と比較したところ、検出された放射能は未変化のプロパモカルブ塩酸塩であることが確認された。(参照18、121)

## ⑨ ほうれんそうー1

ほうれんそう(品種名:Tyee)の播種84日後に[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を2.64 kg ai/haで茎葉散布し、1回目散布20日後に更に2.58 kg ai/haで茎葉散布し、植物代謝試験が実施された。1回目散布直後、1回目散布20日後(2回目の散布直前)、最終散布3日後に茎葉が採取された。

茎葉に付着した残留放射能は降雨の影響を受けなかつたため、処理20日後ま

で残留放射能の減少がほとんどみられなかった。

1回目散布直後の残留放射能の89.2%TRRはプロパモカルブ塩酸塩で占められていた。代謝物としてD(2.2%TRR以下)及びP(1.8%TRR)が検出された。1回目散布20日後には、未変化のプロパモカルブ塩酸塩は76.0%TRRと僅かに減少し、代謝物としてC(7.1%TRR)、D(3.5%TRR)、F(3.6%TRR)及びP(2.6%TRR)が検出された。最終散布3日後の総残留放射能濃度は237mg/kgであり、1回目散布20日後の207mg/kgから増加したが、残留放射能の化学形態分布には変化はなかった。(参照20、121)

## ⑩ ほうれんそう－2

ほうれんそう(品種名:Matador)が播種された土壤表面に、[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を45.2kgai/haで1回散布し、植物代謝試験が実施された。散布14~62日後に葉が、散布0~62日後に土壤が採取された。

葉における総残留放射能濃度は、散布14日後の10.2mg/kgから42日後の2.8mg/kgに減少し、62日後は4.7mg/kgであった。

未変化のプロパモカルブ塩酸塩は散布14及び29日後には約20%TRR検出され、水溶性放射能は試験期間を通して20.7%TRR~38.8%TRRを占めたが、同定はできなかった。そのほかに4種類の未同定代謝物が検出されたが、いずれも7.3%TRR以下であった。散布42日後以降には有機溶媒抽出放射能は13.0%TRR~13.9%TRRに減少した。そのうち未変化のプロパモカルブ塩酸塩は3.1%TRR~5.0%TRR検出された。水相中の放射能は36.9%TRR~38.8%TRRに増加したが、同定はできなかった。土壤中の濃度は散布直後の101mg/kgから散布62日後の12.1mg/kgまで減少した。抽出可能放射能のほとんどが未変化のプロパモカルブ塩酸塩であった。(参照19、121)

## ⑪ きゅうり

きゅうり(品種名:Melani)に[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を、2.9kgai/haで茎葉散布又は根からの吸収を調査するために、水耕液に53.4mgai/株を添加し、植物代謝試験が実施された。茎葉散布区では、散布30日後に果実及び茎葉を、水耕液処理区では、処理21日後に果実、茎葉、根部及び水耕液が採取された。

茎葉散布区の果実における総残留放射能濃度は0.069mg/kgであった。このうち19.3%TRRが未変化のプロパモカルブ塩酸塩、49.2%TRRが植物成分に取り込まれた<sup>14</sup>Cであった。水耕液処理区の果実における総残留放射能濃度は3.09mg/kgであった。58.4%TRRが未変化のプロパモカルブ塩酸塩で、32.0%TRRが植物成分に取り込まれたと考えられた。(参照21、121)

プロパモカルブ塩酸塩の植物における主要代謝経路は、①プロピル基の1位の

水酸化による代謝物 B の生成、②ジメチルアミノ基の N-酸化による代謝物 D 又は脱メチル化による代謝物 F の生成、③プロピル基の 2 位の水酸化による代謝物 C の生成とそれに続く環化による代謝物 P の生成、④CO<sub>2</sub> の生成及び植物成分への取り込みであると考えられた。

## (2) 作物残留試験

たまねぎ及びばれいしょを用いて、プロパモカルブ塩酸塩を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

プロパモカルブ塩酸塩の最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫したたまねぎ(鱗茎)の 0.04 mg/kg であった。(参照 38、114、115、121、132~135)

## 5. 動物体内動態試験

### (1) ラット①

#### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SD ラット(一群雌雄各 4 匹)に[amp-<sup>14</sup>C]-プロパモカルブ塩酸塩を 1 又は 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、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 21 に示されている。

検体は投与後、速やかに吸収され、雌雄とも 0.88 時間以内に C<sub>max</sub> に達した。その後濃度は急速に減少し、投与 12 時間後には検出されなかった(1 mg/kg 体重投与群の雄の血漿のみ 24 時間後)。T<sub>1/2</sub> は約 2 時間であった。検体の C<sub>max</sub> は投与量に依存し、100 mg/kg 体重投与群は 1 mg/kg 体重投与群に比べ、約 100 倍であった。(参照 3、120)

表 21 薬物動態学的パラメータ

投与量	1 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重			
	血漿		全血		血漿		全血	
試料	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C <sub>max</sub> (μg/g)	0.251	0.198	0.252	0.220	24.5	23.7	25.2	22.5
T <sub>max</sub> (hr)	0.813	0.813	0.563	0.750	0.875	0.5	0.875	0.75
T <sub>1/2</sub> (hr)	2.09	1.96	2.08	1.92	1.66	2.67	2.20	2.94
AUC <sub>0-t</sub> (hr · μg/g)	0.770	0.641	0.840	0.725	74.4	97.9	97.8	117
AUC <sub>0-∞</sub> (hr · μg/g)	0.795	0.660	0.865	0.743	75.8	99.6	99.1	119

### b. 吸収率－単回投与

尿及び糞中排泄試験 [5.(1)④a.] の尿、ケージ洗浄液及びカーカス<sup>1</sup>中の残留放射能の合計から、単回経口投与による吸収率は 87.7%～93.4%と算出された。

### c. 吸収率－反復投与

尿及び糞中排泄試験 [5.(1)④b.] の尿、ケージ洗浄液及びカーカス中の残留放射能の合計から、反復経口投与による吸収率は 88.1%～89.0%と算出された。

## ② 分布

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[amp-<sup>14</sup>C]-プロパモカルブ塩酸塩を 1 若しくは 100 mg/kg 体重で単回経口投与又は非標識体のプロパモカルブ塩酸塩を 1 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与し、15 日目に[amp-<sup>14</sup>C]-プロパモカルブ塩酸塩を単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織の残留放射能濃度は表 22 に示されている。

吸収された放射能は、投与 0.75～3 時間後に全ての臓器及び組織に分布がみられ、大部分のばく露は最大に達した。放射能は各組織に分布し、各臓器及び組織における放射能濃度に顕著な性差は認められず、血漿及び全血の濃度は同等で、腎臓及び肝臓において比較的高値を示した。（参照 3、120）

---

<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（以下同じ。）。

表 22 主要臓器及び組織の残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与量	性別	$T_{\max}$ 付近(0.75 時間後)	最終試料採取時間 <sup>1)</sup>
1 mg/kg 体重 (単回)	雄	肝臓(2.06)、腎臓(2.06)、肺(0.448)、副腎(0.413)、脾臓(0.393)、カーカス(0.390)、皮膚(0.384) <sup>3)</sup> 、心臓(0.326)、筋肉(0.276)、血漿(0.251)、全血(0.239)	皮膚(0.357)、肝臓(0.066)、肺(0.037)、カーカス(0.029)、腎臓(0.024)、副腎(0.024)、脾臓(0.023)、脂肪(0.022)、心臓(0.020)、筋肉(0.009)、精巣(0.008)、脳(0.007)、骨(0.004)、全血(0.002)、血漿(0.001)
	雌	肝臓(1.93)、腎臓(1.28)、脾臓(0.468)、皮膚(0.417) <sup>3)</sup> 、肺(0.405)、卵巣(0.346)、副腎(0.329)、心臓(0.308)、カーカス(0.282)、血漿(0.231)、全血(0.227)	皮膚(0.111)、肝臓(0.056)、卵巣(0.056)、肺(0.040)、脂肪(0.030)、カーカス(0.026)、腎臓(0.025)、心臓(0.024)、脾臓(0.024)、副腎(0.014)、筋肉(0.009)、脳(0.006)、骨(0.005)、全血(0.002)、血漿(0.001)
100 mg/kg 体重 (単回)	雄	皮膚(195) <sup>2)</sup> 、副腎(96.5)、腎臓(72.9) <sup>2)</sup> 、カーカス(37.2)、脾臓(31.9)、血漿(25.5)、全血(23.4)	皮膚(6.33)、カーカス(4.53)、副腎(3.72)、肝臓(3.46)、腎臓(1.00)、肺(0.905)、骨(0.701)、心臓(0.465)、精巣(0.369)、筋肉(0.275)、全血(0.205)、血漿(0.160)
	雌	腎臓(264) <sup>2)</sup> 、皮膚(118) <sup>3)</sup> 、副腎(85.9) <sup>2)</sup> 、脾臓(80.0)、カーカス(35.3) <sup>2)</sup> 、卵巣(32.4) <sup>2)</sup> 、肺(24.5) <sup>2)</sup> 、脂肪(22.6) <sup>2)</sup> 、血漿(20.9)、全血(18.9)	皮膚(12.9)、カーカス(5.35)、肝臓(3.86)、副腎(3.15)、肺(1.05)、腎臓(0.939)、心臓(0.913)、骨(0.459)、筋肉(0.267)、全血(0.201)、血漿(0.161)
1 mg/kg 体重/日 (反復)	雄	腎臓(4.39)、肝臓(2.85)、皮膚(2.50)、副腎(1.98)、肺(0.564)、脾臓(0.529)、カーカス(0.509)、心臓(0.434)、血漿(0.336)、筋肉(0.291)、全血(0.284)	肝臓(0.070)、皮膚(0.065)、副腎(0.038)、肺(0.037)、腎臓(0.026)、心臓(0.018)、脾臓(0.016)、カーカス(0.013)、精巣(0.009)、筋肉(0.008)、骨(0.003)、全血(0.003)、血漿(0.002)
	雌	腎臓(2.39)、肝臓(2.37)、皮膚(1.19)、副腎(0.594)、脾臓(0.579)、肺(0.555)、心臓(0.452)、カーカス(0.385)、卵巣(0.380)、筋肉(0.327)、血漿(0.283)、全血(0.241)	肝臓(0.071)、皮膚(0.065)、肺(0.045)、腎臓(0.024)、副腎(0.023)、心臓(0.021)、脾臓(0.021)、カーカス(0.016)、脂肪(0.016)、筋肉(0.008)、骨(0.003)、全血(0.002)、血漿(0.001)

<sup>1)</sup> : 雄雌とも投与 24 時間後、<sup>2)</sup> : 投与 3 時間後、<sup>3)</sup> : 投与 6 時間後

### ③ 代謝

#### a. 代謝物同定・定量－1

尿及び糞中排泄試験[5.(1)④a. 及び b.]で得られた最終投与後 24 時間の尿

及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

最終投与後 24 時間の尿及び糞中代謝物は表 23 に示されている。

尿中からは主要代謝物として H 及び B が、1 mg/kg 体重投与群で約 25%TAR 及び 10%TAR、100 mg/kg 体重投与群で約 13%TAR 及び 25%TAR 認められた。これらを含めて合計 9 個の代謝物 (B、C、D、E、F、G、H、I 及び J) が尿及び糞中に同定された。(参照 3、120)

表 23 最終投与後 24 時間の尿及び糞中代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料	プロパモカルブ塩酸塩	代謝物
1 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	—	H(23.2)、B(10.0)、J(8.9)、C(6.3)、D(3.5)、E(3.2)、G(1.7)、未同定(30.1) <sup>a</sup>
		糞	—	H(1.1)、C+G(0.4)、J(0.4)、未同定(1.8)
	雌	尿	—	H(25.6)、B(9.9)、C(5.8)、J(5.3)、D(4.1)、E(2.7)、G(1.9)、未同定(28.2) <sup>b</sup>
		糞	0.4	H(1.2)、C+G(0.8)、I(0.7)、J(0.4)、未同定(2.1)
100 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	3.0	B(19.4)、H(13.8)、D(12.2)、C+G(6.3)、F(4.0)、E(1.7)、J(1.3)、未同定(19.0) <sup>c</sup>
		糞	0.1	H(1.1)、C+G(1.1)、D(0.3)、I(0.3)、F(0.1)、J(0.1)、未同定(1.2)
	雌	尿	6.7	B(24.2)、D(12.3)、H(12.0)、F(5.2)、C(4.4)、E(1.9)、G(1.5)、J(0.8)、未同定(16.8) <sup>d</sup>
		糞	0.4	C+G(0.9)、H(0.5)、F(0.3)、D(0.2)、I(0.2)、未同定(0.9)
1 mg/kg 体重/日 (反復)	雄	尿	—	H(24.6)、J(8.5)、B(8.2)、C(4.7)、D(2.4)、G(1.8)、E(1.4)、未同定(31.8) <sup>e</sup>
		糞	0.1	H+J(1.6)、C+G(0.4)、I(0.3)、未同定(1.4)
	雌	尿	—	H(25.7)、B(12.1)、C(6.4)、J(4.9)、D(3.4)、E(1.3)、G(1.1)、未同定(28.2) <sup>f</sup>
		糞	0.1	H(1.3)、I(0.7)、C+G(0.6)、J(0.2)、未同定(1.4)

— : 検出されず

<sup>a</sup> : 極性物質 (15.5%TAR) を除き、12 成分からなり、最大成分は 4.8%TAR

<sup>b</sup> : 極性物質 (14.1%TAR) を除き、6 成分からなり、最大成分は 4.7%TAR

<sup>c</sup> : 極性物質 (11.1%TAR) を除き、7 成分からなり、最大成分は 4.0%TAR

<sup>d</sup> : 極性物質 (6.6%TAR) を除き、3 成分からなり、最大成分は 3.3%TAR

<sup>e</sup> : 極性物質 (18.5%TAR) を除き、14 成分からなり、最大成分は 4.6%TAR

<sup>f</sup> : 極性物質 (13.7%TAR) を除き、16 成分からなり、最大成分は 3.9%TAR

## b. 代謝物同定・定量－2

代謝物同定・定量試験 [5. (1)③a.] で得られた尿の極性物質について LC-MS による代謝物の構造決定が実施された。

最終投与後 24 時間の尿中代謝物は表 24 に示されている。

代謝物同定・定量試験[5.(1)③a.]では認められなかった代謝物K及びLが同定された。(参照4、120)

表24 最終投与後24時間の尿中代謝物(%TAR)

投与量	性別	代謝物
1 mg/kg 体重 (単回)	雄	L(7.64)、K(4.25)、極性物質(15.3)
	雌	K(5.13)、L(5.0)、極性物質(13.9)
100 mg/kg 体重 (単回)	雄	L(4.29)、K(3.77)、極性物質(10.9)
	雌	K(2.74)、L(1.82)、極性物質(6.54)
1 mg/kg 体重/日 (反復)	雄	L(7.72)、K(5.89)、極性物質(18.5)
	雌	L(5.71)、K(5.07)、極性物質(13.7)

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞—単回投与

SDラット(一群雌雄各4匹)に[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を1又は100 mg/kg 体重で単回経口投与し、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25に示されている。

放射能は主に尿中に排泄され、尿中への排泄率は糞中排泄の約20倍以上であった。(参照3、120)

表25 投与後168時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量	1 mg/kg 体重						100 mg/kg 体重					
	性別			雄			雌			性別		
試料	尿*	糞	カーカス	尿*	糞	カーカス	尿*	糞	カーカス	尿*	糞	カーカス
[amp- <sup>14</sup> C] プロパモカルブ塩酸塩	93.0	3.67	0.376	90.8	5.52	0.683	86.9	4.27	0.759	92.6	3.34	0.649

\* : ケージ洗浄液を含む。

##### b. 尿及び糞—反復投与

SDラット(一群雌雄各3匹)に非標識体のプロパモカルブ塩酸塩を1 mg/kg 体重で14日間反復経口投与、15日目に同用量の[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を単回経口投与し、反復投与による排泄試験が実施された。

最終投与後24時間の尿及び糞中排泄率は表26に示されている。

放射能は主に尿中に排泄され、尿中への排泄率は糞中排泄率の約20倍以上であった。投与終了後の排泄パターンは単回投与時とほぼ同様であり、最終投与後24時間で、尿、糞、カーカス及び組織の合計が雄で93.0%TAR、雌で94.2%TARであった。(参照3、120)

表 26 最終投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	累積排泄率			
	尿*	糞	カーカス	合計**
雄	87.0	3.78	1.07	93.0
雌	87.8	4.34	1.23	94.2

\* : ケージ洗浄液を含む、 \*\* : 尿、糞、カーカス及び組織の合計値

## (2) ラット②

### ① 吸収

#### a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に [amp-<sup>14</sup>C]-プロパモカルブ塩酸塩を 10 又は 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与し、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 27 に示されている。

プロパモカルブ塩酸塩は投与後、速やかに吸収され、雌雄とも 3 時間以内に C<sub>max</sub> に達した。血漿において、10 mg/kg 体重投与群の雌における T<sub>1/2</sub> は 43.0 時間であり、ほかと比較すると長かった。10 mg/kg 体重投与群の雌で認められた長い T<sub>1/2</sub> は、投与後前半における速やかな消失よりも、投与後後半における緩慢な消失を反映した結果であると推察された。その他の群では 4.20～14.9 時間であった。全血における T<sub>1/2</sub> は 13.6～26.2 時間であった。（参照 7、121）

表 27 薬物動態学的パラメータ

投与量	10 mg/kg 体重				1,000 mg/kg 体重			
	血漿		全血		血漿		全血	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C <sub>max</sub> (μg/g)	3.20	2.92	2.85	2.78	106	67.5	101	63.5
T <sub>max</sub> (hr)	0.5	0.5	0.5	0.5	3	3	3	1
T <sub>1/2</sub> (hr)	4.20	43.0	13.6	26.2	14.9	11.2	17.1	15.0

#### b. 吸收率—単回投与 1

尿及び糞中排泄試験 [5.(2)④a.] の尿及びケージ洗浄液中の残留放射能の合計から、投与後 3 日の単回経口投与による吸収率は、少なくとも 10 mg/kg 体重投与群では 92.3%、1,000 mg/kg 体重投与群では 95.7% と算出された。

#### c. 吸收率—単回及び反復投与 1

尿及び糞中排泄試験 [5.(2)④b.] の尿、ケージ洗浄液及びカーカス中の残留放射能の合計から、単回投与による吸収率は、10 mg/kg 体重投与群では投与後 48 時間で 95.2%～97.7%、1,000 mg/kg 体重投与群では投与後 72 時間で 96.2%～99.5%、反復投与による吸収率は、10 mg/kg 体重投与群では最終投与後 72 時間で 92.3%～92.5% と算出された。

#### d. 吸收率－単回十二指腸内投与

胆汁中排泄試験 [5.(2)④d.] で得られた胆汁、尿及び全臓器及び組織（消化管を除く。）中の残留放射能の合計から、単回十二指腸内投与による投与後 1 日の吸收率は少なくとも 97.0%と算出された。

### ② 分布

#### a. 分布－単回投与 1

尿及び糞中排泄試験 [5.(2)④a.] で得られた投与 3 日後の臓器及び組織を試料として、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織の投与 3 日後の残留放射能濃度は表 28 に示されている。

投与 3 日後の臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓で最も高く、全血中ではほかの臓器及び組織に比較して低かった。（参照 121、136）

表 28 主要臓器及び組織の投与 3 日後の残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

試料	10 mg/kg 体重	1,000 mg/kg 体重
全血	0.006	0.479
肝臓	0.065	5.26
腎臓	0.028	2.70
腎周囲脂肪	0.045	1.46
脾臓	0.009	1.23
カーカス	0.028	5.80

#### b. 分布－単回投与 2

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に [ $\text{amp}^{-14}\text{C}$ ] プロパモカルブ塩酸塩を 10 又は 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織の残留放射能濃度は表 29 に示されている。

両投与群とも投与放射能は速やかに広範な臓器及び組織に分布し、10 mg/kg 体重投与群では投与 48 時間後に消化管を除いた臓器及び組織で 0.4  $\mu\text{g/g}$  未満、1,000 mg/kg 体重投与群では投与 72 時間後に精巣及び雌のカーカスを除いた臓器及び組織で 10  $\mu\text{g/g}$  未満となった。

臓器及び組織中の残留放射能濃度及び分布率に性差は認められなかった。臓器及び組織中残留放射能濃度の最高値は、10 mg/kg 体重投与群では雌雄とも投与 30 分後、1,000 mg/kg 体重投与群では主に雄で投与 30 分後、雌で投与 1 時間後に認められた。両投与群とも、肝臓、腎臓及び消化管の濃度はほかの臓器及び組織と比較して高い数値が認められた。両投与群ともカーカス及び消化管の分布率はほかの臓器及び組織と比較して高い数値が認められた。（参照 7、121）

表 29 主要臓器及び組織の残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与量	性別	$T_{\max}$ 付近(0.5 時間後)	最終試料採取時間 <sup>2)</sup>
10 mg/kg 体重	雄	腎臓(27.2)、消化管(21.9)、肝臓(21.2)、肺(6.57)、脾臓(6.25)、カーカス(4.59) <sup>1)</sup> 、心臓(4.31)、筋肉(3.73)、血漿(3.20)、副腎(2.86)、全血(2.85)	消化管(0.83)、カーカス(0.22)、肝臓(0.16)、肺(0.15)、筋肉(0.10)、全血(<LOQ)
	雌	腎臓(20.4)、肝臓(20.3)、消化管(13.1) <sup>1)</sup> 、肺(7.70)、脾臓(6.49)、心臓(4.96)、筋肉(4.25)、カーカス(4.07)、副腎(3.07)、血漿(2.92)、全血(2.78)	消化管(1.72)、カーカス(0.33)、骨(0.23)、肝臓(0.19)、肺(0.14)、腎臓(0.12)、筋肉(0.12)、全血(0.02)
投与量	性別	$T_{\max}$ 付近 <sup>3)</sup>	最終試料採取時間 <sup>5)</sup>
1,000 mg/kg 体重	雄	消化管(6,380) <sup>1)</sup> 、肺(2,650)、甲状腺(1,170) <sup>4)</sup> 、腎臓(810)、肝臓(803)、腎脂肪(474) <sup>4)</sup> 、脾臓(329)、副腎(306) <sup>4)</sup> 、カーカス(276) <sup>4)</sup> 、筋肉(209)、精巣(205)、心臓(205)、脳(176)、骨(136)、血漿(106)、全血(101)	精巣(38.9)、カーカス(6.84)、腎脂肪(6.39)、肝臓(5.70)、肺(3.68)、消化管(3.37)、甲状腺(2.59)、腎臓(2.51)、副腎(1.98)、心臓(1.51)、脾臓(1.50)、骨(1.07)、筋肉(1.02)、眼(0.58)、全血(0.39)
	雌	消化管(8,290)、肺(582)、腎臓(575)、肝臓(432)、腎脂肪(386)、甲状腺(262) <sup>4)</sup> 、副腎(261)、脾臓(236)、カーカス(173)、筋肉(132)、脳(123)、心臓(103)、骨(84.0)、血漿(67.5)、全血(63.5)	カーカス(13.2)、腎脂肪(6.82)、肝臓(5.78)、肺(4.31)、消化管(4.28)、腎臓(3.28)、脾臓(1.96)、副腎(1.95)、筋肉(1.62)、心臓(1.45)、骨(1.15)、眼(0.91)、卵巣(0.71)、全血(0.53)、血漿(0.26)

注) 消化管における内容物の有無について、参照した資料に記載がなかった。

<sup>1)</sup> : 投与 1 時間後、<sup>2)</sup> : 雌雄ともに投与 48 時間後、<sup>3)</sup> : 雄は 3 時間後及び雌は 1 時間後、

<sup>4)</sup> : 投与 0.5 時間後、<sup>5)</sup> : 雌雄ともに投与 72 時間後

<LOQ : 定量限界未満

### c. 分布—単回及び反復投与 1

尿及び糞中排泄試験[5.(2)④b.]で得られた投与 48 又は 72 時間後の臓器及び組織を試料として、体内分布試験が実施された。

10 mg/kg 体重投与群では、いずれの投与法（単回経口投与、反復経口投与及び単回静脈内投与）においても放射能分布は同様の傾向であった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、ほかの臓器及び組織と比較すると肝臓で最も高く 0.1  $\mu\text{g/g}$  以上の数値が認められた。1,000 mg/kg 体重投与群では、肝臓、腎臓（雌）、副腎、肺、腎脂肪、卵巣、消化管及びカーカスで 1  $\mu\text{g/g}$  以上の残留放射能濃度が認められた。性差は認められなかった。（参照 6、121）

### d. 分布—単回及び反復投与 2

尿及び糞中排泄試験[5.(2)④c.]で得られた単回経口投与 1 日後又は反復経

口投与 1 若しくは 21 日後の臓器及び組織を試料として、体内分布試験が実施された。

全臓器及び組織内残留量は低く、0.07%TAR～1.7%TAR であった。単回投与群では、肝臓(0.026 μg/g)及び消化管<sup>2</sup>(0.026 μg/g)はほかの臓器及び組織(0.0009～0.019 μg/g)と比較して高い残留放射能濃度が認められた。反復経口投与 1 日後では、単回経口投与後と比較して皮膚(0.056 μg/g)及びカーカス(0.048 μg/g)で高かった。反復経口投与 21 日後にはほとんどの臓器及び組織において残留放射能濃度は減少した。(参照 5、121)

### ③ 代謝

#### a. 代謝物同定・定量—単回投与 1

尿及び糞中排泄試験[5.(2)④a.]で得られた投与後 3 日の尿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 3 日の尿中代謝物は表 30 に示されている。

未変化のプロパモカルブのほか、主要代謝物として B 及び D が認められたほか、代謝物 F 及び P も認められた。(参照 121、136)

表 30 投与後 3 日の尿中代謝物 (%TAR)

投与量	プロパモカルブ 塩酸塩	代謝物			
		B	D	F	P
10 mg/kg 体重	1.12	38.8	27.3	1.34	19.1
1,000 mg/kg 体重	20.4	24.3	10.2	6.06	32.5

#### b. 代謝物同定・定量—単回及び反復投与 1

尿及び糞中排泄試験[5.(2)④b.]で得られた最終投与後 24 時間の尿試料について、代謝物同定・定量試験が実施された。

最終投与後 24 時間の尿中における代謝物は表 31 に示されている。

尿中に未変化のプロパモカルブが認められたほか、いずれの投与群においても主要代謝物として C 及び D が認められ、ほかに代謝物 F 及び P も認められた。代謝物 C は 13.5%TAR～23.8%TAR、代謝物 D は 8.9%TAR～23.3%TAR 認められた。10 mg/kg 体重投与群では 1,000 mg/kg 体重投与群と比較して代謝物 P が多く認められ、13.2%TAR～24.1%TAR 検出された。また、1,000 mg/kg 体重投与群では F が約 3%TAR 認められた。その他の 4 種類の未知物質は 1,000 mg/kg 体重投与群で合計 5.5%TAR～8.6%TAR、10 mg/kg 体重投与群で合計 15.7%TAR～29.5%TAR に相当した。(参照 10、121)

<sup>2</sup> 消化管における内容物の有無について、参照した資料に記載がなかった。

表 31 最終投与後 24 時間の尿中における代謝物 (%TAR)

投与量	性別	プロパモカルブ	代謝物
10 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	0.8 <sup>a</sup>	P(24.1)、C(19.5)、D(14.7)、未同定(29.5) <sup>b</sup>
	雌	16.4 <sup>a</sup>	C(21.9)、D(18.4)、P(13.2)、未同定(15.7) <sup>c</sup>
1,000 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	21.0	D(23.3)、C(21.8)、F(3.8)、P(3.6)、未同定(8.6) <sup>d</sup>
	雌	19.3	C(20.9)、D(19.3)、P(2.8)、F(2.6)、未同定(5.5) <sup>e</sup>
10 mg/kg 体重/日 (反復経口)	雄	1.8 <sup>a</sup>	P(21.2)、C(16.6)、D(8.9)、未同定(23.5) <sup>f</sup>
	雌	5.0 <sup>a</sup>	C(23.8)、P(22.6)、D(9.1)、未同定(17.9) <sup>g</sup>
10 mg/kg 体重 (単回静脈内)	雄	11.4 <sup>a</sup>	P(17.0)、D(15.8)、C(13.5)、未同定(21.8) <sup>h</sup>
	雌	10.7 <sup>a</sup>	C(16.9)、P(16.0)、D(15.5)、未同定(20.1) <sup>i</sup>

<sup>a</sup> : 代謝物 F を含む

<sup>b</sup> : 4 成分からなり、最大成分は 13.9%TAR

<sup>c</sup> : 4 成分からなり、最大成分は 4.3%TAR

<sup>d</sup> : 4 成分からなり、最大成分は 2.9%TAR

<sup>e</sup> : 4 成分からなり、最大成分は 2.2%TAR

<sup>f</sup> : 4 成分からなり、最大成分は 9.1%TAR

<sup>g</sup> : 4 成分からなり、最大成分は 5.9%TAR

<sup>h</sup> : 4 成分からなり、最大成分は 9.4%TAR

<sup>i</sup> : 4 成分からなり、最大成分は 7.0%TAR

#### c. 代謝物同定・定量－反復投与

Wistar ラット（雌 5 匹）に[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を 50 mg/kg 体重/日で 10 日間反復経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿から 30 種類以上の放射性成分が検出され、そのうち 8 種類が同定及び定量された。未変化のプロパモカルブは 4%TAR 検出された。主要代謝物として C (26%TAR) が最も多く、次いで P (14%TAR)、D (13%TAR)、Q (10%TAR) が検出され、そのほかに、代謝物 O (5%TAR)、代謝物 B (2%TAR)、代謝物 K (2%TAR) が認められた。（参照 9、121）

#### d. 代謝物同定・定量－単回投与 3

Wistar ラットに[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を 10 mg/kg 体重（雌 5 匹）又は 100 mg/kg 体重（雌 3 匹）で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

最終投与後 24 時間の尿における代謝物は表 32 に示されている。

尿試料を TLC 分析した結果、未変化のプロパモカルブは 10 mg/kg 体重投与群で 3.3%TAR、100 mg/kg 体重投与群で 15.9%TAR 検出された。主要代謝物として両投与群から C 及び N が検出された。100 mg/kg 体重/日投与群では、代謝物 B (3.7%TAR) も認められた。そのほかには、10 mg/kg 体重/日投与群では原点に 20.8%TAR の放射能が認められたほか、未同定代謝物 (UK-1~9 及び 12)

が合計 40.2%TAR 検出された。また、100 mg/kg 体重/日投与群では原点に 3.9%TAR の放射能が認められたほか、未同定代謝物（UK-1～8 及びその他）が合計 32.7%TAR 検出された。（参照 8、121）

表 32 最終投与後 24 時間の尿における代謝物 (%TAR)

投与量	プロパモカルブ	代謝物
10 mg/kg 体重	3.3	原点(20.8)、N(20.5)、UK-1～4(19.1)*、C(15.2)、UK-7(5.3)、UK-12(4.8)、UK-5(3.9)、UK-8(3.0)、UK-6(2.4)、UK-9(1.7)
100 mg/kg 体重	15.9	C(31.7)、N(12.2)、UK-1～4(5.1) *、UK-6(4.5)、UK-8(4.5)、原点(3.9)、UK-7(1.4)、UK-5(1.1)、その他(19.8、そのうち B は 3.7)

\* : UK-1～4 は分離が悪く、それぞれのピークを同定・定量できなかった。

プロパモカルブ塩酸塩のラットにおける主要代謝経路はプロピル基の 1 位の水酸化による代謝物 B の生成、プロピル基の 2 位の水酸化による代謝物 C の生成とそれに続く環化による代謝物 P の生成並びにジメチルアミノ基の N 酸化による代謝物 D 又は脱メチル化による代謝物 F の生成であると考えられた。

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄－単回投与 1

SD ラット（一群雄 4 又は 2 匹）に[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を 10 又は 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 33 に示されている。

放射能は主に尿中に速やかに排泄され、投与後 1 日の総排泄量は 90%TAR 以上で、尿中への排泄率は糞中排泄率の約 30 倍以上であった。（参照 121、136）

表 33 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	投与後日数	尿(ケージ洗浄液を含む)	糞
10 mg/kg 体重 (単回経口)	1	90.4	2.46
	2	1.48	0.24
	3	0.40	0.04
	合計	92.3	2.75
1,000 mg/kg 体重 (単回経口)	1	93.1	1.30
	2	2.07	0.17
	3	0.50	0.05
	合計	95.7	1.52

### b. 尿及び糞中排泄－単回及び反復投与 1

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を 10 若しくは 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与、非標識体のプロパモカルブ塩酸塩を 10 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与し、15 日目に同用量の[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を単回経口投与又は[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を 10 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、排泄試験が実施された。

最終投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 34 に示されている。

尿、糞及びケージ洗浄液中へ最終投与後 24 時間で 78.5%TAR～92.9%TAR、最終投与後 48 時間で 90%TAR 以上の排泄が認められた。主に尿中に排泄され、排泄経路及び排泄速度に性差は認められなかった。（参照 6、121）

表 34 最終投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	単回投与群 <sup>a</sup> (10 mg/kg 体重)		単回投与群 (1,000 mg/kg 体重)		反復投与群 (10 mg/kg 体重/日)		単回静脈内投与群 (10 mg/kg 体重)	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	94.9	92.4	95.9	92.9	77.9	83.7	89.4	86.9
糞	2.11	3.55	2.01	4.58	4.04	2.46	1.20	1.66
ケージ 洗浄液	2.51	2.57	3.37	3.09	14.2	8.59	2.50	2.60
カーカス	0.30	0.22	0.26	0.17	0.24	0.18	0.38	0.54

<sup>a</sup> : 投与後 48 時間の値

### c. 尿及び糞中排泄－単回及び反復投与 2

Wistar ラット（一群雌 5 匹）に[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を 0.5 mg/kg 体重で単回経口投与又は[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を 0.5 mg/kg 体重/日で 14 若しくは 21 日間反復経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 35 に示されている。

単回経口又は反復経口投与 1 日後には 86%TAR 以上が排泄された。排泄パターンはいずれの投与群でもほぼ同様で、主に尿中に排泄された。（参照 5、121）

表 35 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

	単回投与群 (投与後 1 日)	反復投与群(14 日間) (最終投与後 1 日)	反復投与群(21 日間) (最終投与後 1 日)	反復投与群(21 日間) (最終投与後 21 日)
尿	87.4	87.3	84.8	83.2
糞*	2.5	3.9	3.1	3.3

\* : 消化管内容物を含む。

### d. 胆汁中排泄

Wistar ラット（雌 3～5 匹）又は胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雌 3 匹）に[amp-<sup>14</sup>C]プロパモカルブ塩酸塩を 0.5 mg/kg 体重で単回経口又は十二

指腸内投与して、呼気、尿、糞及び胆汁排泄並びに臓器及び組織内残留量が測定された。

胆汁中排泄率は表 36 に示されている。

単回経口投与後の呼気中排泄率は 0.33%TAR（投与後 3 日）、単回十二指腸内投与後の胆汁中排泄率は 1.8%TAR（投与後 1 日）と僅かであった。尿中排泄率は 85.2%TAR～92.3%TAR、糞中排泄率は 3.3%TAR～4.0%TAR と主に尿中に排泄された。（参照 5、121）

表 36 胆汁中排泄率 (%TAR)

投与量	単回十二指腸内投与 (0.5 mg/kg 体重)	単回経口投与 (0.5 mg/kg 体重)	単回経口投与 (0.5 mg/kg 体重)
投与後日数	1	5	7
呼気		0.33 <sup>a</sup>	
尿	92.3	88.1	85.2
糞		4.0	3.8
胆汁	1.8		
全臓器及び組織	2.9		
消化管	0.74	0.42	0.53

<sup>a</sup> : 投与後 3 日

## 6. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験（経口投与）

プロパモカルブ塩酸塩のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 37 に示されている。（参照 41、46、50、120、121、137）

表 37 急性毒性試験結果概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
SD ラット <sup>a,c</sup> 雌雄各 5 匹 (参照 41)	>2,000	>2,000	投与量：雌雄 : 2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
Wistar ラット <sup>b</sup> 雌雄各 10 匹 (参照 46)	2,900	2,000	投与量 <sup>d</sup> ： 雄 : 2,000、2,300、2,645、3,042、 3,498、4,023 mg/kg 体重 雌 : 1,512、1,739、2,000、2,300、 2,645、3,042、3,498 mg/kg 体重  3,498 mg/kg 体重以上 雄 : 眼瞼出血(投与 1~2 時間後) 雌 : 鼻及び口出血、被毛光沢消失(投与 8 時間後) 3,042 mg/kg 体重以上 雌 : 立毛(投与 8 時間後) 2,000 mg/kg 体重以上 雄 : 自発運動低下(投与 1~8 時間後)、間代性痙攣、歩行失調(投与 1~2 時間後) 雌 : 眼瞼出血(投与 1~2 時間後) 1,512 mg/kg 体重以上 雌 : 自発運動低下(投与 1~8 時間後)、間代性痙攣及び歩行失調(投与 1 時間後)  雄 : 2,300 mg/kg 体重以上で死亡例 雌 : 1,739 mg/kg 体重以上で死亡例
Wistar ラット <sup>c</sup> 雌雄各 5 匹 (参照 137)	>5,000	>5,000	投与量： 雌雄 : 5,000 mg/kg 体重  5,000 mg/kg 体重： 雄 : 活動性低下(投与 1~2 時間後)及び呼吸困難(投与 2 時間後) 雌 : 鎮静、立毛(投与 1~2 時間後)、活動性低下(投与 1~2 時間後)及び呼吸困難(投与 2 時間後)  雄 : 死亡例なし 雌 : 死亡例あり

動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
ICR マウス <sup>b</sup> 雌雄各 10 匹 (参照 50)	2,650	2,800	<p>投与量<sup>d</sup> :</p> <p>雌雄 : 1,300、1,690、2,197、2,856、 3,713、4,826 mg/kg 体重</p> <p>2,856 mg/kg 体重以上 雌雄 : 音及び接触に対する反射消失(投与 1 時間後)</p> <p>2,197 mg/kg 体重以上 雄 : 腹臥(投与 1 時間後)</p> <p>1,690 mg/kg 体重以上 雄 : 歩行失調(投与 1 時間後)</p> <p>1,300 mg/kg 体重以上 雄 : 自発運動低下(投与 1~2 時間後)、間代性痙攣(投与 1 時間後)</p> <p>雌 : 自発運動低下(投与 1~3 時間後)、間代性痙攣、腹臥(投与 1 時間後)</p> <p>雌雄 : 1,690 mg/kg 体重以上で死亡例</p>

<sup>a</sup> : 固定用量法

<sup>b</sup> : 溶媒として蒸留水が用いられた。

<sup>c</sup> : 被験物質を希釈せず、そのまま経口投与した。

<sup>d</sup> : 有効成分換算値

## (2) 一般薬理試験

### ① 一般薬理試験－1

マウス、ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 38 に示されている。 (参照 39、120)

表 38 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 <sup>a</sup> (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌 6	0、500、 1,000、 2,000 (経口)	—	500	2,000 mg/kg 体重投与群で警戒性亢進又は抑制(投与 1 ~2 時間後)、発声(投与 1 時間後)、探索行動及び触反応の抑制又は亢進、振戦(投与 30 分~2 時間後)、腹臥、よろめき歩行、異常歩行、眼瞼狭小、体温低下及び呼吸抑制(投与 30 分~1 時間後)、立毛(投与 30 分後) 500 mg/kg 体重以上投与群で自発運動の亢進又は抑制、探索行動の亢進、散瞳(投与 30 分後)及び触反応の亢進(投与 1 時間後) 2000 mg/kg 体重で死亡例
腎機能	尿量 尿中電解質 尿比重 尿浸透圧	SD ラット	雌 6	0、500、 1,000、 2,000 (経口)	—	500	2,000 mg/kg 体重投与群で尿比重及び浸透圧增加 500 及び 1,000 mg/kg 体重投与群で尿量増加 500 mg/kg 体重以上投与群でナトリウム、カリウム及びクロールの増加 2000 mg/kg 体重で死亡例
呼吸器系	呼吸数 呼吸換気量 (麻酔)	日本 白色種 ウサギ	雌 4	0、1.26、 30.3、728 (静脈内)	30.3	728	影響なし 728 mg/kg 体重投与群で全例死亡

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 <sup>a</sup> (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
循環器系	血圧 心拍数 心電図 (麻酔)	日本 白色種 ウサギ	雌 4	0、1.26、 30.3、728 (静脈内)	1.26	30.3	30.3 mg/kg 体重 投与群で有意な血 圧低下及び心拍数 減少

- ・経口投与の溶媒には注射用水が用いられた。
- ・腎機能の試験で認められた結果については、毒性学的意義が不明と考えられたことから、急性参考用量 (ARfD) のエンドポイントとしなかった。
- －：最大無作用量は設定できなかった。

<sup>a</sup>：有効成分換算値

## ② 一般薬理試験－2

マウス、ウサギ、ラット及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。  
結果は表 39 に示されている。 (参照 40、121)

表 39 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態	ICR マウス	雄+雌 3	3、10、 30、100、 175、300 (静脈内)	10	30	175 及び 300 mg/kg 体重投与 群の全例で痙攣 30、100 mg/kg 体重投与群では 不安、運動性増 加  175 mg/kg 体重 以上で死亡例
	電撃痙攣	ICR マウス	雄+雌 3	3、10、 30、100 (静脈内)	10	—	影響なし
	鎮痛作用	ICR マウス	雄+雌 3	3、10、 30、100 (静脈内)	100	—	影響なし
	睡眠誘発	ICR マウス	雄 9	10、100 (静脈内)	100	—	影響なし
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 5	10、100 (静脈内)	100	—	影響なし
末梢神経	自発脳波	日本 白色種 ウサギ	雄 3	1、10、100 (静脈内)	10	100	100 mg/kg 体重 投与群で脳波の 変動がみられた が、30 分後には回復した。 1 及び 10 mg/kg 体重投与群では 影響なし。
	反射及び 筋弛緩	ICR マウス	雄+雌 3	3、10、 30、100 (静脈内)	100	—	影響なし
	横隔膜神 経	ICR マウス	雄 5	$10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $10^{-3}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	$10^{-4}$	$10^{-3}$	$10^{-3}$ g/mL 投与 群で抑制
	坐骨神経	SD ラット	雄 4	1、10、100 (静脈内)	100	—	影響なし

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
自律神経系	摘出回腸	Hartley モル モット	雄 5	10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	ACh、 His では 10 <sup>-5</sup> 及び 10 <sup>-4</sup> g/mL 投与群で 抑制
	摘出 輸精管	SD ラット	雄 4～5	10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> 、 10 <sup>-3</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-3</sup> g/mL 投与 群で軽度緊張増 加。 NA では 10 <sup>-5</sup> ～10 <sup>-3</sup> g/mL 投与群で収縮。
	摘出子宮	SD ラット	雌 5	10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> 、 10 <sup>-3</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-3</sup>	—	影響なし
	摘出気管	日本 白色種 ウサギ	雄 4～ 5	10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> 、 10 <sup>-3</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-3</sup> g/mL 投与 群で軽度緊張増 加。 ACh では 10 <sup>-5</sup> ～10 <sup>-3</sup> g/mL 投与群で抑制。
	摘出 胃底条片	SD ラット	雄 4	10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> 、 10 <sup>-3</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-3</sup>	—	緊張影響は認め られず。 5-HT 収縮に対し 10 <sup>-5</sup> ～10 <sup>-3</sup> g/mL 投 与群で抑制。
	瞳孔への 影響	ICR マウス	雄+雌 3	3、 10、 30、 100 (静脈内)	100	—	影響なし
呼吸器 及び循環器系	呼吸数、 血圧、 心 拍数及び 左心室内 圧変化率	日本 白色種 ウサギ	雄 5	1、 10、 30、 100 (静脈内)	1	10	30 及び 100 mg/kg 体重投与 群で低下又は減 少。 心拍数のみ 10 mg/kg 体重 投与群から減 少。
	摘出心房	モル モット	雄 5	10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	—	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-4</sup> g/mL 投与 群で軽度低下
血液	凝固能	SD ラット	雄 5～6	100 (静脈内)	100	—	影響なし
	凝固時間	日本 白色種 ウサギ		10 <sup>-4</sup> 、 10 <sup>-3</sup> 、 10 <sup>-2</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-2</sup> g/mL 投与 群で延長
	溶血作用	日本 白色種 ウサギ	雄 5～6	10 <sup>-3</sup> 、 10 <sup>-2</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-2</sup>	—	影響なし

— : 最大無作用量又は最小作用量は設定できなかつた。

## 7. 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）を用いた混餌投与（原体：0、375、1,500 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、対照群及び最高用量群には 4 週間の回復試験群が設けられた。

表 40 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

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

<sup>a</sup>：有効成分換算値

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雌雄で上皮空胞化（脈絡叢・涙腺）等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,500 ppm（雄：104 mg/kg 体重/日、雌：130 mg/kg 体重/日）であると考えられた。なお、これらの変化は回復期間終了後には回復性が認められた。（参照 66、120）

表 41 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	・体重増加抑制（投与 8 日以降） ・尿中ナトリウム減少 ・上皮空胞化（脈絡叢・涙腺） <sup>§</sup>	・体重増加抑制（投与 8 日以降） ・Hb 及び Ht 減少 ・脳比重 <sup>3</sup> 增加 ・上皮空胞化（脈絡叢・涙腺） <sup>§</sup>
1,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

### (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、5,000、10,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 42 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		5,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 <sup>a</sup> (mg/kg 体重/日)	雄	318	646	1,360
	雌	363	716	1,550

<sup>a</sup>：有効成分換算値

<sup>3</sup> 体重比重量を比重と呼ぶ（以下同じ。）。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 1 週以降）、10,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少<sup>4</sup>（投与 1 週以降）が認められたことから、無毒性量は雄で 10,000 ppm (646 mg/kg 体重/日)、雌で 5,000 ppm (363 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 121、138）

### (3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与（原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 43 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において投与 7 週及び投与終了時に血漿、赤血球及び脳 ChE 活性が測定された。

表 43 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③の平均検体摂取量

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

<sup>a</sup> : 有効成分換算値

血漿、赤血球及び脳 ChE 活性に対する影響は、いずれの投与群においても認められなかった。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雄で飼料効率低下（投与 3 週）、1,000 ppm 以上投与群の雌で飼料効率低下及び体重増加抑制（投与 1 週）が認められたことから、無毒性量は雄で 1,000 ppm (72 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (16 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 67、121）

### (4) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 44 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 44 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

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

<sup>a</sup> : 有効成分換算値

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

<sup>4</sup> 10,000 ppm 投与群では投与 1 週に統計学的有意差はなかったが、検体投与の影響と判断した。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で上皮空胞化（気管及び気管支粘膜下腺等）等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm（雄：131 mg/kg 体重/日、雌：161 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 68、120）

**表 45 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿中カリウム<sup>§1</sup>及びクロール增加</li> <li>・タペタム細胞変性<sup>a</sup></li> <li>・タペタムの低屈折性<sup>a</sup></li> <li>・上皮空胞化（気管及び気管支粘膜下腺、舌下腺、涙腺）<sup>§2</sup></li> <li>・リンパ節皮質リンパ球様細胞の空胞化（下頸リンパ節）<sup>§2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿中カリウム及びクロール增加</li> <li>・タペタム細胞変性<sup>a</sup></li> <li>・タペタムの低屈折性<sup>a</sup></li> <li>・上皮空胞化（食道粘膜下腺、胃底部、耳下腺、気管及び気管支粘膜下腺、舌下腺、涙腺）<sup>§2</sup></li> <li>・リンパ節皮質リンパ球様細胞の空胞化（下頸リンパ節）<sup>§2</sup></li> </ul>
3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§1</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§2</sup>：統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup>：タペタムはイヌ等に特有の構造体であるが、脈絡膜に由来するものであることから毒性所見と判断した。

### (5) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、100、500 及び 1,000/2,000 ppm：最高用量は 7 週目から 2,000 ppm に増加、平均検体摂取量のデータなし）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において血漿、赤血球及び脳 ChE 活性が測定された。

血漿、赤血球及び脳 ChE 活性に対する影響は、いずれの投与群においても認められなかった。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 ppm（40 mg/kg 体重/日相当<sup>5</sup>）であると考えられた。（参照 69、121）

## 8. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与（原体：0、375、1,500 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 46 参照）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。本試験において投与終了時に脳 ChE 活性が測定された。

<sup>5</sup> 検体摂取量のデータではなく、報告書の要約及び結論に 1,000 ppm は 40 mg/kg 体重/日に相当し、参考 121 の申請者注に有効成分表示であると記載があることから、1,000 ppm（有効成分換算値：40 mg/kg 体重/日）とした。

表 46 1年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

<sup>a</sup>：有効成分換算値

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

脳 ChE 活性に対する影響は、いずれの投与群においても認められなかった。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雄及び 1,500 ppm 以上投与群の雌で上皮空胞化（脳脈絡叢）が認められたことから、無毒性量は雄で 1,500 ppm (84.0 mg/kg 体重/日)、雌で 375 ppm (29.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 73、120）

表 47 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	・上皮空胞化(脳脈絡叢) <sup>§</sup>	・体重增加抑制(投与 11、14、21 週)及び摂餌量減少(投与 21 週以降) ・上皮空胞化(涙腺導管、腺房) <sup>§</sup>
1,500 ppm 以上	1,500 ppm 以下	・上皮空胞化(脳脈絡叢) <sup>§</sup>
375 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

## （2）1年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、1,000、2,500 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 48 参照）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 48 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

<sup>a</sup>：有効成分換算値

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で上皮空胞化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm 未満（雄：39 mg/kg 体重/日未満、雌：42 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 74、120）

（空胞病変形成の機序解明に関する試験は [13. (3)] を参照）

表 49 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動低下(1例)§</li> <li>・タペタム細胞変性<sup>a</sup></li> <li>・タペタムの低屈折性<sup>a</sup></li> <li>・上皮空胞化(食道腺、胆嚢、腎尿細管、精巣血管内皮、舌下唾液腺、涙腺)§</li> <li>・リンパ節皮質リンパ球様細胞の空胞化(腸間膜リンパ節、下顎リンパ節)§</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動低下(1例)§</li> <li>・タペタム細胞変性<sup>a</sup></li> <li>・タペタムの低屈折性<sup>a</sup></li> <li>・上皮空胞化(食道腺、胆嚢、腎尿細管、膀胱、耳下唾液腺、舌下唾液腺、胃底腺、涙腺)§</li> <li>・リンパ節皮質リンパ球様細胞の空胞化(下顎リンパ節)§</li> </ul>
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・上皮空胞化(気管腺、気管支腺、精巣上体、胃幽門腺)§</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・上皮空胞化(十二指腸腺、気管腺、気管支腺、子宮頸部)§</li> </ul>
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・上皮空胞化(十二指腸腺)§</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・上皮空胞化(胃幽門腺)§</li> </ul>

§：統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup>：タペタムはイヌ等に特有の構造体であるが、脈絡膜に由来するものであることから毒性所見と判断した。

### (3) 2年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌投与（原体：0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 50 参照）による 2 年間慢性毒性試験が実施された。なお、10,000 ppm 投与群の雌雄各 1 匹において 29 週間回復試験が実施された。

表 50 2年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

<sup>a</sup>：有効成分換算値

各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

10,000 ppm 投与群の雌雄でタペタムの低屈折性等が認められ、回復性は認められなかった。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で腎糸球体硬化症等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm（雄：70.5 mg/kg 体重/日、雌：72.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 75、121）

表 51 2年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

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

§：統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

a：タペタムはイヌ等に特有の構造体であるが、脈絡膜に由来するものであることから毒性所見と判断した。

#### （4）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①

SD ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与（原体：0、350、2,800 及び 22,400 ppm：平均検体摂取量は表 52 参照）による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 52 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群	350 ppm	2,800 ppm	22,400 ppm
平均検体摂取量 <sup>a</sup> (mg/kg 体重/日)	雄	10.4	84
	雌	14.0	112

a：有効成分換算値

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 53 に示されている。

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。

本試験における肝細胞変性/壊死及び肺の血管うつ血/浮腫の発生頻度は、表 54 に示されている。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験② [8.(5)] で統計学的有意差の認められた肝細胞変性/壊死及び肺の血管うつ血/浮腫は、本試験においては、発生頻度の増加は認められなかった。

本試験において、22,400 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、脳脈絡叢の上皮空胞化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,800 ppm（雄：84 mg/kg 体重/日、雌：112 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 110、121）

表 53 2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験（ラット）①で認められた  
毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
22,400 ppm	・体重増加抑制(投与1週以降) ・摂餌量減少(投与1週以降) ・飲水量減少 ・脳脈絡叢の上皮空胞化	・体重増加抑制(投与1週以降) ・摂餌量減少(投与1週以降) ・飲水量減少 ・脳脈絡叢の上皮空胞化
2,800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 54 肝細胞変性/壞死及び肺の血管うつ血/浮腫の発生頻度

性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	0	350	2,800	22,400	0	350	2,800
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
肝臓限局性壞死	3	5	7	5	1	2	4	0
肝臓小葉中心性の変性 及び壞死	1	0	4	2	4	5	7	3
肺血管うつ血及び浮腫	14	11	11	4**	3	3	6	2

Fisher の直接確率計算法 \*\* : p<0.01

#### (5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②<参考資料<sup>6</sup>>

SD ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 10 匹、中間と殺群：一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与 [原体：0、40、200 及び 1,000 ppm (中間と殺群：0 及び 1,000 ppm) : 平均検体摂取量は表 55 参照] による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。なお、対照群及び最高用量群には、投与 52 週から 4 週間の回復群（一群雌雄各 5 匹）が追加で設けられた。

表 55 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②の平均検体摂取量

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

<sup>a</sup> : 有効成分換算値

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

1,000 ppm 投与群の雄で肝細胞変性/壞死の発生頻度が有意に高かった。雌では同所見の発生頻度が対照群で最も高かった。同所見は自然発生する病変の 1 つと考えられている。一方、血液生化学検査においてこの所見に関連した項目に変化がみられなかった。また、参考データではあるが、更に高用量を投与した同系

<sup>6</sup> 血液生化学的検査及び病理組織学的検査の検査項目が不足していること、より実施年が新しい試験により評価可能と考えられたことから、参考資料とした。

統ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験① [8.(4)] では、同所見の発生頻度増加は認められなかった。したがって、雄における肝細胞変性/壊死の増加は、検体投与の影響ではないと考えられた。

200 ppm 以上投与群の雌で肺の血管うつ血/浮腫の発生頻度が有意に高かった。同所見は急性期変化を示す病変であり、慢性毒性/発がん性併合試験等の持続的ばく露により生じた変化とは考えにくく、有意差は偶発的なものと考えられた。また、同所見の発生頻度増加は、本剤のその他の毒性試験及び更に高用量を投与した慢性毒性/発がん性併合試験① [8.(4)] でも認められなかった。

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

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかった。(参照 77、121)

## (6) 2年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット [主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群（対照群及び 15,000 ppm 投与群）：一群雌雄各 20 匹] を用いた混餌投与 [原体：0、2,000、5,000 及び 12,500 ppm（中間と殺群：0 及び 15,000 ppm）：平均検体摂取量は表 56 参照] による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 56 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	2,000 ppm/ 160 mg/kg 体重/日 <sup>b</sup>	5,000 ppm/ 400 mg/kg 体重/日 <sup>b</sup>	12,500 ppm/ 1,000 mg/kg 体重/日 <sup>b</sup>	15,000 ppm/ 1,200 mg/kg 体重/日 <sup>b</sup>
平均検体摂取量 <sup>a</sup> (mg/kg 体重/日)	雄 150	368	989	1,200
	雌 155	392	1,020	1,200

<sup>a</sup>：有効成分換算値

<sup>b</sup>：15,000 ppm 投与群における摂餌量が減少し、検体摂取量が計画していた 1,000 mg/kg 体重/日に達しなかったことから、投与 25 週から投与量を ppm から mg/kg 体重に変更した。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 57 に示されている。

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。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で上皮空胞化（脳脈絡叢）等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm 未満（雄：150 mg/kg 体重/日未満、雌：155 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 76、120)

表 57 2年間発がん性試験（ラット）①で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
15,000 ppm/1,200 mg/kg 体重/日		・ TP 及びカルシウム減少
12,500 ppm/1,000 mg/kg 体重/日以上		・ ALP 及び GGT 増加
5,000 ppm/400 mg/kg 体重/日以上		・ 上皮空胞化(涙腺) <sup>§</sup>
2,000 ppm/160 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制(投与 6~7、57 ~61 週) <sup>a</sup> ・ 摂餌量減少(投与 27 週以降) <sup>a</sup> ・ 上皮空胞化(脳脈絡叢、涙腺) <sup>§</sup>	・ 体重増加抑制(投与 5 週以降) <sup>a</sup> ・ 摂餌量減少(投与 69 週以降) <sup>a</sup> ・ 上皮空胞化(脳脈絡叢) <sup>§</sup>

<sup>§</sup> : 統計学的検定は実施していないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup> : 5,000 ppm/400 mg/kg 体重/日以上投与群では投与 1 週以降

#### (7) 18か月間発がん性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与（原体：0、120、840 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 58 参照）による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 58 18 か月間発がん性試験（マウス）①の平均検体摂取量

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

<sup>a</sup> : 有効成分換算値

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。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（投与 2 週以降）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 840 ppm（雄：106 mg/kg 体重/日、雌：136 mg/kg 体重/日）と考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 78、120）

#### (8) 18 か月間発がん性試験（マウス）②

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与（原体：0、105、840 及び 6,720 ppm：平均検体摂取量は表 59 参照）による 18 か月間発がん性試験が実施された。なお、本試験においては対照群が 2 群設定された。

表 59 18か月間発がん性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与群		105 ppm	840 ppm	6,720 ppm
平均検体摂取量 <sup>a</sup> (mg/kg 体重/日)	雄	11	84	690
	雌	12	95	883

<sup>a</sup>：有効成分換算値

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。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められず、840 ppm 以上投与群の雌で体重增加抑制（投与 22 週以降）が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 6,720 ppm (690 mg/kg 体重/日)、雌で 105 ppm (12 mg/kg 体重/日) と考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 120、121、139）

#### （9）2年間発がん性試験（マウス）

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

表 60 2年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

<sup>a</sup>：有効成分換算値

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

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 500 ppm (雄：52.2 mg/kg 体重/日、雌：54.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 79、121）

### 9. 神経毒性試験

#### （1）急性神経毒性試験（ラット）①

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

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、200 mg/kg 体重以上投与群の雄で自発運動量減少、2,000 mg/kg 体重投与群の雌で自発運動量減少、立ち上がり回数減少及び体温低下が認

められたことから、無毒性量は雄で 20 mg/kg 体重、雌で 200 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 57、120）

## （2）急性神経毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口投与（原体：有効成分換算値：0、20、200 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：蒸留水）による急性神経毒性試験が実施された。

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄において、被毛の汚れ（投与日のみ）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 58、121）

## （3）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、375、1,500 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 61 参照）による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 61 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

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

<sup>a</sup>：有効成分換算値

神経病理組織学的検査において、6,000 ppm 投与群の雌雄で側脳室、第 3 脳室及び第 4 脳室の脈絡叢の上皮空胞化（限局性）の発生頻度及び程度の増加が認められ、第 3 脳室では発生頻度に統計学的有意差が認められた。FOB 及び自発運動量評価の結果、自律神経系、神経筋、感覚運動系、痙攣性、興奮性及び活動性のいずれの評価項目においても検体投与の影響は認められず、6,000 ppm 投与群の雌雄で認められた脈絡叢の上皮空胞化が二次的な神経毒性作用を誘発することはないと考えられた。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雄で脳脈絡叢の上皮空胞化、雌で脳脈絡叢の上皮空胞化、体重增加抑制（投与 0～4 及び 0～91 日）及び摂餌量減少（投与 0～4 日及び 32～39 日以降）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,500 ppm（雄：100 mg/kg 体重/日、雌：104 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 70、120）

## （4）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、200、2,000 及び

20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 62 参照) による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。本試験において投与 4 週及び投与終了時に血漿、赤血球及び脳 ChE 活性が測定された。

表 62 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

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

<sup>a</sup> : 有効成分換算値

神経病理組織学的検査において検体投与による影響は認められなかった。

血漿、赤血球及び脳 ChE 活性に対する影響は、いずれの投与群においても認められなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制 (投与 2 週以降)、雌で体重増加抑制 (投与 2 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 2 週) が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄 : 135 mg/kg 体重/日、雌 : 149 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 71、121)

## 10. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 28 匹) を用いた強制経口投与 (原体 : 有効成分換算値 0、50、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 逆浸透脱イオン水) 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 63 に示されている。

本試験において、親動物では 200 mg/kg 体重/日以上投与群の P 雄で脳脈絡叢の上皮空胞化、F<sub>1</sub> 雄で精子数減少等、50 mg/kg 体重/日以上投与群の P 及び F<sub>1</sub> 雌で体重増加抑制が認められ、児動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群の F<sub>1</sub> 雌雄で生存率低下及び体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 50 mg/kg 体重/日、雌で 50 mg/kg 体重/日未満、児動物では 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 80、120)

表 63 2世代繁殖試験（ラット）①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	1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎<sup>§</sup>及び口周囲赤色物質<sup>§</sup></li> <li>・摂餌量減少（投与 8 日以降）</li> <li>・精巢上体、前立腺絶対及び比重量減少</li> <li>・腎比重量増加</li> <li>・精巢上体上皮空胞化</li> <li>・精子数減少</li> <li>・精子運動率、前進運動率、正常形態率、及び精子濃度低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・口周囲赤色物質<sup>§</sup></li> <li>・自発運動低下<sup>§</sup></li> <li>・被毛尿着色<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(5 例)<sup>a</sup></li> <li>・体重增加抑制(投与 8 日以降)</li> <li>・脾、精巣上体絶対及び比重量減少</li> <li>・精嚢比重量減少</li> <li>・精巢上体上皮空胞化</li> <li>・精子運動率、前進運動率及び正常形態率低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎<sup>§</sup></li> <li>・よろめき歩行<sup>§</sup>及び自発運動低下<sup>§</sup></li> <li>・着床数減少</li> </ul>
	200 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脳脈絡叢の上皮空胞化<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎<sup>§</sup></li> <li>・脳脈絡叢の上皮空胞化<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(5 例)<sup>a</sup></li> <li>・流涎<sup>§</sup></li> <li>・摂餌量減少（投与 29 日以降）</li> <li>・精子数減少</li> <li>・精子濃度低下</li> </ul>	
	50 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重增加抑制(哺育 1~4 日)</li> </ul>	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重增加抑制(哺育 1~4 日)</li> </ul>
児動物	1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・哺育 4 日生存率低下</li> <li>・体重增加抑制(哺育 14 日以降)</li> </ul>		1,000 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	
	200 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし			

<sup>§</sup> : 統計学的検定は実施していないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup> : 経口ゾンデによる食道穿孔による死亡

## (2) 2世代繁殖試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌投与（原体 : 0、200、1,250 及び 8,000 ppm : 平均検体摂取量は表 64 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 64 2世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群			200 ppm	1,250 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 <sup>a</sup> (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	10.0	65.4	407
		雌	12.8	76.8	467
	F <sub>1</sub> 世代	雄	12.1	75.4	485
		雌	14.2	85.3	542

<sup>a</sup> : 有効成分換算値

親動物では 8,000 ppm 投与群で、P 世代の雌（投与 0～1 及び 2～3 週）及び F<sub>1</sub> 世代の雌雄で体重増加抑制が、P 世代の雌で摂餌量減少（投与 0～1 週以降）が認められた。

児動物では 8,000 ppm 投与群で、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代の雌雄に体重増加抑制が認められた。

本試験において、8,000 ppm 投与群の親動物及び児動物の雌雄に体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物とも 1,250 ppm (P 雄 65.4 mg/kg 体重/日、P 雌 76.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 75.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 85.3 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 121、140）

### （3）発生毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～21 日に混餌投与（原体：0、375、1,500 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 65 参照）して、発生毒性試験が実施された。

表 65 発生毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群	375 ppm	1,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 <sup>a</sup> (mg/kg 体重/日)	31	123	456

<sup>a</sup> : 有効成分換算値

本試験において、6,000 ppm 投与群の親動物で体重増加抑制（妊娠 12 日以降）、子宮重量による補正体重増加抑制及び摂餌量減少（妊娠 6～9 日以降）、胎児で低体重、小型胎児数增加及び骨化遅延（頭蓋骨、頸椎、尾椎、上腕骨、前・後肢指骨及び中足骨）<sup>7</sup>が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 1,500 ppm (123 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 82、120）

<sup>7</sup> 胎児の 6,000 ppm 投与群で認められた小型胎児数增加及び骨化遅延（頭蓋骨、頸椎、尾椎、上腕骨、前・後肢指骨及び中足骨）について、統計学的検定は実施されていないが、検体投与による影響と判断した。

#### (4) 発生毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口投与（原体：有効成分換算値 0、68、204、680 及び 2,040 mg/kg 体重/日、溶媒：水）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 66 に示されている。

本試験において、680 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡、204 mg/kg 体重/日投与群の胎児で 14 肋骨を有する胎児の増加が認められたことから、無毒性量は母動物で 204 mg/kg 体重/日、胎児で 68 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 83、121）

表 66 発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
2,040 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(5 例)[1 例は誤投与による死亡、2 例は異常所見なし、2 例は不妊]</li> <li>・鼻出血<sup>§1</sup>、痙攣性歩調<sup>§1</sup></li> <li>・体重增加抑制(妊娠 15 日以降)</li> <li>・全胚吸收、吸收胚数及び着床後胚死亡率上昇</li> </ul>	・低体重
680 mg/kg 体重/日以上	・死亡(1 例)	・骨化遅延(胸骨 <sup>§2</sup> )
204 mg/kg 体重/日以上	204 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・14 肋骨を有する胎児の増加 <sup>§3</sup>
68 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

[ ] : 死亡例で認められた所見

§1 : 統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

§2 : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§3 : 204 mg/kg 体重/日以上投与群において、母動物単位では、対照群と比較して有意な増加は認められなかった。

#### (5) 発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 29～32 匹）の妊娠 6～28 日に混餌投与（原体：0、500、2,000 及び 8,000 ppm : 平均検体摂取量は表 67 参照）して、発生毒性試験が実施された。

表 67 発生毒性試験（ウサギ）①の平均検体摂取量

投与群	500 ppm	2,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 <sup>a</sup> (mg/kg 体重/日)	20	76	269

<sup>a</sup> : 有効成分換算値

本試験において、8,000 ppm 投与群の母動物で体重增加抑制（妊娠 9 日以降）、

子宮重量による補正体重増加抑制及び摂餌量減少（妊娠 6～12 日）が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかつたことから、無毒性量は母動物で 2,000 ppm (76 mg/kg 体重/日)、胎児で本試験の最高用量 8,000 ppm (269 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つた。（参照 84、120）

#### （6）発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 18～22 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口投与（原体：有効成分換算値 0、14、42、140、280 及び 560 mg/kg 体重/日、溶媒：水）して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、280 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制（妊娠 6～18 日）、280 mg/kg 体重/日投与群で流産の増加が認められ、280 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で着床後胚死亡率上昇が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 140 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つた。（参照 85、121）

#### 1.1. 遺伝毒性試験

プロパモカルブ塩酸塩（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトの末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ TK 試験）並びにマウスを用いた小核試験及び優性致死試験が実施された。

結果は表 68 に示されているとおり全て陰性であったことから、遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 86～91、94、96、97、120、121、141、142）

表 68 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
<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験 (参照 86、87)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	プレート法 <i>S. typhimurium</i> 50～5,000 µg/プレート (+/-S9) <i>E. coli</i> ①69～3,460 µg/プレート (+/-S9) ②③1,000～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
復帰突然変異試験 (参照 141)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	プレート法 ①②15～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
復帰突然変異試験 (参照 91)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	プレインキュベーション法 5～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
染色体異常試験 (参照 88)	ヒト末梢血リンパ球	①1,000～5,000 µg/mL (+/-S9 : 3 時間処理) ②518～2,760 µg/mL (-S9 : 24、48 時間処理) 691～3,460 µg/mL (+S9 : 3 時間処理) ③2,000～4,000 µg/mL (-S9 : 24 時間処理) 1,000～5,000 µg/mL (+S9 : 3 時間処理)	陰性
染色体異常試験 (参照 94)	ヒト末梢血リンパ球	110～1,100 µg/mL (-S9) 470～4,700 µg/mL (+S9) (24 時間処理)	陰性
マウス リンフォーマ TK 試験 (参照 90)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-)	①3～5,000 µg/mL (+/-S9 : 3 時間処理) ②33～2,000 µg/mL (-S9 : 24 時間処理) 3～5,000 µg/mL (+S9 : 3 時間処理)	陰性
マウス リンフォーマ TK 試験 (参照 142)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-)	①125～2,500 µg/mL (+/-S9 : 3 時間処理) ②100～2,500 µg/mL (-S9 : 24 時間処理) 500～4,000 µg/mL (+S9 : 3 時間処理) ③100～2,000 mg/mL (-S9 : 24 時間処理)	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 89)	NMRI BR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	69、138、276 mg/kg 体重(単回腹腔内投与)	陰性
	小核試験 (参照 96)	CFLP マウス(1 回目) ICR マウス(2 回目) (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1 回目 : 1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 24 時間後に標本作製) 2 回目 : 2,500 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 12、24、36 及び 48 時間後に標本作製)	陰性
	優性致死試験 (参照 97)	ICR/SIM マウス (一群雄 20 匹)	2,000、4,000、8,000 ppm (飲水で 8 週間投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

## 12. 経皮投与、吸入ばく露等試験

### (1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

プロパモカルブ塩酸塩のラットを用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 69 に示されている。（参照 42、43、49、53、120、121、143～145）

表 69 急性毒性試験概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与 経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮 <sup>a</sup>	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 (参照 143)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 5 匹 (参照 42)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹 (参照 49)	>3,000	>3,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹 (参照 53)	>3,000	>3,000	症状及び死亡例なし
吸入 <sup>b</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹 (参照 43)	LC <sub>50</sub> (mg/L) >5.01	>5.01	被毛の湿潤、円背位及び立毛
	SD ラット 雌雄各 5 匹 (参照 144)	>3.37	>3.37	呼吸数增加、被毛の湿り、円背位、四肢蒼白及び鼻及び眼周囲着色
	SD ラット 雌雄各 5 匹 (参照 145)	>3.94	>3.94	雄：嗜眠、呼吸数の変動、被毛の湿り、円背位及び立毛 雌：被毛の湿り、円背位及び立毛

<sup>a</sup> : 24 時間半閉塞貼付

<sup>b</sup> : 4 時間ばく露（エアロゾル）

## （2）眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼刺激性及び皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。その結果、Buehler 法変法では陰性、Magnusson & Kligman 法では弱い皮膚感作性が認められた。

CBA/J マウスを用いた皮膚感作性試験 (LLNA 法) が実施され、結果は陽性であった。（参照 59、62~64、120、121、146~148）

## （3）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮投与（原体：0、75、300 及び 1,200 mg/kg 体重/日、6 時間/日）による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められず、1,200 mg/kg 体重/日投与群の雌では体重増加抑制、皮膚の潰瘍性炎症の発生、脳脈絡叢空胞化、白血球増加等が認められたことから、一般毒性及び局所作用に対する無毒性量は雄で本試験の最高用量 1,200 mg/kg 体重/日、雌で

300 mg/kg 体重/日であると考えられた。 (参照 72、120)

#### (4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮投与 (原体 : 0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週) による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、統計学的有意差はないが投与部位に急性皮膚炎<sup>8</sup>、表皮過形成<sup>8</sup>及び痂瘍形成<sup>8</sup>或いは潰瘍形成が認められた。検体投与による全身性の毒性影響は認められなかった。

本試験の一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日、局所作用に対する無毒性量は 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(参照 121、149)

#### (5) 28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた吸入ばく露 (原体 : 0、0.1、0.5 及び 1 mg/L、6 時間/日、5 日/週、鼻部ばく露) による 28 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

本試験において、1 mg/L ばく露群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、雌ではいずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかつたことから、無毒性量は雄で 0.5 mg/L、雌で本試験の最高用量 1 mg/L であると考えられた。 (参照 121、150)

### 13. その他の試験

#### (1) ChE 活性に対する影響試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) に強制経口投与 (原体 : 0 及び 3,000 mg/kg 体重、11 日間) して、全血及び脳 ChE 活性に対する影響試験が実施された。

投与 7 日に全血及び終了時に脳 ChE 活性に対するプロパモカルブ塩酸塩の投与による影響を試験したところ、全血及び脳 ChE 活性に対する影響はいずれの投与群においても認められず、両 ChE 活性を阻害しないものと判断された。 (参照 104、121)

#### (2) ChE 活性に対する影響試験 (ラット及びイヌ)

SD ラット及びビーグル犬を用いたプロパモカルブ塩酸塩 (原体 : 0、0.93、9.25、18.5、37 及び 74 mg/mL 血漿) による血漿 AChE 活性に対する影響試験 (*in vitro* 試験) が実施された。また、ビーグル犬 (14~29 か月齢、一群雌雄各 1 匹) に単回強制経口投与 (原体 : 有効成分換算値 674 mg/kg 体重) して、血漿及び赤血

<sup>8</sup> 1,000 mg/kg 体重/日投与群雄でのみ統計学的有意差が認められた。

球 AChE 活性に対する影響試験 (*in vivo* 試験) も実施された。

その結果、*in vitro* 試験では、37 mg/mL 血漿以上投与群で血漿 AChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。37 mg/mL の濃度は *in vivo* 換算濃度 (有効成分の全量が血漿に分布し、かつ血漿量を体重の約 6%とする) で、約 2,220 mg/kg 体重に相当すると考えられた。また、*in vivo* 試験では、血漿及び赤血球 AChE 活性は、対照群とプロパモカルブ塩酸塩処理群において同等の活性が認められた。

以上の結果、*in vitro* 試験において、高濃度で血漿 AChE 活性阻害が認められた。しかし、これらの濃度は有効成分の 674 mg/kg 体重を投与し、完全に吸収されたと仮定した場合の予想濃度 [血漿中有効成分濃度 : 11.2 mg/mL (イヌの体重 10 kg : 血漿 60 mL/kg)] より高濃度であり、非現実的な濃度であると考えられた。(参照 105、121)

### (3) 1年間慢性毒性試験（イヌ）－病理組織学的検査追加試験

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験 [8.(2)] で認められた種々の組織における空胞病変形成の機序解明のため、対照群及び高用量群 (10,000 ppm) の雄各 2 頭の気管、肺、胃及び十二指腸について組織化学的又は電子顕微鏡的手法を用いて検索した。

空胞病変はいずれの組織化学的染色法に対してもほとんど染まらず、水腫性変性に伴い形成される空胞に類似した所見を示し、電顕的には、空胞相当部の細胞質内は囊胞状構造を示し、内腔には部分的に分泌顆粒の遺残がみられたものの、大部分は電子密度に欠ける均質無構造な基質あるいは空虚なスペースで置換されていた。これらの結果から、検体投与により種々の腺組織に認められた空胞は、検体投与に伴い何らかの機序で分泌顆粒などの細胞内容物が細胞外へ漏出したため、浸透圧等の不均衡が生じ、一時的に液体成分が細胞質内へ流入し、その結果、遺残した顆粒限界膜内腔に液体成分が取り込まれ、囊胞状の構造が形成されたものと推察された。(参照 120、151)

### (4) 28 日間免疫毒性試験（ラット）

SD ラット (一群雄 10 匹) を用いて、プロパモカルブ塩酸塩を混餌投与 (原体 : 0、1,400、4,500 及び 15,000 ppm : 平均検体摂取量は表 70 参照) し、投与 26 日に SRBC を単回静脈内投与して、28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 70 28 日間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	1,400 ppm	4,500 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 <sup>a</sup> (mg/kg 体重/日)	65.3	206	808

<sup>a</sup> : 有効成分換算値

本試験において、15,000 ppm 投与群で体重増加抑制（投与 8～15 日）及び摂餌量減少（投与期間中）が認められたことから、本試験の無毒性量は 4,500 ppm (206 mg/kg 体重/日) と考えられた。

いずれの投与群においても、脾臓及び胸腺比重量並びに SRBC 特異的 IgM 濃度に検体投与による影響は認められなかった。

本試験条件下において免疫otoxicity は認められなかった。（参照 121、152）

## （5）公表文献における研究結果

プロパモカルブについて、表 71 のとおりデータベースを用いた公表文献検索が実施され、ヒトに対する毒性の分野（動物を用いた研究、疫学研究等）に該当するとして収集された公表文献 27 報（データベース間での重複を含む。）のうち 9 報が選択され、リスク管理機関から提出された<sup>9</sup>。

表 71 収集されたヒトに対する毒性の分野に該当する公表文献数

データベース名	検索対象期間	公表文献数
Agricola、Biosis 等	2007 年 1 月 1 日～2022 年 3 月 31 日	18 報
Agricola、Biosis 等	2004 年 1 月～2015 年 8 月	2 報
Web of Science (Core Collection)	2007 年 4 月 1 日～2022 年 11 月 30 日	7 報
J-STAGE	2007 年 1 月 1 日～2022 年 12 月 31 日	

また、海外評価機関が作成した評価書中に引用されている公表文献のうち、ヒトに対する毒性分野に該当するとして収集された公表文献 1 報のうち、選択された文献はなかった。（参照 122、123）

評価目的との適合性等の観点から検討<sup>10</sup>した結果、食品健康影響評価に使用する公表文献はなかった。

<sup>9</sup>「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン（令和 3 年 9 月 22 日農林水産省 農業資材審議会 農薬分科会決定）」に基づく。

<sup>10</sup>「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて（令和 3 年 3 月 18 日農薬第一専門調査会決定）」に基づく検討。

### III. 安全性に係る試験の概要（原体混在物）

#### 1. 急性毒性試験（経口投与、原体混在物 1、2、3 及び 4）

原体混在物 1、2、3 及び 4 のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 72 に示されている。（参照 44、45、55、56、120、121、155）

表 72 急性毒性試験結果概要（経口投与、原体混在物 1、2、3 及び 4）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
原体混在物 1	Wistar ラット 雌雄各 3 匹 (参照 44)	>2,000	>2,000	雌：円背位及び異常歩行  死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 5 匹 (参照 56)	3,600	3,300	立毛、呼吸数増加、うずくまり姿勢、動搖性歩行、つま先歩行、呼吸数変動、部分開眼、排便異常、衰弱、嗜眠  雌雄：5,000 mg/kg 投与群で全例死亡 3,200 mg/kg 投与群で死亡例
原体混在物 2	SD ラット 雌雄各 5 匹 (参照 55)	>5,000	>5,000	雄：立毛、呼吸数増加、うずくまり姿勢、軟便/液状便  雌：嗜眠、立毛、呼吸数増加、うずくまり姿勢、軟便/液状便  雄：5,000 mg/kg 投与群死亡例 雌：死亡例なし
原体混在物 3	SD ラット 雌雄各 5 匹 (参照 155)	1,050	2,270	円背位、自発運動減少、筋緊張低下、冷感、歩行失調、活動性低下、流涎、努力性呼吸、攣縮、眼瞼下垂等  雌雄：1,000 mg/kg 以上投与群で切迫と殺例
原体混在物 4	Wistar ラット 雌雄各 3 匹 (参照 45)	>2,000	>2,000	雌で円背位、脱毛及び被毛の赤色着色  死亡例なし

#### 2. 遺伝毒性試験（原体混在物 1、2、3 及び 4）

原体混在物 1、2、3 及び 4 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 73 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 100～103、120、121、156）

表 73 遺伝毒性試験概要（原体混在物 1、2、3 及び 4）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物 1	復帰突然変異試験 (参照 100)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	プレート法 95~4,750 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 103)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 urvA 株)	プレート法 ①②313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 2	復帰突然変異試験 (参照 102)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 urvA 株)	プレート法 ①②313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 3	復帰突然変異試験 (参照 156)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 urvA pKM101 株)	①プレート法 5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②プレインキュベーション法 50~5,000 µg/プレート	陰性
原体混在物 4	復帰突然変異試験 (参照 101)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 urvA 株)	プレート法 100~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

### 3. 定量的構造活性相関 (QSAR) による毒性評価

プロパモカルブ塩酸塩、原体混在物 1、2、3、4 又は 5 について、Derek Nexus 6.1.0<sup>11</sup>又は Derek Nexus 6.0.1<sup>12</sup>による急性毒性、神経毒性、遺伝毒性等、Sarah Nexus 3.1.0<sup>13</sup>又は Sarah Nexus 3.0.0<sup>14</sup>による変異原性の QSAR 予測が実施された。その結果、いずれの原体混在物についても、食品健康影響評価の観点において、プロパモカルブと比べて特段の懸念を示す可能性は低いと考えられた。(参照 120、121、153、154)

<sup>11</sup>予測モデル : Derek KB 2020 1.0 (急性毒性、神経毒性、遺伝毒性等)

<sup>12</sup>予測モデル : Derek KB 2018 1.1 (急性毒性、神経毒性、遺伝毒性等)

<sup>13</sup>予測モデル : Sarah Model-2020.1 (変異原性)

<sup>14</sup>予測モデル : Sarah Model-2.0 (変異原性)

#### IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロパモカルブ塩酸塩」の食品健康影響評価を実施した。第3版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされており、農林水産省から、作物残留試験（ばれいしょ）、90日間亜急性毒性試験（ラット）、2世代繁殖試験（ラット）及び遺伝毒性試験の成績、公表文献報告書等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績において、過去のテストガイドラインに基づき実施されている試験も確認されたが、プロパモカルブ塩酸塩の代謝・毒性プロファイルを適切に把握できることから、評価は可能と判断した。

植物代謝試験の結果、主要残留成分は未変化のプロパモカルブであり、10%TRRを超える代謝物は認められなかった。

たまねぎ及びばれいしょを用いたプロパモカルブ塩酸塩を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、プロパモカルブ塩酸塩の最大残留値は、たまねぎ（鱗茎）の0.04 mg/kgであった。

動物体内動態試験の結果、プロパモカルブ塩酸塩はラット体内で速やかに吸収され、単回経口投与による吸収率は少なくとも87.7%と算出された。主に尿中に速やかに排泄された。体内では皮膚、肝臓及び腎臓等に比較的高い分布が認められた。尿及び糞中に代謝物B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、N、O、P及びQが認められた。

各種毒性試験結果から、プロパモカルブ塩酸塩投与による影響は、主に体重増加抑制、摂餌量減少及び多数の臓器における上皮空胞化であった。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

植物代謝試験において、10%TRRを超える代謝物は認められなかったことから、農産物中のばく露評価対象物質をプロパモカルブ塩酸塩（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74に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は表75に示されている。

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、マウスを用いた18か月間発がん性試験②の雌における12 mg/kg 体重/日であり、これを根拠とした場合、許容一日摂取量（ADI）は安全係数100で除した0.12 mg/kg 体重/日と算出される。一方、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の雌雄において、無毒性量が設定できず、最小毒性量は39 mg/kg 体重/日であった。最小毒性量で認められた所見の程度及び発生頻度から、仮に追加の安全係数を3と設定した場合、ADIは0.13 mg/kg 体重/日と算出され、この値はマウスを用いた18か月間発がん性試験②の無毒性量を根拠にした場合の0.12 mg/kg 体重と同程度であり、ADIを0.12 mg/kg 体重/日と設定しても安全性は担保されるものと考えられる。これらのことから、食品安全委員会は、マウスを用いた18か月間発がん性試験②の雌における無毒性量12 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.12 mg/kg 体重/日をADIと

設定した。

また、プロパモカルブ塩酸塩の単回経口投与等により生じ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、ラットを用いた急性神経毒性試験①の 20 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.2 mg/kg 体重を急性参考用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.12 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス②
(期間)	18か月間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	12 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット①
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	20 mg/kg 体重
(安全係数)	100

ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする。

#### <参考>

< JMPR (2005 年) >

ADI	0.4 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	39 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100
ARfD	2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット①
(期間)	単回

(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	200 mg/kg 体重
(安全係数)	100

<米国 (2021年) >

cRfD	0.12 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス②
(期間)	18か月間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	12 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD 2 mg/kg 体重

※一般の集団	
(aRfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット①及び②
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	200 mg/kg 体重
(安全係数)	100

aRfD 1.5 mg/kg 体重

※13~49歳女性	
(aRfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ②
(期間)	妊娠 6~18 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	150 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<EFSA (2006年) >

ADI	0.29 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	29 mg/kg 体重/日

(安全係数)	100
ARfD	1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	28 日間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	100 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<カナダ (2015 年) >

ADI	0.12 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス②
(期間)	18 か月間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	12 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

ARfD 設定の必要なし

(参照 157~160)

表 74 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 <sup>1)</sup> (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 <sup>2)</sup>
ラット	90 日間 亜急性 毒性試 験①	0、375、1,500、 6,000 ppm	雄：104 雌：130	雄：434 雌：540	雌雄：上皮空胞化 (脈絡叢・涙腺)等
		雄：0、28、 104、434 雌：0、34、 130、540			
		0、5,000、 10,000、20,000 ppm	雄：646 雌：363	雄：1,360 雌：716	雌雄：体重增加抑制 及び摂餌量減少
	90 日間 亜急性 毒性試 験②	雄：0、318、 646、1,360 雌：0、363、 716、1,550			
		0、200、1,000、 5,000 ppm	雄：72 雌：16	雄：362 雌：79	雄：飼料効率低下 雌：飼料効率低下及 び体重增加抑制
	90 日間 亜急性 毒性試 験③	雄：0、14、72、 362 雌：0、16、79、 396			
1 年間 慢性毒 性試験	0、375、1,500、 6,000 ppm	雄：84.0 雌：29.0	雄：356 雌：114	雌雄：上皮空胞化 (脳脈絡叢)	
		雄：0、21.0、 84.0、356 雌：0、29.0、 114、476			
	0、350、2,800、 22,400 ppm	雄：84 雌：112	雄：682 雌：871	雌雄：体重增加抑 制、摂餌量減少、脳 脈絡叢の上皮空胞化 等	
		雄：0、10.4、 84、682 雌：0、14.0、 112、871			(発がん性は認めら れない)
2 年間 慢性毒 性/発が ん性併 合試験 ①	0、2,000、 5,000、12,500、 15,000 ppm	雌雄：—	雄：150 雌：155	雌雄：上皮空胞化 (脳脈絡叢)等	
	雄：0、150、 368、989、1,200 雌：0、155、 392、1,020、 1,200				(発がん性は認めら れない)
2 年間 発がん 性試験					

動物種	試験	投与量 <sup>1)</sup> (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 <sup>2)</sup>
ラット	急性神経毒性試験①	0、20、200、2,000 mg/kg 体重	雄：20 雌：200	雄：200 雌：2,000	雄：自発運動量減少 雌：自発運動量減少、立ち上がり回数減少及び体温低下  (急性神経毒性は認められない)
	急性神経毒性試験②	0、20、200、2,000 mg/kg 体重	雌雄：200	雌雄： 2,000	雌雄：被毛の汚れ  (急性神経毒性は認められない)
	90日間 亜急性 神経毒性試験 ①	0、375、1,500、 6,000 ppm  雄：0、24.7、 100、385 雌：0、25.6、 104、407	雄：100 雌：104	雄：385 雌：407	雄：脳脈絡叢の上皮空胞化 雌：脳脈絡叢の上皮空胞化、体重増加抑制及び摂餌量減少  (亜急性神経毒性は認められない)
	90日間 亜急性 神経毒性試験 ②	0、200、2,000、 20,000 ppm  雄：0、12.9、 135、1,320 雌：0、14.2、 149、1,490	雄：135 雌：149	雄：1,320 雌：1,490	雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制及び摂餌量減少  (亜急性神経毒性は認められない)
	2世代 繁殖試験①	0、50、200、 1,000	親動物 雄：50 雌：—  児動物： 200	親動物 雄：200 雌：50  児動物： 1,000	親動物 雄：脳脈絡叢の上皮空胞化、精子数減少等 雌：体重増加抑制 児動物：生存率低下及び体重増加抑制  (繁殖能に対する影響は認められない)

動物種	試験	投与量 <sup>1)</sup> (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 <sup>2)</sup>
ラット	2 世代繁殖試験②	0、200、1,250、8,000 ppm	親動物及び児動物 P 雄： P 雄 : 0、10.0、 65.4、407 P 雌 : 0、12.8、 76.8、467 F <sub>1</sub> 雄 : 0、12.1、 75.4、485 F <sub>1</sub> 雌 : 0、14.2、 85.3、542	親動物及び児動物 P 雄 : 407 P 雌 : 467 F <sub>1</sub> 雄 : 485 F <sub>1</sub> 雌 : 542	親動物及び児動物 : 体重增加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)
		0、375、1,500、6,000 ppm	母動物及び胎児 : 123	母動物及び胎児 : 456	母動物 : 体重增加抑制、子宮重量による補正体重增加抑制及び摂餌量減少 胎児 : 低体重、小型 胎児数增加及び骨化遅延(頭蓋骨、頸椎、尾椎、上腕骨、前・後肢指骨及び中足骨) (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験①	0、31、123、456			
マウス	18か月間発がん性試験①	0、68、204、680、2,040	母動物 : 204 胎児 : 68	母動物 : 680 胎児 : 204	母動物 : 死亡 胎児 : 14 肋骨を有する胎児の増加 (催奇形性は認められない)
		0、120、840、6,000 ppm  雄(1~52週) : 0、16、113、842 雄(1~79週) : 0、15、106、790 雌(1~52週) : 0、20、147、 1,090 雌(1~79週) : 0、19、136、 1,010	雄 : 106 雌 : 136	雄 : 790 雌 : 1,010	雌雄 : 体重增加抑制 (発がん性は認められない)

動物種	試験	投与量 <sup>1)</sup> (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 <sup>2)</sup>
マウス	18か月間発がん性試験②	0、105、840、6,720 ppm 雄：0、11、84、690 雌：0、12、95、883	雄：690 雌：12	雄：— 雌：95	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)
	2年間発がん性試験	0、20、100、500 ppm 雄：0、2.08、9.72、52.2 雌：0、2.14、10.8、54.1	雄：52.2 雌：54.1	雌雄：—	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験①	0、500、2,000、8,000 ppm	母動物： 76	母動物： 269	母動物：体重増加抑制、子宮重量による補正体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
		0、20、76、269	胎児：269	胎児：—	
イヌ	発生毒性試験②	0、14、42、140、280、560	母動物及び胎児： 140	母動物及び胎児： 280	母動物：体重増加抑制、流産の増加 胎児：着床後胚死亡率上昇 (催奇形性は認められない)
		0、1,000、3,000、10,000 ppm 雄：0、45、131、433 雌：0、51、161、471	雄：131 雌：161	雄：433 雌：471	雌雄：上皮空胞化 (気管及び気管支粘膜下腺等)等
	90日間亜急性毒性試験②	0、50、100、500、1,000/2,000 ppm	雌雄：40	雌雄：—	雌雄：毒性所見なし
1年間慢性毒性試験	0、1,000、2,500、10,000 ppm 雄：0、39、97、378 雌：0、42、116、404	雌雄：—	雄：39 雌：42	雌雄：上皮空胞化	

動物種	試験	投与量 <sup>1)</sup> (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 <sup>2)</sup>
イヌ	2年間慢性毒性試験	0、1,000、 3,000、10,000 ppm  雄：0、22.7、 70.5、242 雌：0、22.6、 72.6、227	雄：70.5 雌：72.6	雄：242 雌：227	雌雄：腎糸球体硬化症等
ADI		NOAEL：12 SF：100 ADI：0.12			
ADI 設定根拠資料		マウス 18か月間発がん性試験②			

ADI：許容一日摂取量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

1)：有効成分換算値

2)：備考に最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

表 75 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	雄 <sup>2)</sup> : 2,000、2,300、 2,645、3,042、3,498、 4,023 雌 <sup>2)</sup> : 1,512、1,739、 2,000、2,300、2,645、 3,042、3,498	雌雄 : -  雌雄 : 自発運動低下、間代性痙攣及 び歩行失調
	急性毒性 試験	雌雄 : 5,000	雌雄 : -  雄 : 活動性低下及び呼吸困難 雌 : 鎮静、立毛、活動性低下及び呼 吸困難
	急性神經 毒性試験①	雌雄 <sup>2)</sup> : 0、20、200、 2,000	雄 : 20 雌 : 200  雄 : 自発運動量減少 雌 : 自発運動量減少、立ち上がり回 数減少及び体温低下
	急性神經 毒性試験②	雌雄 <sup>2)</sup> : 0、20、200、 2,000	雌雄 : 200  雌雄 : 被毛の汚れ
	90 日間 亜急性神經 毒性試験②	0、200、2,000、20,000 ppm 雄 <sup>2)</sup> : 0、12.9、135、1,320 雌 <sup>2)</sup> : 0、14.2、149、1,490	雄 : 135  雄 : 体重増加抑制
マウス	急性毒性 試験	雌雄 <sup>2)</sup> : 1,300、1,690、 2,197、2,856、3,713、 4,826	雌雄 : -  雌雄 : 自発運動低下、間代性痙攣等
	一般薬理 試験 (一般状態)	雌 <sup>2)</sup> : 0、500、1,000、 2,000	雌 : -  自発運動の亢進又は抑制、探索行 動の亢進等
ウサギ	発生毒性 試験②	雌 <sup>2)</sup> : 0、14、42、140、 280、560	母動物及び胎児 : 140  母動物 : 流産 胎児 : 着床後胚死亡率上昇
ARfD		NOAEL : 20 SF : 100 ARfD : 0.2	
ARfD 設定根拠資料		ラット急性神經毒性試験①	

ARfD : 急性参照用量 NOAEL : 無毒性量 SF : 安全係数

<sup>1)</sup> : 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。<sup>2)</sup> : 有効成分換算値

- : 無毒性量は設定できなかった。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

略称	化学名
B	3-hydroxypropyl 3-(dimethylamino)-propylcarbamate
C	2-hydroxypropyl 3-(dimethylamino)-propylcarbamate
D	propyl 3-(dimethylamino)propylcarbamate <i>N</i> -oxide
E	3-hydroxypropyl 3-(dimethylamino)propylcarbamate <i>N</i> -oxide
F	propyl 3-methylamino-propylcarbamate
G	3-hydroxypropyl 3-methylaminopropylcarbamate
H	3-(3-dimethylaminopropylaminocarboxy)-propionaldehyde
I	3-(3-dimethylaminopropylaminocarboxy)-propionic acid
J	3-(3-methylaminopropylaminocarboxy)-propionaldehyde
K	3-(dimethylamino)propylamine
L	3-(dimethylamino)propylamine <i>N</i> -oxide
M	propyl 3-(hydroxymethylamino)-propylcarbamate
N	<i>N</i> (3-dimethyl-amino-propyl)acetamide
O	2-hydroxypropyl[3-(methylamino)propyl]carbamate
P	3-(3-dimethylaminopropyl)-4-hydroxy-4-methyloxazolidin-2-one
Q	3-propyloxycarbonylamino-propionic acid
原体混在物1	—
原体混在物2	—
原体混在物3	—
原体混在物4	—
原体混在物5	—

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C <sub>max</sub>	最高濃度
FOB	機能観察総合検査
GGT	γグルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP) ]
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
5-HT	セロトニン
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LLNA	局所リンパ節法 (Local Lymph Node Assay)
NA	ノルエピネフリン
PHI	最終使用から収穫までの日数
QSAR	定量的構造活性相關
SRBC	ヒツジ赤血球
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
TLC	薄層クロマトグラフ
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<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 (kg ai/ha)	回数	PHI (日)	プロパモカルブ塩酸塩 残留値(mg/kg)			
					分析機関①		分析機関②	
					最高値	平均値	最高値	平均値
たまねぎ [露地] (鱗茎) 2011年度	1	2.16 SC	2	7 14 21	<0.01	<0.01		
					0.04	0.04		
					<0.01	<0.01		
たまねぎ [露地] (鱗茎) 2011年度	1	1.95 SC	2	7 14 21	<0.01	<0.01		
					<0.01	<0.01		
					<0.01	<0.01		
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2003年度	1	1.39 SC	3	7 14 21	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
					<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
					<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2004年度	1	1.67 SC	3	7 14 21	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
					<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
					<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2007年度	2	0.694 SC	3	7 14 21	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
					<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
					<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2018年度	2	1.39 SC	3	7 14 21	<0.01	<0.01		
					<0.01	<0.01		
					<0.01	<0.01		
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2018年度	1	1.38～1.41 SC	3	7 14 21	<0.01	<0.01		
					<0.01	<0.01		
					<0.01	<0.01		
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2018年度	1	1.34～1.37 SC	3	7 14 21	<0.01	<0.01		
					<0.01	<0.01		
					<0.01	<0.01		

注) • SC : フロアブル

• 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くを付して記載した。

<参考>

- 1 農薬抄録プロパモカルブ塩酸塩：アリスタ ライフサイエンス株式会社、2005年、一部公表
- 2 農薬抄録プロパモカルブ塩酸塩：バイエルクロップサイエンス株式会社、2006年、一部公表
- 3 報告書 第16巻 動物体内運命試験（ラット）：Covance Laboratories Ltd、2000年（2003年修正）、未公表（資料 AM-1: <sup>(14)C</sup>-Propamocarb: Absorption, distribution, metabolism and excretion following oral administration to the rat (GLP 対応)）
- 4 報告書 第16巻 動物体内運命試験（ラット）：Covance Laboratories Ltd、2000年、未公表（GLP 対応）（資料 AM-2 : <sup>(14)C</sup>-Propamocarb: Identification of selected metabolites in the rat (GLP 対応)）
- 5 報告書 No. 11 動物体内運命試験（ラット）：Schering AG、1979年、未公表（資料 F1 : Pharmacokinetics of Propamocarb hydrochloride on single and repeated oral administration of 0.5 mg/kg in rats）
- 6 報告書 No. 11 動物体内運命試験（ラット）：Schering Agrochemicals Ltd、1994年、未公表（資料 F2: Propamocarb-HCl: Absorption, distribution and elimination studies in the rat following single and repeated oral dosing and single intravenous dosing (GLP 対応)）
- 7 報告書 No. 11 動物体内運命試験（ラット）：Schering Agrochemicals Ltd、1994年（1997年修正）、未公表（資料 F3 : Propamocarb-HCl: Clearance of a single oral dose from rat tissues (GLP 対応)）
- 8 報告書 No. 11 動物体内運命試験（ラット）：Schering AG、1982年、未公表（資料 F4 : Propamocarb hydrochloride: Metabolism in rats）
- 9 報告書 No. 11 動物体内運命試験（ラット）：Schering AG、1984年（1989年補遺）未公表（資料 F5 : Metabolic pathway of Propamocarb hydrochloride in the rat）
- 10 報告書 No. 11 動物体内運命試験（ラット）：AgrEvo UK Ltd、1994年（1997年修正）、未公表（資料 F6 : Propamocarb hydrochloride Previcur N: Metabolism in the rat (GLP 対応)）
- 11 報告書 第17巻 植物体体内運命試験（トマト）：Covance Laboratories Ltd、2001年、未公表（資料 PM-1 : <sup>(14)C</sup>-Propamocarb: Metabolism in Tomatoes (GLP 対応)）
- 12 報告書 第17巻 植物体体内運命試験：Covance Laboratories Ltd、2002年、未公表（資料 PM-4 : <sup>(14)C</sup>-Propamocarb: Identification of metabolites in tomato, potato and lettuce plant extracts (GLP 対応)）
- 13 報告書 第17巻 植物体体内運命試験（ばれいしょ）：Covance Laboratories Ltd、2002年、未公表（資料 PM-2 : <sup>(14)C</sup>-Propamocarb: Metabolism in Potatoes (GLP 対応)）
- 14 報告書 No. 12 植物体体内運命試験（ばれいしょ）：Schering AG、1991年、未公表（資料 F11 : The fate of Propamocarb × HCl in potato tubers (GLP 対応)）

- 15 報告書 第 17 卷 植物体 内運命試験 (レタス) : Covance Laboratories Ltd、2002 年、未公表 (資料 PM-3 : (<sup>14</sup>C)-Propamocarb: Metabolism in Lettuce (GLP 対応) )
- 16 報告書 No. 12 植物体 内運命試験 (レタス) : Schering AG、1980 年、未公表 (資料 F7 : Terminal residues of propamocarb hydrochloride in lettuce. Report of progress I)
- 17 報告書 No. 12 植物体 内運命試験 (レタス) : Schering AG、1981 年、未公表 (資料 F8 : Determination of target compounds for residue analysis in propamocarb hydrochloride treated lettuce)
- 18 報告書 No. 12 植物体 内運命試験 (たばこ) : Schering AG、1980 年、未公表 (資料 F10 : SN66752 residues in tobacco plants, cured leaves and cigarette smoke)
- 19 報告書 No. 12 植物体 内運命試験 (ほうれんそう) : Schering AG、1992 年、未公表 (資料 F12 : Uptake and metabolism of propamocarb hydrochloride in spinach after seed bed treatment (GLP 対応) )
- 20 報告書 No. 12 植物体 内運命試験 (ほうれんそう) : Aventis CropScience、1998 年 (2000 年修正)、未公表 (資料 F13) Metabolism of [<sup>14</sup>C]-propamocarb hydrochloride in spinach (GLP 対応) )
- 21 報告書 No. 12 植物体 内運命試験 (きゅうり) : Hoechst Schering AgrEvo GmbH、1998 年、未公表 (資料 F14 : Metabolism of propamocarb HCL in cucumber grown in soil and hydroculture (GLP 対応) )
- 22 報告書 第 18 卷 好気的土壤中運命試験 : Covance Laboratories GmbH、2002 年 (2004 年修正)、未公表 (資料 SM-1 : [<sup>14</sup>C]Propamocarb hydrochloride: Aerobic Route and Rate of Soil Degradation (GLP 対応) )
- 23 報告書 No. 13 土壤中運命試験 (好気的土壤中運命試験) : Schering AG、1978 年、未公表 (資料 F15 : Degradation of SN 66 752 in a loamy sand)
- 24 報告書 No. 13 土壤中運命試験 (好気的土壤中運命試験) : Schering AG、1979 年、未公表 (資料 F16 : Degradation of propamocarb hydrochloride in a californian loamy sand)
- 25 報告書 第 18 卷 嫌気的土壤中運命試験 : Covance Laboratories GmbH、2002 年、未公表 (資料 SM-2 : [<sup>14</sup>C]Propamocarb hydrochloride: Anaerobic Route and Rate of Soil Degradation (GLP 対応) )
- 26 報告書 No. 13 土壤中運命試験 (嫌気的土壤中運命試験) : Schering AG、1979 年、未公表 (資料 F17 : Degradation of SN 66 752 in a loamy sand under anaerobic conditions)
- 27 報告書 第 20 卷 有効成分の性状、安定性、分解性に関する試験-2 (土壤吸着係数、加水分解性、水中光分解性) : 株式会社化学分析コンサルタント、2004 年、未公表 (資料 PC-9 : プロパモカルブ塩酸塩の土壤吸着係数試験 (GLP 対応) )
- 28 報告書 No. 13 土壤吸着性試験 (土壤吸着試験) : 財団法人化学品検査協会、1991

- 年、未公表（資料 F21：プロパモカルブ塩酸塩の土壤吸着試験）
- 29 報告書 第19巻 加水分解運命試験：NOTOX B.V.、2003年（2003年修正）、未公表（資料 WD-1 : Aqueous Hydrolysis of Propamocarb HCL (GLP 対応) )
- 30 報告書 No.13 水中運命試験（加水分解運命試験）：PTRL West, Inc.、2001年、未公表（資料 F18: Hydrolysis of [<sup>14</sup>C]Propamocarb at pH 4,5,7 and 9 (GLP 対応) )
- 31 報告書 第19巻 水中光分解運命試験：NOTOX B.V.、2004年（2004年修正）、未公表（資料 WD-2 : Photodegradation of <sup>14</sup>C-Propamocarb HCL in Water (GLP 対応) )
- 32 報告書 No.13 水中運命試験（水中分解運命試験）：財団法人残留農薬研究所、1994年、未公表（資料 F19 : プロパモカルブ塩酸塩の水中での光分解性試験）
- 33 報告書 No.13 水中運命試験（水中分解運命試験）：Battelle AgriFood Ltd、2004年、未公表（資料 F20 : (<sup>14</sup>C)-Propamocarb Hydrochloride: Aqueous photolysis in natural water (GLP 対応) )
- 34 報告書 第19巻 好気的水系環境運命試験：NOTOX B.V.、1997年（1997年修正）、未公表（資料 WD-3 : Degradation of Propamocarb HCL in aerobic aquatic environment (GLP 対応) )
- 35 報告書 第22巻 土壤残留性試験（容器内、圃場）：株式会社化学分析コンサルタント、2003年、未公表（GLP 対応）（資料 SR）
- 36 報告書 土壤残留性試験：日本曹達株式会社、未公表（資料 土壤残留性試験：農薬の土壤残留試験成績報告書 畑地 プロパモカルブ塩酸塩：日本曹達株式会社安全性研究所、1987年、農薬の土壤残留試験成績報告書 畑地 ほ場/容器内 プロパモカルブ塩酸塩：日本曹達株式会社ファインケミカル研究所、1981年）
- 37 報告書 第21巻 農作物等への残留性に関する試験（はくさい、たまねぎ）：財団法人残留農薬研究所、株式会社エスコ、2005年、未公表（資料 CR）
- 38 報告書 作物残留性試験：財団法人日本食品分析センター、バイエル・クロップサイエンス社（資料 作物残留性試験：作物残留分析結果報告書（きゅうり、しょうが、レタス、ばれいしょ））
- 39 報告書 第13巻 生体機能影響試験（ラット、マウス、ウサギ）：株式会社三菱化学安全科学研究所、2003年、未公表（資料 P : TMF-9911 の生体機能への影響に関する試験 (GLP 対応) ）
- 40 報告書 No. 7 生体機能への影響に関する試験：日本シェーリング株式会社、1983年、未公表（資料 37 : プロパモカルブ塩酸塩(プレビクールN)の一般薬理試験）
- 41 報告書 第1巻 急性経口毒性試験（ラット）：SafePharm Laboratories Ltd.、1995年、未公表（資料 A-1 : Proplant (Propamocarb hydrochloride 722 g/L SL): Acute oral toxicity study in the rat - fixed dose method (GLP 対応) ）
- 42 報告書 第1巻 急性経皮毒性試験（ラット）：SafePharm Laboratories Ltd.、1995年、未公表（資料 A-2 : Proplant (Propamocarb hydrochloride 722 g/L SL): Acute dermal toxicity (limit test) in the rat (GLP 対応) ）

- 43 報告書 第1巻 急性吸入毒性試験（ラット）：SafePharm Laboratories Ltd.、1995年、未公表（資料 A-3 : Proplant (Propamocarb hydrochloride 722 g/L SL): Acute inhalation toxicity study four-hour exposure (nose only) in the rat (GLP 対応) ）
- 44 報告書 第14巻 原体混在物急性経口毒性試験（ラット）：NOTOX B. V.、2002、未公表（GLP 対応）（資料 TIA-1 : Assessment of acute oral toxicity with impurity 1 in the rat (acute toxic class method) (GLP 対応) ）
- 45 報告書 第14巻 原体混在物急性経口毒性試験（ラット）：NOTOX B. V.、2002、未公表（資料 TIA-2 : Assessment of acute oral toxicity with impurity 3 in the rat (acute toxic class method) (GLP 対応) ）
- 46 報告書 No.1 急性毒性試験（ラット）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1981年、未公表（資料 1 : Previcur N のラットを用いた急性経口毒性試験）
- 47 報告書 No.1 急性毒性試験（ラット）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1981年、未公表（資料 2）
- 48 報告書 No.1 急性毒性試験（ラット）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1981年、未公表（資料 3）
- 49 報告書 No.1 急性毒性試験（ラット）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1981年、未公表（資料 4 : Previcur N のラットを用いた急性経皮毒性試験）
- 50 報告書 No.1 急性毒性試験（マウス）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1981年、未公表（資料 5 : Previcur N のマウスを用いた急性経口毒性試験）
- 51 報告書 No.1 急性毒性試験（マウス）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1981年、未公表（資料 6）
- 52 報告書 No.1 急性毒性試験（マウス）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1981年、未公表（資料 7）
- 53 報告書 No.1 急性毒性試験（マウス）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1981年、未公表（資料 8 : Previcur N のマウスを用いた急性経皮毒性試験）
- 54 報告書 No.1 急性毒性試験（吸入：ラット）：Scering AG、1977年、未公表（資料 9）
- 55 報告書 No.9 原体混在物急性経口毒性試験（ラット）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、1996年、未公表（資料 40 : Propamocarb hydrochloride impurity 2: Rat acute oral toxicity (GLP 対応) ）
- 56 報告書 No.9 原体混在物急性経口毒性試験（ラット）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、1996年、未公表（資料 41 : Propamocarb - impurity 1- Rat acute oral toxicity (GLP 対応) ）
- 57 報告書 第1巻 急性神経毒性試験（ラット）：TNO Nutrition and Food Research Zeist、2002年、未公表（資料 NA : Acute Neurotoxicity Study after Single Oral Dosing of Rats with Propamocarb HCl (GLP 対応) ）
- 58 報告書 No.2 急性神経毒性試験（ラット）：Pharmaco LSR Inc.、1993年、未公表（資料 14 : Previcur N SL: Rat acute oral neurotoxicity study (GLP 対応) ）

- 59 報告書 第1巻 皮膚感作性試験（モルモット）：SafePharm Laboratories Ltd.、1995年、未公表（資料 S : Proplant (Propamocarb hydrochloride 722 g/L SL): Modified nine-induction buehler delayed contact hypersensitivity study in the guinea pig (GLP 対応)）
- 60 報告書 第15巻 製剤皮膚刺激性試験（ウサギ）：SafePharm Laboratories Ltd.、1995年、未公表（GLP 対応）（資料 I-1）
- 61 報告書 第15巻 製剤眼刺激性試験（ウサギ）：SafePharm Laboratories Ltd.、1995年、未公表（GLP 対応）（資料 I-2）
- 62 報告書 No.1 急性毒性試験（目刺激性：ウサギ）：Research & Consulting Company、1983年、未公表（資料 10 : Primary eye irritation after single application with Previcur N in the rabbit）
- 63 報告書 No.1 急性毒性試験（目刺激性：ウサギ）：Research & Consulting Company、1985年、未公表（資料 11 : Primary eye irritation study with Previcur N (0.33% in physiological saline) in rabbits (GLP 対応)）
- 64 報告書 No.1 急性毒性試験（皮膚刺激性：ウサギ）：Research & Consulting Company、1983年、未公表（資料 12 : Primary skin irritation following a single 4-hour occlusive application with Previcur N in the rabbit）
- 65 報告書 No.1 急性毒性試験（皮膚感作性：モルモット）：Schering AG、1977年（1987年改訂）、未公表（資料 13）
- 66 報告書 第2巻 90日間反復経口投与毒性試験（ラット）：NOTOX B. V.、2001年（2003年修正）、未公表（資料 SA-1 : Propamocarb HCL 722 g/L: 90-day oral dietary toxicity study in wistar rats, followed by a 28-day recovery period (GLP 対応)）
- 67 報告書 No.3 90日間反復経口投与毒性（ラット）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1982年、未公表（資料 16 : Previcur N のラットを用いた亜慢性毒性試験 (GLP 対応)）
- 68 報告書 第2巻 90日間反復経口投与毒性試験（イヌ）：NOTOX B. V.、2001年（2003年修正）、未公表（資料 SA-2 : Propamocarb HCL 722 g/L: 90-day oral dietary toxicity study in male and female beagle dogs (GLP 対応)）
- 69 報告書 No.3 90日間反復経口投与毒性（イヌ）：TNO-CIVO Institute、1977年（1990年改訂）、未公表（資料 17 : Subchronic (90-day) feeding study with ZK 17.296 in dogs）
- 70 報告書 第3巻 反復経口投与神経毒性試験（ラット）：TNO Nutrition and Food Research Zeist、2002年、未公表（資料 SN : Subchronic (13-week) Neurotoxicity Study with Propamocarb HCl in Rats: Neurobehavioural Observations and Automated Motor Activity Assessment (GLP 対応)）
- 71 報告書 No.3 90日間反復経口投与神経毒性（ラット）：Pharmaco LSR Inc.、1993年、未公表（資料 20 : Previcur N SL: Rat subchronic (3-month) dietary

- neurotoxicity study (GLP 対応) )
- 72 報告書 第 3 卷 28 日間反復経皮投与毒性試験 (ラット) : NOTOX B. V.、2002 年、未公表 (資料 SD : Proplant (Propamocarb HCl 722 g/L): Repeated dose (28-days) dermal toxicity by daily exposure in the rat (GLP 対応) )
- 73 報告書 第 4 卷 1 年間反復経口投与毒性試験 (ラット) : NOTOX B. V.、2002 年 (2003 年修正) 、未公表 (資料 C-1 : 52-week oral dietary toxicity study with Proplant (Propamocarb HCl 722 g/L) in wistar rats (GLP 対応) )
- 74 報告書 第 5 卷 1 年間反復経口投与毒性試験 (イヌ) : NOTOX B. V.、2003 年 (2003 年改正) 、未公表 (GLP 対応) (資料 C-2 : 52-week oral dietary toxicity study with Proplant (Propamocarb HCl 722 g/l) in male and female beagle dogs (GLP 対応) )
- 75 報告書 No. 4 2 年間反復経口投与毒性試験 (イヌ) : Research & Consulting Company、1985 年、未公表 (資料 24:24-month oral (feeding) study with Previcur N in beagle dogs)
- 76 報告書 第 7~9 卷 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (ラット) : Springborn Laboratories Inc.、2001 年、未公表 (資料 C-4 : A two year oral (dietary) combined chronic toxicity and oncogenicity study in rats with Proplant® (GLP 対応) )
- 77 報告書 No. 4 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (ラット) : Huntingdon Research Centre、1983 年 (1986 年、1987 年補遺) 、未公表 (資料 22 : Previcur N (SN 66 752): Toxicity and potential tumorigenicity in dietary administration to rats for 104 weeks)
- 78 報告書 第 6 卷 発がん性試験 (マウス) : NOTOX B. V.、2003 年 (2003 年修正) 、未公表 (資料 C-3 : 18-month oral dietary carcinogenicity study with Proplant (Propamocarb HCl 722 g/L) in CD-1 mice (GLP 対応) )
- 79 報告書 No. 4 発がん性試験 (マウス) : Huntingdon Research Centre、1983 年 (1987 年補遺) 、未公表 (資料 23 : Previcur N (SN 66 752): Potential tumorigenicity to mice in dietary administration for 104 weeks)
- 80 報告書 第 10 卷 繁殖毒性試験 (ラット) : Springborn Laboratories Inc.、2002 年、未公表 (資料 R-1 : An oral (gavage) two-generation reproduction toxicity study in rats with Proplant® (GLP 対応) )
- 81 報告書 No. 5 繁殖 (ラット) : Reprotox、1983 年、未公表 (資料 25)
- 82 報告書 第 11 卷 催奇形性試験 (ラット) : NOTOX B. V.、2001 年 (2003 年修正) 、未公表 (資料 R-2 : Proplant (Propamocarb HCl 722 g/L): Embryotoxicity and teratogenicity study by dietary administration in female wistar rats (GLP 対応) )
- 83 報告書 No. 5 催奇形性 (ラット) : Schering AG、1981 年 (1990 年改訂) 、未公表 (資料 26 : Previcur N (CP 604): Embryotoxicity including teratogenicity study in rats after daily intragastrical administration from day 6 to day 19 of gestation)
- 84 報告書 第 11 卷 催奇形性試験 (ウサギ) : NOTOX B. V.、2002 年 (2003 年改訂) 、

- 未公表 (資料 R-3 : Proplant (Propamocarb HCl 722 g/L): Embryotoxicity and teratogenicity study by dietary administration in female albino NZW rabbits (GLP 対応) )
- 85 報告書 No. 5 催奇形性 (ウサギ) : Schering AG、1981 年 (1990 年改訂) 、未公表 (資料 27 : Pevicur N (CP 604): Embryotoxicity including teratogenicity study in rabbits after daily intragastrical administration from day 6 to day 18 of gestation)
- 86 報告書 第 12 卷 復帰突然変異試験 (細菌) : Safepharm Laboratories Ltd.、1997 年、未公表 (GLP 対応) (資料 MU-1 : Propamocarb HCl 722 g/L SL: Reverse mutation assay "Ames test" using *Salmonella typhimurium* (GLP 対応) )
- 87 報告書 第 12 卷 復帰突然変異試験 (細菌) : NOTOX B. V.、2001 年、未公表 (資料 MU-2 : Evaluation of the mutagenic activity of Proplant (Propamocarb HCL 722 G/L) in the *Escherichia coli* reverse mutation assay (with independent repeat) (GLP 対応) )
- 88 報告書 第 12 卷 染色体異常試験 (動物細胞) : NOTOX B. V.、2001 年、未公表 (資料 MU-3 : Evaluation of the ability of Proplant (Propamocarb HCL 722 G/L) to induce chromosome aberrations in cultured peripheral human lymphocytes (GLP 対応) )
- 89 報告書 第 12 卷 小核試験 (マウス) : NOTOX B. V.、2001 年、未公表 (資料 MU-4 : Micronucleus test in bone marrow cells of the mouse with Proplant (Propamocarb HCl 722 g/L) (GLP 対応) )
- 90 報告書 第 12 卷 遺伝子突然変異試験 (動物細胞) : NOTOX B. V.、2001 年、未公表 (資料 MU-5 : Evaluation of the mutagenic activity of Proplant (Propamocarb HCL 722 G/L) in an *in vitro* mammalian cell gene mutation test with L5178Y mouse lymphoma cells (with independent repeat) (GLP 対応) )
- 91 報告書 No. 6 變異原性 復帰突然変異: 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1981 年、未公表 (資料 28 : Previcur N の微生物を用いた変異原性試験)
- 92 報告書 No. 6 變異原性 復帰突然変異: 日本曹達株式会社 生物科学研究所、1984 年、未公表 (資料 29)
- 93 報告書 No. 6 變異原性 復帰突然変異: Inveresk Research International、1977 年、未公表 (資料 30)
- 94 報告書 No. 6 變異原性 染色体異常: Huntingdon Research Centre、1987 年、未公表 (資料 31 : Technical Propamocarb hydrochloride (Previcur N): Metaphase chromosome analysis of human lymphocytes cultured *in vitro* (GLP 対応) )
- 95 報告書 No. 6 變異原性 rec-assay: 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1981 年、未公表 (資料 32)
- 96 報告書 No. 6 變異原性 小核試験: Huntingdon Research Centre、1980 年、未公表 (資料 33 : Micronucleus test on CP 604 (SN 66 752, Previcur N))

- 97 報告書 No. 6 変異原性 優性致死試験 : SRI International、1979年、未公表 (資料 34 : Dominant lethal study of Previcur N)
- 98 報告書 No. 6 変異原性 酵母 : Litton Bionetics、1980年、未公表 (資料 35)
- 99 報告書 No. 6 変異原性 酵母 : Litton Bionetics、1985年、未公表 (資料 36)
- 100 報告書 第14巻 原体混在物変異原性試験 : NOTOX B.V.、2002年、未公表 (資料 TIMU-1 : Evaluation of the mutagenic activity of impurity 1 in the *Salmonella typhimurium* reverse mutation assay and the *Escherichia coli* reverse mutation assay (with independent repeat) (GLP 対応) )
- 101 報告書 第14巻 原体混在物変異原性試験 : NOTOX B.V.、2002年、未公表 (資料 TIMU-2 : Evaluation of the mutagenic activity of impurity 3 in the *Salmonella typhimurium* reverse mutation assay and the *Escherichia coli* reverse mutation assay (with independent repeat) (GLP 対応) )
- 102 報告書 No. 10 原体混在物変異原性 復帰突然変異 : Huntingdon Life Sciences Ltd.、1996年 (1999年改訂) 、未公表 (資料 42 : Propamocarb hydrochloride manufacturing impurity 2: Bacterial mutation assay (GLP 対応) )
- 103 報告書 No. 10 原体混在物変異原性 復帰突然変異 : Huntingdon Life Sciences Ltd.、1996年、未公表 (資料 43 : Propamocarb hydrochloride manufacturing impurity 1: Bacterial mutation assay (GLP 対応) )
- 104 報告書 No. 8 コリンエステラーゼ試験 : Huntingdon Research Centre、1978年、未公表 (資料 38 : Previcur N (SN 66 725):Assessment of whole blood and brain cholinesterase activities in rats after 11 days of treatment by oral gavage)
- 105 報告書 No. 8 コリンエステラーゼ試験 : Sharing AG、1981年、未公表 (資料 39 : Influence of SN 66 752 upon the acetyl-cholinesterase activity in vitro (dog and rat) and in vivo (dog) after single oral administration)
- 106 食品健康影響評価について (平成17年10月21日付け厚生労働省発食安第1021002号)
- 107 食品、添加物等の規格基準 (昭和34年厚生省告示第370号) の一部を改正する件 (平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号)
- 108 食品健康影響評価について (平成18年7月18日付け厚生労働省発食安第071803号)
- 109 プロパモカルブ塩酸塩 安全性評価資料の追加提出について : アリスト ライフサイエンス株式会社、2008年、未公表
- 110 プロパモカルブ塩酸塩 食品健康影響評価に係る追加提出 : バイエル クロップサイエンス株式会社、2008年、未公表
- Propamocarb Hydrochloride liquid concentrate - Rat combined chronic toxicity and oncogenicity (dietary) Propamocarb (GLP 対応) : AgrEvo UK Limited、1998年
  - Previcur N - Evaluation of potential dermal sensitization in the local lymph

- node assay in the mouse (GLP 対応) : Bayer CropScience S.A.、2005 年
- 111 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 21 年 7 月 9 日付け府食第 659 号)
- 112 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件  
(平成 22 年 11 月 9 日付け厚生労働省告示第 381 号)
- 113 食品健康影響評価について (平成 25 年 11 月 11 日付け厚生労働省発食安 1111 第 7 号)
- 114 農薬抄録プロパモカルブ塩酸塩 (殺菌剤) (平成 25 年 7 月 5 日改訂) : バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
- 115 フルオピコリド・プロパモカルブ塩酸塩 (リライアブル) フロアブル作物残留性試験成績 (たまねぎ) : バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
- 116 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 26 年 1 月 20 日付け府食第 66 号)
- 117 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件  
(平成 27 年 2 月 20 日付け厚生労働省告示第 30 号)
- 118 再評価を受けるべき農薬の範囲を指定した件 (令和 2 年 4 月 1 日付け農林水産省告示第 704 号)
- 119 食品健康影響評価について (令和 6 年 2 月 7 日付け 5 消案第 5996 号)
- 120 プロパモカルブ塩酸塩の試験成績の概要及び考察: アリスト ライフサイエンス株式会社、2022 年、一部公表
- 121 プロパモカルブ塩酸塩の試験成績の概要及び考察: バイエルクロップサイエンス株式会社、2022 年、一部公表
- 122 公表文献調査報告書 (有効成分名: プロパモカルブ塩酸塩) : バイエルクロップサイエンス株式会社、2023 年、公表
- 123 公表文献に関する報告書 (有効成分名: プロパモカルブ塩酸塩) : アリスト ライフサイエンス株式会社、2023 年、公表
- 124 [<sup>14</sup>C]-Propamocarb-hydrochloride]: Aerobic soil metabolism in two US soils (GLP 対応) : Bayer CropScience、2006 年、未公表
- 125 Degradation and Metabolism of Propamocarb-HCL in four different soils (GLP 対応) : Staatliche Lehr- und Forschungsanstalt fur Landwirtschaft, Weinbau und Gartenbau (SLFA)、2001 年、未公表
- 126 [<sup>14</sup>C]Propamocarb-N-oxide: Rate of degradation in four soils incubated under aerobic conditions : Harlan Laboratories Ltd.、2015 年、未公表
- 127 (<sup>14</sup>C)-Propamocarb Hydrochloride: Photodegradation on a Soil Surface (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2001 年、未公表
- 128 The photodegradation of propamocarb hydrochloride on soil surfaces : Schering AG.、1990 年、未公表
- 129 Addendum to report APC 87/90 - The photodegradation of propamocarb hydrochloride on soil surfaces : Schering AG.、1994 年、未公表
- 130 ターフシャワー液剤 土壌残留試験 (畑地) : 株式会社化学分析コンサルタント、

2022年、未公表

- 131 Formation of artificial breakdown products during the extraction process of propamocarb hydrochloride from lettuce tissues. : Schering AG、1981年（1998年修正）、未公表
- 132 作物残留分析結果報告書 リライアブルフロアブル（ばれいしょ）：財団法人日本食品分析センター、バイエルクロップサイエンス株式会社、2004年、未公表
- 133 アドマイヤー1 粒剤及び顆粒水和剤 リライアブルフロアブルのばれいしょにおける作物残留試験（GLP 対応）：株式会社エスコ、2019年、未公表
- 134 作物残留分析結果報告書 リライアブルフロアブル（ばれいしょ）：財団法人日本食品分析センター、株式会社化学分析コンサルタント、2008年、2007年、未公表
- 135 フルオピコリド・プロパモカルブ塩酸塩（リライアブル）フロアブル たまねぎ 作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2012年、未公表
- 136 [<sup>14</sup>C]-Propamocarb Hydrochloride: toxicokinetic studies in the rat (GLP 対応) : AgrEvo UK Ltd.、1997年（1998年修正）、未公表
- 137 Previcur-N - Acute oral toxicity in rats (GLP 対応) : Centre International de Toxicologie.、2001年、未公表
- 138 Rat dietary 90-day toxicity range finding study propamocarb hydrochloride liquid concentrate (GLP 対応) : Centre International de Toxicologie、1998年（2005年改訂）、未公表
- 139 Mouse dietary oncogenicity (18 months) study Propamocarb HCl liquid concentrate (GLP 対応) : Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH、1998年、未公表
- 140 Propamocarb hydrochloride liquid concentrate, 780 g/L - Rat dietary two-generation reproductive toxicity study (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc.、1998年（2004年改訂）、未公表
- 141 Technical propamocarb hydrochloride: Microbial metabolic activation test to assess mutagenic potential (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre Ltd.、1987年、未公表
- 142 Propamocarb hydrochloride liquid concentrate, 780 g/L in vitro mammalian cell mutation test with mouse lymphoma cells (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、2001年、未公表
- 143 Previcur-N - Acute dermal toxicity in rats(GLP 対応) : Centre International de Toxicologie、2001年、未公表
- 144 Previcur-N : Acute inhalation toxicity (nose only) study in the rat (GLP 対応) : SafePharm Laboratories Limited、2001年、未公表
- 145 Propamocarb HCL liquid concentrate 71.2% w/v Rat acute (4-hour) inhalation toxicity (GLP 対応) : Safepharm Laboratories Limited、1998年、未公表
- 146 Previcur-N - Acute dermal irritation in rabbits (GLP 対応) : Centre International

- de Toxicologie、2001年、未公表
- 147 Previcur-N - Acute Eye irritation in Rabbits (GLP 対応) : Centre International de Toxicologie、2001年、未公表
- 148 Guinea pig skin sensitisation study (Magnusson & Kligman Method) Propamocarb Hydrochloride liquid concentrate 71.2% w/w (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、1999年、未公表
- 149 Previcur N (propamocarb HCl) - Rat 21-day dermal repeat dose study : Schering Agrochemicals Limited、1992年、未公表
- 150 A 28-day inhalation toxicity study of propamocarb hydrochloride in sprague dawley rats (GLP 対応) : WIL Research Laboratories Inc、2014年、未公表
- 151 プロプラント(プロパモカルブ塩酸塩)の雌雄ビーグル犬における52週間経口混餌投与毒性試験：病理組織学的検査追加試験：財団法人残留農薬研究所、2008年、未公表
- 152 Propamocarb hydrochloride - 28-day immunotoxicity study in the female Sprague-Dawley rat by dietary administration (GLP 対応) : Bayer CropScience、2011年、未公表
- 153 プロパモカルブ塩酸塩農薬原体中の添加物・不純物の毒性に関する報告書：アリストライフサイエンス株式会社、2022年、未公表
- 154 農薬原体プロパモカルブ塩酸塩中の添加物・不純物の毒性に関する報告書：バイエルクロップサイエンス株式会社、2022年、未公表
- 155 Rat acute oral toxicity – Impurity 3-hydrochloride) (GLP 対応) : AgrEvo UK Ltd.、1999年、未公表
- 156 Bacterial reverse mutation assays - manufacturing impurity 3 of Propamocarb HCL Propamocarb (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、1999年、未公表
- 157 JMPR : Propamocarb : Pesticide residues in food-2005. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. p. 417-452(2005)
- 158 US EPA : Propamocarb Hydrochloride(HCl) : Human Health Risk Assessment for Proposed Uses in/on Vegetable, Brassica, Head and Stem, Group 5-16.(2021)
- 159 EFSA : Propamocarb : Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance (2006)
- 160 HC : Propamocarb : Proposed Re-evaluation Decision 2015-03(2015)
- 161 食品健康影響評価に係る提出資料について（2024年9月2日）：アリストライフサイエンス株式会社、2024年、未公表
- 162 食品健康影響評価に係る提出資料について（2024年8月30日）：バイエルクロップサイエンス株式会社、2024年、未公表
- 163 食品健康影響評価に係る提出資料について（2024年10月8日）：アリストライフ

サイエンス株式会社、2024年、未公表