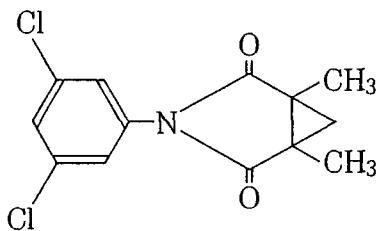


## プロシミドン

1. 品目名：プロシミドン (procymidone)

2. 用途：殺菌剤

3. 構造式及び物性



分子式： $C_{13}H_{11}Cl_2NO_2$

分子量：284.14

水溶解度：4.5 mg/L (25℃)

分配係数： $P_{ow} = 1.3834 \times 10^3$  (pH7)

蒸気圧： $1.73 \times 10^{-7}$  mmHg (25℃)

4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

SDラットを用いた経口 (25 mg/kg) 投与による試験において、血中濃度の $T_{max}$ は6時間、 $C_{max}$ は7.09  $\mu\text{g eq./g}$ 、 $T_{1/2}$ は約6時間と考えられる。 $T_{max}$ 時の組織内濃度は腹膜下脂肪、脾、副腎、肝、胸腺において高く、それぞれ58.1, 49.2, 40.5, 16.2, 13.2  $\mu\text{g eq./g}$ である。投与168時間後の組織内濃度は腹膜下脂肪で0.32  $\mu\text{g eq./g}$ であり、他の組織血中濃度程度又それ以下である。

SDラットを用いた経口（1 mg/kg）投与による試験において、投与168時間以内に尿中に81～90%，糞中に11～16%排泄される。組織内濃度は脂肪で0.001～0.004  $\mu\text{g eq./g}$ である。

主要代謝反応は、イミド結合の加水分解、メチル基の水酸化及びフェニル基4-位の水酸化並びにこれらの反応により精製した物質のグルクロン酸抱合体化である。

## (2) 植物

きゅうりを用いた代謝試験において、果実処理1日後に果実部に処理量の24%が果実内部に移行し、その後、増加は認められない。主要代謝物は、イミド結合加水分解物、メチル基の水酸化物、フェニル基4-位の水酸化物である。

いんげんまめを用いた代謝試験において、土壌処理42日後の可食部の残留放射能は0.42～0.66 ppmである。主要代謝物は、イミド結合加水分解物、メチル基の水酸化物、フェニル基4-位の水酸化物である。

## (3) その他

上記を含め、別添1（省略）に示した試験成績が提出されている。

## 5. 安全性

### (1) 単回投与試験

急性経口LD<sub>50</sub>は、マウス、ラットともにて5,000 mg/kg超と考えられる。

### (2) 反復投与／発がん性試験

CDマウスを用いた混餌（30, 100, 300, 1,000 ppm）投与による18カ月間の反復投与／発がん性併合試験において、100 ppm以上投与群の雌雄で肝細胞の肥大、雄で精巣の萎縮、雌で肝重量の増加が認められる。発がん性は認められない。本試験における無毒性量は30 ppm（4.5 mg/kg/day）と考えられる。

B6C3F1マウスを用いた混餌（30, 100, 300, 1,000 ppm）投与による104週間の反復投与／発がん性併合試験において、1,000 ppm投与群の雌で肝の組織塊、隆起領域の増加、300 ppm以上投与群の雌で肝重量の増加、100 ppm以上投与群の雄で肝重量の増加が認められる。発がん性は認められない。本試験における無毒性量は30 ppm（4.6 mg/kg/day）と考えられる。

SDラットを用いた混餌（100, 300, 1,000, 2,000 ppm）投与による24カ月間の反復投与／発がん性併合試験において、2,000 ppm投与群の雄で体重増加抑制、1,000 ppm以上投与群の雌で体重増加抑制が認められる。発がん性は認められない。本試験における無毒性量は300 ppm（16.8 mg/kg/day）と考えられる。

Osborne-Mendelラットを用いた混餌（100, 300, 1,000, 2,000 ppm）投与による104週間の反復投与／発がん性併合試験において、2,000 ppm投与群の雄で肝比

重量の増加, 1,000 ppm 以上投与群の雌雄に体重増加抑制, 小葉中心性肝細胞肥大, 雄で精巣重量の増加, 間細胞過形成, 間細胞腫発現頻度の増加, 雌で肝比重量の増加, 卵巣重量増加及び間質の過形成が認められる。本試験における無毒性量は 300 ppm (14.0 mg/kg/day) と考えられる。

本薬投与により認められた精巣間細胞腫については, 前立腺細胞のアンドロジェン受容体に対する親和性に関する試験等の結果より, 本薬の抗アンドロジェン作用により, 視床下部又は脳下垂体におけるテストステロンの負のフィードバック系を遮断するため, 黄体形成ホルモンの分泌が促進され, 血清中のテストステロン濃度が上昇し, 精巣間細胞の黄体形成ホルモンの刺激に対する反応性が長期間にわたり上昇したためと考えられ, また, 遺伝毒性試験が陰性であることより非遺伝毒性メカニズムによるものと考えられる。

ビーグル犬を用いた混餌 (50, 150, 500 ppm) 投与による 24 カ月間の反復投与試験において, 本薬投与に関連した影響は認められない。本試験における無毒性量は 500 ppm (16.6 mg/kg/day) と考えられる。

ビーグル犬を用いた強制経口 (20, 100, 500 mg/kg) 投与による 1 年間の反復投与試験において, 本薬投与に関連した影響は認められない。本試験における無毒性量は 500 mg/kg/day と考えられる。

### (3) 繁殖試験

ICR ラットを用いた混餌 (100, 300, 1,000 ppm) 投与による 3 世代繁殖試験において, 親動物では, 1,000 ppm 投与群の  $F_1$  及び  $F_2$  の雌で体重減少及び肝重量の減少, 300 ppm 以上投与群の  $F_0$  の雌で体重減少が認められる。児動物では本薬投与に関連した影響は認められない。本試験における無毒性量は 100 ppm と考えられる。

Wistar ラットを用いた混餌 (50, 250, 750 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験において, 親動物では, 750 ppm 投与群の  $F_0$ ,  $F_1$  及び  $F_2$  の雌雄に体重増加抑制, 肝及び精巣重量増加,  $F_1$  及び  $F_2$  の雄に下垂体の好塩基性細胞の肥大, 過形成, 去勢細胞の出現が認められる。児動物では, 750 ppm 投与群の雌雄の  $F_1$  及び  $F_2$  に肝重量の増加, 雄の  $F_2$  で前立腺重量の低下, 尿道下裂, 250 ppm 以上投与群の  $F_1$  及び  $F_2$  に精巣重量の増加が認められる。本試験における無毒性量は 50 ppm と考えられる。

Wistar ラットを用いた混餌 (2.5, 12.5, 37.5 mg/kg) 投与による 1 世代繁殖試験において, 親動物では, 37.5 mg/kg 投与群の雌雄で摂餌効率の減少, 雌で摂餌量の減少, 体重増加抑制, 児動物では, 37.5 mg/kg 投与群で体重増加抑制, 尿道下裂が認められる。本試験における無毒性量は 12.5 mg/kg/day と考えられる。

## (4) 催奇形性試験

SDラットを用いた強制経口 (30, 100, 300 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物、胎児動物ともに本薬投与に関連した影響は認められない。本試験における無毒性量は300 mg/kg/dayと考えられる。催奇形性は認められない。

SDラットを用いた強制経口 (3.5, 12.5, 125, 500 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では125 mg/kg以上投与群で体重増加抑制が認められる。胎児動物では、500 mg/kg投与群で低体重、二分胸椎体の腹出現頻度の上昇、12.5 mg/kg以上投与群で肛門生殖突起間距離の低値が認められる。本試験における無毒性量は母動物で12.5 mg/kg/day, 胎児動物で3.5 mg/kg/dayと考えられる。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口 (10, 30, 100 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物、胎児動物ともに本薬投与に関連した影響は認められない。本試験における無毒性量は100 mg/kg/dayと考えられる。催奇形性は認められない。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口 (30, 150, 750, 1,000 mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物、胎児動物ともに本薬投与に関連した影響は認められない。本試験における無毒性量は1,000 mg/kg/dayと考えられる。催奇形性は認められない。

## (5) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験, チャイニーズハムスター培養細胞 (CHO-K1) を用いた染色体異常試験, マウスを用いた宿主経路試験, マウス胎児初代培養細胞を用いた姉妹染色体分体交換試験, DNA修復試験, ラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験, マウスを用いたin vivo染色体異常試験が行われている。試験結果は全て陰性であり、遺伝毒性はないものと考えられる。

## (6) その他

上記を含め、別添1 (省略) に示した試験成績が提出されている。

## 6. ADIの設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

無毒性量	3.5 mg/kg/day
動物種	ラット
投与量/投与経路	3.5 mg/kg/強制経口
試験の種類	催奇形性試験
安全係数	100
ADI	0.035 mg/kg/day

7. 基準値

別添2の基準値のとおりである。

各農産物について基準値の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量の本農薬が残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される1日当たり摂取する農薬の量（推定一日摂取量）のADIに対する比率は75.0%以下である。

(別添2)

農産物名	基準値 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留 試験成績 ppm
			登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国基準値 ppm	
大豆	2	○	2			1.23, 0.58
小豆類 (いんげん, ささげを含む※)	5	予定	5		2 ニュージーランド	
らっかせい	2	○	2			
上記以外の豆類	2				2 オーストリア	
ばれいしょ	0.5	予定	0.5		0.1 オーストリア	0.083, 0.05, 0.02, 0.08
キャベツ	2	○	2	2		
チコリ	5				5 フランス	
エンダイブ	5				5 フランス	
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む)	5	○	2	5	5 フランス	
上記以外のきく科野菜	2	○	2			
たまねぎ	0.5	予定	0.5	0.2	2 オーストリア	最大残留値0.08 最大残留値2.97
ねぎ (リーキを含む)	5	予定	5			
にんにく	5	○	2		5 オーストリア	
わけぎ	5	予定	5		0.2 オランダ	
トマト	5	予定	5	5	5 ポルトガル	1.18, 0.56
ピーマン	5	予定	5	5	5 ポルトガル	
なす	5	予定	5		1 オランダ	
きゅうり (ガーキンを含む)	5	予定	5	2	2 ポルトガル	1.16, 0.33
かぼちゃ (スカッシュを含む)	2	○	2			
すいか	3	○	3		1 韓国	1.16, 0.33
メロン類果実	3	○	3		2 フランス	
上記以外のうり科野菜	1				1 オランダ	
未成熟えんどう	3			3		
未成熟いんげん	1			1	10 オーストリア	
みかん	1	○	1			最大残留値0.16 最大残留値0.03
なつみかんの果実全体	0.5	○	0.5			
レモン	0.5	○	3			最大残留値0.07
オレンジ (ネーブルオレンジを含む)	0.5	○	3			

## トピックス

農産物名	基準値 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留 試験成績 ppm
			登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国基準値 ppm	
グレープフルーツ	0.5	○	3			
ライム	0.5	○	3			
上記以外のかんきつ類果実	0.5	○	3			最大残留値0.10
りんご	0.5	○	3		0.05 スイス	最大残留値0.17
日本なし	1			1	1.5 イタリア	
西洋なし	1			1	1.5 イタリア	
マルメロ	1				1 オーストラリア	
びわ	3	○	3		1 オーストラリア	
もも	3	○	3	2	10 オーストラリア	
ネクタリン	10				10 オーストラリア	
あんず (アプリコットを含む)	10	○	3		10 オーストラリア	
すもも (プルーンを含む)	3	○	3	2	10 オーストラリア	
うめ	10				10 オーストラリア	
おうとう (チェリーを含む)	10	○	3	10	10 オーストラリア	
いちご	10	○	3	10	10 ドイツ	
ラズベリー	10			10	1.5 スイス	
ブラックベリー	1.5				1.5 スイス	
ぶどう	5			5	5 アメリカ	
キウイ	3	○	3		1.5 イタリア	
ひまわり種子	0.2			0.2		
なたね	1.5				1.5 フランス	

※いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。