資料２

府食第７７０号
平成１６年７月２１日

食品安全委員会
委員長　　寺田　雅昭　殿

農薬専門調査会
座　長　　鈴木　勝士

エチプロールに係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成１５年１０月２９日付け厚生労働省発食安第1029001号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会委員長に意見を求められたエチプロールに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は下記のとおりですので報告します。

なお、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書を添付します。

記

エチプロールの一日摂取許容量を0.005mg/kg体重/日と設定する。

農薬評価書

エチプロール

２００４年7月２１日

食品安全委員会農薬専門調査会

＜検討の経緯＞

2003 年 1 月 15 日　農薬登録申請
2003 年 10 月 29 日　厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
2003 年 11 月 6 日　食品安全委員会（要請事項説明）
2003 年 12 月 3 日　農薬専門調査会第 3 回会合
2004 年 6 月 2 日　追加資料受理
2004 年 6 月 9 日　農薬専門調査会第 12 回会合
2004 年 6 月 17 日　食品安全委員会第 49 回会合（報告）
2004 年 6 月 17 日より 2004 年 7 月 14 日　国民からの意見聴取
2004 年 7 月 21 日　農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

＜食品安全委員会委員＞

寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上彪

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員＞

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

要約

フェニルピラゾール系の殺虫剤である「エチプロール」（IUPAC：5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ-α,α,α-トリフルオロ-*p*-トリル)-4-エチルスルフィニルピラゾール-3-カルボニトリル）について、各種毒性試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物代謝（ラット）、植物代謝（稲、綿、ピーマン）、土壌代謝、水中光分解、作物残留、土壌残留、急性毒性（ラット）、亜急性毒性（ラット、イヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性（ラット）、発がん性（マウス）、２世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット、ウサギ）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、遺伝毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び神経毒性は認められなかった。発がん性試験では、ラットで甲状腺腫瘍、マウスで肝腫瘍が認められたが、いずれも発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられる。

各試験の無毒性量の最小値はウサギを用いた発生毒性試験の 0.5mg/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 0.005mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

Ⅰ　評価対象農薬の概要

1．用途

殺虫剤

2．有効成分の一般名

和名：エチプロール

英名：ethiprole（ISO 名）

3．化学名

IUPAC

和名：5-ｱﾐﾉ-1-(2,6-ｼﾞｸﾛﾛ-α,α,α-ﾄﾘﾌﾙｵﾛ-*p*-ﾄﾘﾙ)-4-ｴﾁﾙｽﾙﾌｨﾆﾙﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-3-ｶﾙﾎﾞﾆﾄﾘﾙ

英名：5-amino-1-(2,6-dichloro-α,α,α-trifluoro-*p*-tolyl)-4-ethylsulfinylpyrazole-3-carbonitrile

CAS(No.181587-01-9)

和名：5-ｱﾐﾉ-1-[2,6-ｼﾞｸﾛﾛ-4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-4-(ｴﾁﾙｽﾙﾌｨﾆﾙ)-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-3-ｶﾙﾎﾞﾆﾄﾘﾙ

英名：5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(ethylsulfinyl)-1*H*-pyrazole-3-carbonitrile

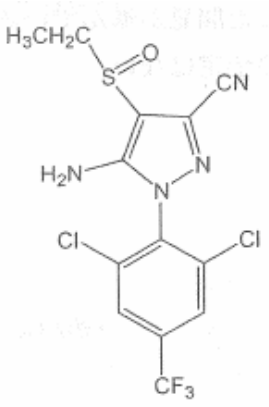
4．分子式

$C_{13}H_9Cl_2F_3N_4OS$

5．分子量

397.2

6．構造式



7．開発の経緯

エチプロールは、1994 年ローヌ・プーランアグロ社（現：バイエルクロップサイエンス社）により発見されたフェニルピラゾール系の殺虫剤である。その作用機作は昆虫のγ－アミノ酪酸作動性の神経伝達部位に作用することである。

諸外国ではインドネシアにおいて水稲に登録を取得している。

2003 年１月、バイエルクロップサイエンス（株）（以下「申請者」とする。）より農薬取締法に基づく登録申請がなされ、参照 1～16、20～62 の資料が提出されている。（参照 1）

Ⅱ．試験結果概要

１．動物体内運命試験（ラット）

エチプロールのフェニル環部分を ^{14}C で標識したもの（^{14}C－エチプロール）を用いて各種試験が実施された。

単回投与群では、^{14}C－エチプロール 5mg/kg 体重（低用量）又は 1000mg/kg 体重（高用量）を単回強制経口投与し、反復投与群では、非標識体を 14 日間連続投与した後、^{14}C－エチプロール 5mg/kg 体重を単回投与し、エチプロールの SD ラット（雌雄）を用いた動物体内運命試験が実施された。

投与後 168 時間の尿中排泄は投与量の 23.5～36.4%(低用量)、2.96～5.13%(高用量)、糞中排泄は投与量の 54.9～67.3%(低用量)、87.5～88.4%(高用量)であった。主要代謝経路は、低、高用量ともに糞中であり、呼気からはほとんど排泄されないと考えられる。

反復経口投与試験の結果、カーカスに残存した放射能レベルは全動物において 0.9%未満と僅かであり、単回投与群と同等であったことから、被検物質の蓄積は起こらないと考えられる。

低用量群（雌雄）の投与後 96 時間の糞中放射能（54.5～66.7%）が、胆汁排泄試験における低用量群の胆汁中放射能（51.6～67.2%）とほぼ等しいことから、この糞中の放射能の多くは、一度体内に吸収され肝で代謝を受けた後、胆汁を介して糞中に排泄されたものと考えられる。さらに尿中排泄の低下（雄で 23.3%から 11.0%に減少、雌で 36.2%から 30.4%に減少）は、腸肝循環による再吸収が起こり、再吸収された代謝物は主に尿を介して排泄されていると考えられる。

血中濃度は、低用量群の雌雄で投与 8 時間後に、高用量群の雄で 24 時間後（38.7μg 相当/g）、雌で 48 時間後（29.8μg 相当/g）に最大となった後二相性に低下し、投与後 168 時間では、低用量群及び高用量群の雌雄でそれぞれ 0.09、0.17、2.9、3.0μg 相当/g となった。

半減期は個体間に大きな変動が認められ低用量群の雌（113.8 時間）を除いて、44.3～49.2 時間であり、投与量による一貫した影響は認められなかった。低用量群の雌で認められた血中濃度半減期の遅延は、血中濃度がもともと低いβ相において濃度曲線の勾配が他に比べてわずかに小さくなったためと考えられ、C_{max} に対する $T_{1/2}$ で濃度推移を見た場合、試験群間で差が認められなかったことから、実際の血中濃度推移は、全ての試験群でほぼ同じであると考えられる。

エチプロールの低用量及び高用量単回投与群の主な組織の残留放射能は表 1 の通りであった。高用量投与群の雌における組織内放射能の消失が同群の雄と比較して緩慢であったが、投与初期の吸収速度に雌で若干遅れがあったこと、投与 168 時間後においては雌雄の組織内濃度に顕著な差異が認められず、いずれの組織においても雄と同程度の濃度まで減衰していることから、投与 96 時間後までに認められた組織内の緩慢な減衰は、エチプロールの毒性発現に影響を及ぼすものではないと考えられる。

表 1　主な組織の残留放射能（μg 相当/g）

投与群	性	8 時間後※	48 時間後	
低用量単回	雄	肝臓(14.5)、腎脂肪(11.7)、副腎(7.92)、膵臓(6.42)、腎臓(5.36)、甲状腺(5.32)、肺(4.25)	肝臓(1.61)、血漿(0.81)、腎臓(0.50)	
	雌	肝臓(13.3)、腎脂肪(11.4)、副腎(9.81)、膵臓(7.56)、腎臓(5.87)、甲状腺(5.85)、肺(4.45)、卵巣（5.23）	肝臓(0.77)、腎脂肪(0.37)、腎臓(0.33)、副腎(0.31)、血漿(0.30)	
投与群	性	48 時間後※	96 時間後	168 時間後
高用量単回	雄	腎脂肪（208）、甲状腺(192)、肝臓（161）、副腎（120）、膵臓(92.9)、腎臓(65.6)	肝臓（14.5）、皮膚・被毛（11.8）、血漿(7.9)	皮膚・被毛（9.9）、肝臓（1.8）、甲状腺(1.8)、腎臓(1.6)
	雌	腎脂肪（138）、肝臓（138）、副腎（123）、膵臓(86.1)、脳(68.4)、甲状腺(64.6)	肝臓（56.3）、腎脂肪（30.7）、副腎（27.6）、卵巣（27.5）、膵臓（23.7）、甲状腺（20.0）、腎臓(19.7)、肺（16.2）	甲状腺（3.4）、皮膚・被毛（2.3）、肝臓（1.7）、副腎(1.7)腎臓(1.3)

※血中最高濃度到達時付近

尿中主要代謝物として Q[1]、R、I、J が、その他、代謝物として F、I、J、Q、R、S、U 及び V などが検出された。代謝物 Q、S は、それぞれ J のグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体、U は I の環状アミドと推定され、V は H の硫酸抱合体と推定された。反復投与と単回投与の代謝物に大きな差は認められず、反復投与による代謝経路の変化は起こらないと考えられる。雌雄の尿中代謝物は類似していたが、I は雄に比べ雌に多く生成され、V は雌にのみ認められた。

糞中の代謝物は尿に比べて種類は少なく、低用量群での主要代謝物は雌雄とも I であり、尿とは対照的に雌（10%）より雄（22%）で多く、その他の代謝物として、H、B、D（雌のみ）、J 及び E が少量認められた。またエチプロールは 0.2～0.3%とわずかであった。高用量群では、未吸収のエチプロールが雄で 72.2%、雌で 77.0%と多く、雄では低用量群と全く同じ代謝物が認められたことから代謝経路に変化が無いと考えられる。また、雌ではエチプロール以外では少量の代謝物 J、E のみが認められ、代謝物の構成が単純化していた。尿と同様、反復投与による代謝経路の変化は起こらないと考えられる。胆汁排泄試験においては、低用量群の胆管カニューレ挿入ラットの糞中に、非挿入ラットで高い割合で見られた I が全く認められておらず、この代謝物が胆汁経路で糞中に排泄されたと考えられる。

エチプロールの主要代謝経路については、①カルボニトリル基の酸化、②スルホキシ

[1] 代謝物の略称は別紙 1 を参照（以下同じ）

ド基の還元の後、アルキル基の酸化、③スルホキシド基のスルホンへの酸化の後、3 通りの代謝経路として、a）アルキル基の水酸化の後、酸化、硫酸抱合又は脱水、環状アミド生成、スルホンの還元、b）酸化的脱アルキル化、スルホン基の水酸基への置換、還元、硫酸抱合、グルクロン酸抱合又は還元によるスルフィン酸体の生成、c）カルボニトリル基の酸化であると考えられる。（参照 2、3）

２．植物体内運命試験

（１）稲における植物体内運命試験

^{14}C－エチプロールを収穫 26 日前及び 14 日前の 2 回、合計 0.67kg a.i./ha（1 倍処理区）又は 3.35kg a.i./ha（5 倍処理区）で稲（*Oryza sativa*）に散布し、１回目散布後、２回目散布前後及び収穫日に検体として茎葉及び稲穂を採取し、エチプロールの稲における植物体内運命試験が実施された。

放射能分布率については、稲わら、もみ、もみ殻及び玄米でそれぞれ 89.3～93.4%、6.6～10.7%、5.6～9.4%、1.0～1.3%であり、稲わらに多く分布し、玄米中の放射能はもみ全体の 10%程度であった。1 倍処理区では、玄米中からエチプロールが総残留放射能（TRR)の 67%、主要代謝物として代謝物 B が 20%TRR、稲わらからはエチプロールが 75.0%TRR、主要代謝物としてBが 34.6%TRR 検出された。

エチプロールの稲における主要代謝経路は、スルホキシド基の酸化によるスルホン体（B）の生成であると考えられる。（参照 4）

（２）綿における植物体内運命試験

^{14}C－エチプロールを収穫 61 日前及び 48 日前の 2 回、合計 0.67kg a.i./ha 又は 6.7kg a.i./ha で綿（*Gossypium hirsutum*）に散布し、1 回目散布後、2 回目散布前後及び収穫日に検体として茎葉及び綿莢（収穫時のみ）を採取し、エチプロールの綿における植物体内運命試験が実施された。

放射能分布については、綿実は莢全体の 0.2%であった。綿実中からエチプロールが 1.4～7.0%TRR、代謝物としては B が 2.1～2.9%TRR のほか、F、K 及び L がわずかに検出された。

エチプロールの綿における主要代謝経路は、スルホキシド基の酸化によるスルホン体（B）の生成のほか、さらに酸化が進みスルホン酸体（F）の生成、又は、スルホン体の脱塩素（K）であると考えられる。（参照 5）

（３）ピーマンにおける植物体内運命試験

^{14}C－エチプロールを収穫 26 日前及び 14 日前の 2 回､合計 0.67kg a.i./ha 又は 3.35kg a.i./ha でピーマン（*Capsicum annum*）に散布し、1 回目散布後（茎葉のみ）、2 回目散布前後及び収穫日に検体として茎葉及び果実を採取し、エチプロールのピーマンにおける植物体内運命試験が実施された。

放射能分布については、ほぼ全ての放射能が茎葉から検出され、果実中からはいずれの時点においても植物体全体の 1%以下であった。収穫時の果実中からは、エチプロールが 60%TRR、代謝物としては B が 16.4%TRR、C が 5.3%TRR、F が 2.6%TRR 検出

された。

エチプロールのピーマンにおける主要代謝経路は、スルホキシド基の酸化によるスルホン体（B)の生成及びカルボニトリル基の酸化によるアミド体（C）の生成であると考えられる。（参照 6）

３．土壌中運命試験

（１）好気的湛水土壌中運命試験

砂壌土の乾燥重量 1 に対して 4 の割合(重量比）で水を加えた好気的湛水土壌に、^{14}C－エチプロールを 0.52kg a.i./ha 又は 5.2kg a.i./ha の用量で添加後、20±1℃の暗条件下で 12 ヶ月間インキュベーションし、エチプロールの好気的湛水土壌中運命試験が実施された。

放射能分布については、試験期間を通じて揮発性放射能は検出されず、処理放射能(TAR)のほとんどが湛水土壌中に分布した。試験終了時では、エチプロールが 11.3%TAR、主な分解物として B が 11.5%TAR、E が 52.3%TAR 検出された。湛水土壌中の半減期は、5 日であった。

主要代謝経路は、スルホキシド基の還元（嫌気層）（E）及び酸化（水中又は表層の酸化層）（B）であると考えられる。（参照 7）

（２）好気的土壌中運命試験

シルト質壌土及び砂壌土に、^{14}C－エチプロールを 0.68kg a.i./ha 又は 6.8kg a.i./ha の用量で添加後、25±1℃の暗条件下で 12 ヶ月間インキュベーションし、エチプロールの好気的土壌中運命試験が実施された。

放射能分布については、シルト質壌土では試験期間を通じて揮発性放射能は検出されず、砂壌土では 365 日後にごく少量（0.02%TAR）検出された。試験終了時では、エチプロールが 1.7%TAR、分解物としては B が 34.6%TAR、C が 19.0%TAR、D が 27.3%TAR 及び F が 3.7%TAR 検出された。シルト質壌土及び砂壌土中の半減期は、それぞれ 71 日及び 30 日であった。

主要分解経路は、①スルホキシド基の酸化によるスルホン体（B）の生成、②カルボニトリル基の酸化によるアミド体（C）の生成、③B のカルボニトリル基の酸化又は C の酸化による D の生成であると考えられる。（参照 8）

（３）嫌気的土壌中運命試験

脱イオン水を水深 2cm 以上になるように加えた壌土に、^{14}C－エチプロールを 0.59kg a.i./ha の用量で添加後、20±1℃の嫌気状態下で 118 日間インキュベーションし、エチプロールの嫌気的土壌中運命試験が実施された。

放射能分布については、処理 6 時間後から 57 日後まで揮発性放射能がごく少量（0.04%TAR 以下）検出された。試験終了時では、エチプロールが 2.21%TAR、分解物としては C が 5.75%TAR、E が 67.0%TAR 及び M が 9.11%TAR 検出された。湛水土壌中の半減期は、11.2 日であった。

主要分解経路は、スルホキシド基の還元（E）及びカルボニトリル基の酸化（C）であ

ると考えられる。（参照 9）

（４）嫌気的土壌中運命試験（分解物 B）

脱イオン水を加えた砂壌土に、フェニル環を ^{14}C で標識した分解物 B を 0.53kg a.i./ha の用量で添加後、20±1℃の嫌気状態下で 365 日間インキュベーションし、分解物 B の嫌気的土壌中運命試験が実施された。

放射能分布については、試験期間を通じて揮発性放射能は検出されなかった。試験終了時では、分解物 B が 58.1%TAR 及び D が 27.7%TAR 検出された。湛水土壌中の分解物 B の半減期は 535 日であった。

主要分解経路は、B のカルボニトリル基の酸化によるアミド体（D）の生成であると考えられる。（参照 10）

（５）土壌吸着試験

植壌土（Hatzenbeler）、シルト質壌土（Oregon）、火山灰土壌（栃木）及び砂土（宮崎）を用いて、土壌吸着試験が実施された。

吸着平衡時の吸着率は 24～53%、吸着係数（K）は 1.56～5.56（有機炭素含有率補正後（K_{oc}）50.5～163）、Freundlich の吸着等温式による吸着係数（K_F）は 1.48～5.93（有機炭素含有率補正後（K_{Foc}）53.9～158）であった。（参照 11）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

^{14}C－エチプロールを pH4.0、pH5.0、pH7.0 及び pH9.0 の各緩衝液に濃度を約 3μg/L になるように加え、25±１℃の暗条件下において 31 日間インキュベーションし、エチプロールの水中加水分解試験が実施された。

エチプロールは pH4.0、pH5.0 及び pH7.0 においては顕著な分解は認められず、加水分解に対して安定であり、pH9.0 においては、徐々に分解（31 日後に 83%残存）した。pH9.0 の緩衝液中の半減期は、121 日であった。

主要分解経路は、カルボニトリル基の酸化によるアミド体（C）の生成であると考えられる。（参照 12）

（２）水中光分解試験（滅菌緩衝液）

^{14}C－エチプロールを滅菌緩衝液（pH5.0）に濃度が約 3μg/L になるように加え、25±１℃で 730W/m^2（290～800nm）の光照射下において 16 時間インキュベーションし、エチプロールの光分解試験が実施された。

試験終了時では、エチプロールが 18.6%TAR、主要分解物として N が 18.5%TAR、P が 37.2%TAR（推定分解物 X を含む）及び O が 7.5%TAR 検出された。北緯 35 度、春における自然太陽光下の半減期は、2.0 日と考えられた。

主要分解経路は、ピラゾール環とフェニル環との間の閉環（N）、その後の水酸化（P、O）であると考えられる。（参照 13）

（3）水中光分解試験（滅菌自然水）

^{14}C－エチプロールを滅菌自然水緩衝液に濃度が約 4.4μg/L になるように加え、25±0.2℃で 765W/m^2（300～800nm）の光照射下において 96 時間インキュベーションし、エチプロールの光分解試験が実施された。

試験終了時では、エチプロールが 2.0%TAR、主要分解物としては N が 1.0%TAR、P が 4.9%TAR 及び $^{14}CO_2$が 14.7%TAR 検出された。北緯 35 度、春における自然太陽光下の半減期は、1.3 日と考えられた。

主要分解経路は、ピラゾール環とフェニル環との間の閉環（N)、その後の水酸化（P）であると考えられる。（参照 14）

5．作物残留試験

水稲、りんご及び茶を用いて、エチプロール及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

その結果は表 2 のとおりであり、最高値は 200g a.i./ha で 1 回散布し、最終散布後 7 日目に収穫した茶（荒茶）の 3.18mg/kg であったが、14 日目、21 日目には、それぞれ 2.45mg/kg、0.35mg/kg と減衰した。玄米からのエチプロール及び代謝物 B の検出値は全ての条件下で 0.05mg/kg 以下であった。（参照 15～16）

表２　作物残留試験成績

作物名 （分析部位） 実施年度	試験 圃場数	剤型	使用量 (g a.i./ha)	回数 (回)	PHI 経過日数 (日)	残留値(mg/kg)			
						エチプロール		代謝物B	
						最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 （玄米） 2000年度	2	P	200	1	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				1	21	0.010	0.006※	0.006	0.005※
				1	28	0.009	0.006※	0.007	0.006※
				2	14	0.008	0.006※	0.005	0.005※
				2	21	0.012	0.008※	0.008	0.006※
				2	28	0.014	0.009※	0.010	0.007※
水稲 （稲わら） 2000年度	2	P	200	1	14	0.13	0.08	0.10	0.07
				1	21	0.10	0.07	0.17	0.11
				1	28	0.10	0.06※	0.18	0.11
				2	14	0.22	0.14	0.19	0.15
				2	21	0.10	0.07	0.17	0.12
				2	28	0.07	0.05	0.14	0.10
水稲 （玄米） 2002年度	2	WP	200	2	14	0.026	0.020	0.016	0.012
	1			2	19	0.03	0.028	0.016	0.013
	2			2	28	0.05	0.039	0.030	0.023
	2			2	42	0.015	0.011※	0.017	0.011※
	2			2	56	<0.01	<0.008	<0.01	<0.008

	2			2	14	0.8	0.48	0.8	0.53
水稲	1			2	19	0.5	0.48	0.52	0.46
（稲わら）	2	WP	200	2	28	0.80	0.55	1.10	0.74
2002年度	2			2	42	0.28	0.21	0.55	0.38
	2			2	56	0.22	0.16※	0.41	0.28
				2	14	0.398	0.186	0.031	0.019
りんご				2	21	0.145	0.074	0.020	0.015
（果実）	2	WP	400	2	28	0.031	0.025	0.012	0.009
2001年度				2	42	0.035	0.025	0.013	0.011
				2	56	0.012	0.009	0.007	0.006※
茶				1	7	3.18	2.21	0.88	0.59
（荒茶）	2	WP	200	1	14	2.45	1.36	1.19	0.67
2001年度				1	21	0.35	0.19	0.43	0.21
茶				1	7	2.28	1.60	0.51	0.37
（浸出液）	2	WP	200	1	14	1.59	0.98	0.72	0.44
2001年度				1	21	0.13	0.10	0.12	0.09

注） a.i.：有効成分量、PHI：最終使用－収穫間隔日数
P：粉剤、WP：水和剤
・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、※印を付した。
・全てのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。
・代謝物Ｂの分析値はエチプロールに換算して記載した。
換算係数はエチプロール/代謝物Ｂ＝3.97.2/412.2=0.96

上記の作物残留試験に基づき、エチプロール（親化合物のみ）を暴露評価対象化合物として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量を表３に示した。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からエチプロールが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないと仮定の下に行った。

表３　食品中より摂取されるエチプロールの推定摂取量　　(単位: μg/人/日)

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均		小児 (1~6 歳)		妊婦		高齢者 (65 歳以上)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
米	0.039	185.1	7.22	97.7	3.81	139.7	5.45	188.8	7.36
りんご	0.074	35.3	2.61	36.2	2.68	30.0	2.22	35.6	1.89
茶	2.21	3.0	6.63	1.4	3.09	3.5	7.74	4.3	9.50
合計			16.5		9.6		15.4		18.8

注）・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうちエチプロールの最大値を用いた（参照 表 2）。
・「ff」：平成 10 年～12 年の国民栄養調査（参照 17～19）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）
・「摂取量」：残留値及び農産物残留量から求めたエチプロールの推定摂取量（μg/人/日）

6．乳汁への移行試験

ホルスタイン種の泌乳牛（2 頭）を用い、エチプロール（4mg/頭/日）及び代謝物 B（2.8mg/頭/日）を 7 日間連続強制経口投与し乳汁移行試験が実施された。

投与開始 1 日後から最終投与 5 日後まで、搾乳した試料からエチプロール及び代謝物 B は検出されなかった。（参照 20）

7．土壌残留試験

火山灰土及び鉱質土を用いて、エチプロール及び各種分解物を対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

推定半減期は各条件で表 4 のとおりであり、エチプロールとしては 3.9～28 日と長くないものの、エチプロールと分解物 B、E、C、D との合計では最長 254 日であった。（参照 21）

表 4　土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	条件	濃度※	土壌	エチプロール	エチプロール＋分解物 B,E	エチプロール＋分解物B,E,C,D
容器内試験	水田	0.2mg/kg	火山灰土	3.9日	231 日	－
			鉱質土	4.6日	219 日	－
	畑地	0.8mg/kg	火山灰土	25 日	109 日	254 日
			鉱質土	9.2日	82 日	148 日
圃場試験	水田	200g a.i./ha	火山灰土	4.2日	54 日	－
			鉱質土	3.9日	5.4日	－
	畑地	700g a.i./ha	火山灰土	18 日	32 日	39 日
			鉱質土	28 日	83 日	88 日

※容器内試験で純品、圃場試験の水田で水和剤、畑地で粒剤を使用

8．急性毒性試験

エチプロールの Wistar ラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、SD ラットを用いた急性吸入毒性試験が実施された。

エチプロールを 5000mg/kg 体重又は 7080mg/kg 体重の用量で Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に単回経口投与すると、5000mg/kg 体重投与群の雄で 1 匹、雌で 2 匹に死亡が認められ、中枢神経系の抑制と考えられる自発運動の低下、眼瞼下垂、円背位が認められた。7080mg/kg 体重投与群では、雄では死亡は認められず、雌で 1 匹死亡が認められたが、臨床症状は認められなかった。再度、同様の条件で 2000mg/kg 体重又は 5000mg/kg 体重の用量でラットに投与したところ、2000mg/kg 体重の雌雄で 5 匹中 1 匹が、5000mg/kg 体重の雌雄で 5 匹中 2 匹がそれぞれ死亡し、各用量群とも鎮静、筋緊張、円背位、過敏等の神経症状が認められた。これらの結果、急性経口 LD_{50} はラットの雌雄で>7080mg/kg 体重であったが、体内吸収が飽和域に達し、用量相関が認められなかったものと考えられる。経皮 LD_{50} はラットの雌雄で>2000mg/kg 体重、吸入 LC_{50}

はラットの雌雄で>5.2mg/L であった。（参照 22～25）

８種類の代謝物について Wistar 及びＳＤラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

代謝物 C、D 及び K の急性経口 LD_{50} はラットの雌雄でいずれも>5000mg/kg 体重、代謝物 B、E、P 及び F の急性経口 LD_{50} はラットの雌雄でいずれも>2000mg/kg 体重、代謝物 N の急性経口 LD_{50} はラットで 423～439mg/kg 体重であった。（参照 26～33）

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

ニュージーランド白色ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されており、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 34～35）

モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施されており、皮膚感作性は認められなかった。（参照 36）

10．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0, 5, 20, 500, 2500ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

2500ppm 投与群の雌雄で死亡（8 例）、立毛、運動活性の変動、血小板数、トリグリセリド、血漿中カリウム、T_3[2]の増加、MCHC の減少が、雄で立毛、運動活性の変動、低体重、摂餌量の減少、ヘマトクリット、ヘモグロビン及び総コレステロールの減少、ALT の増加、肝細胞肥大、肝細胞壊死が、雌で腎黄褐色色素沈着が、500ppm 以上投与群の雌雄で死亡（雄１例、雌 3 例）、MCV、MCH 及び T_4 の減少、総タンパク、血漿中カルシウム及び TSH の増加、肝及び甲状腺体重比重量（以下「比重量」とする）の増加、肝及び甲状腺肥大、肝及び腎暗色化、小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺濾胞上皮細胞肥大／過形成、有意差はないものの肝細胞肥大（雄 2500ppm では有意差あり）が、雄でプロトロンビン時間の延長が、雌でヘマトクリット、ヘモグロビン、総コレステロール及び血漿中塩素の減少が認められた。

2500ppm 投与群雄で認められた 8 例は、死亡動物の剖検所見に不特定多数の臓器で出血及び重度の肝細胞壊死が認められたこと、生存動物ではプロトロンビン時間の延長が認められたことなどから、最大耐量を超える高用量による肝傷害の結果血液凝固系が障害をうけて出血傾向が生じ、全身状態が悪化することにより死亡したと考えられる。

本試験での無毒性量は雌雄で 20ppm（雄：1.2mg/kg 体重/日、雌：1.5mg/kg 体重/日）であると考えられる。（参照 37、3）

（２）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0, 30, 90, 200ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

200ppm 投与群の雌雄で肝グリコーゲン枯渇が、雌で死亡（1 例）、有意差はないも

[2] 検査値等の略称は別紙 2 を参照（以下同じ）

のの体重増加抑制、ALP の増加が、90ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制（90ppm で有意差なし）、精巣実重量の減少、肝小葉中心性肝細胞肥大、胸腺萎縮、前立腺未成熟が、30ppm 以上投与群の雄で前立腺比重量の減少、精巣上体内の無精子が認められた。ただし、対照群を含む全投与群において精巣の未成熟及び精巣上体内の精子減少が認められた。

90ppm 投与群以上で認められた前立腺及び精巣の重量減少、精巣上体の無精子は、本試験と同月齢（約６ヶ月齢）より開始された慢性毒性試験の解剖時では認められないこと（30、90ppm 投与群）、前立腺及び精巣の重量減少は背景データの範囲内であること（200ppm 投与群の 1 例の前立腺を除く）から、投与による体重増加抑制又はそれに起因する性成熟遅延によるものと考えられる。

30ppm 投与群の雄で認められた前立腺比重量の減少（背景データの範囲内）及び精巣上体の無精子（1 例）は病理組織学的変化が認められないこと、本試験における投与期間（開始時 5～6 ヶ月齢）が動物の生殖器官の成長及び成熟時期と一致することから、偶発的な軽度の性成熟遅延によるものであり毒性学的意義はないものと考えられる。

本試験での無毒性量は雌雄で 30ppm（雄：1.0mg/kg 体重/日、雌：1.1mg/kg 体重/日）であると考えられる。（参照 38、3）

（３）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

CD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0, 20, 100, 400ppm）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

400ppm 投与群の雌雄で肝重量増加が、雌で甲状腺重量増加が、100ppm 以上投与群雄で甲状腺重量増加が認められた。最高投与群で末梢神経の軽微な軸索変性が認められたが、背景データの範囲内にあること、慢性毒性／発がん性併合試験ではこれらの病変が認められないことから、投与による影響ではないと考えられる。神経毒性は認められなかった。

本試験での無毒性量は雄で 20ppm（1.4mg/kg 体重/日）、雌で 100ppm（8.4mg/kg 体重/日）であると考えられる。（参照 39、3）

11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0, 9, 30, 90ppm）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施されており、90ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。

本試験での無毒性量は雌雄で 30ppm（雄 0.70mg/kg 体重/日、雌 0.76mg/kg 体重/日）であると考えられる。（参照 40）

（２）慢性毒性（52 週間）／発がん性（104 週間）併合試験（ラット）

Wistar ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 60 匹、衛星群：一群雌雄各 10 匹、回復群：一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0, 5, 20, 75, 250ppm）投与による慢性毒性（52 週間）／発がん性（104 週間）併合試験が実施された。

250ppm 投与群の雌雄で MCHC の減少、総タンパク質の増加、甲状腺比重量の増加、

甲状腺濾胞細胞肥大、有意差はないものの限局性濾胞細胞過形成及び濾胞細胞腺腫が(表5参照)、雄でヘモグロビン及びT_4の減少、アルブミン及びTSHの増加、肝比重量の増加、甲状腺コロイド鉱質沈着、肝好塩基性変異細胞巣の増加、限局性好酸性細胞変化、進行性慢性腎症が、雌でMCV及びMCHの減少、赤血球数、血小板、コレステロール及び血漿中カルシウムの増加、小葉中心性肝細胞肥大、胆管線維化、甲状腺びまん性濾胞細胞肥大、肝限局性類洞拡張、腎動脈炎／動脈周囲炎、肺胞大食細胞浸潤巣が、75ppm以上投与群の雄でMCVの増加、プロトロンビン時間の延長、胆管線維化が、雌でプロトロンビン時間の短縮、T_4の減少、TSHの増加、肝比重量の増加、甲状腺コロイド鉱質沈着、胆管過形成が認められた。腫瘍的病変については、対照群と比べて統計的有意差の認められたものはなかった（表5参照）。

本試験で認められた甲状腺限局性濾胞細胞過形成、濾胞細胞腺腫は、その他の毒性試験14（1）の結果から、エチプロール投与によりフェノバルビタールと同様に、β-グルクロニルトランスフェラーゼなどの肝臓薬物代謝酵素の誘導により、T_4の胆汁中排泄が促進されることで血中濃度が減少し、その結果、視床下部－下垂体－甲状腺軸系に変化が生じ血中TSH濃度が増加し、甲状腺を持続的かつ過剰に刺激することで生じる間接的な原因によるものと考えられる。

発がん性試験群の20ppm以上の雌の死亡・途中切迫屠殺動物において、坐骨神経のミエリン変性が増加したが、最終屠殺動物及び全動物では有意差は認めらなかった。この増加は、対照群の動物がやや若齢で死亡したため、同病変の発生が少なく、その結果、投与群で有意に増加したものであり、投与による影響ではないと考えられる。

本試験での無毒性量は雌雄とも20ppm（雄0.85mg/kg体重/日、雌1.17mg/kg体重/日）であると考えられる。（参照41、59～61）

表5　104週間のエチプロール投与によるラットでの甲状腺腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
投与群(ppm)	0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
検査動物数	60	60	59	60	59	59	59	60	60	60
限局性濾胞細胞過形成	2	1	0	1	5	0	1	0	1	2
濾胞細胞腺腫	0	0	0	0	4	0	0	0	0	2
濾胞細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
限局性増殖性病変合計	2	1	0	1	9	0	1	1	2	4

Fisherの直接確率検定で有意差無し

（3）78週間発がん性試験（マウス）

C57BL/6マウス（一群雌雄各50匹）を用いた混餌（原体：0, 10, 50, 150, 300ppm）投与による78週間発がん性試験が実施された。

300ppm投与群の雄でALTの増加、肝比重量の増加、肝淡明性変異細胞巣、肝脂肪変性、雌で肝細胞腺腫が（表6参照）、150ppm以上投与群の雌で肝比重量の増加が認め

られた。

300ppm 投与群の雌で認められた肝細胞腺腫は、その他の毒性試験 14（２）の結果から、エチプロールがフェノバルビタールと同様な作用機序によって発がんプロモーターとして作用したことが原因と考えられる。

本試験での無毒性量は雄で 150ppm（25.6mg/kg 体重/日）、雌で 50ppm（12.5mg/kg 体重/日）であると考えられる。（参照 42、62）

表 6　78 週間のエチプロール投与によるマウスでの肝腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
投与群(ppm)	0	10	50	150	300	0	10	50	150	300
検査動物数	49	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	5	5	4	1	1	0	2	1	2	6※
肝細胞癌	0	3	1	0	1	0	0	0	0	0

※：P<0.05 Fisher の直接確率検定

12. 生殖発生毒性試験

（１）２世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0, 10, 75, 500ppm）投与による２世代繁殖試験が実施された。

親動物では、500ppm 投与群の P 雌雄で肝及び甲状腺比重量の増加が、P 雌で体重増加抑制、副腎比重量の増加、肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞肥大、肝及び腎臓の暗褐色化が、F_1雌雄で肝、甲状腺及び下垂体比重量の減少、甲状腺濾胞細胞肥大が、F_1雄で肝細胞肥大が、F_1雌で体重増加抑制、脾実重量の増加、肝細胞肥大、肝及び腎臓の暗褐色化が認められた。また、500ppm 投与群の F_1雄で包皮分離、F_1雌で膣開口の遅延が認められた。

児動物では、500ppm 投与群の F_1及び F_2雌雄で低体重、胸腺、脾実重量、腎比重量の低下、肝及び脳比重量の増加が認められた。

繁殖能に対する影響は認められなかった。

本試験の親動物及び児動物に対する無毒性量は雌雄で 75ppm（P 世代：雄：4.77mg/kg 体重/日、雌：5.82mg/kg 体重/日、F_1世代：雄：6.03mg/kg 体重/日、雌：6.76mg/kg 体重/日）であると考えられる。（参照 43、3）

（２）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～21 日に強制経口（原体：0, 3, 10, 30mg/kg 体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、30mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量減少、肝の小葉像明瞭化が、10mg/kg 体重/日以上投与群で肝重量の増加が認められた。胎児では、30mg/kg 体重/日投与群でダンベル状胸椎体、第１中足骨未骨化の発現頻度の上昇が認められた。

本試験における無毒性量は母動物で 3mg/kg 体重/日、胎児で 10mg/kg 体重/日である

と考えられる。催奇形性は認められない。（参照 44）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

ニュージーランド白色ウサギ(一群雌 30 匹)の妊娠 6～28 日に強制経口(原体：0, 0.25, 0.5, 2.0, 4.0mg/kg 体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、2.0mg/kg 体重/日以上投与群で、流産、体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。胎児では、2.0mg/kg 体重/日以上投与群で第 1 中手骨不完全骨化／未骨化、前肢第 4,5 中節骨未骨化の発現頻度の上昇が認められた。

本試験における無毒性量は母動物及び胎児で 0.5mg/kg 体重/日であると考えられる。催奇形性は認められない。（参照 45）

13. 遺伝毒性試験

エチプロールの細菌を用いた復帰突然変異性試験、培養ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo/ in vitro* 不定期 DNA 合成試験、マウスを用いた小核試験が実施されており、全て陰性であった（表 7）。従って、エチプロールに問題となるような遺伝毒性は認められない。

マウスを用いた小核試験では、操作手順的な疑問はあるものの、全体的には十分な匹数の雌雄のマウスを用いて試験されており、試験結果を陰性と評価することに問題はないと考えられる。（参照 46～50）

表 7　遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	投与量(mg/kg 体重)	結果
in vitro	復帰突然変異試験 (±S9)	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2*uvr*A 株		陰性
	染色体異常試験 (±S9)	ヒト培養リンパ球		陰性
in vivo/ in vitro	不定期 DNA 合成試験	Wistar ラット雄 3 匹	800, 2000 （単回経口投与）	陰性
in vivo	小核試験	CD-1 マウス雌雄各 5 匹	500, 1000, 2000 （単回経口投与）	陰性

注）±S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

エチプロールの代謝物 B,C,D,E,F,K,N 及び P の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果は全て陰性であった（表 8）。

代謝物 B の試験では、S9 mix 存在下での陽性対照が全菌株について実施されていない問題点が見られたが、原体に変異原性が認められていないことを考慮すると特に問題ないものと考えられる。（参照 51～58）

表 8　遺伝毒性試験（復帰突然変異試験）結果概要（代謝物）

被験物質（代謝物）	試験	対象	結果
B	復帰突然変異試験 (±S9)	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2*uvr*A 株	陰性
C	復帰突然変異試験 (±S9)	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2/pKM101, WP2*uvr*A/pKM101 株	陰性
D	復帰突然変異試験 (±S9)	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2/pKM101, WP2*uvr*A/pKM101 株	陰性
E	復帰突然変異試験 (±S9)	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2*uvr*A 株	陰性
F	復帰突然変異試験 (±S9)	TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株	陰性
K	復帰突然変異試験 (±S9)	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2/pKM101, WP2*uvr*A/pKM101 株	陰性
N	復帰突然変異試験 (±S9)	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2/pKM101, WP2*uvr*A/pKM101 株	陰性
P	復帰突然変異試験 (±S9)	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2*uvr*A/pKM101 株	陰性

注）±S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の毒性試験

（1）ラットを用いた甲状腺腫瘍発生メカニズム試験

①過塩素酸塩放出試験による甲状腺影響評価

Wistar ラット（一群雄各 24 匹）を用い 14 日間強制経口（原体：0, 20mg/kg 体重/日）投与した後、24 時間後に ^{125}I ヨウ化ナトリウムを尾静脈内に投与し、さらに過塩素酸カリウム($KClO_4$)を腹腔内投与することにより、甲状腺におけるヨウ素（^{125}I）の取り込みを測定する過塩素酸塩放出試験が実施された。（陽性対照薬物；PTU：200mg/kg 体重/日　強制経口投与）

エチプロール投与群では対照群に比べ甲状腺放射能濃度の増加が認められたが、甲状腺重量に差は認められなかった。過塩素酸投与後エチプロール投与群では甲状腺重量及び全血中放射能濃度に変化は認められなかったが、PTU 投与群では甲状腺放射能濃度が減少し、全血中放射能濃度が増加した。エチプロールは陽性対照の PTU と異なり、甲状腺に対して直接影響を及ぼすことはないと考えられる。（参照 59）

②T_4の血中動態に対する影響試験

Wistar ラット（一群雄各 8 匹）を用い 14 日間強制経口（原体：0, 20mg/kg 体重/日）投与後、^{125}I- T_4を尾静脈内に投与し、T_4の血中動態に対する影響試験が実施された。（対照薬物；フェノバルビタール：80mg/kg 体重/日　腹腔内投与）

エチプロール投与群は、フェノバルビタール投与群と血中動態に類似性が認められ、対照群に比べクリアランス及び定常状態分布容積の上昇が認められたが、その影響はフェノバルビタール投与より少なかった。

エチプロールはフェノバルビタールと同様β-グルクロニルトランスフェラーゼの誘導物質であるが、作用はフェノバルビタールよりも弱いと考えられる。（参照 60）

③T_4の胆汁排泄に対する影響試験

Wistar ラット（一群雄各 7 匹）を用い 14 日間強制経口（原体：0, 20mg/kg 体重/日）投与後、^{125}I- T_4を尾静脈内に投与し、T_4の胆汁排泄に対する影響試験が実施された。（対照薬物；フェノバルビタール：80mg/kg 体重/日　腹腔内投与）

エチプロール投与群及びフェノバルビタール投与群では、対照群と比較して肝臓重量の増加傾向、放射能の胆汁中排泄量及び速度定数の増加が、フェノバルビタール投与群では、対照群と比較して肝臓中の放射能濃度及び総量の増加が認められた。各群とも放射能の 50～60%が ^{125}I- T_4の抱合体で、約 20%が遊離 ^{125}I 又は同定できない ^{125}I- T_4代謝物であった。

エチプロール投与により、^{125}I- T_4の胆汁排泄が促進され、胆汁放射能の約 60%が抱合化した ^{125}I- T_4であった。したがって、エチプロールはβ-D-グルクロニルトランスフェラーゼなどの肝臓薬物代謝酵素の誘導物質であると考えられる。（参照 61）

（2）マウスを用いた肝毒性試験

C57BL/6 マウス（一群雌 15 匹、中間屠殺群：一群雌 15 匹）を用い 28 日間混餌（原体：0, 100, 300, 1000ppm）投与し、肝毒性試験が実施された。（対照薬物；フェノバルビタール：80mg/kg 体重/日　強制経口投与）

1000ppm 投与群の中間屠殺（8 日）及び最終屠殺（29 日）群で肝臓比重量の増加、びまん性全小葉性肝細胞肥大、肝肥大及び暗色化が、中間屠殺群で飲水量の減少が、CYP 分子種の酵素活性を測定した肝臓毒性試験で EROD 活性が認められた。BrdU 免疫組織染色による肝細胞標識指数は中間屠殺群では有意に増加したが、最終屠殺群では対照群と比べ差は認められなかった。

300ppm 以上投与群で総チトクローム P450 含有量の増加、BROD 及び PROD 活性の増加が認められた。

フェノバルビタール投与群では総チトクローム P450 含有量の増加、BROD、EROD 及び PROD 活性の増加が認められ、BROD 及び PROD は顕著に誘導が認められた。

エチプロールは、フェノバルビタールと同様な薬物代謝酵素活性の誘導や投与初期に一過性の肝細胞増殖促進を示したことから、マウス発がん性試験の 300ppm 投与群雌で認められた肝細胞腺腫の増加は、エチプロールがフェノバルビタールと同様な作用機序によって発がんプロモーターとして作用した結果と考えられる。（参照 62）

Ⅲ. 総合評価

別添に挙げた資料を用いて農薬「エチプロール」の評価を実施した。

ラットを用いた動物代謝試験において、単回投与後の血中濃度は 8 時間後（低用量群）及び 24～48 時間後（高用量群）に最高に達した。主な排泄経路は糞中であった。組織内では肝、腎臓、腎脂肪、甲状腺、副腎及び皮膚・被毛から比較的高濃度で検出された。尿中からは代謝物 F,I,J,Q,R,S が、糞中からはエチプロール及び代謝物 B,E,H,I,J が検出された。主要代謝経路はスルホニル基の酸化又は還元、アルキル基の酸化である。

稲、綿及びピーマンを用いた植物体内運命試験が実施されており、玄米、綿実及びピーマン果実からはエチプロール、代謝物 B などが検出された。主要代謝経路はスルホキシドの酸化によるスルホン体（B）の生成であった。

土壌中運命試験が実施されており、土壌中半減期は 5～71 日であった。代謝物 B の湛水土壌中半減期は 535 日であった。

水中光分解試験が実施されており、北緯 35 度、春における自然太陽光下の半減期は、1.3～2.0 日であった。

水稲、りんご及び茶を用いて、エチプロール及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、最高値は 200g a.i./ha で 1 回散布し、最終散布後 7 日目に収穫した茶の 3.18mg/kg であったが、14 日目、21 日目にはそれぞれ 2.45mg/kg、0.35mg/kg と減衰した。玄米からのエチプロール及び代謝物 B の検出値は全ての条件下で 0.05mg/kg 以下であった。

ホルスタイン種の雌泌乳牛を用いて、７日間連続強制経口投与による乳汁移行試験が実施されており、乳汁からエチプロール及び代謝物 B は検出されなかった。

火山灰土及び鉱質土を用いて土壌残留試験が実施されており、エチプロールの半減期は 3.9～28 日、エチプロールと代謝物 B,C,D,E との合量では最長 254 日であった。

急性経口 LD_{50} は>7080mg/kg 体重、経皮 LD_{50} はラット>2000mg/kg 体重、吸入 LC_{50} はラットで>5.2mg/L であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 1.2mg/kg 体重/日、イヌで 1.0mg/kg 体重/日であった。神経毒性は認められなかった。

ラットの慢性毒性/発がん性毒性試験で甲状腺腫瘍が、マウスの発がん性試験で肝腫瘍が認められたことから、甲状腺腫瘍及び肝腫瘍についてのメカニズム試験が実施された。

甲状腺腫瘍は、エチプロールの投与により、肝薬物代謝酵素が誘導され、T_4 の胆汁排泄が促進された結果、視床下部－下垂体－甲状腺軸系に変化が生じ、TSH が増加し甲状腺を持続的かつ過剰に刺激することで生じる間接的な原因によるものと考えられる。肝腫瘍は、エチプロールがフェノバルビタールと同様な作用機序によって発がんプロモーターとして作用したことが原因で生じたと考えられる。

甲状腺腫瘍及び肝腫瘍のメカニズムは上記のように考えられ、遺伝毒性試験においても生体にとって問題となる遺伝毒性はないことから、これらの腫瘍は非遺伝毒性メカニズムであり、閾値が存在すると考えられる。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 0.85mg/kg 体重/日、マウスで 12.5mg/kg 体重/日、イヌで 0.70mg/kg 体重/日であった。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで 4.77mg/kg 体重/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 3mg/kg 体重/日、胎児で 10mg/kg 体重/日、ウサギの母動物及び胎児で 0.5mg/kg 体重/日であった。いずれも催奇形性は認められない。

遺伝毒性試験は細菌を用いた復帰突然変異性試験、培養ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝培養細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験、マウスを用いた小核試験が実施されており、結果は全て陰性であった。

各試験における無毒性量は表 9 のとおりである。

表 9　各試験における無毒性量

動物種	試験	無毒性量	備考
マウス	78 週間発がん性試験	雄：25.6mg/kg 体重/日 雌：12.5mg/kg 体重/日	
ラット	90 日間亜急性毒性試験	雄： 1.2mg/kg 体重/日 雌： 1.5mg/kg 体重/日	
	90 日間亜急性神経毒性試験	雄： 1.4mg/kg 体重/日 雌： 8.4mg/kg 体重/日	神経毒性は認められない
	慢性毒性（52 週間）/発がん性（104 週間）併合試験	雄： 0.85mg/kg 体重/日 雌： 1.17mg/kg 体重/日	
	2 世代繁殖試験	親動物及び児動物： P 雄：4.77mg/kg 体重/日 P 雌：5.82mg/kg 体重/日 F_1 雄：6.03mg/kg 体重/日 F_1 雌：6.76mg/kg 体重/日	繁殖能に対する影響は認められない
	発生毒性試験	母動物： 3mg/kg 体重/日 胎児：10mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない
ウサギ	発生毒性試験	母動物及び胎児： 0.5mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	雄： 1.0mg/kg 体重/日 雌： 1.1mg/kg 体重/日	
	1 年間慢性毒性試験	雄： 0.70mg/kg 体重/日 雌： 0.76mg/kg 体重/日	

食品安全委員会農薬専門調査会は、以上の評価から以下のとおり一日許容摂取量（ADI）を設定した。

ADI	0.005mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（期間）	23 日間
（投与方法）	強制経口投与
（無毒性量）	0.5mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
暴露評価対象物質	エチプロール（親化合物のみ）

＜別紙 1：代謝物/分解物略称＞

略称	化学名
B	5-ｱﾐﾉ-1-[2,6-ｼﾞｸﾛﾛ-4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-4-(ｴﾁﾙｽﾙﾌｨﾆﾙ)-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-3-ｶﾙﾎﾞﾆﾄﾘﾙ
C	5-ｱﾐﾉ-1-[2,6-ｼﾞｸﾛﾛ-4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-4-(ｴﾁﾙｽﾙﾌｨﾆﾙ)-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-3-ｶﾙﾎﾞｷｼｱﾐﾄﾞ
D	5-ｱﾐﾉ-1-[2,6-ｼﾞｸﾛﾛ-4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-4-(ｴﾁﾙｽﾙﾎﾆﾙ)-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-3-ｶﾙﾎﾞｷｼｱﾐﾄﾞ
E	5-ｱﾐﾉ-1-[2,6-ｼﾞｸﾛﾛ-4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-4-(ｴﾁﾙﾁｵ)-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-3-ｶﾙﾎﾞﾆﾄﾘﾙ
F	5-ｱﾐﾉ-3-ｼｱﾉ-1-(2,6-ｼﾞｸﾛﾛ-4-ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙﾌｪﾆﾙ)-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｽﾙﾎﾝ酸
H	5-ｱﾐﾉ-1-[2,6-ｼﾞｸﾛﾛ-4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-4-(2-ﾋﾄﾞﾛｷｼｴﾁﾙｽﾙﾎﾆﾙ)-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-3-ｶﾙﾎﾞﾆﾄﾘﾙ
I	5-ｱﾐﾉ-1-[2,6-ｼﾞｸﾛﾛ-4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-4-(ｶﾙﾎﾞｷｼﾒﾁﾙｽﾙﾎﾆﾙ)-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-3-ｶﾙﾎﾞﾆﾄﾘﾙ
J	5-ｱﾐﾉ-1-[2,6-ｼﾞｸﾛﾛ-4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-3-ｶﾙﾎﾞﾆﾄﾘﾙ
K	5-ｱﾐﾉ-[2-ｸﾛﾛ-4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-4-(ｴﾁﾙｽﾙﾎﾆﾙ)-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-3-ｶﾙﾎﾞﾆﾄﾘﾙ
L	5-ﾎﾙﾐﾙｱﾐﾉ-1-[2,6-ｼﾞｸﾛﾛ-4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-3-ｶﾙﾎﾞﾆﾄﾘﾙ
M	5-ｱﾐﾉ-1-[2,6-ｼﾞｸﾛﾛ-4-(ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ)ﾌｪﾆﾙ]-4-(ｴﾁﾙﾁｵ)-1*H*-ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-3-ｶﾙﾎﾞｷｼｱﾐﾄﾞ
N	8-ｸﾛﾛ-3-ｴﾁﾙｽﾙﾌｨﾆﾙ-6-ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ-4*H*-ﾋﾟﾗｿﾞﾛ[1,5-α]ﾍﾞﾝｽﾞｲﾐﾀﾞｿﾞｰﾙ-2-ｶﾙﾎﾞﾆﾄﾘﾙ
O	2-ｼｱﾉ-8-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-6-ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ-4*H*-ﾋﾟﾗｿﾞﾛ[1,5-α]ﾍﾞﾝｽﾞｲﾐﾀﾞｿﾞｰﾙ-3-ｽﾙﾎﾝ酸
P	3-ｴﾁﾙｽﾙﾌｨﾆﾙ-8-ﾋﾄﾞﾛｷｼ-6-ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ-4*H*-ﾋﾟﾗｿﾞﾛ[1,5-α]ﾍﾞﾝｽﾞｲﾐﾀﾞｿﾞｰﾙ-2-ｶﾙﾎﾞﾆﾄﾘﾙ
Q	J のグルクロン酸抱合体
R	5-ｱﾐﾉ-3-ｼｱﾉ-1-(2,6-ｼﾞｸﾛﾛ-4-ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙﾌｪﾆﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｽﾙﾌｨﾝ酸
S	J の硫酸抱合体
U	3-ｼｱﾉ-1-(2,6-ｼﾞｸﾛﾛ-α,α,α-ﾄﾘﾌﾙｵﾛ-*p*-ﾄﾘﾙ)-1,5,6,7-ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛ-ﾋﾟﾗｿﾞﾛ[4,3-b][1,4]ﾁｱｼﾞﾝ-6-ｵﾝ-4,4-ｼﾞｵｷｼﾄﾞ
V	H の硫酸抱合体
W	5-ｱﾐﾉ-3-ｼｱﾉ-1-(2-ｸﾛﾛ-4-ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙﾌｪﾆﾙ)ﾋﾟﾗｿﾞｰﾙ-4-ｽﾙﾎﾝ酸
X	7-ｸﾛﾛ-5-ﾄﾘﾌﾙｵﾛﾒﾁﾙ-1*H*-ｲﾝﾀﾞｿﾞｰﾙ-3-ｶﾙﾎﾞｷｼｱﾐﾄﾞ

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	アルカリフォスファターゼ
BrdU	5-ブロモ-2-デオキシウリジン
BROD	ベンゾキシレゾルフィン-*O*-脱ベンジル化酵素
EROD	エトキシレゾルフィン-*O*-脱エチル化酵素
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PROD	ペントキシレゾルフィン-*O*-脱ペンチル化酵素
PTU	プロピルチオウラシル
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
TSH	甲状腺刺激ホルモン

＜参照：試験一覧表＞

1　農薬抄録エチプロール（殺虫剤）：バイエルクロップサイエンス（株）、2004 年、未公表

2　^{14}C 標識エチプロールを用いたラット体内における代謝試験（GLP 対応）：Inveresk Research（英）、1999 年、未公表

3　エチプロール安全性評価資料（2 回目）-回答資料-：バイエルクロップサイエンス（株）、2004 年、未公表

4　稲における代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、2000 年、未公表

5　綿における代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、2000 年、未公表

6　ピーマンにおける代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、2000 年、未公表

7　好気的湛水土壌中運命試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、1999 年、未公表

8　好気性土壌代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、1999 年、未公表

9　嫌気的土壌中運命試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、1999 年、未公表

10　代謝物 RPA097973[B]の嫌気的土壌中運命試験（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2001 年、未公表

11　土壌吸着試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表

12　加水分解運命試験（GLP 対応）：PTRL West, inc.（米）、1998 年、未公表

13　水中光分解試験（滅菌緩衝液）（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2000 年、未公表

14　水中光分解試験（滅菌自然水）（GLP 対応）：RCC Ltd.（スイス）、2002 年、未公表

15　エチプロールの作物残留試験成績：（財）残留農薬研究所、2003 年、未公表

16　エチプロールの作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス（株）、2003 年、未公表

17　国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年

18　国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年

19　国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年

20　エチプロールの乳汁への移行試験成績：（財）畜産生物科学安全研究所、2002 年、未公表

21　エチプロールの土壌残留試験成績：アベンティスクロップサイエンスシオノギ（株）成東研究所、2001 年、未公表

22　ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1997 年、未公表

23　ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1997 年、未公表

24　ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories Limited（英）、1998 年、未公表

25　原体のラットを用いた急性経口毒性試験：バイエルクロップサイエンス（株）、2004 年、未公表

26　動物、植物、土壌中代謝物 RPA097973（代謝物 B）のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1999 年、未公表

27 動物、植物、土壌中代謝物 RPA107566（代謝物 E）のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1999 年、未公表
28 動物、植物、土壌中代謝物 RPA112916（代謝物 C）のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2001 年、未公表
29 動物、植物、土壌中代謝物 RPA112917（代謝物 D）のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2001 年、未公表
30 植物中代謝物 RPA115369（代謝物 K）のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2001 年、未公表
31 水中光分解代謝物 RPA157925（代謝物 N）のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：（株）ボゾリサーチセンター、2002 年、未公表
32 水中光分解代謝物 AE0764815（代謝物 P）のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：（株）ボゾリサーチセンター、2002 年、未公表
33 動物、植物、土壌中代謝物 RPA104615（代謝物 F）のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1993 年、未公表
34 ウサギを用いた眼一次刺激性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1997 年、未公表
35 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1997 年、未公表
36 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：CIT（仏）、1998 年、未公表
37 ラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2000 年、未公表
38 イヌを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2001 年、未公表
39 ラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Science（英）、2001 年、未公表
40 イヌを用いた混餌投与による 1 年間経口投与毒性試験（GLP 対応）：CIT（仏）、2001 年、未公表
41 ラットを用いた混餌投与による 1 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2001 年、未公表
42 マウスを用いた 78 週間混餌投与発がん性試験（GLP 対応）：CIT（仏）、2001 年、未公表
43 ラットを用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）：Research Triangle Institute（米）、2001 年、未公表
44 ラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2000 年、未公表
45 ウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2000 年、未公表
46 細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英）、1998 年、未公表
47 培養ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英）、1998 年、未公表
48 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英）、1998 年、

未公表
49　ラット肝培養細胞を用いた不定期ＤＮＡ合成試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英）、2001 年、未公表
50　細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス（株）、2004 年、未公表
51　動物、植物及び土壌中代謝物 RPA097973（代謝物 B）の細菌を用いた復帰突然変異性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英）、1999 年、未公表
52　動物、植物及び土壌中代謝物 RPA107566（代謝物 E）の細菌を用いた復帰突然変異性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英）、1999 年、未公表
53　動物、植物及び土壌中代謝物 RPA112916（代謝物 C）の細菌を用いた復帰突然変異性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英）、2001 年、未公表
54　動物、植物及び土壌中代謝物 RPA112917（代謝物 D）の細菌を用いた復帰突然変異性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英）、2001 年、未公表
55　植物中代謝物 RPA115369（代謝物 K）の細菌を用いた復帰突然変異性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英）、2001 年、未公表
56　水中光分解代謝物 RPA157925（代謝物 N）の細菌を用いた復帰突然変異性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英）、2001 年、未公表
57　水中光分解代謝物 AE0764815（代謝物 P）の細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Science Ltd.（英）、2002 年、未公表
58 動物、植物及び土壌中代謝物 RPA104615（代謝物 F）の細菌を用いた復帰突然変異性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc（仏）、1993 年、未公表
59　ラットを用いた過塩素酸塩放出試験による甲状腺影響評価(GLP 対応)：Huntingdon Life Science Ltd.（英）、2001 年、未公表
60　ラットを用いたサイロキシンの血中動態に対する影響試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Science Ltd.（英）、2001 年、未公表
61　ラットを用いたサイロキシン胆汁排泄に対する影響試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Science Ltd.（英）、2001 年、未公表
62　マウスを用いた肝毒性試験（GLP 対応）：Bayer Crop Science（仏）、2002 年、未公表

参考

エチプロールの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について

１．実施機関　平成１６年６月１７日～平成１６年７月１４日

２．提出方法　インターネット、ファックス、郵送

３．提出状況　２通

４．コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
「Ⅲ. 総合評価」5-7 行目 「尿中からは代謝物 F,I,J,Q,R,S が、糞中からはエチプロール及び代謝物 B,E,H,I,J が検出された。主要代謝経路はカルボニトリル基の酸化、スルホニル基の酸化又は還元、アルキル基の酸化である。」とあるが、記載されている代謝物にはカルボニトリル基が残っており、主要代謝経路と不整合ではないか。	胆汁中からカルボニトリル基が酸化された代謝物Ｃが検出されていますが、本文中では尿と糞を例示していることから文章の整合性を計るため「カルボニトリル基の酸化、」という記載を削除しました。
「Ⅲ. 総合評価」33-35 行目 肝腫瘍における発がんメカニズムについて、「プロモーター的に」といった記載は一般的に適切ではないのではないか。	「的に」を「として」に修文して、より一般的な用語に改めました。