

（案）

農薬評価書

エトプロホス

2009年9月18日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

1	目 次	頁
2		頁
3	○ 審議の経緯	4
4	○ 食品安全委員会委員名簿	4
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
6	○ 要約	5
7		
8	I. 評価対象農薬の概要	6
9	1. 用途	6
10	2. 有効成分の一般名	6
11	3. 化学名	6
12	4. 分子式	6
13	5. 分子量	6
14	6. 構造式	6
15	7. 開発の経緯	6
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要	7
18	1. 動物体内運命試験	7
19	(1) ラット①	7
20	(2) ラット②	9
21	(3) ヤギ	9
22	(4) ニワトリ	10
23	2. 植物体内運命試験	11
24	(1) さやいんげん	11
25	(2) とうもろこし①	12
26	(3) とうもろこし②	13
27	(4) ばれいしょ①	14
28	(5) ばれいしょ②	15
29	(6) キャベツ	15
30	3. 土壌中運命試験	16
31	(1) 好氣的土壌中運命試験①	16
32	(2) 好氣的土壌中運命試験②	17
33	(3) 好氣的土壌中運命試験③	17
34	(4) 嫌氣的湛水土壌中運命試験	18
35	(5) 土壌表面光分解試験	18
36	(6) 土壌吸脱着試験	18
37	4. 水中運命試験	18
38	(1) 加水分解試験①	18

1	(2) 加水分解試験②	19
2	(3) 加水分解試験③	19
3	(4) 水中光分解試験①	19
4	(5) 水中光分解試験②	20
5	5. 土壌残留試験	20
6	6. 作物残留試験	20
7	7. 後作物残留試験	20
8	8. 一般薬理試験	22
9	9. 急性毒性試験	22
10	(1) 急性毒性試験(原体)	22
11	(2) 急性毒性試験(代謝物)	23
12	(3) 急性神経毒性試験(ラット)①	23
13	(4) 急性神経毒性試験(ラット)②	24
14	(5) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)①	25
15	(6) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)②	25
16	10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	26
17	11. 亜急性毒性試験	26
18	(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	26
19	(2) 5カ月間亜急性毒性試験(イヌ)	26
20	(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	27
21	(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	27
22	(5) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	28
23	12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
24	(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	28
25	(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①	30
26	(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②	31
27	(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)③	33
28	(5) 2年間発がん性試験(マウス)	34
29	13. 生殖発生毒性試験	34
30	(1) 2世代繁殖試験(ラット)	34
31	(2) 発生毒性試験(ラット)①	36
32	(3) 発生毒性試験(ラット)②	37
33	(4) 発生毒性試験(ウサギ)①	37
34	(5) 発生毒性試験(ウサギ)②	37
35	14. 遺伝毒性試験	38
36	15. その他の試験: ChE 活性阻害試験	39
37		
38	III. 食品健康影響評価	40

1		
2	・別紙1：代謝物/分解物略称	48
3	・別紙2：検査値等略称	49
4	・参照	50

1 <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2008年 7月 8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（厚生労働省発食安第0708002号）、関係書類の接受（参照2～6）
- 2008年 7月 10日 第246回食品安全委員会（要請事項説明）（参照7）
- 2009年 9月 18日 第33回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照8）

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

（2009年6月30日まで）	（2009年7月1日から）
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理）	見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常

*：2009年7月9日から

4

5 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

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

*：2009年1月19日まで

**：2009年4月10日から

***：2009年4月28日から

要 約

有機リン系殺虫剤である「エトプロホス」(CAS No. 13194-48-4)について、各種資料(JMPR 及び米国)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、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(さやいんげん、とうもろこし、ばれいしょ及びキャベツ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、後作物残留、急性毒性(ラット、マウス、ウサギ及びブタ)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、エトプロホス投与による影響は、主に赤血球及び脳 ChE に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットの雄で副腎及び甲状腺腫瘍の発生頻度の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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た。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験及び2世代繁殖試験の0.04 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.0004 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺虫剤

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：エトプロホス

7 英名：ethoprophos (ISO名)

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：O-エチル S,S-ジプロピルホスホロジチオエート

12 英名：O-ethyl S,S-dipropylphosphorodithioate

14 **CAS (No. 13194-48-4)**

15 和名：O-エチル S,S-ジプロピルホスホロジチオエート

16 英名：O-ethyl S,S-dipropylphosphorodithioate

【田村専門委員より】

『thioate』ではなく『thiolate』ではないでしょうか。thioateはthionate(P=S)とthiolate(P-S-)を区別しない表現です。

【事務局より】

JMPR①の資料35頁、EPA①の資料4頁で、『thioate』となっています。

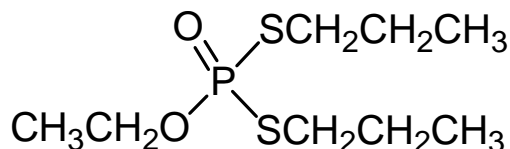
17 **4. 分子式**

18 $C_8H_{19}O_2PS_2$

20 **5. 分子量**

21 242.3

23 **6. 構造式**



28 **7. 開発の経緯**

29 エトプロホスは、有機リン系殺虫剤であり、コリンエステラーゼ (ChE) 活性阻害作用を示す。海外では米国等において登録されている。

31 国内での登録はなく、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

JMPR 資料（2004 及び 1999 年）及び米国資料（1999 及び 1998 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～6）

【事務局より】便宜上、各試験ごとに、参照番号に続けて参照した資料の頁を記載しました。頁についての記載は最終的には評価書から削除します。頁を示してある資料略号の、JMPR①及び JMPR②はそれぞれ参照 2 及び 3、EPA①、EPA②及び EPA③はそれぞれ参照 4、5 及び 6 の資料のことです。

各種運命試験（II. 1～4）は、エトプロホスのエチル基の 1 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[eth- ^{14}C]エトプロホス）及びプロピル基の 1 位の炭素を ^{14}C で標識したものの（[pro- ^{14}C]エトプロホス）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エトプロホスに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[eth- ^{14}C]エトプロホスを 4 mg/kg 体重（以下、[1. (1)]において「低用量」という。）または 12.5 mg/kg 体重（以下、[1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与、低用量で反復経口投与（14 日間非標識体を投与後、15 日目に標識体を投与）または低用量で単回静脈内投与して、動物体内運命試験が実施された。なお、血中濃度推移の検討[1. (1)①]のみ、雄の高用量群には 25 mg/kg 体重¹で投与した。

① 吸収

低用量及び高用量単回投与群の血中濃度推移は表 1 に示されている。

性差は認められなかった。投与量の増加に伴って C_{\max} は増加したが、線形性は認められなかった。（参照 3、4）（JMPR②：1～5 頁、EPA①：102 頁）

表 1 血中放射能濃度推移

投与量	4 mg/kg 体重		12.5 mg/kg 体重	25 mg/kg 体重
	雄	雌	雌	雄
T_{\max} (時間)	0.5～1		0.59-6	0.6
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	1.5		4.6	3.8
$T_{1/2}$ (時間)	110～120		92	140

¹ 血中濃度推移の検討の際、高用量群の投与量を 25 mg/kg 体重と設定したところ、重篤な毒性所見が認められたため、他の試験で高用量群の投与量を 12.5 mg/kg 体重とした。

【事務局より】

吸収率については、参照した資料に記載がないのですが、排泄試験の結果では、静脈内投与群と経口投与群で尿中排泄率にほとんど差がありません。従って、経口投与の際の吸収率が100%近い、と考えてもよろしいでしょうか。また、そのように評価書に記載できるでしょうか。

【平塚専門委員より】

表1の数値修正しました。

事務局のご指摘の様に両投与群の尿中排泄率には差はありません。しかしながら、経口投与群の糞中排泄率は、雄16%TAR、雌12%TARです。糞中の放射能が全て未変化体であれば、経口投与の際の吸収率は約80%程度と推定されますが、糞中主要代謝物がmJであるという記載から未変化体の量は低いと予想され、本剤の経口投与の際の吸収率は良好で有ると推定されますが、糞中の未変化体の量が示されていない事ならびに参照資料に吸収率の記載が無いことより、経口投与の際の吸収率が100%に近いと言う評価書への記載は避けるべきと考えます。

1

2

② 分布

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

③ 代謝物同定・定量

17

18

19

20

21

22

単回静脈内投与群では、投与168時間後の全組織中に存在した放射能は雌雄とも総投与放射能(TAR)の2.7%(うち2.0%TARがカーカス²に、0.5%TARが肝臓に存在)であった。放射能濃度が比較的高かった組織は、肝臓、肺、腎臓、腹腔内脂肪、精巣及び血液(0.3~0.5 µg/g)で、心臓、脾臓、卵巣及び子宮では0.1~0.2 µg/g、骨髄等では放射能濃度は0.1 µg/g未満であった。

低用量単回経口投与群及び反復投与群では、投与168時間後の全組織中に存在した放射能は、それぞれ2及び0.3%TARであった。放射能濃度は肝臓、腎臓及び肺などで比較的高く、低用量単回経口投与群で0.2~0.8 µg/g、反復投与群で0.1~0.2 µg/gであった。

高用量単回経口投与群でも、組織中放射能濃度は肝臓、腎臓及び肺で高く(0.4~0.9 µg/g)、腹腔内脂肪で0.5 µg/g、他の組織で0.1~0.4 µg/gであった。

(参照3) (JMPR②: 1~5頁)

排泄試験[1.(1)④]で得られた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。

尿中には代謝物mJ及びmPの存在が認められた。またmJ及びmAの抱合体が検出され、これらの合計が尿及び糞中代謝物の60%以上を占めた。糞中ではmJが主要代謝物であった。

主要代謝経路は、1カ所または両方のS-プロピル基の脱アルキル化、それに続く

² 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)。

1 水酸化及び抱合化であると考えられた。(参照3、4)

2 (JMPR②:5頁、EPA①:102頁)

4 ④ 排泄

5 各投与群の標識体投与後168時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表2に示されてい
6 る。投与量、投与方法及び性別による差は認められず、84.4~92.7%TARが排泄さ
7 れたが、その大半は、投与後48時間以内に排泄された。

8 いずれの投与群でも主要排泄経路は尿中であつたが、糞中及び呼気中にも一定の
9 排泄が認められた。

10 (参照3、4) (JMPR②:1~5頁、EPA①:102頁)

11 表2 投与後168時間における尿、糞及び呼気中排泄率(%TAR)

投与群	4 mg/kg 体重 単回静脈内		4 mg/kg 体重 単回経口		4 mg/kg 体重 反復経口		12.5 mg/kg 体重 単回経口	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	57	57	52	50	54	59	58	54
糞	6.6	8.7	16	12	12	10	12	9.9
呼気	17	13	19	12	14	13	13	11
洗浄液*	11	8.6	3.0	13	10	10	4.1	7.8

13 注) *: ケージ洗浄液

14 (2) ラット②

15 ラット(雌雄、系統及び匹数不明)に、[eth-¹⁴C]エトプロホスまたは[pro-¹⁴C]エ
16 トプロホスを単回強制経口(投与量不明)投与する動物体内運命試験が実施された。

17 主要排泄経路は尿中で、55~65%TARが尿中に排泄されたが、その大部分は投
18 与後6時間に排泄された。糞中排泄は1%TAR未満であつた。

19 尿中の主要代謝物はmAであり、約40%TAR存在した。また、mJ、mK及び
20 mLが検出された他、[pro-¹⁴C]エトプロホス投与群ではmG、mH及びmIが合計
21 で約2%TAR存在した。(参照3) (JMPR②:4~5頁)

22 (3) ヤギ

23 泌乳期アルパイン種ヤギ(投与群2匹、対照群1匹)に、[eth-¹⁴C]エトプロホス
24 を7日間カプセル経口(32 ppm混餌相当量、1日1回)投与する動物体内運命試
25 験が実施された。

26 最終投与20~21時間後までに、76%TARが尿中、2.4%TARが糞中、ケージ洗
27 浄液に2.0%TAR、2%TARが呼気中、1.7%TARが乳汁中に排泄された。また、肝
28 臓に3.6%TAR、消化管に1.2%TAR、他の組織(血液及び胆汁を含む)に0.27%TAR
29
30

1 の放射能が存在した。

2 乳汁中の放射能濃度は、投与開始日からほぼ一定の値であり、平均で 0.49 $\mu\text{g/g}$ 、
3 最大で 0.68 $\mu\text{g/g}$ であった。肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪における放射能濃度はそれ
4 ぞれ 8.8、0.93、0.095 及び 0.051 $\mu\text{g/g}$ であり、肝臓で最も放射能濃度が高かった。

5 乳汁及び組織中に親化合物は存在しなかった。肝臓中の総残留放射能 (TRR) の
6 1.1%程度を占める代謝物は、mA または mJ あるいはその両方と推定された。また
7 肝臓及び腎臓組織中の放射能は、大部分が生体成分 (脂肪酸及びアミノ酸) と結合
8 して存在したことから、生体内でエトプロホスは広範に代謝されたと考えられた。

9 (参照 2) (JMPR① : 39~40 頁)

10 11 (4) ニワトリ

12 産卵期レグホン種ニワトリ (投与群 9 羽 : うち 3 羽は呼気排泄測定群、対照群 3
13 羽) に、[eth-¹⁴C]エトプロホスを 7 日間カプセル経口 (2.1 ppm³混餌相当量) 投与
14 する動物体内運命試験が実施された。

15 最終投与 16~20 時間後までに、排泄物中に 44%TAR、ケージ洗浄液中に
16 0.31%TAR、呼気中に 3.6%TAR、卵白中に 1.0%TAR、卵黄中に 9.3%TAR が排泄
17 された。また、消化管 (組織及び内容物) に 3.6%TAR、肝臓中に 2.6%TAR、他の
18 組織及び血液中に 0.62%TAR の放射能が存在した。

19 卵白中の放射能は、投与開始 3 日目からほぼ一定であり、平均で 0.021 $\mu\text{g/g}$ 、最
20 大 0.029 $\mu\text{g/g}$ であったが、卵黄中の放射能は投与終了時まで一定しなかった (平均
21 値 0.30 $\mu\text{g/g}$ 、最大 0.64 $\mu\text{g/g}$)。肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び皮膚 (皮下脂肪を含
22 む) における放射能濃度はそれぞれ 1.2、0.4、0.010、0.076 及び 0.021 $\mu\text{g/g}$ であっ
23 た。

24 卵及び組織中に親化合物は存在しなかった。肝臓の 1.9%TRR を占める代謝物は
25 mA または mJ あるいはその両方、2.0%TRR を占める代謝物は mN または mO あ
26 るいはその両方、と推定された。肝臓及び腎臓組織中の 100%TRR 近くが、生体成
27 分 (アミノ酸) と結合して存在したことから、エトプロホスはニワトリ体内で広範
28 に代謝されたと考えられた。

29 ヤギ及びニワトリにおける主要代謝経路は、生体成分への取り込みであると考え
30 られた。代謝物としては mA、mJ、mN 及び mO が存在すると考えられ、また中
31 間産物として mP が推定された。(参照 2) (JMPR① : 41~43 頁)

3 投与量は最初 10 ppm 混餌相当量 (2 mg ai/個体/日) で投与されたが、顕著な毒性が認められ
たため、最終的に 2.1 ppm 混餌相当量に設定された。

2. 植物体内運命試験

(1) さやいんげん

粒剤に調製した[eth-¹⁴C]エトプロホスまたは[pro-¹⁴C]エトプロホスを、14.3 mg ai/kg の用量で処理（混和）した土壤に、さやいんげん（品種：Contender）を植え付け、処理 7 日後から 7 日間隔で 8 回、処理 63 日後まで採取した植物体及び土壤を試料として、植物体内運命試験が実施された。さやいんげんの放射能は、MeOH/H₂O(1:1)及びジクロロメタン（DCM）で抽出された。（上路専門委員修文）

さやいんげん及び土壤試料中放射能分布及び~~ジクロロメタン（DCM）~~抽出画分中の成分は表 3 に示されている。土壤中の放射能は経時的に減少する一方、植物体内の総残留放射能（%TAR で示した数値）は経時的に増加した。また、処理 7 日後には、さやいんげん植物体中放射能の 60～81%TRR が抽出画分に存在したが、処理 63 日後には、16.3～27%TRR に減少し、未抽出残渣に 73～84%TRR 存在した。

DCM 画分中の主要成分は親化合物 （7 日で最大 13.4%TRR） 及び mD （63 日で最大 9.2%TRR） であり、mD は、親化合物の経時的減少に伴い増加した。→た。（参照 2）（JMPR①：43～45 頁）

【田村専門委員より】
修文しました。
表 3 に MeOH/H₂O の %TRR の数値がないので、上記下線部の数値が理解できません。表 3 に MeOH/H₂O の数値を追加して下さい。（2）とうもろこし①も同じです。
【事務局より】表 3、表 4 修正しました。

表 3 さやいんげん及び土壤試料中放射能分布及び DCM 抽出画分中成分

標識体	[eth- ¹⁴ C]エトプロホス	[eth- ¹⁴ C]エトプロホス					
		7		42		63	
処理後日数（日）		土壤	植物体	土壤	植物体	土壤	植物体
試料		土壤	植物体	土壤	植物体	土壤	植物体
総残留放射能	%TAR	111	2.2	53	9.0	24	13
DCM 抽出画分	%TRR	/	54	/	18	/	15
親化合物	%TRR	/	8.3	/	12.6*	/	3.1
mD	%TRR	/	1.4	/		/	9.2
mE(+mH)	%TRR	/	—	/	0.5	/	—
mF(+mI)	%TRR	/	—	/	4.2	/	0.9
未知代謝物	%TRR	/	4.2	/	1.1	/	1.7
<u>MeOH/H₂O 抽出画分</u>	<u>%TRR</u>	/	<u>27</u>	/	<u>2.6</u>	/	<u>12</u>
未抽出残渣	%TRR	/	19	/	79	/	73

標識体		[pro- ¹⁴ C]エトプロホス					
処理後日数（日）		7		42		63	
試料		土壌	植物体	土壌	植物体	土壌	植物体
総残留放射能	%TAR	89	0.58	61	5.9	26	8.3
DCM 抽出画分	%TRR	/	29	/	19	/	10
親化合物	%TRR	/	13.4	/	10.4	/	3.8
mC	%TRR	/	—	/	—	/	0.2
mD	%TRR	/	—	/	1.1	/	1.2
未知代謝物	%TRR	/	3.9	/	3.3	/	3.8
<u>MeOH/H₂O抽出画分</u>	<u>%TRR</u>	/	<u>31</u>	/	<u>3.2</u>	/	<u>6.3</u>
未抽出残渣	%TRR	/	40	/	78	/	84

注) 斜線：分析せず —：検出されず *：親化合物と mD の合計

%TAR：総処理放射能（TAR）に対する割合

%TRR：植物体全体の総残留放射能を 100%TRR としたときの割合

(2) とうもろこし①

粒剤に調製した[eth-¹⁴C]エトプロホスまたは[pro-¹⁴C]エトプロホスを、14.3 mg ai/kg の用量で処理（混和）した土壌に、とうもろこし（品種不明）を植え付け、処理 18 日後から 10 日間隔（最終採取時のみ 12 日間隔）で 9 回、処理 100 日まで採取した植物体及び土壌を試料として、植物体内運命試験が実施された。

とうもろこし及び土壌試料中放射能分布及び DCM 抽出画分中の成分は表 4 に示されている。土壌中の放射能はほぼ一定であったが、植物体内の総残留放射能 (%TAR) は経時的に著しく増加した。

処理 18 日後には、とうもろこし植物体中放射能の 73~94%TRR が抽出画分に存在したが、処理 100 日後には、未抽出残渣に 96~98%TRR 存在した。

DCM 画分中の主要成分は親化合物 (28 日で最大 41.2%TRR) 及び mD (58 日で最大 7.6%TRR) であった。親化合物は経時的に減少し、処理 48 日後以降は、10%TRR 以下となった。[eth-¹⁴C]エトプロホスの未知代謝物画分の主要代謝物は mJ であった。（田村専門委員修文）（参照 2）（JMPR①：45~47 頁）

1 表4 とうもろこし及び土壌試料中放射能分布及びDCM抽出画分中の成分

標識体		[eth- ¹⁴ C]エトプロホス					
処理後日数(日)		18		58		100	
試料		土壌	植物体	土壌	植物体	土壌	植物体
総残留放射能	%TAR	65	0.96	109	11	49	74
DCM抽出画分	%TRR	/	48	/	21	/	2.1
親化合物	%TRR	/	39.7	/	4.0	/	1.2
mD	%TRR	/	1.4	/	7.6	/	0.1
mF(+mI)	%TRR	/	—	/	1.6	/	0.3
未知代謝物	%TRR	/	5.3	/	7.6	/	0.5
<u>MeOH/H₂O抽出画分</u>	<u>%TRR</u>	/	<u>46</u>	/	<u>3.0</u>	/	<u>1.5</u>
未抽出残渣	%TRR	/	6.3	/	76	/	96
標識体		[pro- ¹⁴ C]エトプロホス					
処理後日数(日)		18		58		100	
試料		土壌	植物体	土壌	植物体	土壌	植物体
総残留放射能	%TAR	44	0.26	59	8.3	27	34
DCM抽出画分	%TRR	/	42	/	5.3	/	1.2
親化合物	%TRR	/	13.4	/	3.3	/	0.3
mC	%TRR	/	—	/	—	/	0.1
mD	%TRR	/	—	/	—	/	0.3*
mF(+mI)	%TRR	/	—	/	—	/	0.1
未知代謝物	%TRR	/	28.9	/	2.0	/	0.4
<u>MeOH/H₂O抽出画分</u>	<u>%TRR</u>	/	<u>31</u>	/	<u>2.1</u>	/	<u>1.1</u>
未抽出残渣	%TRR	/	27	/	93	/	98

2 注) 斜線:分析せず —:検出されず *:mDとmGの合計

3 (3) とうもろこし②

4 乳剤に調製した[eth-¹⁴C]エトプロホスを、13 kg ai/ha (10 mg ai/kg 土壌) の用
5 量で処理(土壌混和)し、処理3日後にとうもろこし(品種:Early extra sweet)
6 を植え付け、未成熟期(処理27日後)、成熟期(処理69日後)及び乾燥期(処理
7 94日後)に採取した植物体及び土壌(処理69日後には採取せず)を試料として、
8 植物体内運命試験が実施された。

9 とうもろこし及び土壌試料中放射能分布及び代謝物は表5に示されている。

10 植物体における残留放射能濃度は低い値であった。成熟期の穀粒及び穂軸、乾燥
11 期の乾燥茎葉では、41~60%TRRが未抽出残渣に存在した。

12 代謝物を分析したいずれの試料中でも、主要代謝物は mJ であった (8.9~
13 35%TRR)。穀粒中に親化合物は検出されなかった。また未成熟茎葉及び乾燥茎葉
14 では、親化合物及び mA がそれぞれ 7.8%TRR 以下及び 2.3%TRR 以下少量存在し
15 た。(上路専門委員、田村専門委員修文) (参照 2、4) (JMPR①:47~48 頁、
16

1 EPA① : 112 頁)

2

3

表5 とうもろこし試料中放射能濃度及び代謝物 (mg/kg)

処理後日数 (日)	27		69			94	
試料	土壌	未成熟 茎葉	茎葉	穀粒	穂軸	土壌	乾燥 茎葉
総残留放射能	5.0*	2.2	0.79	0.25	0.27	2.7*	1.4
親化合物	/	0.17(7.8)	/	—	/	/	0.01(0.5)
mA	/	0.05(2.3)	/	—	/	/	0.01(0.8)
mJ	/	0.23(10)	/	0.09(35)	/	/	0.13(8.9)
mN	/	0.02(0.8)	/	—	/	/	0.03(1.8)
mO	/	0.01(0.3)	/	—	/	/	0.02(1.1)
未知代謝物	/	0.42(20)	/	—	/	/	0.06(3.1)
未抽出残渣	/	(13)	/	(44)	(60)	/	(41)

4 注) — : 検出されず 斜線 : 分析されず * : 乾燥状態での残留濃度
5 () 内は%TRR

6

7 (4) ばれいしょ①

8 乳剤に調製した[eth-¹⁴C]エトプロホスを、13 kg ai/ha (15 mg ai/kg 土壌) の用
9 量で処理(土壌混和)し、処理3日後にばれいしょ(品種: Kenebec)を植え付け、
10 処理62(塊茎形成期)及び93日後(成熟期)に採取した土壌及び植物体を試料と
11 して、植物体内運命試験が実施された。

12 ばれいしょ試料中放射能分布及び代謝物は表6に示されている。

13 処理62日後の茎葉及び処理93日後の塊茎中の主要代謝物はいずれも mJ (12~
14 38%TRR)であった。塊茎中に親化合物は検出されなかった。(上路専門委員、田
15 村専門委員修文) (参照2) (JMPR① : 49~50 頁)

16

17

表6 ばれいしょ試料中放射能濃度及び代謝物 (mg/kg)

処理後日数(日)	62			93		
試料	土壌	茎葉	塊茎	土壌	茎葉	塊茎
総残留放射能	2.4	1.1	0.26	2.2	3.8	0.54
親化合物	/	0.03(2.7)	/	/	/	—
mA	/	0.02(1.5)	/	/	/	—
mJ	/	0.14(12)	/	/	/	0.21(38)
mN	/	0.01(1.0)	/	/	/	—
未知代謝物	/	0.14(13)	/	/	/	0.01(1.2)
未抽出残渣	/	(31)	/	/	/	(23)

18 注) — : 検出されず 斜線 : 分析されず () 内は%TRR

19

1 (5) ばれいしょ②

2 乳剤に調製した[eth-¹⁴C]エトプロホスを、13 kg ai/ha (5.9 mg ai/kg 土壌) の用
3 量で処理(土壌混和)し、処理3日後にばれいしょ(品種: Kenebec)を植え付け、
4 処理118(塊茎形成期)及び167日後(成熟期)に採取した植物体を試料として、
5 植物体内運命試験が実施された。(上路専門委員、田村専門委員修文)

6 ばれいしょ試料中放射能分布は表7に示されている。

7 処理118日後の塊茎においては、45%TRRが抽出画分に存在した。未抽出残渣に
8 おける放射能は、デンプン、タンパク質等の生体成分と結合して存在した。デンプ
9 ン中には¹⁴C-グルコースの存在が確認された。(参照2)(JMPR①: 50頁)

11 表7 ばれいしょ試料中放射能濃度及び代謝物(mg/kg)

処理後日数(日)	118	167	
試料	塊茎	茎葉	塊茎
総残留放射能	0.51	2.2	0.97

13 (6) キャベツ

14 乳剤に調製した[eth-¹⁴C]エトプロホスを、11 kg ai/ha (7.6 mg ai/kg 土壌) の用
15 量で処理(土壌混和)し、処理2日後にキャベツ(品種: Stonehead)を植え付け、
16 処理33及び87日後(成熟期)に採取した土壌及び植物体を試料として、植物体内
17 運命試験が実施された。

18 キャベツ試料中放射能分布及び代謝物は表8に示されている。

19 処理33日後の茎葉及び処理87日後の葉球中の主要代謝物はいずれもmJであつ
20 た。いずれの試料中も、親化合物及びmAがそれぞれ4.0と0.8%TRRと0.3%TRR
21 少量検出された。

【田村専門委員より】主観の入らないような表現がよいと思い、『少量』ではなく
数値に変更しました。

【事務局より】それぞれの具体的な数値は表中にあるので、「0.3~4.0%TRR」と
いうような表現はいかがでしょうか。

22 また、成熟期キャベツ葉球の未抽出残渣を分析したところ、大部分がリグニンと
23 の結合が最も多くして存在することが確認された。

24 植物におけるエトプロホスの主要代謝経路は、

25 <上路専門委員修文案>

26 P-S結合の開裂によるmAの加水分解によるmJの生成であると考えられた。ま
27 た、少量代謝物として、mA、mN及びmOが検出された。

28 <田村専門委員修文案>

29 2つのプロピルチオールエステルの加水分解によるmJの生成であると考えられ
30

た。また、少量代謝物として、mA、mN及びmOが検出された。どうもろこしでは、加水分解産物の縮合によりmD(エチルプロピルチオエーテル)が生成した。

(参照2、4) (JMPR①:51~52頁、EPA①:112頁)

表8 キャベツ試料中放射能濃度及び代謝物(mg/kg)

処理後日数(日)	33		87		
試料	土壌	茎葉	土壌	葉球	外葉
総残留放射能	5.0	16	3.3	3.1	8.8
親化合物		0.60 (4.0)		0.03 (0.8)	
mA		0.5 (2.5)		<0.03 (0.3)	
mJ		3.3 (21)		0.7 (24)	
mN		0.3 (1.7)		0.05 (1.5)	
mO		0.09 (0.6)		0.01 (0.4)	
未知代謝物		4.4 (26)		0.4 (9.6)	
未抽出残渣		(11)		(5.6)	

注) - : 検出されず 斜線: 分析されず () 内は%TRR

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

[pro-¹⁴C] [eth-¹⁴C] エトプロホスを砂質埴壤土及び砂壤土に乾土あたり 14 mg/kg となるように添加し、22±2℃で90日間または10±1.5℃で110日間、暗所でインキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

22℃における試験では、土壌より抽出された放射能は、試験0日に砂質埴壤土及び砂壤土でそれぞれ100及び102%TARであったが、試験90日(試験終了時)にはそれぞれ18及び14%TARに減少していた。非抽出性放射能は、試験終了時に、砂質埴壤土及び砂壤土でそれぞれ11及び14%TARであった。試験終了時まで、¹⁴CO₂が砂質埴壤土及び砂壤土でそれぞれ56及び60%TAR発生した。

試験終了時に、土壌抽出物中の主要成分は親化合物であり、砂質埴壤土及び砂壤土でそれぞれ9.0及び7.2%TAR存在した。また、分解物mE及びmFが少量(0.5~1.5%TAR)存在した。

10℃における試験では、土壌より抽出された放射能は、試験0日に両土壌とも93%TARであったが、試験110日(試験終了時)には約20%TARに減少していた。試験終了時まで、¹⁴CO₂が砂質埴壤土及び砂壤土でそれぞれ50及び43%TAR発生した。

エトプロホスの推定半減期は、表9に示されている。(参照2) (JMPR①:54~55頁)

1

表9 エトプロホスの推定半減期（日）

	22℃	10℃
砂質埴壤土	25	43
砂壤土	24	42

2

【田村専門委員より】

表9にはJMPR①の資料55頁のTable20を掲載した方がよいと思います。

【事務局より】

通常、評価書にはTable20のような詳細なデータまでは記載してきておりません。

3

(2) 好氣的土壤中運命試験②

[eth-¹⁴C]エトプロホスを埴質砂土に11.9 mg/kgとなるように添加し、25℃、暗所で252日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は、試験0日に100%TARであったが、試験252日（試験終了時）にはそれぞれ29%TARに減少していた。非抽出性放射能は、試験終了時に10%TARであった。試験終了時まで、¹⁴CO₂が54%TAR発生した。

土壌抽出物中の主要成分は親化合物であり、試験0日で97～99%TAR、試験終了時で24～25%TAR存在した。また、分解物mA（最大3.6～7.9%TAR）、mO（最大0.7%TAR）及びmN（最大0.3%TAR）が存在した。

エトプロホスの推定半減期は、100日と算出された（参照2、4）

（JMPR①：54～55頁、EPA③：53頁）

15

(3) 好氣的土壤中運命試験③

非標識エトプロホスを有機質砂土（humic sand）、砂質壤土及びシルト質壤土に10 mg/kgとなるように添加し、20℃、暗所で115日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

土壌中のエトプロホス濃度は、試験0日に8.1～9.4 mg/kgであったが、シルト質壤土では試験64日に0.10 mg/kg、有機質砂土及び砂質壤土では試験115日でそれぞれ0.27及び0.35 mg/kgに減少した。

土壌中の推定半減期は、有機質砂土、砂質壤土及びシルト質壤土でそれぞれ23、25及び10日であった。（参照2）（JMPR①：56～57頁）

24

【田村専門委員より】表9の様に、JMPR①：57頁のTable 23を掲載した方がよいと思います。

【事務局より】表9と同様です。

25

1 (4) 嫌氣的湛水土壌中運命試験

2 [eth-¹⁴C]エトプロホスを壤質砂土に添加し、25°C、暗所条件で 28 日間好氣的条
 3 件下でインキュベートした後 25°C、暗所条件で 56 日間嫌氣的 (N₂雰囲気下) 湛水
 4 条件下でインキュベートした後、28 日間好氣的条件下でインキュベートする試験が
 5 実施された。

6 試験開始時に土壌中のエトプロホスは 79.2%TAR 存在したが、試験終了時には
 7 58.2%TAR に減少していた。

8 56 日間の嫌氣条件終了時には、2.25%TAR が揮発性物質として放出され、非抽
 9 出性放射能は 10.5%TAR であった。

10 分解物として mA 及び mN が検出されたが、土壌中、水中いずれも 1%TAR 未満
 11 であった。嫌氣条件での分解速度は、好氣条件と同様に推移し、半減期は約 100 日
 12 であった。(田村専門委員修文) (参照 6) (EPA③ : 5、53~54 頁)

14 (5) 土壌表面光分解試験

15 ¹⁴C-エトプロホス(標識位置不明)を土壌に添加し、25°Cで 12 時間明、12 時間
 16 暗条件下で、30 日間キセノン光を照射する試験が実施された(光条件等詳細不明)。

17 試験終了時、土壌抽出物中のエトプロホスは 83.9%TAR であり、発生した揮発性
 18 物質(27%TAR)も、エトプロホスであった。(田村専門委員修文)

19 光照射区では土壌抽出物中の分解物は 10%TAR 未満であり、暗所対照区では分
 20 解物は検出されなかった。

21 エトプロホスの光分解に対する推定半減期は 308 日と算出された。また、暗所対
 22 照区での推定半減期は 2,090 日と算出された。(参照 6) (EPA③ : 4、53 頁)

24 (6) 土壌吸脱着試験

25 4 種類の土壌[砂壤土(2 種類)、シルト質壤土及びシルト質埴土(採取地不明)]
 26 を用いたエトプロホスの土壌吸着試験が実施された。

27 Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 1.08 (砂壤土) ~ 3.78 (シルト質埴土) であった。

28 4 種類の土壌(シルト質壤土、砂壤土、壤質砂土、埴土及び底質土、採取地不明)
 29 を用いた分解物 mA の土壌吸着試験が実施された。

30 Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.505 (砂壤土) ~ 4.12 (埴土)、有機炭素含有率
 31 により補正した吸着係数 K_{oc} は 43 (壤質砂土) ~ 1,650 (埴土)、脱着係数 K_{des}
 32 は 1.0 (シルト質壤土) ~ 11.4 (埴土) であった。(参照 6) (EPA③ : 54 頁)

34 4. 水中運命試験

35 (1) 加水分解試験①

36 pH 3、6 及び 9 の緩衝液(組成不明)に[pro-¹⁴C]エトプロホスを 2 または 200 mg/L
 37 の濃度で添加し、暗条件下、20 または 35°C で 6 週間インキュベートして加水分解
 38 試験が実施された。

1 各 pH 及び温度における推定半減期は表 10 に示されている。
 2 分解物として mP が検出された。また、一部 (35°C、pH 9) で最大 40% TAR) ~~揮発性物質が生成された。~~
 3 (上路専門委員修文) (参照 2) (JMPR① : 36 頁)

表 10 加水分解における推定半減期

	pH 3	pH 6	pH 9
20°C	28~36 週	33~39 週	39~44 日
35°C	16~21 週	14~16 週	10~14 日

6 (2) 加水分解試験②

7 pH 5、7 及び 9 の滅菌緩衝液 (組成不明) に [eth-¹⁴C] エトプロホスを 10 mg/L と
 8 なるように添加し、暗条件下、25±1°C で 30 日間インキュベートして加水分解試験
 9 が実施された。

10 添加直後、各緩衝液中のエトプロホスは 92.3~94.0% TAR であったが、添加 30
 11 日後、pH 5、7 及び 9 の各緩衝液中のエトプロホスはそれぞれ 91.9、92.2 及び
 12 73.0% TAR であり、pH 5 及び 7 の緩衝液中で、エトプロホスは安定であった。pH
 13 9 における推定半減期は 83 日と算出された。

14 分解物として、エチルアルコール及び mK が検出された。エチルアルコールは、
 15 試験終了時に pH 5 及び 7 緩衝液中で 4.3% TAR、pH 9 の緩衝液中で 21.2% TAR 存
 16 在した。(参照 2、6) (JMPR① : 36 頁、EPA③ : 52 頁)

18 (3) 加水分解試験③

19 pH 4 の緩衝液 (組成不明) に [pro-¹⁴C] エトプロホスを 10 mg/L となるように添
 20 加し、暗条件下、60、70 及び 80±1°C で 20 日間インキュベートして加水分解試験
 21 が実施された。

22 60、70 及び 80°C における推定半減期は、それぞれ 10 日、3.5~4.0 日、1.4 日と
 23 算出された。また、この値から外挿によって求めた 20°C、pH 4 における推定半減
 24 期は 365 日超と算出された。

25 分解物として mK が検出された。(参照 2) (JMPR① : 36 頁)

27 (4) 水中光分解試験①

28 緩衝液 (pH 7.0 : 組成不明) に、[eth-¹⁴C] エトプロホスを 22 mg/L となるように
 29 添加し、25±1°C でキセノン光 (詳細不明) を 30 日間連続照射する水中光分解試験
 30 が実施された。緩衝液に光増感物質 (1% アセトン) を添加した試験も実施された。

31 光増感物質の存在下、非存在下にかかわらず、エトプロホスは安定であった。推
 32 定半減期は算出できなかった。(参照 2) (JMPR① : 37 頁)

1 (5) 水中光分解試験②

2 緩衝液(pH 7.0:組成不明)に、[eth-¹⁴C]エトプロホスを15 mg/Lとなるように
3 添加し、25±1°Cでキセノン光(詳細不明)を30日間連続照射する水中光分解試験
4 が実施された。緩衝液に光増感物質(1%アセトン)を添加した試験も実施された。

5 光増感物質の存在下では、推定半減期は104日、暗所対照区で2,080日と算出さ
6 れた。光増感物質の非存在下では、推定半減期は122日、暗所対照区で416日と算
7 出された。(参照2、6) (JMPR①:37頁、EPA③:52頁)

8
9 5. 土壌残留試験

10 砂土及び壤土(いずれも米国)にエトプロホスの粒剤または乳剤を13.4 kg ai/ha
11 で添加し、土壌残留試験(圃場)が実施された。

12 剤型にかかわらず、エトプロホスの砂土及び壤土における推定半減期はそれぞれ40
13 及び10日であった。(参照6) (EPA③:55頁)

14
15 6. 作物残留試験

16 国内において作物残留試験は実施されていない。

17
18 7. 後作物残留試験

19 乳剤に調製した[eth-¹⁴C]エトプロホスを、13.4 kg ai/haの用量で処理(土壌混和)
20 し、処理30、120及び365日後にそれぞれ小麦(品種:Anza)、ほうれんそう(品
21 種:Polka)及びはつかだいこん(品種:Cherry Bell)を植え付けた。土壌及び未成
22 熟期及び成熟期に採取した植物体を試料として、後作物残留試験が実施された。

23 小麦及びはつかだいこんは正常に生育したが、ほうれんそうは生育が阻害され、エ
24 トプロホスの薬害植物毒性が原因と考えられた。(上路専門委員修文)

25 各試料中放射能分布は表11に示されている。

26 植物体中の放射能濃度は、植付け時期が遅いほど低い値であったが、処理後365日
27 後に植付けた作物の可食部にも、0.29~1.2 mg/kgの放射能が存在した。

28 植付け前の土壌中では親化合物が最も多かったが、処理426日後の土壌中及び各植
29 物体中では、mJが最も多く存在した。(参照2、6)

30 (JMPR①:57~60頁、EPA①:112~113頁)

1

表 11 後作物残留試験における各試料中放射能分布

試料	試料採取日 ¹⁾	総残留放射能(mg/kg)	%TRR				
			親化合物	mJ	mA	mO	mN
土壌抽出物 ²⁾	30	7.8	40	—	32	—	—
土壌抽出物	120	1.4	38	1.0	—	0.3	—
土壌抽出物	365	0.88	7.4	4.3	—	0.8	—
土壌抽出物	426	0.78	1.8	7.3	—	-	—
植付け時期：処理後 30 日							
はつかだいこん(全体)	84	4.3	7.6	24	21	0.2	0.3
ほうれんそう(葉)	132	19	0.4	28	—	—	1.8
小麦(麦わら)	169	47	1.3	23	—	—	1.8
小麦(穀粒)	169	14	—	21	—	—	-
植付け時期：処理後 120 日							
はつかだいこん(葉部)	202	3.0	3.7	24	18	—	—
はつかだいこん(根部)	202	1.3	5.1	29	—	—	—
ほうれんそう(葉)	268	3.0	—	21	—	—	—
小麦(麦わら)	268	38	—	42	—	0.4	—
小麦(穀粒)	268	5.0	—	25	0.7	—	—
植付け時期：処理後 365 日							
はつかだいこん(葉部)	406	1.2	—	18	6.2	0.8	1.3
はつかだいこん(根部)	406	0.19	—	31	—	—	—
ほうれんそう(葉)	428	0.92	—	42	—	—	—
小麦(麦わら)	484	0.65	—	31	—	—	—
小麦(穀粒)	484	0.29	—	18	—	—	—

2 注) 植物試料はすべて成熟期の値を示した。

3 1) 試料採取日：処理後日数

4 2) 土壌抽出物：各植え付け時期の土壌抽出物及び処理 365 日後植付け群の

5 処理 426 日後の土壌抽出物中放射能分布を示した。

【事務局より】

JMPR①の資料と EPA①の資料では、同じ試験結果を示しているのですが、一部の数値が一致しません。JMPR①の資料に基づき、表 11 を作成しました。

【田村専門委員より】了解しました。

6

1 **8. 一般薬理試験**

2 一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

3

4 **9. 急性毒性試験**

【事務局より】

以下の毒性試験には、調査会での審議の便宜上、報告年を示してありますが、最終的な評価書では削除します。また、JMPRの資料で「conducted according to GLP」等の記載があるものは、報告年の後に「GLP」と示しました。

5

6 **(1) 急性毒性試験（原体）**

7 エトプロホスの急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表12に示されてい
8 る。（参照3、4、5）（JMPR②：7～9頁、EPA①：8、89頁、EPA②：4頁）

9

10

表12 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種 ¹⁾	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SDラット [1965年]	62 (56.2)	33 (30.2)	
	SDラット [1998年]		56	削瘦、歩行失調、流涎、活動低下、 円背位、振戦
	OF1マウス [1982年]	31		振戦、痙攣、活動低下、呼吸困難
	NZWウサギ [1978年]		33	運動失調、下痢、活動低下
経皮	SDラット [1982年]	226		振戦、痙攣、活動低下、呼吸困難
	SDラット [1987年]	1,280	424	着色尿、振戦、流涎、活動低下、 運動失調、軟便、下痢、努力呼吸、 流涙、眼球突出
	ICRマウス [1979年]	18		
	NZWウサギ [1986、1987年]	8.5		立毛、努力呼吸、流涎、自発運動 減少、振戦、運動失調、軟便、下 痢、流涙、死亡動物で体重減少
	アルビノウサギ ²⁾ [1965年]	26		沈うつ、努力呼吸、振戦、流涎
	ヨークシャー種 ブタ [1979年]	327		努力呼吸、流涎、よろめき歩行、 活動低下、紅斑
吸入	Wistarラット [1980年]	LC ₅₀ (mg/L)		感情鈍麻、努力呼吸、流涎
		0.25 (0.123)		

11 注) 空欄：参照した資料に記載がなかった 1) いずれも匹数不明 2) 品種不明

【事務局より】

JMPR①の資料と EPA①②の資料では、試験結果の数値が一部一致しません。表 10 中、() 内に示したのが、EPA①②の資料での数値です。

(2) 急性毒性試験(代謝物) [1998年、GLP]

エトプロホスの代謝物の急性経口毒性試験が実施された。各試験の結果は表 13 に示されている。観察された症状は、いずれの代謝物でも、エトプロホスと類似していた。(参照 3、5) (JMPR② : 41 頁、EPA① : 90 頁、EPA② : 5 頁)

表 13 急性毒性試験結果概要(原体)

検体	動物種 ¹⁾	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
代謝物 mA	SD ラット		1,600
代謝物 mN	SD ラット		22
代謝物 mO	SD ラット		50

注) 1) いずれも匹数不明

(3) 急性神経毒性試験(ラット) ① [1994年、GLP]

SD ラット(一群雌雄各 24 匹)を用いた強制経口(原体:雄:0、30 及び 60 mg/kg 体重、雌:0、20 及び 40 mg/kg 体重、溶媒:コーン油)投与による急性神経毒性試験が実施された。

60 mg/kg 体重投与群の雄 1 例が瀕死状態となり、切迫と殺された。高用量群(雄で 60 mg/kg 体重投与群、雌で 40 mg/kg 体重投与群)の雌雄で振戦及び流涎が、同群の雄で円背位、努力呼吸、粗毛、被毛の着色、体の蒼白化、眼の分泌物、活動性低下、接触時の冷感が認められた。

投与 2 時間後には、血漿、赤血球及び脳の各組織の ChE 活性が全投与群で用量相関性に阻害された(43~93%阻害)。投与 15 日後には、雌雄の小脳及び血漿 ChE 活性、雌の赤血球 ChE 活性は回復したが、全投与群の雌雄の赤血球及び脳前頭皮質、高用量群の雌雄の海馬で、ChE の約 20%あるいはそれ以上の阻害が認められた。

本試験において、全投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害(20%以上)が認められたので、無毒性量は雄で 30 mg/kg 体重未満、雌で 20 mg/kg 体重未満であると考えられた。(参照 3、4、5) (JMPR② : 34 頁、EPA① : 93~94 頁、EPA③ : 7~8 頁)

1 (4) 急性神経毒性試験（ラット）②[1994年、GLP]

2 SDラット（一群雌雄各 17 匹）を用いた強制経口（原体：雄：0、5、50 及び 75
3 mg/kg 体重、雌：0、5、25 及び 50 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与による急性
4 神経毒性試験が実施された。

5 75 mg/kg 体重投与群の雄 2 例及び 50 mg/kg 体重投与群の雌 6 例が検体投与の影
6 響により死亡した。50 mg/kg 体重投与群の雄 1 例及び 5 mg/kg 体重投与群の雌 1
7 例の死亡は、検体投与の影響ではないと考えられた。

【義澤専門委員より】

50 mg/kg 体重投与群の雄及び 5 mg/kg 体重投与群の雌の死亡が検体投与の影響
ではない（下線部）とする根拠を簡単に記載すべきです。

【事務局より】

参照した JMPR の資料には、特に根拠が示されておりませんでした。

8 各投与群で認められた所見[機能観察総合検査（FOB）における所見を含む]は、
9 表 14 に示されている。

10 神経病理組織学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。

11 本試験において、50 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 25 mg/kg 体重以上投与群の
12 雌で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）及び行動への影響が認められたので、無毒
13 性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 3）（JMPR②：34～37
14 頁）

16 表 14 急性神経毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
75 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（2 例） ・腹臥位、嗜眠、扱いやすさの変化、流涙、あえぎ呼吸、よろめき歩行、角膜反射消失、熱に対する反射の遅れ ・体温低下（有意差有り） ・前肢握力減少 	/
50 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・円背位、振戦、努力呼吸、眼球突出、活動低下、協調不能（incoordination）、流涎、接触時の冷感 ・体温低下（軽度） ・自発運動低下 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（6 例） ・円背位、振戦、眼球突出、協調不能（incoordination）、活動低下、接触時の冷感 ・腹臥位、嗜眠、扱いやすさの変化、流涙、努力呼吸、あえぎ呼吸、よろめき歩行、角膜反射消失、熱に対する反射の遅れ ・体温低下（有意差有り） ・前肢握力減少 ・自発運動低下

投与群	雄	雌
25 mg/kg 体重以上		<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、口唇鳴らし (lip smacking)、運動失調、瞳孔反射消失、振戦 ・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
5 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

1

【事務局より】

JMPR②の資料、36頁の表10では、投与後8日に、5 mg/kg 体重投与群の雌雄で赤血球 ChE が 20～27% (有意差なし) 阻害されているのですが、15日では回復しているために、毒性所見と取っていないようです。

2

3

<EPA>

4

神経毒性に関する無毒性量は 5 mg/kg 体重であると考えられた。

5

全投与群の雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、ChE 活性に関する無毒性量は 5 mg/kg 体重未満であると考えられた。(参照 4、5)

6

(EPA① : 92～93 頁、EPA② : 7～8 頁)

7

8

(5) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ①[1986 年]

9

卵用交雑種ニワトリ (一群雌 10 羽) を用い、硫酸アトロピン筋肉内 (10 mg/kg 体重) 投与後にエトプロホスを強制経口 (原体 : 0 及び 6.5 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) 投与する急性遅発性神経毒性試験が実施された。

10

エトプロホス投与群で死亡率が高かった (78%) ため、別群を設け、硫酸アトロピンに加えプラリドキシム (PAM) を投与したのちにエトプロホスを投与したが、再び 61% の死亡率が認められた。

11

以上の試験で生存していた個体 (雌 18 羽) に、ニワトリに硫酸アトロピン (10 mg/kg 体重) 及び PAM (50 mg/kg 体重) を筋肉内投与後、エトプロホスを強制経口 (5.2 mg/kg 体重) 投与し、さらに 5 時間後及び一部には 24 時間後にもアトロピン及び PAM を投与する試験が実施された。18 羽中、死亡は 2 例であった。

12

投与群に神経症状は認められず、神経組織学的検査においても検体投与の影響は認められなかった。しかし、エトプロホス投与による死亡率が高かったことを考慮する必要があると考えられた。(参照 3、4、5)

13

(JMPR② : 38～40 頁、EPA① : 92 頁、EPA③ : 7 頁)

14

(6) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ②[1967 年]

15

ニワトリ (投与群雌 10 羽、対照群 4 羽) に、エトプロホスを強制経口 (原体 : 0 及び 6.2 mg/kg 体重、溶媒不明) 投与する急性遅発性神経毒性試験が実施された。

16

投与群では、4 例死亡が認められた。生存個体は、一過性に活動低下あるいは抑

1 うつを示したが、運動失調等の症状は認められなかった。神経組織学的検査におい
2 て、脱髄は確認されなかった。(参照3) (JMPR②:38頁)

【事務局より】(5)(6)の急性遅発性神経毒性試験の結果は、どのように考えれば
よいのでしょうか。また、特に(5)では死亡率が高く、アトロピンとPAMを併用し
ていますが、このような試験の結果で、遅発性神経毒性の有無を判断できるものなの
でしょうか。

【義澤専門委員より】

判断が難しいのではないかと思います。

3
4
5
6
7
8
9

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験[1965、1977年]

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、
いずれの試験でも全個体が死亡した。エトプロホスのウサギに対する急性経皮毒性
が非常に強かったため、皮膚感作性試験は実施されなかった。(参照3、4、5)
(JMPR②:7頁、EPA①:89頁、EPA②:4頁)

11. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)[1967年]

ラット(系統不明、一群雌雄各25匹)を用いた混餌(原体:0、0.3、1及び100
ppm)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

100ppm投与群の雌及び1ppm以上投与群の雄で成長抑制が、全投与群の雌雄
で赤血球及び脳ChE活性阻害(20%以上)が認められた。全投与群の雌で副腎絶
対及び比重量⁴減少が認められた。

本試験において、全投与群の雌雄で赤血球及び脳ChE活性阻害(20%以上)が
認められたので、無毒性量は雌雄とも0.3ppm(雌雄:0.015mg/kg体重/日)未満
であると考えられた。(参照3)(JMPR②:9頁)

(2) 5カ月間亜急性毒性試験(イヌ)[1990年、GLP]

ビーグル犬(一群雌雄各6匹)を用いたカプセル経口(原体:0、0.01、0.025及
び1mg/kg体重/日)投与による5カ月間亜急性毒性試験が実施された。各群の雌
雄各2匹は、投与期間終了後4週間の回復期間を設けた。

死亡例はなかった。1mg/kg体重/日投与群の雌雄で赤血球ChE活性阻害(20%
以上)が認められたが、脳ChE活性阻害は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも0.025mg/kg体重/日であると考えられた。
(参照3)(JMPR②:10頁)

20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

⁴体重比重量を比重量という(以下同じ)。

1 <EPA>

2 0.025 mg/kg 体重/日投与群で血漿 ChE 活性阻害が、1 mg/kg 体重/日投与群で赤
3 血球 ChE 活性阻害が認められた。脳 ChE 活性阻害は認められなかった。

4 本試験における無毒性量は、雌雄とも 0.01 mg/kg 体重/日であると考えられた。

5 (参照 4、5) (EPA① : 98 頁、EPA② : 12 頁)

【事務局より】JMPR②の資料では、脳 ChE 活性阻害が認められなかったことを理由に、無毒性量を最高用量である 1 mg/kg 体重/日としていますが、20%以上の赤血球 ChE 活性阻害が認められていますので、その下の用量を無毒性量としました。

6
7 **(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [1967 年]**

8 ビーグル犬 (一群雌雄各 3 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1、3 及び 100 ppm) 投
9 与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

10 死亡例はなかった。100 ppm 投与群で嘔吐、RBC 及び Ht 減少が認められた。

11 100 ppm 投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。脳 ChE
12 活性は測定されなかった。

13 本試験において、100 ppm 投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が
14 認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 ppm (雄 : 0.098 mg/kg 体重/日、雌 : 0.11
15 mg/kg 体重/日) であると考えられた。 (参照 3) (JMPR② : 10 頁)

16
17 <EPA>

18 3 ppm 以上投与群の雌雄で血漿 ChE 活性が阻害された。試験終了時に、100 ppm
19 投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性が試験開始前の値に対し 56~57%であった。3 ppm
20 以下投与群では赤血球 ChE 活性は試験開始前と同等であった。

21 本試験において、3 ppm 以上投与群で血漿 ChE 活性阻害が認められたので、無
22 毒性量は雌雄とも 1 ppm (0.025 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

23 (参照 4、5) (EPA① : 91 頁、EPA② : 6 頁)

24
25 **(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) [1994 年]**

26 SD ラット (一群雌雄各 27 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、4、40 及び 400 ppm)
27 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

28 400 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少が、同群の雄で肛門周囲の
29 着色が認められた。

30 FOB においては、400 ppm 投与群の雌雄で、振戦、流涎、身づくろいの減少、
31 流涎、攻撃的行動、瞳孔反射の消失等が認められた。また、400 ppm 投与群の雄で
32 自発運動量低下が認められた。

33 赤血球 ChE 活性は、40 ppm 以上投与群の雌雄で 20%以上の阻害が認められた。
34 脳 ChE 活性は、40 ppm 以上投与群の雄及び 4 ppm 以上投与群の雌で 20%以上の
35 阻害が認められた。

1 本試験において、40 ppm 以上投与群の雄及び 4 ppm 以上投与群の雌で脳 ChE
 2 活性阻害（20%以上）が認められたので、ChE 活性阻害に関する無毒性量は、雄で
 3 4 ppm（0.26 mg/kg 体重/日）、雌で 4 ppm 未満（0.31 mg/kg 体重/日未満）である
 4 と考えられた。また、400 ppm 以上投与群の雌雄で FOB による所見及び自発運動
 5 量の減少が認められたので、神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 40 ppm（雄：
 6 2.6 mg/kg 体重/日、雌：3.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3～5）
 7 （JMPR②：37～38 頁、EPA①：94～95 頁、EPA②：9 頁）
 8

9 **(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）[1989 年、GLP]**

10 NZW ウサギ（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、0.03、0.1 及び 1 mg/kg
 11 体重/日、6 時間/日、5 日/週）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

12 0.03 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例及び雌 3 例、1 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例
 13 は、粘液性腸炎が原因で状態が悪化したため、切迫と殺された。

14 1 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）ならび
 15 に腎絶対重量減少が、同群の雌で腎比重量の減少が認められた。また、皮膚の変化
 16 （紅斑及び落屑）は全投与群の雌雄で認められた。

17 本試験において、1 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害
 18 （20%以上）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.1 mg/kg 体重/日であると考
 19 えられた。皮膚刺激性に関する無影響量は雌雄とも 0.03 mg/kg 体重/日未満である
 20 と考えられた。（参照 3～5）（JMPR②：15～16 頁、EPA①：91～92 頁、EPA
 21 ②：6～7 頁）
 22

23 **1 2. 慢性毒性試験及び発がん性試験**

24 **(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）[1986 年]**

25 ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、0.025、1.0 及
 26 び 10 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

27 各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

28 10 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で、AST、ALT、ALP 及び GGT の顕著な増加
 29 が認められた。

30 本試験において、1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞空胞化等が認めら
 31 れたので、無毒性量は雌雄とも 0.025 mg/kg 体重/日であると考えられた。

32 （参照 3）（JMPR②：11～12 頁）

【相磯専門委員より】

10 mg/kg 体重/日投与群の雌にみられた脳 ChE 活性阻害、1.0 mg/kg 体重/日以上の雌
 にみられた脳 ChE 活性阻害は本文で取上げなくていいですか？

【事務局より】

本文でとりあげた、10 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例の所見（下線部）は、表 15 に記

載してありません。1例での所見ですので、毒性所見として表15に入れるべきか、ご検討下さい。ChE活性阻害については、明らかな毒性として表15に記載してありますので、本文中に取り上げませんでした。

1
2

表15 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 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少傾向 ・ RBC、Hb、Ht 減少 ・ AST 増加、T.Chol、Alb 減少 ・ 赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・ <u>肝臓肝細胞</u> 巣状壊死 ・ <u>肝臓線維化</u> ・ 肝細胞線維化 ・ 胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制傾向、摂餌量減少傾向 ・ 脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・ <u>肝臓肝細胞</u> 巣状壊死 ・ <u>肝臓肝細胞</u> 色素沈着 ・ <u>肝臓線維化</u> ・ 肝細胞線維化 ・ 胆管増生
1.0 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞空胞化 ・ 肝細胞及びクッパー細胞色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・ 肝細胞空胞化 ・ クッパー細胞色素沈着
0.025 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

3

【相磯専門委員、義澤専門委員より】
表中修正しました。肝細胞と明記されていないので、病理学的に正しい表記に修正しました。
【義澤専門委員より】
「肝細胞空胞化」は、原文では肝細胞と明記されていないので気になります。

4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14

<EPA>

1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で赤血球に関する指標の低下が、同群の雄で ALT 増加が認められた。

血漿 ChE 活性は 1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び全投与群の雌で、赤血球 ChE 活性は 1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 10 mg/kg 体重/日投与群の雄で阻害された。

一般毒性に関する無毒性量は雌雄とも 0.025 mg/kg 体重/日、血漿、血球及び脳 ChE 活性阻害に関する無毒性量はそれぞれ 0.025 mg/kg 体重/日未満、0.025 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、4）（EPA①：97～98 頁、EPA②：12 頁）

1 (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①[1992 年、GLP]

2 SD ラット（一群雌雄各 70 匹）を用いた混餌（原体：0、1、60 及び 400⁵ ppm）
 3 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。対照群及び最高用量
 4 群は、別に一群（雌雄各 10 匹）を設け、52 週間混餌投与後、4 週間の回復期間を
 5 置いた。

6 死亡率は、最高用量群で対照群より低い値となった。

7 各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 16 に、増殖性の発生頻度
 8 は表 17 に示されている。

9 ほとんどの所見は、回復期間終了時に対照群とほぼ同等に回復した。赤血球 ChE
 10 活性は、回復期間終了時にも対照群の 80%程度であったが、脳 ChE 活性は対照群
 11 と同等であった。

12 400 ppm 投与群の雄で甲状腺 C 細胞癌及び副腎悪性褐色細胞腫が、雌で子宮内
 13 膜間質ポリープが増加した。しかし、甲状腺 C 細胞及び子宮の増殖性病変は、高齢
 14 動物によくみられる病変であり、高用量群の死亡率が低かったことで、これらの増
 15 殖性病変の発生頻度が増加したと考えられた。

16 本試験において、60 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%
 17 以上）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 ppm（雄：0.04 mg/kg 体重/日、
 18 雌：0.06 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3～5）

19 (JMPR②：21～24 頁、EPA①：96 頁、EPA②：10～11 頁)

21 表 16 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

22 ~~（非腫瘍性病変）~~

投与群	雄	雌
400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少 ・ RBC、Hb、Ht 減少 ・ TP、Glob 減少 ・ 左側甲状腺絶対重量減少 ・ 左側精巣比重量増加 ・ 腎、心及び右側副腎絶対及び比重量減少 ・ 慢性腎症減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ RBC、Hb、Ht 減少 ・ TP、Glob 減少 ・ 左側甲状腺絶対重量減少 ・ 腎盂鉍質沈着減少 ・ 胃潰瘍 ・ 胃粘膜下浮腫
60 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以上） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）
1 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

23

⁵ 最高用量群は、最初 600 ppm で投与を開始したが、雌で振戦、運動失調、死亡等が認められたため、試験 3 週に 400 ppm に引き下げられた。

【相磯専門委員より】

表中には、体重、摂餌量、血液検査、臓器重量、病理組織検査の結果が記されているので、表タイトルから（非腫瘍性病変）を削除。

【事務局より】

発がん性試験の毒性所見の表に関しましては、腫瘍性病変は別表で発生頻度を示す形にしていますので、腫瘍性病変以外の毒性所見、と言う意味で従来から「非腫瘍性病変」と示しておりました。

1
2 **表 17 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①で認められた増殖性病変発生頻度**
3 **(%)**

性別	雄				雌			
	0	1	60	400	0	1	60	400
投与群 (ppm)	0	1	60	400	0	1	60	400
検査動物数	70	70	70	71	71	70	70	71
<u>途中死亡動物数</u>	<u>50</u>	<u>42</u>	<u>42</u>	<u>30</u>	<u>42</u>	<u>47</u>	<u>37</u>	<u>27</u>
<u>最終計画殺数</u>	<u>20</u>	<u>28</u>	<u>28</u>	<u>41</u>	<u>29</u>	<u>23</u>	<u>33</u>	<u>44</u>
甲状腺 C 細胞過形成	31	29	41	39	61	39	63	46
C 細胞腺腫	11	9	13	17	14	11	16	17
C 細胞癌	0	0	1	4	1	1	1	3
副腎 良性褐色細胞腫	20	10	10	7	4	3	1	3
悪性褐色細胞腫	0	3	3	7	0	0	0	0
子宮 内膜間質ポリープ					1	1	4	8

4 注) 検査動物における発生頻度 (%) を示した。統計学的分析は実施されていない。

5 斜線：検査せず

6

【義澤専門委員より】

原文の表と同様に、途中死亡動物と最終計画殺の例数を記載しておくとうわかりやすい。
本来ならば、途中死亡動物、最終計画殺を分けた表ならば、「高用量群の死亡率が低かったことで、これらの増殖性病変の発生頻度が増加したと考えられた」というのが理解しやすいのですが。

特に、後述の F344 ラット試験では、C 細胞腫瘍・子宮内膜ポリープが増加していますので。

【事務局より】

表 17 中、数値を加えました。

7

8 **(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②[1985 年]**

9 Fischer ラット（一群雌雄各 70 匹）を用いた混餌（原体：0、1、10 及び 100 ppm）

10 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

11 死亡率に、検体投与の影響は認められなかった。

1 100 ppm 投与群の雌雄で RBC、Hb 及び Ht 減少、MCV 増加、BUN 増加、脾
 2 比重量増加、腎絶対及び比重量減少が、同群の雌で肛門生殖器周辺の着色が、同群
 3 の雄で甲状腺/上皮小体の絶対及び比重量増加が認められた。

4 赤血球 ChE 活性は、100 ppm 投与群の雌雄で 28～44%阻害された。脳 ChE 活
 5 性は、100 ppm 投与群の雄で 27～35%、雌で 36～48%阻害された。

6 甲状腺で認められた腫瘍性病変については、表 18 に示されている。100 ppm 投
 7 与群の雄で、甲状腺 C 細胞腫瘍腺腫及び癌が増加した。

8 本試験において、100 ppm 投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以
 9 上）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.40 mg/kg 体重/日、雌：
 10 0.51 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3～5）

11 (JMPR②：19～21 頁、EPA①：96～97 頁、EPA②：10～11 頁)

12
 13 表 18 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②で認められた甲状腺腫瘍（雄のみ）

性別	雄			
投与群 (ppm)	0	1	10	100
検査動物数	49	46	48	48
甲状腺 C 細胞腺腫	8	5	5	12
C 細胞癌	0	0	1	3

14 【事務局より】JMPR②の資料では、「C 細胞腫瘍は統計学的に有意に増加しているが、
 検体投与とは関連しない」という記載も見られます。

【相磯専門委員より】

- ・ C 細胞癌は傾向検定で有意な増加になったのでは？
- ・ C 細胞腺腫は傾向検定で増加したかどうか微妙なところだと思います。
- ・ C 細胞腺腫と C 細胞癌を合わせた統計検定をかけて C 細胞腫瘍としていることも
 考えられます。

本文の記載「100 ppm 投与群の雄で、甲状腺 C 細胞腺腫及び癌が増加した。」を
 → 「100 ppm 投与群の雄で、甲状腺 C 細胞腫瘍が増加した。」としてはは
 どのようにでしょうか。

- ・ 検体投与とは関連しないとしたのは、推定ですが対照群でのヒストリカルコント
 ロールデータとの比較で検体による腫瘍発生を否定したのでは？
- ・ (4)2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で、196 ppm 投与群の雄で甲状腺
 C 細胞腺腫の増加が示されているので、ここでは C 細胞腫瘍の増加を否定する明確
 な判断材料がないことから、甲状腺に C 細胞腫瘍が増加したとしておいた方が
 良いと考えます。

【義澤専門委員より】

JMPR がこのように判断した根拠は何でしょうか？

生存例の 0mg/kg の C cell 腫瘍は 6/36, 100mg/kg は 13/39 例ですので、equivocal

かもしれませんが、影響と思われます。

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）③[1983年]

Fischer ラット（P 世代：一群雄 10 匹、雌 20 匹）に 8 週間混餌（原体：0、60.5、131 及び 262 ppm）投与した後交配、出産させ、離乳後の児動物（F₁ 世代：一群雌雄各 60 匹）に 2 年間混餌投与（原体：0、49、98、196⁶ ppm）する慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

196 ppm 投与群の雄で最初の 7 カ月間の死亡率が上昇したが、試験終了時には、対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

196 ppm 投与群の雌雄で消瘦が、同群の雌で RBC、Hb 及び Ht 減少が、98 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が、同群の雄で RBC、Hb 及び Ht 減少が認められた。

ChE 活性が試験終了時に測定され、全投与群で脳 ChE 活性が阻害（30～68%）されたが、赤血球 ChE 活性阻害は認められなかった。

増殖性病変は表 19 に示されている。196 ppm 投与群の雄で甲状腺 C 細胞腺腫、98 ppm 以上投与群の雌で子宮内膜ポリープの発生増加が認められた。

本試験において、全投与群の雌雄で脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4.5 ppm 未満（雌雄：2.5 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 3～5）（JMPR②：17～19 頁、EPA①：97 頁、EPA②：11～12 頁）

表 19 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）③で認められた増殖性病変

性別	雄				雌			
	0	49	98	196	0	49	98	196
投与群 (ppm)	0	49	98	196	0	49	98	196
検査動物数	46	43	41	40	44	45	37	42
甲状腺 C 細胞腺腫	2	4	1	10*	—	—	—	—
子宮 内膜間質ポリープ					0	4	8*	13*

注) 斜線：検査せず —：記載なし

*：統計学的有意差有り (p<0.01、分析方法不明)

【義澤専門委員より】

表中、「間質」を削除しました。子宮内膜・間質ポリープにすると、数値が異なってきます。

【事務局より】JMPR②の資料では、「この試験で実際に交配された例数は、資料の後半では一群雄 16 匹、雌 32 匹としているが、データ不足のため確認できない。」

⁶ 混餌濃度は、最初の 12 週間は 0、4.5、9 及び 18 ppm、その後試験終了時まで 0、49、98 及び 196 ppm とした。

等の記載があり、また EPA の資料では、参照用量を決めるための評価には用いられなかったというような記述があります。

なお、表 19 の数値は EPA①及び②の資料の数値を示しています。JMPR では子宮内膜間質ポリープについては記述がありません。

1

2 (5) 2 年間発がん性試験 (マウス) [1984 年]

3 B6CF1 マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、0.2、2.0 及び 30 ppm)
4 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

5 死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

6 30 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、食餌効率減少が認められた。

7 赤血球 ChE 活性は、30 ppm 投与群の雌雄で対照群の 19~26%、脳 ChE 活性は
8 30 ppm 投与群の雄で対照群の 64~82%、雌で対照群の 71~83%であった。

9 検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変はなかった。

10 本試験において、30 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%
11 以上) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.0 ppm (雄 : 0.25 mg/kg 体重/日、
12 雌 : 0.32 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。

13 (参照 3) (JMPR②) : 16~17 頁)

14

15 <EPA>

16 30 ppm 投与群の雌で腎鉍質沈着及び脳硝子体が、同群の雄で脳鉍質沈着が認め
17 られた。

18 30 ppm 投与群の雌雄で脳 ChE 活性阻害が、2.0 ppm 以上投与群の雌雄で血漿及
19 び赤血球 ChE 活性阻害が認められた。

20 30 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、一般毒性の無毒性量
21 は 2.0 ppm (雄 : 0.25 mg/kg 体重/日、雌 : 0.32 mg/kg 体重/日)、2.0 ppm 以上投
22 与群の雌雄で血漿及び赤血球 ChE 活性阻害が認められたので、ChE 活性阻害に関
23 する無毒性量は 0.2 ppm (雄 : 0.026 mg/kg 体重/日、雌 : 0.032 mg/kg 体重/日) で
24 あると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 4、5) (EPA① : 98~
25 99 頁)、EPA② : 13~14 頁

26

27 1 3. 生殖発生毒性試験

28 (1) 2 世代繁殖試験 (ラット) [1991 年、GLP]

29 SD ラット (一群雌雄各 28 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1、30 及び 300/150 ppm)
30 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。300 ppm 投与群の児動物で、高い死亡率
31 が認められたため、最初の交配による児動物 (F_{1a}) は次世代の親動物とせず、300
32 ppm 投与群の親動物 (P) の混餌濃度を 150 ppm に変更した後、全投与群で 2 回
33 目の交配を行い、得られた児動物 (F_{1b}) を次世代の親動物とした。

34 親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見はそれぞれ表 20 に示

1 されている。
 2 本試験において、親動物では 30 ppm 以上投与群の雌雄で脳 ChE 活性阻害が、児
 3 動物では 150 ppm 以上投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動
 4 物で 1 ppm (雄: 0.04 mg/kg 体重/日、雌: 0.09 mg/kg 体重/日)、児動物で 30 ppm
 5 (雄: 1.3 mg/kg 体重/日、雌: 2.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に
 6 対する影響は認められなかった。(参照 3~5) (JMPR②: 24~29 頁、EPA①:
 7 100~101 頁、EPA②: 14~15 頁)

8
 9 表 20 2 世代繁殖試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F _{1a} 、F _{1b}		親: F _{1b} 、児: F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	300/150 ppm	・軟便 ・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・脳 ChE 活性阻 害	・軟便 ・体重増加抑制、 摂餌量減少	・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・甲状腺絶対重量 減少	
	30 ppm 以上	30 ppm 以下 毒性所見なし	・脳 ChE 活性阻 害	・脳 ChE 活性阻 害	・脳 ChE 活性阻 害
	1 ppm		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	300/150ppm	・体重増加抑制 ・死亡率増加 (F _{1a})		・体重増加抑制 ・生後 14 日生存率減少、哺育率減少	
	30 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

10
 11 <表の修正案>

12 表 20 2 世代繁殖試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F _{1a} 、F _{1b}		親: F _{1b} 、児: F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	300 ppm (P)	・軟便 ・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・脳 ChE 活性阻 害	・軟便 ・摂餌量減少 ・振戦		
	150 ppm (P、F _{1b})		・体重増加抑制	・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・甲状腺絶対重量 減少	
	30 ppm 以上	30 ppm 以下 毒性所見なし	・脳 ChE 活性阻 害	・脳 ChE 活性阻 害	・脳 ChE 活性阻 害
	1 ppm		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	300 ppm (F _{1a})	・体重増加抑制 (F _{1a}) ・死亡率増加 (F _{1a})			

物	150 ppm (F _{1b} 、F ₂)	・体重増加抑制 (F _{1b})	・体重増加抑制 ・生後 14 日生存率減少、哺育率減少
	30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1

【堀本専門委員より】

表中の「300/150ppm」の表示について検討して下さい。少なくとも、親 F_{1b}、児 F₂ では 150 ppm しか投与されていません。

【事務局より】

表の修正案を作成しました。ご検討下さい。

【事務局より】

本試験で認められた脳 ChE 活性阻害の阻害率は示されておりませんので、20%以上阻害されたか、不明です。

【堀本専門委員より】

脳 ChE 活性の阻害について：20%以上の阻害であることが確認されていないのに毒性所見とすることについては、これまでの剤で他の毒性試験データや JMPR の判断を参考にしたりして、毒性所見とみなしたことがあれば問題ないと思います。ただし、そういう場合でも〇〇という根拠で毒性所見と判断した旨を明確にしておいたほうがよいと思います。

【事務局より】

JMPR②の資料 29～30 頁に、ラットを用いた 3 世代繁殖試験が記載されているのですが、試験に関する記載の最後に、「親動物全個体と児動物の一部に肺炎の感染が認められたため、本試験の結果は信頼できない」との文がありますので、本評価書には記載しませんでした。

【長尾専門委員、堀本専門委員より】

事務局案どおり、記載しないことでよいと思います。

2

3 (2) 発生毒性試験 (ラット) ①[1989 年、GLP]

4 SD ラット(一群雌 25 匹)の妊娠 6～15 日に強制経口(原体:0、2、9 及び 18 mg/kg
5 体重/日、溶媒:コーン油)投与して、発生毒性試験が実施された。

6 母動物では、18 mg/kg 体重/日投与群で糞による被毛の汚れ糞の着色及び摂餌量
7 減少が、9 mg/kg 体重/日以上投与群で軟便及び体重増加抑制が認められた。(堀本
8 専門委員修文)

9 胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

10 本試験における無毒性量は、母動物で 2 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用
11 量 18 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。

12 (参照 3～5) (JMPR②: 30～31 頁、EPA①: 100 頁、EPA②: 14 頁)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

(3) 発生毒性試験（ラット）②<参考データ>[1985 年]

SD ラット（一群雌 25～35 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、0.16、1.6 及び 16 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、16 mg/kg 体重/日投与群の妊娠個体 30 例中 18 例で死亡または流産が認められた。また同群の非妊娠母動物の 3 例が死亡した。同群では体重増加抑制が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 1.6 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 16 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 3）

(JMPR②) : 31 頁)

【堀本専門委員より】

下記の理由により、この試験（の成績）は参考資料にするように進言します。ご検討願います。

- ・1989 年に GLP で実施した試験（発生毒性試験ラット①）で十分評価することができること
- ・1985 年に追加されているようであるが、元の主試験の実施は非 GLP で 1979 年と古く、現資料からはその追加の内容を確認することができないこと
- ・この試験でみられた 16 mg/kg 体重投与群の母動物の毒性所見が「死亡または流産」と表現があいまいなこと
- ・上記の毒性所見と 1989 年に GLP で実施した発生毒性試験①の 18 mg/kg 体重投与群の所見や他の毒性試験との相違が著しいこと
- ・1.6 mg/kg 体重投与群の母動物の死亡例（または流産例）1 例に関する所見が明確でないこと
- ・EPA の資料にはこの試験が含まれていないこと

【長尾専門委員より】 この試験を参考データとすることに同意します。

12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

(4) 発生毒性試験（ウサギ）①[1989 年、GLP]

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、0.625、1.25 及び 2.5 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児で検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 2.5 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 3～5）

(JMPR②) : 32 頁、EPA① : 100 頁、EPA② : 14 頁)

(5) 発生毒性試験（ウサギ）②[1981 年]

NZW ウサギ（一群雌 17 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、0.125、0.5 及び 2 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して発生毒性試験が実施された。

1 母動物では、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

2 胎児では検体投与の影響は認められなかった。

3 本試験における無毒性量は、母動物で 0.125 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高
4 用量 2 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 3)

5 (JMPR②) : 32~33 頁)

6 **【長尾専門委員、堀本専門委員より】 (4) (5) 特にコメントはありません。**

7 14. 遺伝毒性試験

8 エトプロホスの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞及びチャイ
9 ニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4) を用いた遺伝子突然変異試験、
10 ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験及びチャイニーズハムスター
11 卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4) を用いた姉妹染色分体交換試験、ラットを用いた
12 小核試験及び優性致死試験が実施された。

13 結果は表 21 に示されているとおり、染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験
14 で陽性の結果が得られたが、小核試験を含めた *in vivo* の試験ですべて陰性の結果
15 が得られたので、エトプロホスに生体にとって問題となるような遺伝毒性はないも
16 のと考えられた。(参照 3~5)

17 (JMPR②) : 24~27 頁、EPA① : 101 頁、EPA②15~16 頁)

18 表 21 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 [1985 年]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	10~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
遺伝子突然変異試験 [1981 年]	L5178Y マウスリンパ腫細胞	0.024~0.0032 µg/mL (+S9) 0.24~0.032 µg/mL (-S9)	陰性
遺伝子突然変異試験 [1985 年]	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4) (HGPRT 遺伝子)	0~150 µg/mL (+S9) 0~500 µg/mL (-S9)	陰性
染色体異常試験 [1985 年]	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4)	0~60 µg/mL (+S9) 0~300 µg/mL (-S9)	陽性*
UDS 試験 [1985 年]	ラット肝細胞 (Fischer ラット、雄)	0~333 µg/well	陰性
姉妹染色分体交換試験 [1986 年]	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4)	0~60 µg/mL (+S9) 0~350 µg/mL (-S9)	陽性*

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vivo</i>	小核試験	SD ラット (骨髄細胞) (性別、匹数不明) [1981年]	0~20 mg/kg 体重/日 (5日間連続強制経口投与)	陰性
		SD ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各5匹) [1989年]	①0~25 mg/kg 体重/日 (単回強制経口投与) ②0~20 mg/kg 体重/日 (5日間連続強制経口投与)	陰性
	優性致死 試験	SD ラット (一群雄10匹、雌120匹) [1981年]	0~20 mg/kg 体重/日 (5日間連続強制経口投与)	判定不能
		SD ラット (一群雄10匹、雌336匹) [1987年]	0~20 mg/kg 体重/日 (5日間連続強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

* : 代謝活性化系存在下でのみ陽性

15. その他の試験 : ChE 活性阻害試験[1998年]

SD ラット (一群雌10匹) に、エトプロホス (0及び19 mg/kg 体重)、代謝物 mO (17 mg/kg 体重) 及び代謝物 mN (8 mg/kg 体重) を単回強制経口投与 (溶媒 : いずれもコーン油) し、血漿、赤血球及び脳 ChE 活性への影響が検討された。

いずれの投与群でも、投与後に体重増加抑制が認められたが、試験終了時の体重では、mO を投与した群のみ、対照群に比べ有意に低かった。

mO 投与群では、異常歩行及び振戦が認められたが、エトプロホス及び mN 投与群で認められた臨床症状は軟便のみであった。

各投与群における投与24時間後の血漿、赤血球及び脳 ChE 活性は表22に示されている。いずれの投与群でも血漿、赤血球及び脳 ChE 活性阻害が認められたが、mO 投与群で阻害作用が最も強く認められた。(参照3) (JMPR② : 41~42頁)

表22 投与24時間後に認められた ChE 活性阻害

検体	投与量 (mg/kg 体重)	ChE 阻害率 (%) **		
		血漿	赤血球	脳
エトプロホス	19	73*	37*	32*
mO	17	78*	30	71*
mN	8	40*	47*	48*

注) * : 統計学的有意差あり (p<0.05、分析方法不明)

** : 100% - (投与群の ChE 活性) / (対照群の ChE 活性) × 100%

1 III. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて農薬「エトプロホス」の食品健康影響評価を実施した。

3 ¹⁴Cで標識したエトプロホスのラットを用いた動物体内運命試験において、血中 T_{1/2}
4 は投与量にかかわらず 92～140 時間と、比較的長かった。主要排泄経路は尿中であり、
5 50～59% TAR であったが、糞及び呼気中にも排泄が認められた。尿中及び糞中の代
6 謝物は mJ 及び mP であった。ヤギ及びニワトリでは、投与されたエトプロホスは代
7 謝され、生体成分に取り込まれると考えられた。

8 さやいんげん、とうもろこし、ばれいしょ及びキャベツを用いた植物体内運命試験
9 において、植物体内における主要代謝経路は、エトプロホスの加水分解による mJ の
10 生成であると考えられた。

11 各種毒性試験結果から、エトプロホス投与による影響は、主に赤血球及び脳 ChE
12 活性阻害であった。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となるよう
13 な遺伝毒性は認められなかった。

【義澤専門委員より】イヌ1年試験で観察された肝臓障害は記載する必要はありませんか？ イヌの試験結果を ADI の根拠とするので。

14

15 発がん性試験において、ラットの雄で副腎及び甲状腺腫瘍の、雌で子宮の腫瘍の発
16 生頻度の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に
17 あたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

【義澤専門委員より】ラットの雌の子宮腫瘍は記載する必要があると思います。

18 各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をエトプロホス（親化合物のみ）と
19 設定した。

20 各試験における無毒性量等は表 23 に示されている。

21 ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の雌雄及び 90 日間亜急性神経毒性試験の雌
22 で、無毒性量が設定できなかったが、より長期で実施された 2 年間慢性毒性試験/発
23 がん性併合試験①及び②において、無毒性量が得られている。またラットを用いた 2 年
24 間慢性毒性/発がん性併合試験③で雌雄とも無毒性量が得られなかったが、これはこの
25 試験が他の試験と比べ高用量で実施されたことが原因と考えられた。したがって、ラ
26 ットにおける無毒性量を、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①の 0.04 と設定しても、
27 安全性は十分確保できるものと考えられた。

28 食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用
29 いた 5 カ月間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験の 0.025 mg/kg 体重/日であっ
30 たので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.00025 mg/kg 体重/日を一日摂
31 取許容量（ADI）と設定した。

1

ADI	0.00025 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料) ①	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	5 カ月間
(投与方法)	カプセル経口
(ADI 設定根拠資料) ②	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	0.025 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

2

3

<JMPR>

4 各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 5 カ月間亜急性毒性試験及
5 び 1 年間慢性毒性試験の 0.025 mg/kg 体重/日であったが、本試験の最小毒性量で認
6 められた毒性所見である肝細胞空胞化は、イヌを用いた他の試験、また別の動物種
7 を用いた試験いずれでも認められていないこと、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験
8 の無毒性量が最小毒性量の 1/40 であり、他の試験に比べ公比が大きいことから、こ
9 の値を一日摂取許容量 (ADI) 設定の根拠とするのは不適切と考えられた。従って、
10 ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験及び 2 世代繁殖試験で得られた無毒性
11 量 0.04 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.0004 mg/kg 体重/日
12 を ADI と設定した。

13

ADI	0.0004 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料) ①	慢性毒性/発がん性併合試験①
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(ADI 設定根拠資料) ②	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.04 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

14

(参照 3 : 46 頁)

15

【事務局より】

JMPR②の資料から、イヌを用いた1年間慢性毒性試験において、1 mg/kg 体重/日投与群の雌で赤血球 ChE が 20%以上阻害（対照群に比べ 62%）されている、と判断できるのですが、JMPR ではこれを毒性所見としていないようです。

【相磯専門委員より】

JMPR にあるように、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量が最小毒性量の 1/40 であり、他の試験に比べ公比が大きいことが気になりますが、最小毒性量 (1mg/kg 体重/日) で認められた毒性所見である肝細胞空胞化については、その上の用量で雌雄とも肝臓に強い毒性変化（肝細胞の巣状壊死、肝臓の線維化、胆管増生）が認められていることから、毒性所見として考えた方が良くと考えます。

1
2
3

<EPA>

cRfD	0.0001 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料) ①	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	5 カ月間
(投与方法)	カプセル経口
(無影響量)	0.01 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

4
5

(参照 4 : 103~104 頁)

1

表 23 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 0.3, 1, 100 ppm 雌雄: 0, 0.015, 0.05, 5	雌雄: - 雌雄: 赤血球及び 脳 ChE 活性阻害 (20%以上)		雌雄: - 雌雄: 赤血球及び 脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0, 4, 40, 400 ppm 雄: 0, 0.26, 2.6, 27 雌: 0, 0.31, 3.0, 31	ChE 活性 雄: 0.26 雌: - 雌雄: 脳 ChE 活 性阻害 (20%以上) 神経毒性 雄: 2.6 雌: 3.0 雌雄: FOB におけ る所見及び自発運 動量減少	ChE 活性 雄: 0.26 雌: - 雌雄: 脳 ChE 活 性阻害 (20%以上) 神経毒性 雄: 2.6 雌: 3.0 雌雄: FOB におけ る所見及び自発運 動量減少	ChE 活性 雄: 0.26 雌: - 雌雄: 脳 ChE 活 性阻害 (20%以上) 神経毒性 雄: 2.6 雌: 3.0 雌雄: FOB におけ る所見及び自発運 動量減少
	2年間 慢性毒性 発がん性 併合試験 ①	0, 1, 60, 400 ppm 雄: 0, 0.04, 2.44, 18.4 雌: 0, 0.06, 3.56, 24.0	雄: 0.04 雌: 0.06 雌雄: 赤血球及び 脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 雄で副腎悪性褐色 細胞腫発生増加	一般毒性 雄: 2.44 雌: 18.4 雌雄: 体重増加抑 制等 ChE 活性 雄: 0.04 雌: 0.06 雌雄: 血漿、赤血 球及び脳 ChE 活 性阻害 雄で甲状腺C細胞 癌及び副腎悪性褐 色細胞腫発生増加	雄: 0.04 雌: 0.06 雌雄: 赤血球及び 脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 雄で甲状腺C細胞 癌及び副腎悪性褐 色細胞腫発生増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験②	0、1、10、100 ppm 雄:0、0.04、0.40 4.19 雌:0、0.05、0.51、5.12	雌雄:0.5 雌雄:脳 ChE 活性阻害(20%以上)、RBC、Hb 及び Ht 減少等	一般毒性 雄:4.19 雌:5.12 雌雄:毒性所見なし ChE 活性 雄:0.041 雌:0.052 雌雄:血漿及び赤血球 ChE 活性阻害 雄で甲状腺 C 細胞腺腫及び癌発生増加	雄:0.40 雌:0.51 雌雄:赤血球及び脳 ChE 活性阻害(20%以上) 雄で甲状腺 C 細胞腺腫及び癌発生増加
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験③	P 世代: 0、60.5、131、262 ppm F ₁ 世代: 0、4.5、9、18 ppm(0~12週) 0、49、98、196 ppm(13週以降) 0、2.5、4.9、9.8 (13週以降)	F ₁ 世代 雌雄:— 雌雄:脳 ChE 活性阻害(20%以上) 雄で甲状腺 C 細胞腺腫発生増加	F ₁ 世代 雌雄:— 雄で甲状腺 C 細胞腺腫発生増加, 雌で子宮内膜間質ポリープ増加	F ₁ 世代 雌雄:— 雌雄:脳 ChE 活性阻害(20%以上) 雄で甲状腺 C 細胞腺腫発生増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
	2世代 繁殖試験	0、1、30、 300/150 ----- 雄:0、0.04、1.3、 23 雌:0、0.09、2.6、 27	親動物 雄:0.04 雌:0.09 児動物 雄:1.3 雌:2.6 親動物 雌雄:脳 ChE 活 性阻害 児動物 雌雄:体重増加抑 制等 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)	親動物 一般毒性 雌雄:2.3 雌雄:軟便等 血漿及び脳 ChE 雌雄:0.08 赤血球 ChE 雌雄:— 児動物 雌雄:24/13 児動物:低体重 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)	親動物 雄:0.04 雌:0.09 児動物 雄:1.3 雌:2.6 親動物 雌雄:脳 ChE 活 性阻害 児動物 雌雄:体重増加抑 制等 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)
	発生毒性 試験①	0、2、9、18	母動物:2 胎児:18 母動物:軟便及び 体重増加抑制 胎児:毒性所見な し (催奇形性は認め られない)	母動物:2 胎児:18 母動物:軟便及び 体重増加抑制 胎児:毒性所見な し (催奇形性は認め られない)	母動物:2 胎児:18 母動物:軟便及び 体重増加抑制 胎児:毒性所見な し (催奇形性は認め られない)
	発生毒性 試験②	0、0.16、1.6、16	母動物:1.6 胎児:16 母動物:体重増加 抑制等 胎児:毒性所見な し —(催奇形性は認め られない)—	/	母動物:1.6 胎児:16 母動物:体重増加 抑制等 胎児:毒性所見な し —(催奇形性は認め られない)—

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
マウス	2年間 発がん性 試験	0、0.2、2.0、30 ppm 雄：0、0.026、 0.25、4.0 雌：0、0.032、 0.32、4.9	雄：0.25 雌：0.32 雌雄：赤血球及び 脳 ChE 活性阻害 (20%以上) (発がん性は認め られない)	一般毒性 雄：0.25 雌：0.32 雌雄：体重増加抑 制等 ChE 活性 雄：0.026 雌：0.032 雌雄：血漿及び赤 血球 ChE 活性阻 害 (発がん性は認め られない)	雄：0.25 雌：0.32 雌雄：赤血球及び 脳 ChE 活性阻害 (20%以上) (発がん性は認め られない)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、0.625、1.25、 2.5	母動物及び胎児： 2.5 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児： 2.5 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児： 2.5 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)
	発生毒性 試験②	0、0.125、0.5、2	母動物：0.125 胎児：2 母動物：体重増加 抑制等 胎児：毒性所見な し (催奇形性は認め られない)	/	母動物：0.125 胎児：2 母動物：体重増加 抑制等 胎児：毒性所見な し (催奇形性は認め られない)
イヌ	5 カ月間 亜急性 毒性試験	0、0.01、0.025、 1	雌雄：1 雌雄：毒性所見 なし	雌雄：0.01 雌雄：血漿 ChE 活性阻害	雌雄：0.025 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
	90日間 亜急性 毒性試験	0、1、3、100 ppm 雄：0、0.034、 0.098、3.4 雌：0、0.035、 0.11、4.0	雄：0.098 雌：0.11 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	雌雄：0.025 雌雄：血漿 ChE 活性阻害	雄：0.098 雌：0.11 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
	1年間 慢性毒性 試験	0、0.025、1.0、 10	雌雄：0.025 雌雄：肝細胞空胞 化等	一般毒性 雌雄：0.025 雌雄：赤血球に関 する指標の低下等 血漿 ChE 活性 雌雄：－ 赤血球及び脳 ChE 活性 雌雄：0.025	雌雄：0.025 雌雄：肝細胞空胞 化等
ADI (cRfD)			NOAEL：0.04 SF：100 ADI：0.0004	NOAEL：0.01 UF：100 cRfD：0.0001	NOAEL：0.025 SF：100 ADI：0.00025
ADI (cRfD) 設定根拠資料			ラット2年間慢性 毒性/発がん性併 合試験① ラット2世代繁殖 試験	イヌ5カ月間 亜急性毒性試験	イヌ1年間慢性毒 性試験 イヌ5カ月間亜急 性毒性試験

- 1 注) 斜線：試験記載なし
2 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量
3 ADI：一日摂取許容量

4

【堀本専門委員より】ラットの発生毒性試験②、母動物の所見に「死亡または流産」を加えて下さい。

【事務局より】ラットの発生毒性試験②を参考データとすると、この表からは削除されます。

5

1 <別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略号	化学名
mA	M1	<i>O</i> -ethyl <i>S</i> -propyl- hydrogen phosphorothioate (<i>O</i> -ethyl <i>S</i> -propyl phosphorothioate)
mC		dipropyl disulfide
mD		ethyl propyl sulfide
mE		ethyl propyl sulfoxide
mF		ethyl propyl sulfone
mG		methyl propyl sulfide
mH		methyl propyl sulfoxide
mI		methyl propyl sulfone
mJ		ethyl- di hydrogen phosphate (ethyl phosphate)
mK		<i>S,S</i> -dipropyl hydrogen -phosphorodithioate (desethyl ethoprophos)
mL		<i>S</i> -propyl- di hydrogen phosphorothioate
mN	OME	<i>O</i> -ethyl <i>O</i> -methyl <i>S</i> -propyl phosphorothioate
mO	SME	<i>O</i> -ethyl <i>S</i> -methyl <i>S</i> -propyl phosphorodithioate
mP	SH	<i>O</i>-ethyl <i>S</i>-propyl <i>S</i>-hydrogen phosphorodithioate <i>O</i> -ethyl <i>S</i> -propyl phosphorodithioate

2

【事務局より】

この表はJMPR①の資料、38頁の表より作成していますが、mPの2種類の化学名は正しいでしょうか。どのように考えればよいでしょうか。

【平塚専門委員より】

O-ethyl *S*-propyl *S*-hydrogen phosphorodithioate の *S*-hydrogen という命名は誤り
と
思います。その観点から考えると、mA、mJ、mKそしてmLも誤りと思います。

3

4

1 <別紙2: 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)]
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
DCM	ジクロロメタン
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ぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン(血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCV	平均赤血球容積
RBC	赤血球数
PAM	プラリドキシム
PT	プロトロンビン時間
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

- 1 <参照>
- 2 1 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
- 3 成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
- 4 2 JMPR : Ethoprophos (149) (2004)
- 5 3 JMPR:961_Ethoprophos (JMPR Evaluations 1999 Part II Toxicological) (1999)
- 6 4 US EPA : Human Health Risk Assessment Ethoprop(1999)
- 7 5 US EPA : Toxicology Chapter for the Reregistration Eligibility Document for
- 8 ETHOPROP(Chemical 041101 (1998)
- 9 6 US EPA : Environmental Fate and Effect Division RED Chapter for Ethoprop
- 10 (1998)
- 11 7 食品健康影響評価について
- 12 (URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-ethoprophos_k_200708.pdf)
- 13 8 第246回食品安全委員会
- 14 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai246/index.html>)
- 15 9 第33回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
- 16 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai33/index.html)