



府食第 245 号  
平成 26 年 3 月 24 日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷 進



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成 25 年 12 月 6 日付け厚生労働省発食安 1206 第 1 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会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の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

### 記

エチプロールの一日摂取許容量を 0.005 mg/kg 体重/日と設定する。

# 農薬評価書

# エチプロール

(第4版)

2014年3月  
食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 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. 開発の経緯.....	10
II. 安全性に係る試験の概要.....	12
1. 動物体内運命試験.....	12
(1) 吸収.....	12
(2) 分布.....	12
(3) 代謝.....	13
(4) 排泄.....	14
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) 稲（茎葉散布処理）.....	15
(2) 稲（湛水処理）.....	16
(3) わた.....	16
(4) ピーマン.....	17
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	17
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	17
(3) 嫌氣的土壌中運命試験.....	18
(4) 嫌氣的土壌中運命試験（分解物 B）.....	18
(5) 土壌吸着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験.....	18
(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）.....	19
(3) 水中光分解試験（滅菌自然水）.....	19
5. 土壌残留試験.....	19

6. 作物等残留試験	20
(1) 作物残留試験	20
(2) 乳汁移行試験	20
(3) 魚介類における最大推定残留値	20
(4) 推定摂取量	21
7. 一般薬理試験	21
8. 急性毒性試験	22
(1) 急性毒性試験	22
(2) 急性神経毒性試験（ラット）①	23
(3) 急性神経毒性試験（ラット）②	23
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
10. 亜急性毒性試験	24
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	24
(2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	25
(3) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	26
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	27
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	27
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	27
(3) 18か月間発がん性試験（マウス）	29
12. 生殖発生毒性試験	30
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	30
(2) 発生毒性試験（ラット）	30
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	31
13. 遺伝毒性試験	31
14. その他の試験	33
(1) ラットを用いた甲状腺腫瘍発生メカニズム試験	33
(2) マウスを用いた薬物代謝酵素、細胞増殖活性検索のための試験	34
(3) 28日間免疫毒性試験（ラット）	34
(4) 単回経口投与試験（ウサギ）	35
III. 食品健康影響評価	36
・別紙1：代謝物/分解物略称	40
・別紙2：検査値等略称	41
・別紙3：作物残留試験成績	42
・別紙4：推定摂取量	47
・参照	48

## <審議の経緯>

### －第1版関係－

- 2003年 10月 23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：稲）
- 2003年 10月 29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1029001号）、関係書類の接受（参照1～58）
- 2003年 11月 6日 第18回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 12月 3日 第3回農薬専門調査会
- 2004年 6月 2日 追加資料受理（参照59～62）
- 2004年 6月 9日 第12回農薬専門調査会
- 2004年 6月 17日 第49回食品安全委員会（報告）
- 2004年 6月 17日 から2004年7月14日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2004年 7月 21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
- 2004年 7月 22日 第55回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照66）
- 2004年 12月 16日 残留農薬基準告示（参照67）
- 2005年 1月 17日 初回農薬登録

### －第2版関係－

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照68）
- 2007年 11月 22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：りんご、えだまめ、だいず）並びに魚介類に係る基準値設定依頼
- 2007年 12月 4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1204001号）、関係書類の接受（参照69～76）
- 2007年 12月 6日 第218回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 12月 14日 第12回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2008年 2月 15日 第35回農薬専門調査会幹事会
- 2008年 2月 26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
- 2008年 2月 28日 第228回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照77）
- 2009年 6月 4日 残留農薬基準告示（参照78）

### －第3版関係－

- 2009年 10月 21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：かんきつ、かき、その他のスパイ

ス等)

- 2009年 12月 14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 1214 第1号）、関係書類の接受（参照 79~83）
- 2009年 12月 17日 第314回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 6月 28日 第63回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 7月 20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
- 2010年 7月 22日 第341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 84）
- 2011年 7月 19日 残留農薬基準告示（参照 85）

—第4版関係—

- 2013年 9月 9日 農林水産大臣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：マンゴー）
- 2013年 12月 6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 1206 第1号）
- 2013年 12月 10日 関係書類の接受（参照 86~90）
- 2013年 12月 16日 第498回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 3月 12日 第103回農薬専門調査会幹事会
- 2014年 3月 19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
- 2014年 3月 24日 第508回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜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	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

\*：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7月1日から)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）

長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

山添 康 (委員長代理)  
三森国敏 (委員長代理)  
石井克枝  
上安平冽子  
村田容常

\* : 2009年7月9日から

### <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)  
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  
津田修治\*  
津田洋幸

出川雅邦  
長尾哲二  
林 眞  
平塚 明  
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)  
廣瀬雅雄 (座長代理)  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
江馬 眞  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

三枝順三  
佐々木有  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎  
布柴達男

根岸友恵  
林 眞  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
林 眞 (座長代理\*)  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子

佐々木有  
代田眞理子\*\*\*\*  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治

根岸友恵  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
松本清司  
柳井徳磨

臼井健二  
江馬 眞  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子  
三枝順三

津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*  
西川秋佳\*\*  
布柴達男

山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
林 眞 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
今井田克己  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子  
三枝順三\*\*\*

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
中澤憲一\*  
永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵  
根本信雄

平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
松本清司  
本間正充  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦\*\*  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)  
林 眞 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
浅野 哲\*\*  
石井康雄  
泉 啓介

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸

平塚 明  
福井義浩  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
増村健一\*\*



上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
小澤正吾  
川合是彰  
川口博明  
桑形麻樹子\*\*\*  
小林裕子  
三枝順三

長尾哲二  
永田 清  
長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄  
八田稔久

松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)  
西川秋佳\* (座長代理)  
三枝順三 (座長代理\*\*)  
赤池昭紀

上路雅子  
永田 清  
長野嘉介  
本間正充

松本清司  
山手丈至\*\*  
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)  
赤池昭紀 (座長代理)  
相磯成敏

津田修治  
福井義浩  
堀本政夫

山崎浩史  
義澤克彦  
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)  
松本清司 (座長代理)  
泉 啓介

桑形麻樹子  
腰岡政二  
根岸友惠

藤本成明  
細川正清  
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)  
納屋聖人 (座長代理)  
浅野 哲

小野 敦  
佐々木有  
田村廣人

永田 清  
八田稔久  
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳\* (座長)  
長野嘉介 (座長代理\*;  
座長\*\*)

川口博明  
代田眞理子

根本信雄  
森田 健

山手丈至 (座長代理\*\*)  
井上 薫\*\*

玉井郁巳

與語靖洋

\* : 2013年9月30日まで

\*\* : 2013年10月1日から

<第 103 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

西川秋佳

林 真

## 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」(CAS No.181587-01-9)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。なお、今回、免疫毒性試験(ラット)、単回経口投与試験(ウサギ)、作物残留試験(マンゴー)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(稲、ピーマン等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、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(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、エチプロール投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)に認められた。神経毒性、免疫毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットで甲状腺腫瘍、マウスで肝腫瘍の増加が認められたが、いずれも発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をエチプロール(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 0.5 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 0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

## 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-ジクロロ- $\alpha,\alpha,\alpha$ -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

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

#### CAS(No.181587-01-9)

和名：5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-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*-ピラゾール-3-カルボニトリル

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

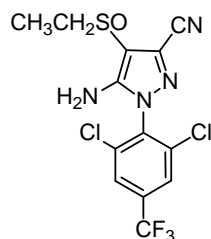
### 4. 分子式

$C_{13}H_9Cl_2F_3N_4OS$

### 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）により開発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  $\gamma$ -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。

我が国では、2005年1月17日に初回農薬登録され、海外ではインドネシア、タ

イ、ベトナム、ブラジル、中国、スリランカ及びマレーシアにおいて登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：マンゴー）がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、エチプロールのフェニル環の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「 $^{14}\text{C}$ -エチプロール」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）からエチプロールに換算した値（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）を示した。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) 吸収

##### ① 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に  $^{14}\text{C}$ -エチプロールを 5 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は 1,000 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

$T_{1/2}$  は個体間に大きな変動が認められ、低用量群の雌 (114 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  $T_{1/2}$  の遅延は、血中濃度がもともと低い  $\beta$  相において濃度曲線の勾配が他に比べて僅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た。（参照 2、59）

表 1 血中薬物動態学的パラメータ

投与量	5 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}(\text{hr})$	8.00	8.00	33.6	48.0
$C_{\max}(\mu\text{g/g})$	2.11	1.63	41.7	29.8
$T_{1/2}(\text{hr})$	48.5	114	49.2	44.3
$\text{AUC}_{0-\infty}(\text{hr} \cdot \mu\text{g/g})$	101	110	2,850	2,440

##### ② 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (4) ②] で得られた投与後 96 時間の胆汁中、尿中及び組織内放射能割合の合計から、吸収率は低用量で 79.7~85.5%、高用量で 10.4~13.3% と算出された。（参照 2、59）

#### (2) 分布

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）に  $^{14}\text{C}$ -エチプロールを低用量又は高用量で単回経口投与し、組織内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。高用量投与群の雌における組織中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中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た。(参照 2、59)

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与群	性別	T <sub>max</sub> 付近*	48 時間後	
			96 時間後	168 時間後
5 mg/kg 体重 単回	雄	肝臓(14.5)、腎脂肪(11.7)、副腎(7.92)、膵臓(6.43)、腎臓(5.36)、甲状腺(5.32)、肺(4.25)、血漿(4.10)	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)、血漿(2.45)	肝臓(0.77)、腎脂肪(0.37)、腎臓(0.33)、副腎(0.31)、血漿(0.30)	
1,000 mg/kg 体重 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)、血漿(63.3)	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)、血漿(39.9)	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)、血漿(14.1)	甲状腺(3.4)、皮膚・被毛(2.3)、肝臓(1.7)、副腎(1.7)、腎臓(1.3)

※ 5 mg/kg 体重投与群では投与 8 時間後、1,000 mg/kg 体重投与群では投与 48 時間後

### (3) 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (4)①] 及び胆汁中排泄試験 [1. (4)②] で得られた尿、糞及び胆汁を試料として代謝試験が実施された。

尿中主要代謝物として I、J、Q 及び R が、その他の代謝物として F、S、U、V 等が検出された。代謝物 Q 及び S は、それぞれ J のグルクロン酸抱合体及び

硫酸抱合体、UはIの環状アミド、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た。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。

糞中の代謝物は尿中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%TAR)より雄(22%TAR)で多く、その他の代謝物として、B、D(雌のみ)、H、E及びJが少量認められた。また、未変化のエチプロールは0.2~0.3%TARと僅かであった。高用量群では、未吸収のエチプロールが雄で72.2%TAR、雌で77.0%TAR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た。また、雌ではエチプロール以外では少量の代謝物E及びJ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た。胆汁中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た。

エチプロールの推定代謝経路は、①ニトリル基の加水分解によるアミド基の変換(C)、②スルホキシド基の還元(E)に続く、アルキル基の酸化(G)、③スルホキシド基のスルホンへの酸化(B)に続く、a)アルキル基の水酸化(H)、水酸基の酸化(I)、硫酸抱合(V)又は脱水による環状アミド生成(U)に続くスルホンの還元(T)、b)酸化的脱アルキル化(F)、還元によるスルフィン酸体の生成(R)又はスルホン基の水酸基置換中間体を経る水酸基の還元(J)、硫酸抱合(S)又はグルクロン酸抱合(Q)、c)ニトリル基の加水分解(D)であると考えられた。(参照2、59)

#### (4) 排泄

##### ① 尿及び糞中排泄

SDラット(一群雌雄各5匹)に<sup>14</sup>C-エチプロールを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は非標識エチプロールを低用量で14日間連続経口投与後、<sup>14</sup>C-エチプロールを低用量で単回経口投与(以下[1.]において「反復投与」という。)し、尿及び糞中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並びに組織残留率は表3に示されている。

性別及び投与量にかかわらず、投与放射能は、主に糞中に排泄され、呼気からはほとんど排泄されないと考えられた。

反復投与群では、カーカス<sup>1</sup>に残存した放射能レベルは全動物において0.9%TAR未満と僅かであり、単回投与群と同等であったことから、被験物質の蓄積は起こらないと考えられた。

<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。)



低用量群の投与後 96 時間の糞中放射能（54.5～66.7%TAR）が、胆汁中排泄試験[1. (4)②]における低用量群の胆汁中放射能（51.6～67.2%TAR）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臓で代謝を受けた後、胆汁を介して糞中に排泄されたものと考えられた。さらに、胆汁中排泄試験における尿中排泄の低下（雄で 23.3%TAR から 11.0%TAR に減少、雌で 36.2%TAR から 30.4%TAR に減少）は、腸肝循環による再吸収が起これり、再吸収された代謝物が主に尿を介して排泄されていると考えられた。（参照 2、59）

表 3 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残留率（%TAR）

投与群	5 mg/kg 体重 単回		1,000 mg/kg 体重 単回		5 mg/kg 体重 反復	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	23.5	36.4	2.96	5.13	22.5	35.1
糞	67.3	54.9	88.4	87.5	70.7	55.5
ケージ洗液	1.53	2.67	0.37	0.37	0.85	3.12
カーカス	0.67	0.84	0.03	0.04	0.87	0.67

## ② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に <sup>14</sup>C-エチプロールを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 96 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率並びに組織残留率は表 4 に示されている。

投与放射能は、低用量群では主に胆汁中、高用量群では主に糞中に排泄された。（参照 2、59）

表 4 投与後 96 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率並びに組織残留率（%TAR）

投与量	5 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	67.2	51.6	8.92	6.03
尿	11.0	30.4	1.14	1.53
糞	10.5	10.5	86.0	79.3
ケージ洗液	3.79	3.10	0.49	0.98
カーカス	1.49	3.49	0.36	5.78

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 稲（茎葉散布処理）

ポット栽培の稲（品種：Gulfmont）に <sup>14</sup>C-エチプロールを収穫 26 日前及び

14 日目の 2 回、合計 670 g ai/ha (1 倍処理区) 又は 3,350 g ai/ha (5 倍処理区) で散布し、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、稲における植物体内運命試験が実施された。

放射能は、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%及び 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、玄米中から未変化のエチプロールが 66.7%TRR (0.10 mg/kg)、主要代謝物として B が 20.0%TRR (0.03 mg/kg)、稲わらからは未変化のエチプロールが 75.0%TRR (4.70 mg/kg)、主要代謝物として B が 34.6%TRR (2.17 mg/kg) 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た。(参照 3)

## (2) 稲 (湛水处理)

コンテナ栽培の稲 (品種: 日本晴) に  $^{14}\text{C}$ -エチプロールを 600 g ai/ha の用量で、収穫 38 日前及び 30 日目の 2 回、田面水に湛水处理し、2 回目処理 30 日後 (移植 116 日後) に収穫した試料を用いて植物体内運命試験が実施された。

田面水に処理されたエチプロールは、根より浸透移行して各部に分布した。放射能分布率 (及び残留放射能濃度) は、稲わら、もみ殻及び玄米でそれぞれ 80.1% (24.0 mg/kg)、19.0% (5.69 mg/kg) 及び 0.9% (0.28 mg/kg) であり、玄米における分布率は低かった。

いずれの試料においても、残留放射能の主要成分は未変化のエチプロール (42.2~62.3%TRR) であり、主要代謝物は B (18.1~23.4%TRR) であった。この他に代謝物 C、D、K 及び Z が少量検出された。

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た。さらにニトリル基の加水分解による D の生成若しくは脱塩素による K の生成、又はニトリル基の酸化的加水分解による C の生成、カルバモイル基の酸化による Z の生成若しくはスルホキシドの酸化による D の生成が推定された。(参照 70)

## (3) わた

さや開口前のわた (品種: DP 5414) に  $^{14}\text{C}$ -エチプロールを収穫 61 日前及び 48 日目の 2 回、合計 670 g ai/ha 又は 6,700 g ai/ha で散布し、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さや (収穫時のみ) を採取し、のわたにおける植物体内運命試験が実施された。

収穫時の放射能分布については、大部分が茎葉と綿実・綿毛を除いたさやに存在し、綿実は全体の 0.2%であった。綿実中から未変化のエチプロールが 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 が僅かに検出された。

エチプロールのわた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、さらに B の酸化的脱アルキル化体 (F) の生成、又は、スルホン体の脱塩素 (K) 等であると考えられた。(参照 4)

#### (4) ピーマン

ポット栽培のピーマン (品種 : North Star) に  $^{14}\text{C}$ -エチプロールを収穫 26 日前及び 14 日前の 2 回、合計 670 g ai/ha 又は 3,350 g ai/ha で散布し、1 回目散布後に茎葉を、2 回目散布前後及び収穫日に茎葉及び果実を採取し、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。670 g ai/ha 処理区の収穫時の果実中からは、未変化のエチプロールが 59.8%TRR、代謝物としては B が 16.4%TRR、C が 5.33%TRR、F が 2.67%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) の生成及びニトリル基の加水分解によるアミド体 (C) の生成であると考えられた。(参照 5)

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

砂壤土 (米国) の乾燥重量 1 に対して 4 の割合 (重量比) で水を加えた好氣的湛水土壌に、 $^{14}\text{C}$ -エチプロールを 0.42 mg/kg 乾土で添加後、 $20 \pm 1^\circ\text{C}$  の暗条件下で 12 か月間インキュベーションし、好氣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、処理放射能のほとんどが湛水土壌中に分布した。試験終了時では、未変化のエチプロールが 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。湛水土壌中の推定半減期は、5 日であった。

エチプロールの主要分解経路は、スルホキシド基の還元 (土壌中) (E の生成) 及び酸化 (水中及び土壌表層) (B の生成) であると考えられた。(参照 6)

#### (2) 好氣的土壌中運命試験

シルト質壤土及び砂壤土 (米国) に、 $^{14}\text{C}$ -エチプロールを 0.6 mg/kg 乾土で添加後、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$  の暗条件下で 12 か月間インキュベーションし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

放射能分布については、揮発性放射能はシルト質壤土で試験期間を通じて検出されず、砂壤土では 365 日後にごく少量 (0.02%TAR) 検出された。試験終了時では、未変化のエチプロールが定量限界以下~1.7%TAR、分解物としては B が 34.6~42.4%TAR、C が定量限界以下~19.0%TAR、D が 27.3~33.4%TAR 及び F が 3.66~7.07%TAR 検出された。シルト質壤土及び砂壤土中の推定半減期は、そ

れぞれ 71 日及び 30 日であった。

エチプロールの主要分解経路は、①スルホキシド基の酸化によるスルホン体 (B) の生成、②ニトリル基の加水分解によるアミド体 (C) の生成、③B のニトリル基の加水分解又は C のスルホキシドの酸化による D の生成であると考えられた。(参照 7)

### (3) 嫌氣的土壤中運命試験

脱イオン水を水深 2 cm 以上になるように加えた壤土 (英国) に、 $^{14}\text{C}$ -エチプロールを 0.59 mg/kg 乾土の用量で添加後、 $20 \pm 1^\circ\text{C}$  の嫌気状態下で 118 日間インキュベーションし、嫌氣的土壤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、未変化のエチプロールが 2.21% TAR、分解物としては C が 5.75% TAR、E が 67.0% TAR、M が 9.11% TAR 検出された。湛水土壤中の推定半減期は、11.2 日であった。

エチプロールの主要分解経路は、スルホキシド基の還元 (E の生成) 及びニトリル基の加水分解 (C の生成) であると考えられた。(参照 8)

### (4) 嫌氣的土壤中運命試験 (分解物 B)

脱イオン水を加えた砂壤土 (英国) に、フェニル環を  $^{14}\text{C}$  で標識した分解物 B を 0.53 mg/kg 乾土の用量で添加後、 $20 \pm 1^\circ\text{C}$  の嫌気状態下で 365 日間インキュベーションし、分解物 B の嫌氣的土壤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、D が 27.7% TAR 検出された。湛水土壤中の分解物 B の推定半減期は 535 日であった。

分解物 B の主要分解経路は、ニトリル基の加水分解によるアミド体 (D) の生成であると考えられた。(参照 9)

### (5) 土壤吸着試験

2 種類の米国土壤 (埴壤土及びシルト質壤土) 及び 2 種類の国内土壤 [火山灰土壤 (栃木) 及び砂土 (宮崎)] を用いて、土壤吸着試験が実施された。

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 10)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

$^{14}\text{C}$ -エチプロールを pH 4.0 (クエン酸緩衝液)、pH 5.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に約 3 mg/L と

るように加え、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ の暗条件下において 31 日間インキュベーションし、エチプロールの加水分解試験が実施された。

エチプロールは pH 4.0、pH 5.0 及び pH 7.0 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、pH 9.0 においては、徐々に分解（31 日後に 83%残存）した。pH 9.0 の緩衝液中の推定半減期は 121 日であった。

エチプロールの主要分解経路は、ニトリル基の加水分解によるアミド体 (C) の生成であると考えられた。（参照 11）

## (2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）

pH 5.0 の滅菌クエン酸緩衝液に  $^{14}\text{C}$ -エチプロールを約 3 mg/L となるように加え、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ でキセノン光（光強度：730 W/m<sup>2</sup>、波長：290～800 nm）を 16 時間照射する水中光分解試験が実施された。

試験終了時に、未変化のエチプロールが 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 7.54%TAR 検出された。本試験での半減期は 6.46 時間と算出され、北緯 35 度、春における自然太陽光下の推定半減期は、2.0 日と考えられた。

エチプロールの主要分解経路は、ピラゾール環とフェニル環との間の環形成（N の生成）、それに続くベンゼン環の水酸化（P 及び O の生成）であると考えられた。（参照 12）

## (3) 水中光分解試験（滅菌自然水）

滅菌自然水（池水）に  $^{14}\text{C}$ -エチプロールを約 4.4 mg/L となるように加え、 $25 \pm 0.2^\circ\text{C}$ でキセノン光（光強度：765 W/m<sup>2</sup>、波長：300～800 nm）を 96 時間照射する水中光分解試験が実施された。

試験終了時に、未変化のエチプロールが 2.2%TAR、主要分解物としては N が 1.0%TAR、P が 4.9%TAR 及び  $^{14}\text{CO}_2$  が 14.7%TAR 検出された。本試験での半減期は 0.2 日と算出され、北緯 35 度、春における自然太陽光下の推定半減期は、1.3 日と考えられた。

エチプロールの主要分解経路は、ピラゾール環とフェニル環との間の環形成（N の生成）、それに続くベンゼン環の水酸化（P の生成）であると考えられた。（参照 13）

## 5. 土壌残留試験

火山灰土（茨城）及び鉍質土（高知）を用いて、エチプロール並びに分解物 B、C、D 及び E を対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された結果は表 5 に示されている。（参照 17）

表 5 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	条件	濃度*	土壌	推定半減期(日)		
				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	湛水	0.2 mg/kg	火山灰土	3.9	231	—
			鉍質土	4.6	219	—
	畑地	0.8 mg/kg	火山灰土	25	109	254
			鉍質土	9.2	82	148
ほ場試験	水田	200 g ai/ha	火山灰土	4.2	54	—
			鉍質土	3.9	5.4	—
	畑地	700 g ai/ha	火山灰土	18	32	39
			鉍質土	28	83	88

※容器内試験で純品、ほ場試験の水田で水和剤、畑地で粒剤を使用。  
—：推定半減期が求められていないことを示す。

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稲、果実等を用いて、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。

結果は別紙 3 に示されている。エチプロールの最大残留値は最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 3.18 mg/kg、代謝物 B の最大残留値は最終散布 14 日後に収穫した茶（荒茶）の 1.19 mg/kg であった。（参照 14、15、73、74、82、87、88）

### (2) 乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛（各 2 頭）を用い、エチプロールを 4 mg/頭/日及び代謝物 B を 2.8 mg/頭/日、両者をそれぞれ 4 mg/頭/日又はエチプロールのみを 20 mg/頭/日の用量で 7 日間連続でカプセル経口投与して乳汁移行試験が実施された。

いずれの試験においても、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 16、71、72）

### (3) 魚介類における最大推定残留値

エチプロールの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

エチプロールの水産 PEC は 1.7 µg/L、BCF は 10.2（試験魚種：ゼブラダニオ）、魚介類における最大推定残留値は 0.087 mg/kg であった。（参照 75）

#### (4) 推定摂取量

別紙3の作物残留試験成績及び魚介類における最大推定残留値を用いて、エチプロール（親化合物のみ）を暴露評価対象化合物とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表6に示されている（別紙4参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録された又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、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表6 食品中より摂取されるエチプロールの推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3 kg)	小児（1~6歳） (体重：15.8 kg)	妊婦 (体重：55.6 kg)	高齢者（65歳以上） (体重：54.2 kg)
摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	33.3	21.1	31.1	36.6

#### 7. 一般薬理試験

ラット、マウス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7に示されている。（参照57）

表7 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/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	一般症状 (Irwin法)	ICRマウス 雄3	50、120、 500、2,000 (経口)	50	120	120 mg/kg 体重以上で痙攣、500 mg/kg 体重以上で探索行動、自発運動抑制、2,000 mg/kg 体重以上で体姿勢、歩行異常、振戦、散瞳、1例死亡、生存動物の症状は翌日に消失	
	自発運動量	ICRマウス 雄6	10、25、50、 120、500、 2,000 (経口)	25	50	50 mg/kg 体重以上で投与後30分~1時間に抑制	
	痙攣誘発	ICRマウス 雄10	50、120、 500、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし	
循環器系	呼吸 血圧 心拍数 心電図	日本白色種 ウサギ (麻酔下)	雄4	500、1,000、 2,000 (十二指腸内)	2,000	—	影響なし

試験の種類		動物種	動物数/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
腎機能	尿量 電解質排泄 浸透圧	Wistar ラット	雄 6	50、120、 500、2,000 (経口)	50	120	120 mg/kg 体重以上で尿量有意に増加

注) 溶媒として 0.5%CMC 水溶液を使用した。

—: 最小作用量が設定できない。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

エチプロールのラットを用いた急性経口、急性経皮及び急性吸入毒性試験が実施された。

結果は表 8 に示されている。(参照 18~20、61)

表 8 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>7,080	>7,080	自発運動低下、眼瞼下垂、円背位 5,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		被毛湿潤、円背、立毛、眼瞼下垂、 頭部、眼及び鼻周囲の赤/褐色変化、 呼吸数減少、運動失調、振戦、嗜眠 死亡例なし
		>5.21	>5.21	

エチプロールの代謝物 (B、C、D、E、F、K、N 及び P) のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 9 に示されている。(参照 21~28)

表 9 急性経口毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
B	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
C	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
D	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
E	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
F	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし



K	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
N	SD ラット 雌雄各 5 匹	439	423	自発運動低下、腹臥、呼吸促拍、強直性痙攣、チアノーゼ 300 mg/kg 体重以上の雄、500 mg/kg 体重以上の雌に死亡例
P	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

## (2) 急性神経毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、100、500 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与による急性神経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 10 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で着地開脚幅の減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重未満と考えられた。神経病理学的変化は最高投与量の 2,000 mg/kg 体重投与でも認められなかった。(参照 80)

表 10 急性神経毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>舌なめずりの増加</li> <li>直腸温の低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量の減少</li> <li>舌なめずりの増加</li> <li>咀嚼行動の増加</li> <li>毛繕いの減少</li> </ul>
500 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>前肢握力の増加</li> <li>自発運動量の低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>直腸温の低下</li> <li>活動回数の低下</li> <li>立ち上がり回数の低下</li> </ul>
100 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>着地開脚幅の減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>着地開脚幅の減少</li> <li>前肢握力の増加</li> <li>自発運動量の低下</li> </ul>

## (3) 急性神経毒性試験 (ラット) ②

急性神経毒性試験 (ラット) ①[8. (2)]の 100 mg/kg 体重以上投与群で着地開脚幅の減少等が認められ、無毒性量が設定できなかったことから、より低用量での追加試験が実施された。

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、10、25、35 及び 250 mg/kg 体重、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与による急性神経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 11 に示されている。

25 mg/kg 体重以上投与群の雌で身震いの統計学的に有意な増加が認められたが、発生数に用量関連性が認められないことから、投与に起因するものではない

と考えられた。25 mg/kg 体重投与群の雌で立ち上がり回数の低下が認められたが、用量相関性が認められなかったため、投与による変化とは考えられなかった。

本試験において、250 mg/kg 体重投与群の雄で毛繕いの減少等が、35 mg/kg 体重投与群の雌で覚醒程度の低下等が認められたことから、無毒性量は雄で 35 mg/kg 体重、雌で 25 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 81）

表 11 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
250 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>毛繕いの減少</li> <li>扱いにくい動物の増加</li> <li>前肢及び後肢握力の増加</li> <li>運動量の減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>毛繕いの減少</li> <li>歩行評価不能動物数の増加</li> <li>円背位で座る/立つ動物数の増加</li> <li>活動回数及び立ち上がり回数の低下</li> <li>着地開脚幅の減少</li> <li>運動量の減少</li> </ul>
35 mg/kg 体重以上	35mg/kg 体重以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>覚醒程度の低下</li> <li>眼瞼閉鎖の動物数の増加</li> </ul>
25 mg/kg 体重以下		毒性所見なし

## 9. 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、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 29~30）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。その結果、皮膚感作性は認められなかった。（参照 31）

## 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 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	20 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.3	1.2	30.5	155
	雌	0.4	1.5	37.6	188

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

2,500 ppm 投与群で雄 8 例、500 ppm 投与群で雄 1 例及び雌 3 例、5 ppm 投与群で雌 1 例に死亡が認められた。2,500 ppm 投与群の雄では、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 PT 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た。500 ppm 投与群の雄で認められた死亡例も、肝の病変を伴った出血性病変を呈し、投与に関連していると考えられた。500 ppm 投与群及び 5 ppm 投与群の雌にみられた死亡例では、雄に共通してみられた肝の病変は認められず、偶発的なものと考えられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄に小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄: 1.2 mg/kg 体重/日、雌: 1.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 32、59)

表 13 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>立毛、運動活性変動</li> <li>体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>PLT、TG、カリウム及び T<sub>3</sub> 増加</li> <li>MCHC 減少</li> <li>Ht、Hb 及び T.Chol 減少</li> <li>ALT 増加</li> <li>肝細胞壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>立毛、運動活性変動</li> <li>PLT、TG、カリウム及び T<sub>3</sub> 増加</li> <li>MCHC 減少</li> <li>腎黄褐色色素沈着</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡</li> <li>MCV、MCH 及び T<sub>4</sub> 減少</li> <li>TP、カルシウム及び TSH 増加</li> <li>肝及び甲状腺絶対及び比重量<sup>2</sup>増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>肝細胞肥大 (全体)</li> <li>甲状腺ろ胞上皮細胞肥大/過形成</li> <li>PT 延長</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MCV、MCH 及び T<sub>4</sub> 減少</li> <li>TP、カルシウム及び TSH 増加</li> <li>肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>肝細胞肥大 (全体)</li> <li>甲状腺ろ胞上皮細胞肥大/過形成</li> <li>Ht、Hb、ALP 及びクロール減少</li> <li>T.Chol 増加</li> </ul>
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## (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 及び 200 ppm : 平均検体摂取量は表 14 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	90 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.0	3.2	7.6
	雌	1.1	3.6	8.5

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

90 ppm 以上投与群で前立腺及び精巣の重量減少、精巣上体の無精子が認められたが、本試験と同月齢 (約 6 か月齢) より開始された慢性毒性試験の解剖時で

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

は認められないこと（30 及び 90 ppm 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（200 ppm 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た。

30 ppm 投与群の雄で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）が認められたが、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 か月齢）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た。

本試験において、90 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、200 ppm 投与群の雌で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm（1.0 mg/kg 体重/日）、雌で 90 ppm（3.6 mg/kg 体重/日）であるとと考えられた。（参照 33、59）

表 15 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	・肝グリコーゲン枯渇	・死亡（1 例） ・肝グリコーゲン枯渇 ・体重増加抑制 <sup>§</sup> ・ALP 増加
90 ppm 以上	・体重増加抑制 <sup>§</sup> ・小葉中心性肝細胞肥大 ・胸腺萎縮 ・前立腺未成熟	90 ppm 以下毒性所見なし
30 ppm	毒性所見なし	

§：90 ppm 投与群雄及び 200 ppm 投与群雌では統計学的有意差は認められなかったが投与の影響と判断した。

### （3）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100 及び 400 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.4	7.2	28.7
	雌	1.7	8.4	33.0

400 ppm 投与群の雌雄で肝重量増加、雌で甲状腺重量増加が、100 ppm 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た。

本試験での無毒性量は雄で 20 ppm (1.4 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (8.4 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 34、59)

## 1 1. 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 及び 90 ppm : 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 17 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		9 ppm	30 ppm	90 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.27	0.70	2.73
	雌	0.22	0.76	2.51

本試験において、90 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄: 0.70 mg/kg 体重/日、雌: 0.76 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 35)

### (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (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 及び 250 ppm : 平均検体摂取量は表 18 参照) 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。

表 18 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	20 ppm	75 ppm	250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.22	0.85	3.21	10.8
	雌	0.29	1.17	4.40	14.7

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 19 に、甲状腺腫瘍の発生頻度は表 20 に示されている。

250 ppm 投与群の雌雄において、有意差はないものの甲状腺限局性ろ胞細胞過形成及びろ胞細胞腺腫が認められた。これは、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、 $\beta$ -グルクロニルトランスフェラーゼ等の肝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た。

発がん性試験群の 20 ppm 以上投与群の雌の死亡・途中切迫と殺動物において、坐骨神経のミエリン変性が増加したが、最終と殺動物及び全動物では有意差は認められなかった。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た。

本試験において 75 ppm 以上投与群の雄で MCV 増加等が、雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：0.85 mg/kg 体重/日、雌：1.17 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 36、53~55）

表 19 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  
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCHC 減少</li> <li>・ TP 増加</li> <li>・ Hb 及び T<sub>4</sub> 減少</li> <li>・ Alb 及び TSH 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 甲状腺ろ胞細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺コロイド鉍質沈着</li> <li>・ 肝好塩基性変異細胞巢増加</li> <li>・ 肝限局性好酸性細胞変化</li> <li>・ 進行性慢性腎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCHC 減少</li> <li>・ TP 増加</li> <li>・ MCV 及び MCH 減少</li> <li>・ RBC、PLT、T.Chol 及びカルシウム増加</li> <li>・ 甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 甲状腺ろ胞細胞肥大</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 胆管線維化</li> <li>・ 甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大</li> <li>・ 肝限局性類洞拡張</li> <li>・ 腎動脈炎/動脈周囲炎</li> <li>・ 肺胞大食細胞浸潤巣</li> </ul>
75 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCV 増加</li> <li>・ PT 延長</li> <li>・ 胆管線維化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PT 短縮</li> <li>・ T<sub>4</sub> 減少</li> <li>・ TSH 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 甲状腺コロイド鉍質沈着</li> <li>・ 胆管過形成</li> </ul>
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 20 2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）で認められた  
甲状腺腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
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
限局性ろ胞細胞過形成	2	1	0	1	5	0	1	0	1	2
ろ胞細胞腺腫	0	0	0	0	4	0	0	0	0	2
ろ胞細胞癌	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なし

### (3) 18 か月間発がん性試験（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 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 21 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	150 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.7	8.6	25.6	50.8
	雌	1.7	12.5	36.3	73.5

肝腫瘍の発生頻度は表 22 に示されている。

300 ppm 投与群の雄で ALT 増加、肝絶対及び比重量増加、肝淡明性変異細胞巣、肝脂肪変性、雌で肝細胞腺腫が、150 ppm 以上投与群の雌で肝比重量増加が認められた。

300 ppm 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た。

本試験において、300 ppm 投与群の雄で ALT 増加等が、150 ppm 以上投与群の雌で肝比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 150 ppm (25.6 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (12.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 37、56)

表 22 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた肝腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	10	50	150	300	0	10	50	150	300
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

※：Fisher の直接確率検定、 $p < 0.05$

## 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 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 23 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	75 ppm	500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.66	4.77	32.3
		雌	0.78	5.82	37.4
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.80	6.03	39.6
		雌	0.91	6.76	45.2

親動物では、500 ppm 投与群の P 雌雄で肝及び甲状腺絶対及び比重量の増加、P 雌で体重増加抑制、副腎比重量の増加、肝細胞肥大及び甲状腺ろ胞細胞肥大、F<sub>1</sub> 雌雄で肝、甲状腺及び下垂体比重量の減少並びに甲状腺ろ胞細胞肥大、F<sub>1</sub> 雄で肝細胞肥大、F<sub>1</sub> 雌で体重増加抑制、脾絶対重量の増加及び肝細胞肥大が認められた。また、500 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 雄で包皮分離、F<sub>1</sub> 雌で膈開口の遅延が認められた。

児動物では、500 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 雌雄で低体重、胸腺、脾絶対重量、腎比重量の低下並びに肝及び脳比重量の増加が認められた。

本試験における無毒性量は親動物及び児動物で雌雄とも 75 ppm（P 雄：4.77 mg/kg 体重/日、P 雌：5.82 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：6.03 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：6.76 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 38、59）

### (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 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、30 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少、10 mg/kg 体重/日以上投与群で肝重量増加が認められた。胎児では、30 mg/kg 体重



/日投与群でダンベル状胸椎体及び第 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 3 mg/kg 体重/日、胎児で 10 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 39)

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW 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 及び 4.0 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、2.0 mg/kg 体重/日以上投与群で、流産、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胎児では、2.0 mg/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 0.5 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 40)

## 1 3. 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、ヒト末梢血リンパ球培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 24 に示されている。試験結果は全て陰性であったことから、エチプロールに遺伝毒性はないものと考えられた。

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た。(参照 41~44、62)

表 24 遺伝毒性試験概要 (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 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	8~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	39~2,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 ヒト末梢血リンパ球培養細胞	253~800 µg/mL (-S9) 450~800 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo/in vitro</i>	UDS 試験 Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	800, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (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、D、E、F（主に動物、植物及び土壌由来）、C（主に動物、植物、土壌及び水中由来）、K（主に植物由来）、N 及び P（主に光由来）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 25 に示されているとおり、全て陰性であった。

代謝物 B の試験では、代謝活性化系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た。（参照 45~52）

表 25 遺伝毒性試験概要（代謝物）

代謝物	試験	対象	処理濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	結果
B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	4.10~5,000 (+/-S9)	陰性
C	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2/pKM101, WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	1.6~5,000 (+/-S9)	陰性
D	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2/pKM101, WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	1.6~5,000 (+/-S9)	陰性
E	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0.16~5,000 (-S9) 1~5,000 (+S9)	陰性
F	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537、 TA1538 株)	250~5,000 (+/-S9)	陰性
K	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2/pKM101, WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	1.6~5,000 (+/-S9)	陰性
N	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2/pKM101, WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	0.32~1,000 (+/-S9)	陰性
P	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	5~5,000 (+/-S9)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

## 14. その他の試験

### (1) ラットを用いた甲状腺腫瘍発生メカニズム試験

亜急性毒性試験及び慢性毒性/発がん性併合試験において、ラットの甲状腺への影響が認められたことから、メカニズム試験が実施された。

#### 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 24 匹）を用い 14 日間強制経口（原体：0 及び 20 mg/kg 体重/日）投与した後、24 時間後に  $^{125}\text{I}$  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 ( $\text{KClO}_4$ ) を腹腔内投与することにより、甲状腺におけるヨウ素 ( $^{125}\text{I}$ ) 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：200 mg/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た。（参照 53）

#### ② $\text{T}_4$ の血中動態に対する影響試験

Wistar ラット（一群雄 8 匹）を用い 14 日間強制経口（原体：0 及び 20 mg/kg 体重/日）投与後、 $^{125}\text{I}-\text{T}_4$  を尾静脈内に投与し、 $\text{T}_4$  の血中動態に対する影響試験が実施された。（陽性対照；フェノバルビタール：80 mg/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  $\beta$ -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た。（参照 54）

#### ③ $\text{T}_4$ の胆汁排泄に対する影響試験

Wistar ラット（一群雄 7 匹）を用い 14 日間強制経口（原体：0 及び 20 mg/kg 体重/日）投与後、 $^{125}\text{I}-\text{T}_4$  を尾静脈内に投与し、 $\text{T}_4$  の胆汁排泄に対する影響試験が実施された。（陽性対照；フェノバルビタール：80 mg/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  $^{125}\text{I}\text{-T}_4$  の抱合体で、約 20%が遊離  $^{125}\text{I}$  又は同定できない  $^{125}\text{I}\text{-T}_4$  代謝物であった。

エチプロール投与により、 $^{125}\text{I}\text{-T}_4$  の胆汁排泄が促進され、胆汁放射能の約 60%が抱合化した  $^{125}\text{I}\text{-T}_4$  であった。したがって、エチプロールは $\beta\text{-D}$ -グルクロニルトランスフェラーゼなどの肝薬物代謝酵素の誘導物質であると考えられた。(参照 55)

## (2) マウスを用いた薬物代謝酵素、細胞増殖活性検索のための試験

マウスにおける肝細胞腫瘍増加発現のメカニズム解明の一環として以下の試験が実施された。

C57BL/6 マウス（一群雌 15 匹、中間と殺群：一群雌 15 匹）を用い 28 日間混餌（原体：0、100、300 及び 1,000ppm）投与し、肝臓中の薬物代謝酵素、細胞増殖活性が測定された。（陽性対照；フェノバルビタール：80 mg/kg 体重/日、強制経口投与）

1,000 ppm 投与群の中間と殺（8 日）及び最終と殺（29 日）群で肝臓比重量の増加、び慢性全小葉性肝細胞肥大、肝肥大及び暗色化が、中間と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と殺群では有意に増加したが、最終と殺群では対照群と比べ差は認められなかった。

300 ppm 以上投与群で総チトクローム P450 含有量の増加並びに 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 含有量の増加並びに 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 300 ppm 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た。（参照 56）

## (3) 28 日間免疫毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 10 匹）を用いて混餌（原体：0、20、100 及び 500 ppm、平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照として、シクロフォスファミドを 28 日間強制経口（3.5 mg/kg 体重/日）投与する群が設定された。

表 26 28 日間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	20	100	500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1.6	8.4	41.2

500 ppm 投与群において、SRBC（ヒツジ赤血球）特異的 IgM 濃度の低下傾向が認められたが、統計学的に有意な低下ではなかった。陽性対照群では、SRBC 特異的 IgM 濃度の低下並びに脾臓及び胸腺絶対及び比重量の低下が認められた。本試験条件下において、免疫毒性は認められなかった。（参照 87、89）

#### （4）単回経口投与試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 15 匹）を用いて強制経口（原体：0、0.85、1.5 及び 3.0 mg/kg 体重）投与による単回投与試験が実施された。各投与群は投与 24 時間後及び投与 14 日後にと殺された。

体重、摂餌量、血漿中  $T_3$  及び  $T_4$  濃度、肝臓及び甲状腺重量、病理組織学的検査（肝臓及び甲状腺）並びに薬物代謝酵素活性に検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量である 3.0 mg/kg 体重と考えられた。（参照 87、90）

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「エチプロール」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、免疫毒性試験（ラット）、単回経口投与試験（ウサギ）、作物残留試験（マンゴー）の成績等が新たに提出された。

<sup>14</sup>C で標識したエチプロールのラットを用いた動物体内運命試験において、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。吸収率は低用量で 79.7～85.5%、高用量で 10.4～13.3%と算出された。投与放射能は主に糞中に排泄された。組織及び臓器内では肝臓、腎臓、腎脂肪、甲状腺、副腎及び膵臓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、U 及び V が、糞中からはエチプロール並びに代謝物 B、D、E、H、I 及び J が検出された。

<sup>14</sup>C で標識したエチプロールを用いた植物体内運命試験において、玄米、綿実及びピーマン果実における放射能分布は 0.2～1.3%TRR と低かった。また、未変化のエチプロール、代謝物 B 等が検出され、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。

水稻、果実等を用いて、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。エチプロール及び代謝物 B の最大残留値は、それぞれ茶（荒茶）の 3.18 mg/kg 及び 1.19 mg/kg であった。ホルスタイン種泌乳牛を用いて、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。また、魚介類における最大推定残留値は 0.087 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、エチプロール投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。神経毒性、免疫毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットの慢性毒性/発がん性併合毒性試験において甲状腺腫瘍が、マウスの発がん性試験において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<sub>4</sub>の胆汁排泄及び TSH の増加が確認されたことから、機序としてネガティブフィードバックにより TSH が増加し甲状腺が持続的かつ過剰に刺激されたことによる間接的な原因で生じたと考えられた。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た。遺伝毒性試験においても生体におい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た。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をエチプロール（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 27 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた

発生毒性試験の 0.5 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 0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.005 mg/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)	0.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 27 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (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>1)</sup>
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、5、20、500、 2,500 ppm ----- 雄：0、0.3、1.2、 30.5、155 雌：0、0.4、1.5、 37.6、188	雄：1.2 雌：1.5	雄：30.5 雌：37.6	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、20、100、400 ppm ----- 雄：0、1.4、7.2、 28.7 雌：0、1.7、8.4、 33.0	雄：1.4 雌：8.4	雄：7.2 雌：33.0	雄：甲状腺重量増加 雌：肝及び甲状腺重量増加  (亜急性神経毒性は認められない)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、5、20、75、250 ppm ----- 雄：0、0.22、0.85、 3.21、10.8 雌：0、0.29、1.17、 4.40、14.7	雄：0.85 雌：1.17	雄：3.21 雌：4.40	雄：MCV 増加等 雌：肝絶対及び比重量増加等
	2 世代 繁殖試験	0、10、75、500 ppm ----- P 雄：0、0.66、4.77、 32.3 P 雌：0、0.78、5.82、 37.4 F <sub>1</sub> 雄：0、0.80、 6.03、39.6 F <sub>1</sub> 雌：0、0.91、 6.76、45.2	親動物及び児動物： P 雄：4.77 P 雌：5.82 F <sub>1</sub> 雄：6.03 F <sub>1</sub> 雌：6.76	P 雄：32.3 P 雌：37.4 F <sub>1</sub> 雄：39.6 F <sub>1</sub> 雌：45.2	親動物：肝及び甲状腺絶対及び比重量増加等 児動物：低体重等  (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	0、3、10、30	母動物：3 胎児：10	母動物：10 胎児：30	母動物：肝重量増加 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)
マウス	18 か月間 発がん性 試験	0、10、50、150、 300 ppm ----- 雄：0、1.7、8.6、 25.6、50.8 雌：0、1.7、12.5、 36.3、73.5	雄：25.6 雌：12.5	雄：50.8 雌：36.3	雄：ALT 増加等 雌：肝比重量増加  (雌：肝細胞腺腫)



動物種	試験	投与量 (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>1)</sup>
ウサギ	発生毒性 試験	0、0.25、0.5、2.0、 4.0	母動物及び胎児： 0.5	母動物及び胎児： 2.0	母動物：体重増加抑制 等 胎児：不完全骨化の増 加 (催奇形性は認めら れない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、30、90、200 ppm ----- 雄：0、1.0、3.2、 7.6 雌：0、1.1、3.6、 8.5	雄：1.0 雌：3.6	雄：3.2 雌：8.5	雄：小葉中心性肝細胞 肥大等 雌：ALP 増加等
	1年間 慢性毒性 試験	0、9、30、90 ppm ----- 雄：0、0.27、0.70、 2.73 雌：0、0.22、0.76、 2.51	雄：0.70 雌：0.76	雄：2.73 雌：2.51	雌雄：体重増加抑制

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルスルホニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボキシアミド
C	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-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 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボキシアミド
D	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルスルホニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボキシアミド
E	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルチオ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボキシアミド
F	5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾール-4-スルホン酸
H	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(2-ヒドロキシエチルスルホニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボキシアミド
I	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(カルボキシメチルスルホニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボキシアミド
J	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボキシアミド
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 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボキシアミド
L	5-ホルミルアミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボキシアミド
M	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルチオ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボキシアミド
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 <i>H</i> -ピラゾロ[1,5- $\alpha$ ]ベンズイミダゾール-2-カルボキシアミド
O	2-シアノ-8-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチル-4 <i>H</i> -ピラゾロ[1,5- $\alpha$ ]ベンズイミダゾール-3-スルホン酸
P	3-エチルスルフィニル-8-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチル-4 <i>H</i> -ピラゾロ[1,5- $\alpha$ ]ベンズイミダゾール-2-カルボキシアミド
Q	J のグルクロン酸抱合体
R	5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール-4-スルフィン酸
S	J の硫酸抱合体
U	3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ- $\alpha, \alpha$ -トリフルオロ- <i>p</i> -トリル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾロ[4,3- <i>b</i> ][1,4]チアジン-6-オン-4,4-ジオキソ
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)ピラゾール-4-スルホン酸
X	7-クロロ-5-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -インダゾール-3-カルボキシアミド

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
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- <i>O</i> -脱ベンジル化酵素
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450
EROD	エトキシレゾルフィン- <i>O</i> -脱エチル化酵素
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
MC	メチルセルロース
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
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン- <i>O</i> -脱ペンチル化酵素
PT	プロトロンビン時間
PTU	プロピルチオウラシル
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TP	総蛋白質
TSH	甲状腺刺激ホルモン
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙 3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)																					
					公的分析機関						社内分析機関															
					エチプロール			代謝物 B			エチプロール			代謝物 B												
					最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値										
水稲 (玄米) 2000年度	2		1	14 21 28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
					0.010	0.008	0.006	0.006*	0.006*	0.006*	0.005	0.005*	0.005	0.005*	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
					0.009	0.007*	0.007	0.006*	0.006*	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007
水稲 (稲わら) 2000年度	2	200 P	1	14 21 28	0.008	0.007	0.005	0.005*	0.005*	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005		
					0.012	0.010	0.008	0.007*	0.007*	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008
					0.014	0.011	0.010	0.008*	0.008*	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010
水稲 (玄米) 2002年度	2		2	14 21 28	0.22	0.17	0.19	0.17	0.17	0.19	0.12	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17		
					0.10	0.08	0.12	0.09	0.09	0.12	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
					0.07	0.05	0.14	0.05	0.09	0.14	0.05	0.09	0.14	0.05	0.09	0.14	0.05	0.09	0.14	0.05	0.09	0.14	0.05	0.09	0.14	0.05
水稲 (玄米) 2002年度	2		2	14 19 28 42 56	0.026	0.021	0.016	0.014	0.014	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016		
					0.025	0.025	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016	0.016
					0.043	0.039	0.030	0.024	0.024	0.030	0.039	0.024	0.024	0.030	0.039	0.024	0.024	0.030	0.039	0.024	0.024	0.030	0.039	0.024	0.024	0.030
水稲 (稲わら) 2002年度	2	200 SC	2	14 19 28 42 56	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
					0.28	0.25	0.55	0.47	0.47	0.28	0.25	0.55	0.47	0.47	0.28	0.25	0.55	0.47	0.47	0.28	0.25	0.55	0.47	0.47	0.28	
					0.22	0.17	0.41	0.31	0.31	0.22	0.17	0.41	0.31	0.31	0.22	0.17	0.41	0.31	0.31	0.22	0.17	0.41	0.31	0.31	0.22	0.17

作物名 (分析部位) 実施年度		試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											
						公的分析機関				社内分析機関							
						エチプロール		代謝物 B		エチプロール		代謝物 B					
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値								
水稲 (玄米) 2004年度	2	50 SC	7 <sup>a</sup> 14 21 28 42	2	7 <sup>a</sup> 14 21 28 42	<0.01	0.02*	<0.01	<0.01	0.02	0.02*	<0.01	<0.01	0.02	0.02*		
						0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.02	0.02	
						0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
						0.16	0.12	0.16	0.12	0.17	0.12	0.17	0.12	0.14	0.13	0.14	0.13
水稲 (稲わら) 2004年度	2	50 SC	7 <sup>a</sup> 14 21 28 42	2	7 <sup>a</sup> 14 21 28 42	<0.05	0.06*	<0.05	<0.05	0.05	0.05*	<0.05	<0.05	0.05	0.05*		
						0.06	0.06*	0.06	0.06*	0.06	0.06*	0.06	0.06*	0.06	0.06*	0.06	
						0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
						0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
						0.02	0.02*	0.02	0.02*	0.02	0.02*	0.02	0.02*	0.02	0.02*	0.02	0.02*
水稲 (玄米) 2004年度	2	600 G	14 21 34~37 44~48 51~55	2	14 21 34~37 44~48 51~55	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01		
						0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	
						0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	
						0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	
						0.88	0.67	0.88	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.62	0.45	0.62	0.45
水稲 (稲わら) 2004年度	2	600 G	14 21 34~37 44~48 51~55	2	14 21 34~37 44~48 51~55	0.24	0.49	0.24	0.22	0.49	0.48	0.24	0.22	0.48	0.32		
						0.94	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94	0.94	
						0.49	0.31	0.49	0.31	0.39	0.28	0.39	0.28	0.39	0.28	0.39	0.28
						1.22	0.74	1.22	0.74	0.62	0.45	0.62	0.45	0.62	0.45	0.62	0.45
						0.034	0.025	0.034	0.025	0.026	0.019	0.026	0.019	0.027	0.022	0.026	0.022
水稲 (玄米) 2005年度	2	91~111 SC	14 21 28 42~47	2	14 21 28 42~47	0.007	0.043	0.007	0.006*	0.043	0.030	0.007	0.006*	0.030	0.030		
						0.044	0.043	0.044	0.043	0.043	0.043	0.043	0.043	0.043	0.043	0.043	
						0.039	0.031	0.039	0.031	0.027	0.022	0.027	0.022	0.027	0.022	0.027	0.022
						0.034	0.025	0.034	0.025	0.026	0.019	0.026	0.019	0.027	0.022	0.026	0.022
						0.007	0.006*	0.007	0.006*	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											
					公的分析機関				社内分析機関							
					代謝物 B		エチプロロール		代謝物 B		エチプロロール					
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値				
水稲 (籾わら) 2005年度	2		2	14 21 28 42~47	1.79	1.37	1.32	1.07	0.81	0.66	0.58	0.26				
					0.05	0.03*	0.05	0.03*	0.01	0.01*	0.01	0.01*	<0.01	<0.01		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
だいず (乾燥子実) 2006年度	2	75~125 <sub>SC</sub>	2	7 14 21 34~35	0.01	0.01*	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
					0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
だいず (乾燥子実) 2007年度	2	50~100 <sub>SC</sub>	2	7 14 21	0.04	0.04	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
えだまめ (さや) 2006年度	2	100~ 150 <sub>SC</sub>	2	7 14 21	0.17	0.13	0.17	0.12	0.12	0.09	0.03					
					0.12	0.10	0.11	0.09	0.03	0.03						
					0.04	0.03	0.03	0.03								
みかん (果肉) 2000年度	2	400 <sub>SC</sub>	2	21 28 42 56	0.011	0.008	0.017	0.015	0.018	0.015	0.007					
					0.010	0.008	0.018	0.015	0.018	0.015	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
					0.007	0.006*	0.008	0.007	0.008	0.007	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
					<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					公的分析機関				社内分析機関					
					代謝物 B		エチプロロール		代謝物 B		エチプロロール		代謝物 B	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
みかん (果皮) 2000年度	2	400 sc	2	21 28 42 56	0.94	0.83	0.14	0.13	1.35	1.07	0.16	0.15		
					1.29	0.90	0.16	0.15	0.96	0.83	0.17	0.14		
					1.20	0.82	0.19	0.18	0.85	0.66	0.17	0.15		
					1.04	0.69	0.18	0.16	0.83	0.62	0.17	0.16		
なつみかん (全果実) 2000年度	1	400 sc	2	21 28 42 56	0.146	0.146	0.006	0.006	0.126	0.122	0.007	0.006		
					0.207	0.204	0.008	0.008	0.142	0.139	0.016	0.016		
					0.176	0.174	0.010	0.010	0.102	0.100	0.007	0.006		
					0.115	0.112	0.008	0.008	0.078	0.078	0.009	0.008		
かぼす (果実全体) 2000年度	1	400 sc	2	20 <sup>a</sup> 27 42 56	0.047	0.047	<0.005	<0.005	0.036	0.036	0.005	0.005		
					0.100	0.099	0.006	0.006	0.071	0.070	0.005	0.005		
					0.038	0.038	<0.005	<0.005	0.048	0.046	0.005	0.005		
					0.039	0.039	<0.005	<0.005	0.018	0.018	0.005	0.005		
すだち (果実全体) 2000年度	1	400 sc	2	21 28 42 56					0.059	0.058	0.013	0.013		
									0.067	0.064	0.015	0.015		
									0.025	0.022	0.006	0.006		
									<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
りんご (果実) 2000年度	2	400 sc	2	14 21 28 42 56					0.076	0.075	0.017	0.016		
									0.037	0.036	0.013	0.012		
									0.009	0.009	0.007	0.007		
									0.013	0.012	0.011	0.010		
りんご (果実) 2000年度	2	400 sc	2	14 21 28 42 56	0.219	0.136	0.019	0.017	0.398	0.235	0.031	0.021		
					0.093	0.063	0.019	0.016	0.145	0.085	0.020	0.014		
					0.025	0.021	0.012	0.010	0.031	0.030	0.011	0.009		
					0.022	0.021	0.011	0.011	0.035	0.030	0.013	0.012		
				0.012	0.010	0.007	0.007	0.011	0.008	<0.005	<0.005			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					公的分析機関				社内分析機関					
					エチプロール		代謝物 B		エチプロール		代謝物 B			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
かき <sup>a</sup> (果実) 2008年度	2	200 SC	2	7 14 21 28	0.05 0.03 0.02 0.02	0.04 0.03 0.02 0.02	/	/	0.04 0.02 0.04 0.02	0.04 0.02 0.03 0.02*	/	/	/	
マンゴー (果実(へた及 び種子を除去 したもの)) 2010年度	1	250 SC	2	7 14 21 28	/	/	/	/	0.14 0.06 0.05 0.05	0.14 0.06 0.05 0.05	/	/	/	
マンゴー (果実(へた及 び種子を除去 したもの)) 2011年度	1	250 SC	2	7 14 21 28	/	/	/	/	0.03 0.05 0.02 <0.01	0.03 0.05 0.02 <0.01	/	/	/	
茶 (荒茶) 2000年度	2	200 SC	1	7 14 21	3.06 2.45 0.35	2.13 1.42 0.22	/	/	0.77 1.05 0.43	0.56 0.64 0.25	3.18 2.20 0.20	2.29 1.30 0.15	0.88 1.19 0.28	0.63 0.70 0.18
茶 (浸出液) 2000年度	2	200 SC	1	7 14 21	/	/	/	/	/	/	2.28 1.59 0.13	1.61 0.98 0.10	0.51 0.72 0.12	0.37 0.44 0.09

注) G：粒剤、P：粉剤、SC：フロアブル

- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界を検出したものとして計算し、\*印を付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。
- ・農薬の作物名及び使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、作物名又は PHI に<sup>a</sup>を付した。



<別紙 4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児（1~6歳） (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者（65歳以上） (体重：54.2 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 ( $\mu$ g/人/日)
米	0.04	185	7.40	97.7	3.91	140	5.59	189	7.55
大豆	0.03	56.1	1.68	33.7	1.01	45.5	1.37	58.8	1.76
えだまめ	0.13	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
みかん	0.015	41.6	0.62	35.4	0.53	45.8	0.69	42.6	0.64
なつみ かんの 果実全 体	0.204	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
その 他の かん きつ（す だち）	0.075	0.4	0.03	0.1	0.01	0.1	0.01	0.6	0.05
りんご	0.235	35.3	8.30	36.2	8.51	30.0	7.05	35.6	8.07
マン ゴー	0.14	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
茶	2.29	3.0	6.87	1.4	3.21	3.5	8.02	4.3	9.85
みかん の皮	1.07	0.1	0.11	0.1	0.11	0.1	0.11	0.1	0.11
魚介類	0.087	94.1	8.19	42.8	3.72	94.1	8.19	94.1	8.19
合計			33.3		21.1		31.1		36.6

注) ・残留値は、登録されている又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（参照 別紙 3）及び魚介類の最大推定残留値を用いた。

- ・「ff」：平成10年～12年の国民栄養調査（参照 63～65）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）
- ・妊婦及び高齢者の魚介類のffは国民平均のffを用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めたエチプロールの推定摂取量（ $\mu$ g/人/日）
- ・その他のかんきつについては、かぼす及びすだちのうち、残留値の高いすだちの値を用いた。

<参照>

- 1 農薬抄録エチプロール（殺虫剤）（平成 15 年 6 月 19 日改訂）：バイエルクロップサイエンス（株）、未公表
- 2 <sup>14</sup>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 稲における代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、2000 年、未公表
- 4 綿における代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、2000 年、未公表
- 5 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
- 6 好氣的湛水土壤中運命試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、1999 年、未公表
- 7 好気性土壌代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、1999 年、未公表
- 8 嫌氣的土壌中運命試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、1999 年、未公表
- 9 代謝物 RPA097973[B]の嫌氣的土壌中運命試験（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2001 年、未公表
- 10 土壌吸着試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 11 加水分解運命試験（GLP 対応）：PTRL West, inc.（米）、1998 年、未公表
- 12 水中光分解試験（滅菌緩衝液）（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2000 年、未公表
- 13 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
- 14 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
- 15 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
- 16 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
- 17 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
- 18 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
- 19 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
- 20 ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Safepfarm Laboratories Limited（英）、1998 年、未公表
- 21 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
- 22 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
- 23 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
- 24 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
- 25 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
- 26 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
- 27 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
- 28 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
- 29 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
- 30 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
- 31 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
- 32 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
- 33 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
- 34 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
- 35 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
- 36 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
- 37 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
- 38 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
- 39 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
- 40 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
- 41 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
- 42 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
- 43 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、1998年、未  
公表
- 44 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
- 45 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

- 46 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
- 47 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
- 48 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
- 49 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
- 50 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
- 51 水中光分解代謝物 AE0764815 (代謝物 P) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2002 年、未公表
- 52 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
- 53 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
- 54 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
- 55 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
- 56 マウスを用いた肝毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Crop Science (仏)、2002 年、未公表
- 57 生体機能への影響に関する試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2002 年、未公表
- 58 食品健康影響評価について (平成 15 年 10 月 29 日付、厚生労働省発食安第 1029001 号)
- 59 エチプロールの食品健康影響評価に係る追加提出資料 : バイエルクロップサイエンス(株)、2004 年、未公表
- 60 農薬抄録エチプロール (殺虫剤) (平成 16 年 5 月 27 日改訂) : バイエルクロップサイエンス (株)、未公表
- 61 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
- 62 細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : バイエルクロップサイエンス (株)、2004 年、未公表
- 63 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
- 64 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
- 65 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
- 66 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 16 年 7 月 22 日付け府食第 771 号)
- 67 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件 (平成 16 年厚生労働省告示第 426 号)
- 68 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、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号)

- 69 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）、2007年、未公表
- 70 稲における代謝試験（湛水処理）（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（独）、2004年、未公表
- 71 エチプロール及びその代謝物の搾乳牛における乳汁中残留試験：（有）関東家畜臨床センター、2004年、未公表
- 72 エチプロールの搾乳牛における乳汁中残留試験：（財）畜産生物科学安全研究所、2003年、未公表
- 73 エチプロール 作物残留性試験成績：バイエルクロップサイエンス（株）、2006年、未公表
- 74 エチプロール 作物残留性試験成績：（財）残留農薬研究所、2006年、未公表
- 75 エチプロールの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 76 食品健康影響評価について（平成 19 年 12 月 4 日付、厚生労働省発食安第 1204001 号）
- 77 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 20 年 2 月 28 日付け府食第 217 号）
- 78 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 21 年 6 月 4 日付、平成 21 年厚生労働省告示第 325 号）
- 79 農薬抄録 エチプロール（殺虫剤）（平成 21 年 10 月 1 日改訂）：バイエルクロップサイエンス（株）、未公表
- 80 ラットにおける急性神経毒性試験 RNP 558/982938（GLP 対応）：Huntingdon Life Science Ltd.（英）、2001年、未公表
- 81 ラットにおける急性神経毒性試験 RNP 608/994084（GLP 対応）：Huntingdon Life Science Ltd.（英）、2001年、未公表
- 82 エチプロール 作物残留性試験成績：バイエルクロップサイエンス（株）、2000年、2008年、未公表
- 83 食品健康影響評価について（平成 21 年 12 月 14 日付、厚生労働省発食安 1214 第 1 号）
- 84 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 22 年 7 月 22 日付け府食第 565 号）
- 85 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 23 年 7 月 19 日付け平成 23 年厚生労働省告示第 241 号）
- 86 食品健康影響評価について（平成 25 年 12 月 6 日付け厚生労働省発食安 1206 第 1 号）
- 87 農薬抄録 エチプロール（殺虫剤）（平成 25 年 8 月 6 日改訂）：バイエルクロップサイエンス（株）、一部公表
- 88 エチプロール 作物残留性試験成績：バイエルクロップサイエンス（株）、2010年、2011年、未公表
- 89 ラットにおける免疫毒性試験：バイエルクロップサイエンス（株）、2010年、未公表
- 90 ウサギにおける急性毒性試験：バイエルクロップサイエンス（株）、2011年、未公表