

(案)

農薬評価書

エチプロール

(第3版)

2010年6月28日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

1	目 次	頁
2		
3	○審議の経緯.....	3
4	○食品安全委員会委員.....	4
5	○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員.....	4
6	○要約.....	7
7		
8	I. 評価対象農薬の概要.....	8
9	1. 用途.....	8
10	2. 有効成分の一般名.....	8
11	3. 化学名.....	8
12	4. 分子式.....	8
13	5. 分子量.....	8
14	6. 構造式.....	8
15	7. 開発の経緯.....	8
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要.....	9
18	1. 動物体内運命試験.....	9
19	(1) 吸収.....	9
20	(2) 分布.....	9
21	(3) 代謝.....	10
22	(4) 排泄.....	11
23	2. 植物体内運命試験.....	12
24	(1) 稲（茎葉散布処理）.....	12
25	(2) 稲（湛水処理）.....	13
26	(3) 綿.....	13
27	(4) ピーマン.....	14
28	3. 土壌中運命試験.....	14
29	(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	14
30	(2) 好氣的土壌中運命試験.....	14
31	(3) 嫌氣的土壌中運命試験.....	15
32	(4) 嫌氣的土壌中運命試験（分解物 B）.....	15
33	(5) 土壌吸着試験.....	15
34	4. 水中運命試験.....	15
35	(1) 加水分解試験.....	15
36	(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）.....	16
37	(3) 水中光分解試験（滅菌自然水）.....	16
38	5. 土壌残留試験.....	16

1	6. 作物等残留試験.....	17
2	(1) 作物残留試験.....	17
3	(2) 魚介類における最大推定残留値.....	17
4	7. 乳汁移行試験.....	18
5	8. 一般薬理試験.....	19
6	9. 急性毒性試験.....	19
7	(1) 急性毒性試験.....	19
8	(2) 急性神経毒性試験（ラット）①.....	20
9	(3) 急性神経毒性試験（ラット）②.....	21
10	10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	22
11	11. 亜急性毒性試験.....	22
12	(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）.....	22
13	(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）.....	23
14	(3) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）.....	24
15	12. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	25
16	(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）.....	25
17	(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）.....	25
18	(3) 18 カ月間発がん性試験（マウス）.....	27
19	13. 生殖発生毒性試験.....	28
20	(1) 2 世代繁殖試験（ラット）.....	28
21	(2) 発生毒性試験（ラット）.....	28
22	(3) 発生毒性試験（ウサギ）.....	29
23	14. 遺伝毒性試験.....	29
24	15. その他の試験.....	30
25	(1) ラットを用いた甲状腺腫瘍発生メカニズム試験.....	30
26	(2) マウスを用いた肝毒性試験.....	32
27		
28	Ⅲ. 食品健康影響評価.....	33
29		
30	・別紙 1：代謝物/分解物略称.....	40
31	・別紙 2：検査値等略称.....	41
32	・別紙 3：作物残留試験成績.....	42
33	・別紙 4：推定摂取量.....	45
34	・参照.....	46
35		

1 <審議の経緯>

2 第 1 版関係

- 2003年 10月 23日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：稲）
- 2003年 10月 29日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（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 より 2004 年 7 月 14 日 国民からの御意見・情報の募集
- 2004年 7月 21日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 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）
- 2004年 12月 16日 残留農薬基準告示（参照 66）
- 2005年 1月 17日 初回農薬登録

3

4 第 2 版関係

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 67）
- 2007年 11月 22日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（りんご、えだまめ、だいず）、魚介類に係る基準設定依頼
- 2007年 12月 4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 1204001 号）、関係書類の接受（参照 68~75）
- 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より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）
- 2009年 6月 4日 残留農薬基準告示（参照 76）

5

6 第 3 版関係

- 2009年 10月 21日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（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 1214 第 1 号）、関係書類の接受（参照 77~81）

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

1

2 <食品安全委員会委員>

(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

(2009年 7月 1日から)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年 7月 9日から

3

4 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員>

(2006年 3月 31日まで)		
鈴木勝士 (座長)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明

太田敏博

津田洋幸

吉田 緑

* : 2005 年 10 月 1 日から

1

(2007 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)

三枝順三

根岸友恵

廣瀬雅雄 (座長代理)

佐々木有

林 真

赤池昭紀

高木篤也

平塚 明

石井康雄

玉井郁巳

藤本成明

泉 啓介

田村廣人

細川正清

上路雅子

津田修治

松本清司

臼井健二

津田洋幸

柳井徳磨

江馬 眞

出川雅邦

山崎浩史

大澤貫寿

長尾哲二

山手丈至

太田敏博

中澤憲一

與語靖洋

大谷 浩

納屋聖人

吉田 緑

小澤正吾

成瀬一郎

若栗 忍

小林裕子

布柴達男

2

(2008 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)

佐々木有

根岸友恵

林 真 (座長代理*)

代田眞理子****

平塚 明

赤池昭紀

高木篤也

藤本成明

石井康雄

玉井郁巳

細川正清

泉 啓介

田村廣人

松本清司

上路雅子

津田修治

柳井徳磨

臼井健二

津田洋幸

山崎浩史

江馬 眞

出川雅邦

山手丈至

大澤貫寿

長尾哲二

與語靖洋

太田敏博

中澤憲一

吉田 緑

大谷 浩

納屋聖人

若栗 忍

小澤正吾

成瀬一郎***

* : 2007 年 4 月 11 日から

小林裕子

西川秋佳**

** : 2007 年 4 月 25 日から

三枝順三

布柴達男

*** : 2007 年 6 月 30 日まで

**** : 2007 年 7 月 1 日から

3

(2010 年 4 月 1 日から)

納屋聖人 (座長)

代田眞理子

福井義浩

林 真 (座長代理)

高木篤也

藤本成明

相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三
佐々木有

玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久
平塚 明

細川正清
堀本政夫
本間正充
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

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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（稲、綿及びピーマン）、作物残留、急性毒性（ラット）、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（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、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、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。

【事務局より】

第 3 版改訂にあたり、現在の評価書の様式するため大きく修正を行っております（代表的な所見の記載、動物代謝の記述や病理所見の表作成など）。修正部分は見え消しと下線付で示しています。

また、申請者より作物残留試験のほか、急性神経毒性試験が提出されております。評価書中にマーカーを着けて追加しておりますのでご確認下さい。

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：エチプロール

7 英名：ethiprole (ISO 名)

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ- α,α,α -トリフルオロ-*p*-トリル)-4-
12 エチルスルフィニルピラゾール-3-カルボニトリル

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

15 **CAS(No.181587-01-9)**

16 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-
17 (エチルスルフィニル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボニトリル

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

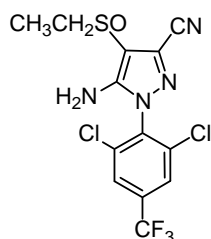
21 **4. 分子式**

$C_{13}H_9Cl_2F_3N_4OS$

21 **5. 分子量**

397.2

22 **6. 構造式**



28 **7. 開発の経緯**

29 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
30 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
31 作は昆虫の γ -アミノ酪酸作動性の神経伝達部位に作用することである。

32 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
33 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
34 る。

35 今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：かんきつ、かき）がなされ
36 ている。

1 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}C で標識したもの（以下、「 ^{14}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エチプロールに換算した。代謝物/分解物等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}C -エチプロール 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。

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

消失半減期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血中濃度半減期の遅延は、血中濃度がもともと低い β 相において濃度曲線の勾配が他に比べてわずかに小さくなったためと考えられ、 C_{\max} に対する $T_{1/2}$ で濃度推移を見た場合、試験群間で差が認められなかったことから、実際の血中濃度推移は、全ての試験群でほぼ同じであると考えられた。（参照 2、59）

表 1 血中放射能濃度推移

投与量	低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (時間)	8.0	8.0	33.6	48.0
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	2.1	1.6	41.7	29.8
$T_{1/2}$ (時間)	48.5	114	49.2	44.3

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}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

1 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
 2 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
 3 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
 4 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、
 5 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、
 6 59）

表 2 主要組織における残留放射能濃度（ μg 相当/g）

投与群	性	8 時間後*	48 時間後	
低用量 単回	雄	肝臓(14.5)、腎脂肪(11.7)、 副腎(7.92)、脾臓(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)、脾臓(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)	
投与群	性	48 時間後*	96 時間後	168 時間後
高用量 単回	雄	腎脂肪(208)、甲状腺 (192)、肝臓(161)、副腎 (120)、脾臓(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)、脾臓(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)、 脾臓(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)

9 ※血中最高濃度到達時付近

11 (3) 代謝

12 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、
 13 糞及び胆汁を試料として代謝試験が実施された。

14 尿中主要代謝物として I、J、Q 及び R が、その他に代謝物として F、S、U、
 15 V などが検出された。代謝物 Q 及び S は、それぞれ J のグルクロン酸抱合体及
 16 び硫酸抱合体、U は I の環状アミドと推定され、V は H の硫酸抱合体と推定さ
 17 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

1 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、
2 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。

3 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
4 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
5 の代謝物として、B、D、H（雌のみ）、E及びJが少量認められた。またエチ
6 プロールは0.2～0.3%TARとわずかであった。高用量群では、未吸収のエチプロ
7 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
8 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
9 チプロール以外では少量の代謝物E、Jのみが認められ、代謝物の構成が単純化
10 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。
11 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
12 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
13 経路で糞中に排泄されたと考えられた。

14 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へ変
15 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
16 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）、
17 水酸基の酸化（I）、硫酸抱合（V）または脱水による環状アミド生成（U）に続
18 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
19 酸体の生成（R）また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）、
20 硫酸抱合（S）、グルクロン酸抱合（Q）、c) ニトリル基の加水分解（D）であ
21 ると考えられた。（参照 2、59）

23 (4) 排泄

24 ① 尿及び糞中排泄

25 SDラット（一群雌雄各5匹）に¹⁴C-エチプロールを低用量若しくは高用量で
26 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、¹⁴C-
27 エチプロールを低用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

28 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。

29 性別及び投与量にかかわらず、主要排泄経路は、糞中であり、呼気からはほと
30 んど排泄されないと考えられた。

31 反復経口投与群では、カーカス¹に残存した放射能レベルは全動物において
32 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
33 蓄積は起こらないと考えられた。

34 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
35 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

¹ 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）。

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)

投与量	低用量 5mg/kg 体重		高用量 1,000mg/kg 体重		反復経口投与 5mg/kg 体重	
	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 ^{14}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。

ラットにおける主要な排泄経路は、低用量群では胆汁中であり、高用量群では糞中であつた。（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	5mg/kg 体重		1,000mg/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	1.5	3.5	0.4	5.8

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 ^{14}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（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

1 を採取し、稲における植物体内運命試験が実施された。

2 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%、
3 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
4 全体の 10%程度であった。1 倍処理区では、玄米中から親化合物が総残留放射能
5 (TRR)の 66.7%(0.10 mg/kg)、主要代謝物として B が 20.0%TRR(0.03 mg/kg)、
6 稲わらからは親化合物が 75.0%TRR (4.70 mg/kg) 、主要代謝物として B が
7 34.6%TRR (0.03 mg/kg) 検出された。

8 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
9 ホン体 (B) の生成であると考えられた。(参照 3)

11 (2) 稲 (湛水処理)

12 コンテナ栽培の稲 (品種 : 日本晴) に ^{14}C -エチプロールを 600 g ai/ha の用
13 量で、収穫 38 日前及び 30 日前の 2 回、田面水に湛水処理し、2 回目処理 30
14 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。

15 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。
16 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
17 80.1% (24.0 mg/kg)、19.0% (5.69 mg/kg) 及び 0.9% (0.28 mg/kg) であり、
18 玄米における分布率は低かった。

19 いずれの試料においても、残留放射能の主要成分は親化合物
20 (42.2~62.3%TRR) であり、主要代謝物は B (18.1~23.4%TRR) であった。
21 この他に代謝物 C、D、K 及び Z が少量検出された。

22 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
23 ると考えられた。さらにニトリル基の加水による D の生成、もしくは脱塩素に
24 による K の生成、またはニトリル基の酸化的加水分解による C の生成、カルバ
25 モイル基の酸化による Z の生成、もしくはスルホキシドの酸化による D の生成
26 が推定された。(参照 69)

28 (3) わた

29 莢開口前のわた (品種 : DP 5414) に ^{14}C -エチプロールを収穫 61 日前及び 48
30 日前の 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
31 目散布前後及び収穫日に検体として茎葉及び綿莢 (収穫時のみ) を採取し、エチ
32 プロールのわたにおける植物体内運命試験が実施された。

33 収穫時の放射能分布については、大部分が茎葉と綿実・綿毛を除いた莢に存在
34 し、綿実は全体の 0.2%であった。綿実中から親化合物が 1.4~7.0%TRR、代謝物
35 としては B が 2.1~2.9%TRR のほか、F、K 及び L がわずかに検出された。

36 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
37 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、または、
38 スルホン体の脱塩素 (K) 等であると考えられた。(参照 4)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

(4) ピーマン

ポット栽培のピーマン（品種：North Star）に¹⁴C-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（茎葉のみ）、2 回目散布前後及び収穫日に検体として茎葉及び果実を採取し、ピーマンにおける植物体内運命試験が実施された。

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

エチプロールのピーマンにおける主要代謝経路は、スルホキシド基の酸化によるスルホン体（B）の生成及び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. 土壤中運命試験

(1) 好氣的湛水土壤中運命試験

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壤中、¹⁴C-エチプロールを 0.42 mg/kg 乾土で添加後、20±1℃の暗条件下で 12 カ月間インキュベーションし、エチプロールの好氣的湛水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ず、総処理放射能（TAR）のほとんどが湛水土壤中に分布した。試験終了時では、親化合物が 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。湛水土壤中の推定半減期は、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（土壤中）（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) 好氣的土壤中運命試験

シルト質壤土及び砂壤土に、¹⁴C-エチプロールを 0.6 mg/kg 乾土で添加後、25±1℃の暗条件下で 12 カ月間インキュベーションし、エチプロールの好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、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、親化合物が定量限界以下~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 3.7~7.1%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

1 (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
2 トリル基の加水分解または C のスルホキシドの酸化による D の生成であると考
3 えられた。(参照 7)

4 (3) 嫌氣的土壤中運命試験

5 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、¹⁴C-エチプ
6 ロールを 0.59 mg/kg 乾土の用量で添加後、20±1°Cの嫌気状態下で 118 日間イ
7 ンキュベーションし、エチプロールの嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

8 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
9 量 (0.04% TAR 以下) 検出された。試験終了時では、親化合物が 2.2% TAR、分
10 解物としては C が 5.8% TAR、E が 67.0% TAR 及び M が 9.1% TAR 検出された。
11 湛水土壤中の推定半減期は、11.2 日であった。

12 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
13 リル基の加水分解 (C の生成) であると考えられた。(参照 8)

14 (4) 嫌氣的土壤中運命試験 (分解物 B)

15 脱イオン水を加えた砂壤土 (英国) に、フェニル環を ¹⁴C で標識した分解物 B
16 を 0.53mg/kg 乾土の用量で添加後、20±1°Cの嫌気状態下で 365 日間インキュベ
17 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。

18 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。
19 試験終了時では、分解物 B が 58.1% TAR 及び D が 27.7% TAR 検出された。湛水
20 土壤中の分解物 B の推定半減期は 535 日であった。

21 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
22 成であると考えられた。(参照 9)

23 (5) 土壤吸着試験

24 埴壤土 (Hatzenbeler)、シルト質壤土 (Oregon)、火山灰土壤 (栃木) 及び
25 砂土 (宮崎) を用いて、土壤吸着試験が実施された。

26 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)、
27 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
28 補正後 (K_{Foc}) 53.9~158) であった。(参照 10)

29 4. 水中運命試験

30 (1) 加水分解試験

31 ¹⁴C-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
32 (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
33 なるように加え、25±1°Cの暗条件下において 31 日間インキュベーションし、エ
34 チプロールの加水分解試験が実施された。

1 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
2 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
3 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。

4 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）
5 の生成であると考えられた。（参照 11）
6

7 (2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）

8 pH 5.0 の滅菌クエン酸緩衝液に ^{14}C -エチプロールを約 3 mg/L となるように加
9 え、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ でキセノン光（光強度：730 W/m²、波長：290～800 nm）16 時間
10 照射する水中光分解試験が実施された。

11 試験終了時に、親化合物が 18.6%TAR、主要分解物として N が 18.5%TAR、P
12 が 37.2%TAR（推定分解物 X を含む）及び O が 7.5%TAR 検出された。本試験
13 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
14 半減期は、2.0 日と考えられた。

15 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
16 の生成）、それに続くベンゼン環の水酸化（P、O の生成）であると考えられた。
17 （参照 12）
18

19 (3) 水中光分解試験（滅菌自然水）

20 滅菌自然水（池水）に ^{14}C -エチプロールを約 4.4 mg/L となるように加え、 25
21 $\pm 0.2^\circ\text{C}$ でキセノン光（光強度：765 W/m²、波長：300～800 nm）を 96 時間照
22 射する水中光分解試験が実施された。

23 試験終了時に、親化合物が 2.2%TAR、主要分解物としては N が 1.0%TAR、P
24 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
25 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
26 れた。

27 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
28 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
29 照 13）
30

31 5. 土壌残留試験

32 火山灰土（茨城）及び鉍質土（高知）を用いて、エチプロール及び分解物 B、C、
33 D、E を対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

34 結果は表 5 に示されている。（参照 17）
35

1 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
圃場試験	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

2 ※容器内試験で純品、圃場試験の水田で水和剤、畑地で粒剤を使用

3 —：推定半減期が求められていないことを示す。

4

5 6. 作物等残留試験

6 (1) 作物残留試験

7 水稻、みかん、なつみかん、かぼす、すだち、りんご、かき、茶、大豆及びえ
8 だまめを用いて、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
9 験が実施された。

10 結果は別紙 3 に示されている。エチプロールの最高値は 200 g ai/ha で 1 回散
11 布し、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 3.18 mg/kg であったが、14 日後、
12 21 日後には、それぞれ 2.45 mg/kg、0.35 mg/kg と減衰した。玄米からのエチプ
13 ロール及び代謝物 B の残留値は全ての条件下で 0.05 mg/kg 以下であった。（参
14 照 14、15、72、73、80）

15

16 (2) 魚介類における最大推定残留値

17 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
18 （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
19 出された。

20 エチプロールの PEC は 1.7 µg/L、BCF は 10.2（試験魚種：ゼブラダニオ）、
21 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 74）

22

23 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
24 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
25 定摂取量が表 6 に示されている（別紙 4 参照）。

26 なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からエチプロールが最大の残
27 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

1 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
2 行った。

3

4

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 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	30.3 <u>32.2</u>	18.4 <u>19.2</u>	28.3 <u>29.8</u>	33.4 <u>36.1</u>

5

6

7 7. 乳汁移行試験

8 ホルスタイン種の泌乳牛（各 2 頭）を用い、エチプロールを 4 mg/頭/日及び代謝
9 物 B を 2.8 mg/頭/日、両者を 4 mg/頭/日、又はエチプロールを 20 mg/頭/日の用量
10 で 7 日間連続強制経口投与して乳汁移行試験が実施された。

11 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
12 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、70、71）

13

8. 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	50mg/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
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。

9. 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）

1 表 8 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (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 ₅₀ (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	

2
3 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
4 経口毒性試験が実施された。

5 結果は表 9 に示されている。（参照 21~28）

6 表 9 急性経口毒性試験概要（代謝物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (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

8
9 **（2）急性神経毒性試験（ラット）①**

10 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
11 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
12 された。

13 各投与群で認められた毒性所見は表 10 に示されている。

14 本試験において、100mg/kg 体重投与群の雌雄で着地開脚幅の減少等が認めら
15 れたことから、無毒性量は雌雄とも 100mg/kg 体重未満と考えられた。神経病理

1 学的変化は最高投与量の 2,000mg/kg 体重投与でも認められなかった。(参照 78)
 2 (農薬抄録：毒-15～19 頁)

3
 4 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
2,000mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・舌なめずりの増加 ・直腸温の低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量の減少 ・舌なめずりの増加 ・咀嚼行動の増加 ・身繕いの減少
500mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・前肢握力の増加 ・自発運動量の低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・直腸温の低下 ・活動回数の低下 ・立ち上がり回数の低下
100mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・着地開脚幅の減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・着地開脚幅の減少 ・前肢握力の増加 ・自発運動量の低下

5
 6 (3) 急性神経毒性試験（ラット）②

7 急性神経毒性試験（ラット）①[9. (2)]の 100mg/kg 体重以上投与群で着地開
 8 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
 9 の追加試験が実施された。

10 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
 11 250mg/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
 12 れた。

13 各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

14 25mg/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
 15 が、対照群の発生数が少なかったためと考えられ、又発生数に用量関連性が認め
 16 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。25mg/kg 体重
 17 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
 18 かったので、投与による変化とは考えられなかった。（二重下線部：吉田専門委員
 19 修文）

20 本試験において、250mg/kg 体重投与群の雄で身繕いの減少等が、35mg/kg 体
 21 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
 22 35mg/kg 体重、雌で 25mg/kg 体重であると考えられた。（参照 79）

23 (農薬抄録：毒-20～24 頁)

1 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
250mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・身繕いの減少 ・扱いにくい動物の増加 ・前肢及び後肢握力の増加 ・運動量の減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・身繕いの減少 ・歩行評価不能動物数の増加 ・円背位で座る/立つ動物数の増加 ・活動回数及び立ち上がり回数の低下 ・着地開脚幅の減少 ・運動量の減少
35mg/kg 体重以上	35mg/kg 体重以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・覚醒程度の低下 ・眼瞼閉鎖の動物数の増加
25mg/kg 体重以下		毒性所見なし

2
3 10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

4 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
5 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）

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

8
9 11. 亜急性毒性試験

10 (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

11 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
12 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
13 実施された。

14
15 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

16
17 各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 病変は認められず、偶発的なものと考えられた。

1 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
 2 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
 3 体重/日）であると考えられた。（参照 32、59）

5 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"> 立毛、運動活性変動 体重増加抑制、摂餌量減少 PLT、TG、カリウム及び T₃ 増加 MCHC 減少 Ht、Hb 及び T.Chol 減少 ALT 増加 肝細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> 立毛、運動活性変動 PLT、TG、カリウム及び T₃ 増加 MCHC 減少 腎黄褐色色素沈着
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 死亡 MCV、MCH 及び T₄ 減少 TP、カルシウム及び TSH 増加 肝及び甲状腺絶対及び比重量²増加 肝及び甲状腺肥大 肝及び腎暗色化 小葉中心性肝細胞肥大 肝細胞肥大（全体） 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大/過形成 PT 延長 	<ul style="list-style-type: none"> MCV、MCH 及び T₄ 減少 TP、カルシウム及び TSH 増加 肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 肝及び甲状腺肥大 肝及び腎暗色化 小葉中心性肝細胞肥大 肝細胞肥大（全体） 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大/過形成 Ht、Hb、ALP 及びクロール減少 T.Chol 増加
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

6
7 (2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

8 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）
 9 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。

11 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

12
13 各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。200 ppm 投与群の雌
 14 雄で肝グリコーゲン枯渇が、雌で死亡（1 例）、体重増加抑制（有意差なし）、
 15 ALP 増加が、90 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制（90 ppm で有意差なし）、
 16 精巣絶対重量の減少、肝小葉中心性肝細胞肥大、胸腺萎縮、前立腺未成熟が、30
 17 ppm 以上投与群の雄で前立腺比重量の減少、精巣上体内の無精子が認められた。
 18 ただし、対照群を含む全投与群において精巣の未成熟及び精巣上体内の精子減少

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

1 ~~が認められた。~~

2 90 ppm 以上投与群で認められた前立腺及び精巣の重量減少、精巣上体の無精
3 子は認められたが、本試験と同月齢（約 6 カ月齢）より開始された慢性毒性試
4 験の解剖時では認められないこと（30、90 ppm 投与群）、前立腺及び精巣の重
5 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
6 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
7 考えられた。

8 30 ppm 投与群の雄で認められた前立腺比重量の減少（背景データの範囲内）
9 及び精巣上体の無精子（1 例）は認められたが、病理組織学的変化が認められ
10 ないこと、本試験における投与期間（開始時 5~6 カ月齢）が動物の生殖器官の成
11 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
12 り毒性学的意義はないものと考えられた。

13 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
14 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
15 mg/kg 体重/日）、雌で 90 ppm（3.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参
16 照 33、59）

18 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	<ul style="list-style-type: none"> ・肝グリコーゲン枯渇 ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1 例） ・肝グリコーゲン枯渇 ・[体重増加抑制] ・ALP 増加
90 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・[体重増加抑制] ・肝小葉中心性肝細胞肥大 ・胸腺萎縮 ・前立腺未成熟 	90ppm 以下毒性所見なし
30 ppm 以下	毒性所見なし	

19 注) []は有意差が無いことを示す。

21 (3) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

22 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）
23 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
24 た。

26 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

27

400 ppm 投与群の雌雄で肝重量増加が、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。神経毒性は認められなかった。(参照 34、59)

1 2. 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

1 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[15. (1)]の結果
 2 から、エチプロール投与によりフェノバルビタールと同様に、 β -グルクロニルト
 3 ランスフェラーゼなどの肝臓薬物代謝酵素の誘導により、 T_4 の胆汁中排泄が促進
 4 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
 5 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
 6 じる間接的な原因によるものと考えられた。

7 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、
 8 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
 9 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
 10 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
 11 ではないと考えられた。

12 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
 13 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
 14 重/日、雌：1.17 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 36、53~55）

15
 16 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"> ・ MCHC 減少 ・ TP 増加 ・ Hb 及び T_4 減少 ・ Alb 及び TSH 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大 ・ 甲状腺コロイド鉍質沈着 ・ 肝好塩基性変異細胞巢増加 ・ 限局性好酸性細胞変化 ・ 進行性慢性腎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCHC 減少 ・ TP 増加 ・ MCV 及び MCH 減少 ・ RBC、PLT、T.Chol 及びカルシウム増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 胆管線維化 ・ 甲状腺びまん性濾胞細胞肥大 ・ 肝限局性類洞拡張 ・ 腎動脈炎/動脈周囲炎 ・ 肺胞大食細胞浸潤巣
75 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 増加 ・ PT 延長 ・ 胆管線維化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PT 短縮 ・ T_4 減少 ・ TSH 増加、 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺コロイド鉍質沈着 ・ 胆管過形成
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 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
限局性濾胞細胞過形成	2	1	0	1	5	0	1	0	1	2
濾胞細胞腺腫	0	0	0	0	4	0	0	0	0	2
濾胞細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
限局性増殖性病変合計	2	1	0	1	9	0	1	1	2	4

Fisher の直接確率検定で有意差無し

2

3 (3) 18 カ月間発がん性試験（マウス）

4 C57BL/6 マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50、150
5 及び 300 ppm；平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 18 カ月間発がん性試
6 験が実施された。

7

8

表 21 18 カ月間発がん性試験（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

9

10 300 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
11 巣、肝脂肪変性、雌で肝細胞腺腫が（表 22 参照）、150 ppm 以上投与群の雌で
12 肝比重量増加が認められた。

13 300 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[15. (2)]
14 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
15 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。

16 本試験において、300 ppm 投与群の雄で ALT 増加等が、150 ppm 投与群の雌
17 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/
18 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）

19

20 表 22 18 カ月間発がん性試験（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、 $p < 0.05$

13. 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 ₁ 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が、P 雌で体重増加抑制、副腎比重量の増加、肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞肥大、肝及び腎臓の暗褐色化が、F₁ 雌雄で肝、甲状腺及び下垂体比重量の減少、甲状腺濾胞細胞肥大が、F₁ 雄で肝細胞肥大が、F₁ 雌で体重増加抑制、脾絶対重量の増加、肝細胞肥大、肝及び腎臓の暗褐色化が認められた。また、500 ppm 投与群の F₁ 雄で包皮分離、F₁ 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 F₁ 及び F₂ 雌雄で低体重、胸腺、脾絶対重量、腎比重量の低下、肝及び脳比重量の増加が認められた。

本試験の親動物及び児動物に対する無毒性量は雌雄で 75 ppm（P 雄：4.77 mg/kg 体重/日、P 雌：5.82 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：6.03 mg/kg 体重/日、F₁ 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、摂餌量減少及び肝の小葉像明瞭化が、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）

1 (3) 発生毒性試験（ウサギ）

2 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、
3 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
4 施された。

5 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、摂餌量減
6 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
7 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。

8 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
9 られた。催奇形性は認められなかった。（参照 40）

11 1 4. 遺伝毒性試験

12 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
13 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* 不
14 定期 DNA 合成試験、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 24 に示
15 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
16 ないものと考えられた。

17 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
18 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
19 とに問題はないと考えられた。（参照 41~44、62）

21 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>	不定期 DNA 合成試験 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（骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性

22 注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

23
24 エチプロールの代謝物 B、C、D、E、F、K、N 及び P の細菌を用いた復帰突
25 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、全て陰性であつ

1 た。

2 代謝物 B の試験では、S9 mix 存在下での陽性対照が全菌株について実施され
3 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
4 ると特に問題ないものと考えられた。（参照 45~52）

5 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

6 注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

7
8 **15. その他の試験**

9 **(1) ラットを用いた甲状腺腫瘍発生メカニズム試験**

10 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、ラットの甲状腺機
11 能（吉田専門委員修文）への影響が認められたことから、メカニズム試験が実
12 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}I ヨウ化ナトリウムを尾静脈内に投与し、さらに過塩素酸カリウム（ KClO_4 ）を腹腔内投与することにより、甲状腺におけるヨウ素（ ^{125}I ）の取り込みを測定する過塩素酸塩放出試験が実施された。（陽性対照薬物；PTU：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 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}I - T_4 を尾静脈内に投与し、 T_4 の血中動態に対する影響試験が実施された。（対照薬物；フェノバルビタール：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 β -グルクロニルトランスフェラーゼの誘導物質であるが、作用はフェノバルビタールよりも弱いと考えられた。（参照 54）

③ 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}I - T_4 を尾静脈内に投与し、 T_4 の胆汁排泄に対する影響試験が実施された。（対照薬物；フェノバルビタール：80mg/kg 体重/日 腹腔内投与）

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

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

1 (参照 55)

2
3 **(2) マウスを用いた肝毒性試験薬物代謝酵素、細胞増殖活性検索のための試験**

4 マウスにおける肝細胞腫瘍増加発現のメカニズムを解明するの一環として以
5 下の試験が実施された。

6 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
7 混餌（原体：0、100、300 及び 1,000ppm）投与し、肝毒性試験が実施された
8 肝臓中の薬物代謝酵素、細胞増殖活性が測定された。（対照薬物；フェノバル
9 ビタール：80 mg/kg 体重/日 強制経口投与）（吉田専門委員修文）

10 1,000ppm 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
11 の増加、びまん性全小葉性肝細胞肥大、肝肥大及び暗色化が、中間と殺群で飲
12 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
13 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
14 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。

15 300 ppm 以上投与群で総チトクローム P450 含有量の増加、BROD 及び PROD
16 活性の増加が認められた。

17 フェノバルビタール投与群では総チトクローム P450 含有量の増加、BROD、
18 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
19 認められた。

20 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
21 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
22 300 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
23 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
24 と考えられた。（参照 56）

25

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「エチプロール」の食品健康影響評価を実施した。

3 ラットを用いた動物代謝試験において、単回投与後の血中濃度は 8 時間後（低用
4 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～
5 85.5%、高用量で 10.4～13.3%と算出された。主な排泄経路は糞中であつた。組織
6 内では肝、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。
7 尿中からは代謝物 F、I、J、Q、R 及び S、U 及び V が、糞中からはエチプロール
8 及び並びに代謝物 B、D、E、H、I—及び J が検出された。主要代謝経路はスル
9 ホニル基の酸化または還元、アルキル基の酸化であつた。

10 ¹⁴C で標識したエチプロールの稲、わた及びピーマンを用いた植物体内運命試験
11 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
12 かつた。また、エチプロール、代謝物 B などが検出され、主要代謝経路はスルホキ
13 シドの酸化によるスルホン体（B）の生成であつた。

14 土壤中運命試験が実施されており、土壤中半減期は 5～71 日であつた。代謝物 B
15 の湛水土壤中半減期は 535 日であつた。

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

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

21 水稻、みかん、りんご及び、茶等を用いて、エチプロール及び代謝物 B を分析対
22 象化合物とした作物残留試験が実施された。エチプロールの最高値は 200 g ai/ha
23 で 1 回散布し、最終散布 7 日後に収穫した茶の 3.18 mg/kg であつたが、14 日後、
24 21 日後にはそれぞれ 2.45 mg/kg、0.35 mg/kg と減衰した。玄米からのエチプロール
25 及び代謝物 B の検出値は全ての条件下で 0.05 mg/kg 以下であつた。また、魚介
26 類における最大推定残留値は 0.087 mg/kg であつた。

27 (二重下線部：上路専門委員修文)

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

30 エチプロールの急性経口 LD₅₀はラットで 7,080 mg/kg 体重超、経皮 LD₅₀はラッ
31 トで 2,000 mg/kg 体重超、吸入 LC₅₀はラットで 5.2 mg/L 超であつた。

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

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

37 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、T₄の胆汁
38 排泄が促進された結果、視床下部—下垂体—甲状腺軸系に変化が生じ、TSH が増

1 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
2 考えられる。肝腫瘍は、エチプロールがフェノバルビタールと同様な作用機序に
3 よって発がんプロモーターとして作用したことが原因で生じたと考えられる。

4 甲状腺腫瘍及び肝腫瘍のメカニズムは上記のように考えられ、遺伝毒性試験に
5 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
6 伝毒性メカニズムであり、閾値が存在すると考えられる。

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

9 2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで 4.77 mg/kg 体重/日であった。
10 繁殖能に対する影響は認められなかった。

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

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

18 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）
19 に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められ
20 なかった。

21 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
22 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
23 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
24 謝酵素が誘導され、T₄の胆汁排泄が確認されたことから、機序としてネガティブフ
25 ィードバックにより促進された結果、視床下部-下垂体-甲状腺軸系に変化が生じ、
26 TSH が増加し甲状腺がを持続的かつ過剰に刺激されたことによるすることで生じ
27 る間接的な原因が示唆されたによるものと考えられた。肝腫瘍は、エチプロールが
28 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
29 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
30 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、
31 閾値が存在すると考えられた。（二重下線部：吉田専門委員修正）

【吉田専門委員より】

腫瘍発生機序について、試験で得られた結果と、考察がはっきり分かるように記載してください。

この点に注意して、評価書を作成してくださいますようお願いいたします。

不明な点はお尋ねください。

- 1
- 2 各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をエチプロール（親化合物のみ）
- 3 と設定した。
- 4 各試験における無毒性量等は表 26 に示されている。
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11

1

表 26 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 ¹⁾
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、5、20、500、 2,500 ppm	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
		雄：0、0.3、1.2、 30.5、155 雌：0、0.4、1.5、 37.6、188			
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、20、100、400 ppm	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 (神経毒性は認めら れない)
		雄：0、1.4、7.2、 28.7 雌：0、1.7、8.4、 33.0			
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、5、20、75、250 ppm	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
雄：0、0.22、0.85、 3.21、10.8 雌：0、0.29、1.17、 4.40、14.7					
2 世代 繁殖試験	0、10、75、500 ppm	親動物及び児動 物： P 雄：4.77 P 雌：5.82 F ₁ 雄：6.03 F ₁ 雌：6.76	P 雄：32.3 P 雌：37.4 F ₁ 雄：39.6 F ₁ 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)	
	雄：0、0.66、4.77、 32.3 P 雌：0、0.78、5.82、 37.4 F ₁ 雄：0、0.80、 6.03、39.6 F ₁ 雌：0、0.91、 6.76、45.2				
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)	
	雄：0、0.3、1.0、 3.0 雌：0、0.1、0.3、 1.0				
マウス	18 カ月間 発がん性 試験	0、10、50、150、 300 ppm	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)
雄：0、1.7、8.6、 25.6、50.8 雌：0、1.7、12.5、 36.3、73.5					

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 ¹⁾
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：1.0、3.2、7.6 雌：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
2 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。

3
4 食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がウサギを用いた発生毒
5 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
6 で除した 0.005 mg/kg 体重/日を一日許容摂取量（ADI）と設定した。

7

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

8
9
10 ~~暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に再確認~~
11 ~~することとする。~~

1

表 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 —(mg/kg 体重/日)—	無毒性量 ¹⁾ —(mg/kg 体重/日)—
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、189	雄： 1.2 雌： 1.5 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：甲状腺重量増加 雌：肝及び甲状腺重量増加 —(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、0.11、0.85、3.21、10.8 雌： 0、0.29、1.17、4.40、14.7	雄： 0.85 雌： 1.17 雄：MCV 増加等 雌：肝絶対・比重量増加等 —(雌雄：甲状腺濾胞細胞腺腫)—
	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 ₁ 雄： 0、0.80、6.03、39.6 F ₁ 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 ₁ 雄： 6.03 F ₁ 雌： 6.76 親動物：肝及び甲状腺絶対・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：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カ月間 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：ALT 増加等 雌：肝比重量増加 —(雌：肝細胞腺腫)—
ウサギ	発生毒性 試験	0、0.25、0.5、2、4	母動物及び胎児： 0.5 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：1.0、3.2、7.6 雌：1.1、3.6、8.5	雄：1.0 雌：3.6 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 雌雄：体重増加抑制
ADI			NOAEL：0.5 SF：100 ADI：0.005
ADI 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験

1 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

2 ~~イ：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。~~

1 <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-(エチルスルフィニル)-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> -ピラゾール-[1,5- α]ヘンズイミダゾール-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> -ピラゾール-[1,5- α]ヘンズイミダゾール-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> -ピラゾール-[1,5- α]ヘンズイミダゾール-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- α, α -トリフルオロ- <i>p</i> -トリル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾール-[4,3- <i>b</i>][1,4]チアジソ-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

2

1 <別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (<u>active ingredient</u>)
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
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 _{max}	最高濃度
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 _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	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

2

3

1 <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	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
水稲 (玄米) 2000 年 度	2	200 P	1	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				21	0.010	0.010	0.006	0.006*	0.005	0.005*	<0.005	<0.005	<0.005
28	0.009		0.007*	0.007	0.006*	0.007	0.006*	0.007	0.006*	0.007	0.006*		
2	14		0.008	0.007*	0.005	0.005*	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	21	0.012	0.010	0.008	0.007*	0.008	0.007*	0.008	0.007*	0.005	0.005		
28	0.014	0.011	0.010	0.008*	0.009	0.007*	0.010	0.008*	0.010	0.008*			
水稲 (稲わら) 2000 年 度	2	200 SC	1	14	0.13	0.10	0.10	0.08	0.08	0.07	0.09	0.07	
				21	0.10	0.09	0.17	0.13	0.07	0.05	0.17	0.09	
28	0.10		0.08	0.18	0.13	0.08	0.05*	0.18	0.10				
2	14		0.22	0.17	0.19	0.17	0.17	0.12	0.18	0.13			
	21	0.10	0.08	0.12	0.09	0.08	0.08	0.17	0.16				
28	0.07	0.05	0.14	0.09	0.07	0.05	0.14	0.11					
水稲 (玄米) 2002 年 度	2	200 SC	2	14	0.026	0.021	0.016	0.014	0.02	0.020	0.01	0.01	
				19	0.025	0.025	0.016	0.016	0.03	0.03	0.01	0.01	
				28	0.043	0.039	0.030	0.024	0.05	0.04	0.03	0.02	
				42	0.015	0.012	0.017	0.012	0.01	0.01*	0.01	0.01*	
56	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01					
水稲 (稲わら) 2002 年 度	2	200 SC	2	14	0.65	0.48	0.75	0.58	0.8	0.5	0.8	0.5	
				19	0.48	0.46	0.52	0.52	0.5	0.5	0.4	0.4	
				28	0.80	0.55	1.10	0.78	0.7	0.6	1.0	0.7	
				42	0.28	0.25	0.55	0.47	0.2	0.2	0.3	0.3	
56	0.22	0.17	0.41	0.31	0.2	0.2*	0.4	0.3					
水稲 (玄米) 2004 年 度	2	50 SC	2	7	0.02	0.02*			0.02	0.02*			
				14	0.03	0.03			0.03	0.02			
				21	0.03	0.03			0.03	0.02			
				28	0.02	0.02*			0.02	0.02*			
42	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01							
水稲 (稲わら) 2004 年 度	2	50 SC	2	7	0.16	0.12			0.17	0.12			
				14	0.15	0.12			0.14	0.13			
				21	0.13	0.09*			0.12	0.09*			
				28	0.06	0.06*			0.05	0.05*			
42	<0.05	<0.05			<0.05	<0.05							
水稲 (玄米) 2004 年 度	2	600 G	2	14	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01			
				21	0.02	0.02			0.01	0.01			
				34~37	0.01	0.01			0.01	0.01*			
				44~48	0.03	0.02*			0.03	0.02*			
51~55	0.02	0.02*			0.01	0.01*							

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
水稻 (稲わら) 2004 年 度	2		2	14	0.88	0.67	/	/	0.67	0.59	/	/
				21	1.22	0.73	/	/	0.62	0.45	/	/
				34~37	0.49	0.31	/	/	0.39	0.28	/	/
				44~48	0.94	0.49	/	/	0.48	0.29	/	/
				51~55	0.24	0.22	/	/	0.45	0.32	/	/
水稻 (玄米) 2005 年 度	2	91~111 SC	2	14	0.034	0.025	/	/	0.026	0.019	/	/
				21	0.039	0.031	/	/	0.027	0.022	/	/
				28	0.044	0.043	/	/	0.032	0.030	/	/
				42~47	0.007	0.006*	/	/	<0.005	<0.005	/	/
水稻 (稲わら) 2005 年 度	2		2	14	1.79	1.37	/	/	1.32	1.07	/	/
				21	1.25	0.01	/	/	0.81	0.66	/	/
				28	1.06	0.82	/	/	0.62	0.58	/	/
				42~47	0.32	0.28	/	/	0.26	0.25	/	/
大豆 (乾燥子 実) 2006 年 度	2	75~125 SC	2	7	0.05	0.03*	/	/	0.05	0.03*	/	/
				14	0.01	0.01*	/	/	0.01	0.01*	/	/
				21	<0.01	<0.01	/	/	<0.01	<0.01	/	/
				34~35	<0.01	<0.01	/	/	<0.01	<0.01	/	/
えだま め (さや) 2006 年 度	2	100~15 0 SC	2	7	0.17	0.13	/	/	0.17	0.12	/	/
				14	0.12	0.10	/	/	0.11	0.09	/	/
				21	0.04	0.03	/	/	0.03	0.03	/	/
みかん (果肉) 2000 年 度	2	400 SC	2	21	0.011	0.008	<0.005	<0.005	0.017	0.015	<0.005	<0.005
				28	0.010	0.008	<0.005	<0.005	0.018	0.015	<0.005	<0.005
				42	0.007	0.006*	<0.005	<0.005	0.008	0.007	<0.005	<0.005
				56	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
みかん (果皮) 2000 年 度	2	400 SC	2	21	0.94	0.83	0.14	0.13	1.35	1.07	0.16	0.15
				28	1.29	0.90	0.16	0.15	0.96	0.83	0.17	0.14
				42	1.20	0.82	0.19	0.18	0.85	0.66	0.17	0.15
				56	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	2	400 SC	2	20~21	0.146	0.097	0.006	0.006*	0.126	0.079	0.007	0.006
				27~28	0.207	0.152	0.008	0.007	0.142	0.105	0.016	0.011
				42	0.176	0.106	0.010	0.008*	0.102	0.073	0.007	0.006
				56	0.115	0.076	0.008	0.007*	0.078	0.048	0.009	0.007
かぼす (果実全 体) 2000 年 度	1	400 SC	2	21	/	/	/	/	0.059	0.058	0.013	0.013
				28	/	/	/	/	0.067	0.064	0.015	0.015
				42	/	/	/	/	0.025	0.022	0.006	0.006
				56	/	/	/	/	<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			
					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
すだち (果実全 体) 2000年 度	1	400 SC	2	21 30 42 58	/	/	/	/	0.076 0.037 0.009 0.013	0.075 0.036 0.009 0.012	0.017 0.013 0.007 0.011	0.016 0.012 0.007 0.010
りんご (果実) 2000年 度	2	400 SC	2	14 21 28 42 56	0.219 0.093 0.025 0.022 0.012	0.136 0.063 0.021 0.021 0.010	0.019 0.019 0.012 0.011 0.007	0.017 0.016 0.010 0.011 0.007	0.398 0.145 0.031 0.035 0.011	0.235 0.085 0.030 0.030 0.008	0.031 0.020 0.011 0.013 <0.005	0.021 0.014 0.009 0.012 <0.005
かき (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*	/	/
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

- 1 注) G : 粒剤、P : 粉剤、SC : フロアブル
- 2 ・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
- 3 計算し、*印を付した。
- 4 ・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。
- 5

1 <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 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)
米	0.039	185.1	7.22	97.7	3.81	139.7	5.45	188.8	7.36
大豆	0.03	56.1	1.68	33.7	1.01	45.5	1.37	58.8	1.76
えだまめ	0.12	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
みかん	0.011	41.6	0.46	35.4	0.39	45.8	0.50	42.6	0.47
なつみ かんの 果実全 体	0.128	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
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	0.186	35.3	6.57	36.2	6.73	30.0	5.58	35.6	6.62
かき	0.04	31.4	1.26	8	0.32	21.5	0.86	49.6	1.98
茶	2.21	3.0	6.63	1.4	3.09	3.5	7.74	4.3	9.50
みかん の皮	0.95	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10
魚介類	0.087	94.1	8.19	42.8	3.72	94.1	8.19	94.1	8.19
合計			30.3 32.2		18.4 19.2		28.3 29.8		33.4 36.1

2 注) ・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうちエチプロール
3 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。

4 ・「ff」：平成 10 年～12 年の国民栄養調査（参照 1763～1965）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）

5 ・妊婦及び高齢者の魚介類の ff は国民平均の ff を用いた。

6 ・「摂取量」：残留値から求めたエチプロールの推定摂取量（ μ g/人/日）

7 ・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。

8

1 <参照>

- 2 1 農薬抄録エチプロール（殺虫剤）（平成 15 年 6 月 19 日改訂）：パイエルクロップサイエン
3 ス（株）、未公表
- 4 2 ¹⁴C 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
5 （英）、1999 年、未公表
- 6 ~~43~~ 稲における代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、2000 年、未公表
- 7 ~~54~~ 綿における代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、2000 年、未公表
- 8 ~~65~~ ピーマンにおける代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、2000 年、未
9 公表
- 10 ~~76~~ 好氣的湛水土壤中運命試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、1999 年、未
11 公表
- 12 ~~87~~ 好気性土壤代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、1999 年、未公表
- 13 ~~98~~ 嫌氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、1999 年、未公表
- 14 ~~109~~ 代謝物 RPA097973[B]の嫌氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、
15 2001 年、未公表
- 16 ~~1110~~ 土壤吸着試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 17 ~~1211~~ 加水分解運命試験（GLP 対応）：PTRL West, inc.（米）、1998 年、未公表
- 18 ~~1312~~ 水中光分解試験（滅菌緩衝液）（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2000 年、
19 未公表
- 20 ~~1413~~ 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
- 21 ~~1514~~ 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
- 22 ~~1615~~ エチプロールの作物残留試験成績：パイエルクロップサイエンス（株）、2003 年、未公
23 表
- 24 ~~2016~~ 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
25 表
- 26 ~~2117~~ エチプロールの土壤残留試験成績：アベンティスクロップサイエンスシオノギ（株）成
27 東研究所、2001 年、未公表
- 28 ~~2218~~ ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1997 年、
29 未公表
- 30 ~~2319~~ ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1997 年、
31 未公表
- 32 ~~2420~~ ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Safepfarm Laboratories Limited（英）、
33 1998 年、未公表
- 34 ~~2621~~ 動物、植物、土壤中代謝物 RPA097973（代謝物 B）のラットを用いた急性経口毒性試験
35 （GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1999 年、未公表
- 36 ~~2722~~ 動物、植物、土壤中代謝物 RPA107566（代謝物 E）のラットを用いた急性経口毒性試験
37 （GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1999 年、未公表
- 38 ~~2823~~ 動物、植物、土壤中代謝物 RPA112916（代謝物 C）のラットを用いた急性経口毒性試験

- 1 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2001 年、未公表
- 2 2924 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
- 3 験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2001 年、未公表
- 4 3025 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) :
- 5 Aventis Crop Science (仏)、2001 年、未公表
- 6 3426 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
- 7 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2002 年、未公表
- 8 3227 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
- 9 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2002 年、未公表
- 10 3328 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
- 11 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agro (仏)、1993 年、未公表
- 12 3429 ウサギを用いた眼一次刺激性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agro (仏)、1997 年、
- 13 未公表
- 14 3530 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
- 15 表
- 16 3631 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
- 17 3732 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
- 18 Science (仏)、2000 年、未公表
- 19 3833 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
- 20 Science (仏)、2001 年、未公表
- 21 3934 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) :
- 22 Huntingdon Life Science (英)、2001 年、未公表
- 23 4035 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
- 24 年、未公表
- 25 4136 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
- 26 応) : Aventis Crop Science (仏)、2001 年、未公表
- 27 4237 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
- 28 表
- 29 4338 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Research Triangle Institute (米)、2001
- 30 年、未公表
- 31 4439 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2000 年、未
- 32 公表
- 33 4540 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2000 年、未
- 34 公表
- 35 4641 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、1998
- 36 年、未公表
- 37 4742 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
- 38 Laboratories Limited (英)、1998 年、未公表

- 1 4843 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英）、1998
 2 年、未公表
- 3 4944 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
 4 Limited（英）、2001年、未公表
- 5 5145 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
 6 験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英）、1999年、未公表
- 7 5246 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
 8 験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英）、1999年、未公表
- 9 5347 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
 10 験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英）、2001年、未公表
- 11 5448 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
 12 試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英）、2001年、未公表
- 13 5549 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）：
 14 Covance Laboratories Limited（英）、2001年、未公表
- 15 5650 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
 16 対応）：Covance Laboratories Limited（英）、2001年、未公表
- 17 5751 水中光分解代謝物 AE0764815（代謝物 P）の細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：
 18 Huntingdon Life Science Ltd.（英）、2002年、未公表
- 19 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
 20 （GLP 対応）：Rhone-Poulenc（仏）、1993年、未公表
- 21 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
 22 Science Ltd.（英）、2001年、未公表
- 23 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
 24 Science Ltd.（英）、2001年、未公表
- 25 55 ラットを用いたサイロキシンの胆汁排泄に対する影響試験（GLP 対応）：Huntingdon Life
 26 Science Ltd.（英）、2001年、未公表
- 27 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
- 28 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
- 29 58
- 30 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）
- 31 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)、
 32 2004年、未公表
- 33 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
 34 ス(株)、未公表
- 35 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
 36 公表
- 37 62 細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス（株）、2004年、
 38 未公表

- 1 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
- 2 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
- 3 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
- 4 7066 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）
- 5 7167 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
- 6 成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 7 7268 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
- 8 公表
- 9 7369 稲における代謝試験（湛水処理）（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（独）、2004
- 10 年、未公表
- 11 7470 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
- 12 ンター、2004 年、未公表
- 13 7571 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
- 14 年、未公表
- 15 7672 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
- 16 公表
- 17 7773 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
- 18 7874 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
- 19 75 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）
- 20 78
- 21 76 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
- 22 年 6 月 4 日付、平成 21 年厚生労働省告示第 325 号）
- 23 77 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
- 24 ンス（株）、未公表
- 25 78 ラットにおける急性神経毒性試験 RNP 558/982938（GLP 対応）：Huntingdon Life Science
- 26 Ltd.（英）、2001 年、未公表
- 27 79 ラットにおける急性神経毒性試験 RNP 608/994084（GLP 対応）：Huntingdon Life Science
- 28 Ltd.（英）、2001 年、未公表
- 29 80 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
- 30 年、未公表
- 31 81 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）
- 32
- 33
- 34

エチプロール（第3版）

諮問理由	化学構造	作用機序	用途	追加資料
適用拡大	フェニルピラゾール系	γ -アミノ酪酸作動性の神経伝達部位に作用	殺虫剤	・急性神経毒性試験 ・作物残留試験

【事務局における気づきの点等】

1. 試験結果に関する事項

急性神経毒性試験は、1本目の試験の最低用量で着地開脚幅の減少等が認められ、無毒性量が設定出来なかったことから、追加試験が実施され無毒性量が得られた。神経病理学的変化は、最高用量でも認められなかった。

2. 記載方法に関する事項

動物体内運命試験等について、現行の記載に合わせ記載順の変更等を行った。