

令和 6 年 5 月 27 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

農薬第五専門調査会

座 長 本間 正充

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和 5 年 3 月 22 日付け 4 消安第 6819 号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたエスプロカルブに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

# 農薬評価書

## エスプロカルブ (第4版)

令和6年（2024年）5月  
食品安全委員会農薬第五専門調査会

## 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
○ 食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 要約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 物理的・化学的性状.....	10
8. 開発の経緯.....	10
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 土壌中動態試験.....	11
(1) 好氣的湛水土壌中動態試験.....	11
(2) 好氣的土壌中動態試験.....	11
(3) 好氣的及び嫌氣的土壌中動態試験.....	11
(4) 嫌氣的湛水土壌中動態試験.....	12
(5) 土壌吸着試験.....	12
2. 水中動態試験.....	12
(1) 加水分解試験.....	12
(2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）.....	13
3. 土壌残留試験.....	13
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	14
(1) 植物代謝試験.....	14
(2) 作物残留試験.....	16
(3) 家畜代謝試験.....	16
(4) 魚介類における最大推定残留値.....	21
5. 動物体内動態試験.....	21
(1) ラット.....	21
6. 急性毒性試験.....	25

(1) 急性毒性試験（経口投与）	25
(2) 一般薬理試験	26
7. 亜急性毒性試験	27
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	27
(2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	29
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	29
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	29
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	30
(3) 18か月間発がん性試験（マウス）	31
9. 神経毒性試験	31
(1) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	31
10. 生殖発生毒性試験	32
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	32
(2) 1世代繁殖試験（ラット）＜参考資料＞	33
(3) 発生毒性試験（ラット）	34
(4) 発生毒性試験（ウサギ）	35
11. 遺伝毒性試験	35
12. 経皮投与、吸入ばく露等試験	36
(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）	36
(2) 眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験	37
13. その他の試験	37
(1) ChE 活性に対する影響	37
(2) 公表文献における研究結果	38
III. 安全性に係る試験の概要（代謝物、原体混在物）	39
1. 急性毒性試験（経口投与）（代謝物及び原体混合物）	39
2. 遺伝毒性試験（代謝物及び原体混合物）	39
IV. 食品健康影響評価	42
・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称	47
・別紙2：検査値等略称	48
・別紙3：作物残留試験成績	49
・参照	51

## <審議の経緯>

### －第1版関係－

#### ○清涼飲料水関連

- 1988年 3月 24日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正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0701015号）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照1）
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照2）  
（エスプロカルブを含む要請対象93農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会

#### ○魚介類の残留基準設定関連

- 2007年 9月 4日 農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
- 2007年 9月 13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0913009号）、関係書類の接受（参照3～51）
- 2007年 9月 20日 第207回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 10月 19日 第16回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2007年 12月 5日 第32回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 12月 13日 第219回食品安全委員会（報告）
- 2007年 12月 13日 から2008年1月11日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 1月 15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 1月 17日 第222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52）
- 2008年 11月 27日 残留農薬基準告示（参照53）

### －第2版関係－

- 2008年 11月 28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設定依頼（適用拡大：小麦）
- 2009年 1月 20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0120002号）、関係書類の接受（参照54～60）
- 2009年 1月 22日 第270回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2009年 5月 14日 第285回食品安全委員会（審議）

(同日付け厚生労働大臣へ通知)

2010年 8月 10日 残留農薬基準告示 (参照 61)

－第3版関係－

2011年 5月 11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  
基準設定依頼 (適用拡大：大麦)

2011年 6月 8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 0608 第1号)

2011年 6月 10日 関係書類の接受 (参照 62～64)

2011年 6月 16日 第386回食品安全委員会 (要請事項説明)

2012年 2月 23日 第420回食品安全委員会 (審議)

(同日付け厚生労働大臣へ通知) (参照 65)

2013年 3月 12日 残留農薬基準告示 (参照 66)

－第4版関係－

2020年 4月 1日 再評価農薬に係る農林水産省告示 (参照 67)

2023年 3月 22日 農林水産大臣から農薬の再評価に係る食品健康影響評価に  
ついて要請 (4消安第6819号)、関係書類の接受 (参照 68  
～80等)

2023年 3月 28日 第894回食品安全委員会 (要請事項説明)

2023年 10月 31日 追加資料受理 (参照 81)

2023年 11月 10日 追加資料受理 (参照 82)

2023年 11月 24日 第24回農薬第五専門調査会

2023年 12月 14日 追加資料受理 (参照 83)

2024年 2月 19日 第26回農薬第五専門調査会

2024年 3月 26日 第935回食品安全委員会 (報告)

2024年 3月 27日 から4月 25日まで 国民からの意見・情報の募集

2024年 5月 27日 農薬第五専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭 (委員長)

寺尾允男 (委員長代理)

小泉直子

坂本元子

中村靖彦

本間清一

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭 (委員長)

見上 彪 (委員長代理)

小泉直子

長尾 拓

野村一正

畑江敬子

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)

小泉直子 (委員長代理\*)

長尾 拓

野村一正

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

(2012年6月30日まで)

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

(2021年7月1日から)

山本茂貴 (委員長)  
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)  
川西 徹 (委員長代理 第二順位)  
脇 昌子 (委員長代理 第三順位)  
香西みどり  
松永和紀  
吉田 充

\* : 2011年1月13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)                      小澤正吾  
廣瀬雅雄 (座長代理)                高木篤也  
石井康雄                                武田明治  
江馬 眞                                  津田修治\*  
太田敏博                                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)                      三枝順三  
廣瀬雅雄 (座長代理)                佐々木有  
赤池昭紀                                高木篤也  
石井康雄                                玉井郁巳  
泉 啓介                                  田村廣人  
上路雅子                                津田修治  
臼井健二                                津田洋幸  
江馬 眞                                  出川雅邦  
大澤貫寿                                長尾哲二  
太田敏博                                中澤憲一  
大谷 浩                                  納屋聖人  
小澤正吾                                成瀬一郎  
小林裕子                                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)	三枝順三	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	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

### <食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿>

(2024年3月31日まで)

本間正充 (座長)	加藤美紀	玉井郁巳
美谷島克宏 (座長代理)	川口博明	西川秋佳
乾 秀之	久米利明	古濱彩子
宇田川潤	高橋祐次	與語靖洋
籠橋有紀子		

(2024年4月1日から)

本間正充 (座長)	籠橋有紀子	玉井郁巳
美谷島克宏 (座長代理)	川口博明	古濱彩子
乾 秀之	久米利明	松下幸平
宇田川潤	高橋祐次	與語靖洋

### <第24回農薬第五専門調査会専門参考人名簿>

代田眞理子 (東京農工大学農学部附属感染症未来疫学研究センター客員教授)

**<第 26 回農薬第五専門調査会専門参考人名簿>**

代田真理子（東京農工大学農学部附属感染症未来疫学研究センター客員教授）

## 要 約

チオカーバメート系除草剤であるエスプロカルブ (CAS No. 85785-20-2) 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。第4版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされており、農林水産省から、土壌残留試験、作物残留試験 (小麦及び飼料用稲)、家畜代謝試験 (ヤギ及びニワトリ)、急性毒性試験 (経口投与、ラット) 及び復帰突然変異試験の成績、公表文献報告書等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝 (水稻、ひえ及び小麦)、作物残留、家畜代謝 (ヤギ及びニワトリ)、動物体内動態 (ラット)、急性毒性 (ラット及びマウス)、亜急性毒性 (イヌ及びラット)、亜急性神経毒性 (ラット)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、エスプロカルブ投与による影響は主に肝臓 (重量増加等) 及び腎臓 (硝子滴沈着等) に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をエスプロカルブ (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、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の 1 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 0.01 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量 (ADI) と設定した。

また、エスプロカルブの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の 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 0.05 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：エスプロカルブ

英名：esprocarb (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：S-ベンジル=エチル[(2RS)-3-メチルブタン-2-イル]カルバモチオアート

英名：S-benzyl ethyl[(2RS)-3-methylbutan-2-yl]carbamothioate

#### CAS (No. 85785-20-2)

和名：S-(フェニルメチル)=N-(1,2-ジメチルプロピル)-

N-エチルカルバモチオアート

英名：S-(phenylmethyl) N-(1,2-dimethylpropyl)-

N-ethylcarbamothioate

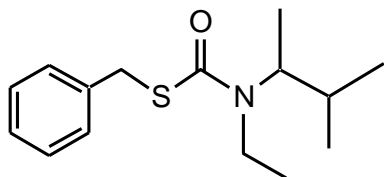
### 4. 分子式

C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NOS

### 5. 分子量

265.42

### 6. 構造式



## 7. 物理的・化学的性状

融点	: 液体であるため、試験省略
沸点	: 131~133°C (46.7 Pa)
密度	: 1.04 g/cm <sup>3</sup> (20°C)
蒸気圧	: 0.01 Pa (25°C)
外観 (色調及び形状)、臭気	: 無色液体、微かな芳香性のあるかび臭又はじゃ香臭
水溶解度	: 4.92 mg/L (20°C)
オクタノール/水分配係数	: logP <sub>ow</sub> = 4.62 (25°C)
解離定数	: 測定不能

## 8. 開発の経緯

エスプロカルブは、米国ストウファー・ケミカル社 (現シンジェンタ社) によって開発されたチオカーバメート系除草剤で、現在は日産化学株式会社によって承継されている。水田雑草の中でイネ科雑草のノビエ、カヤツリグサ科雑草のタマガヤツリ、マツバイ、ホタルイ等に選択的に作用して防除効果を示す。雑草の根部、茎葉基部及び茎葉部から吸収され、超長鎖脂肪酸の生合成阻害により生育を抑制又は停止させ、枯死させるものと考えられている。

日本では 1988 年 3 月に初回農薬登録されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験〔II. 1、2、4及び5〕は、エスプロカルブのフェニル基の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[phe- $^{14}\text{C}$ ]エスプロカルブ」という。）及びプロピル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[pro- $^{14}\text{C}$ ]エスプロカルブ」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）からエスプロカルブの濃度（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物及び検査値等略称は、別紙1及び2に示されている。

### 1. 土壌中動態試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中動態試験

[phe- $^{14}\text{C}$ ]エスプロカルブを用いて、好氣的湛水土壌中動態試験が実施された。試験の概要及び結果については表1に示されている。（参照7、69）

表1 好氣的湛水土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
水深約5 cm、4 mg/kg 乾土、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、暗所、29日間プレインキュベート後、最長182日間インキュベート	壤土 (大阪)	B、C、 $^{14}\text{CO}_2$	水層：14.0日 水層＋土壌：306日 全試験系 <sup>a</sup> ：484日

<sup>a</sup>：揮発したエスプロカルブを含む。

#### (2) 好氣的土壌中動態試験

[phe- $^{14}\text{C}$ ]エスプロカルブを用いて、好氣的土壌中動態試験が実施された。試験の概要及び結果については表2に示されている。

エスプロカルブの好氣的土壌における主要分解経路は、硫黄原子のスルホキシドへの酸化による分解物Bの生成、その後のフェニル環の開裂による $\text{CO}_2$ の生成であると考えられた。（参照8、9、69）

表2 好氣的土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
4 mg/kg 乾土、 $28^\circ\text{C}$ 、暗所、2週間プレインキュベート後、最長98日間インキュベート	沖積土 ・壤土 (大阪)	非滅菌	B、 $^{14}\text{CO}_2$ 29日
		滅菌	B 1,360日
4 mg/kg 乾土、 $28^\circ\text{C}$ 、暗所、16日間プレインキュベート後、最長56日間インキュベート	火山灰土 ・砂壤土 (茨城)	非滅菌	B、 $^{14}\text{CO}_2$ 52.8日
		滅菌	— 366日

—：該当なし

#### (3) 好氣的及び嫌氣的土壌中動態試験

[phe- $^{14}\text{C}$ ]エスプロカルブを用いて、好氣的及び嫌氣的土壌中動態試験が実施さ

れた。

試験の概要及び結果については表 3 に示されている。(参照 10、11、69)

表 3 好氣的及び嫌氣的土壤中動態試験の概要及び結果

試験条件		土壌	認められた分解物	推定半減期
4 mg/kg 乾土、28℃、暗所、14 又は 16 日間プレインキュベート後、酸素流下、最長 28 日間インキュベート、続いて湛水、窒素流下、最長 56 日間インキュベート	好氣的	沖積土・壤土 (大阪)	B、 $^{14}\text{CO}_2$	42 日
	嫌氣的			40 日
	好氣的	火山灰土・砂壤土 (茨城)	B、 $^{14}\text{CO}_2$	39.4 日
	嫌氣的			— <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: 算出不可 (嫌氣的条件下では、分解物 B のエスプロカルブへの還元反応が起こると考えられた。)

#### (4) 嫌氣的湛水土壤中動態試験

[phe- $^{14}\text{C}$ ]エスプロカルブを用いて、嫌氣的湛水土壤中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 4 に示されている。(参照 12、69)

表 4 嫌氣的湛水土壤中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
4 mg/kg 乾土、28℃、湛水条件下、暗所、7 日間プレインキュベート後、最長 84 日間インキュベート	沖積土・壤土 (大阪)	$^{14}\text{CO}_2$	517 日

#### (5) 土壌吸着試験

エスプロカルブを用いて、土壌吸着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 5 に示されている。(参照 13、69)

表 5 土壌吸着試験の概要及び結果

供試土壌	Freundlich の吸着係数 $K_{\text{ads}}$	有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{\text{ads,oc}}$
軽埴土(宮城、新潟及び茨城)、砂壤土(宮崎)	37.2~136	1,940~4,040

## 2. 水中動態試験

### (1) 加水分解試験

エスプロカルブを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 6 に示されている。(参照 14、69)

表6 加水分解試験の概要及び結果

試験条件	緩衝液	認められた分解物	推定半減期
2 mg/L、25°C及び40°C、 暗所、30日間インキュ ベート	pH 5(滅菌フタル酸緩衝液)	— <sup>a</sup>	— <sup>b</sup>
	pH 7(滅菌リン酸緩衝液)	— <sup>a</sup>	— <sup>b</sup>
	pH 9(滅菌ホウ酸緩衝液)	— <sup>a</sup>	— <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: 該当なし

<sup>b</sup>: 分解しなかったことから、算出されなかった。

## (2) 水中光分解試験(緩衝液及び自然水)

[phe-<sup>14</sup>C]エスプロカルブ又は非標識のエスプロカルブを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表7に示されている。(参照15、16、69、70)

表7 水中光分解試験の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 <sup>a</sup>
[phe- <sup>14</sup> C]エスプロカルブ 2.8 mg/L、25±1°C、ブラックライトランプ(光強度: 1.5 mW/cm <sup>2</sup> )、30日間連続照射	滅菌緩衝液 (pH 7)	B、C、G、I、V	—
非標識エスプロカルブ 2 mg/L、25±1°C、ブラックライトランプ(光強度: 1.5 mW/cm <sup>2</sup> )、40日間連続照射	滅菌緩衝液 (pH 7)	NA	21.1日 (40.7日)
[phe- <sup>14</sup> C]エスプロカルブ 2 mg/L、25±2°C、キセノンランプ(光強度: 平均1.29 MJ/m <sup>2</sup> /日)、16日間連続照射	滅菌自然水 [湖水(英国)、 pH 7.7]	B	212日 (407日)

—: 算出されず。NA: 分析されず。

<sup>a</sup>: 括弧内は東京(北緯35度)の春季自然太陽光換算値。

## 3. 土壌残留試験

エスプロカルブ及び分解物Bを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表8に示されている。(参照17、69、71)

表8 土壌残留試験の概要及び結果

試験	濃度	土壌	推定半減期		
			エスプロカルブ	エスプロカルブ +分解物B	
ほ場 試験	2,800 g ai/ha <sup>G</sup>	火山灰土・埴土(茨城)	7.5日		
		洪積土・埴壤土(大阪)	8.0日		
	3,000 g ai/ha <sup>EC</sup>	火山灰土・埴土(茨城)	25日	26日	
		沖積土・埴壤土(兵庫)	19日	22日	
		3,000 g ai/ha <sup>FG</sup>	洪積土・埴壤土(福島)	6.1日	6.6日
			火山灰土・壤土(茨城)	21.5日	23.1日

<sup>1</sup>: 該当なし

・試験には<sup>G</sup>: 粒剤、<sup>EC</sup>: 乳剤、<sup>FG</sup>: 細粒剤が用いられた。

#### 4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

##### (1) 植物代謝試験

###### ① 水稻

水稻（品種：日本晴）に、[phe-<sup>14</sup>C]エスプロカルブを 2,800 g ai/ha の用量で移植約 1 週間後（4.5～5 葉期）に湛水処理して、植物代謝試験が実施された。

処理 3、7、17、31、60 及び 114 日後に稲の地上部（31 及び 60 日は葉及び茎、114 日は葉、茎及びもみに分割）が採取され、吸収分布試験が実施された。

地上部植物体の各部位における総残留放射能は表 9 に示されている。

茎葉中の放射能濃度は、処理 7 日後に最大（5.76 mg/kg）となり、それ以降は徐々に減少した。処理 114 日後における稲の地上部全体の残留放射能は 2.2%TAR であり、葉及び茎ではいずれも 1.1%TAR [地上部全体の 49.3%（葉）及び 50.4%（茎）]、もみ中では非常に低く 0.008%TAR（地上部全体の 0.4%）であった。

表 9 地上部植物体の各部位における総残留放射能（生重量に対する濃度、mg/kg）

採取時期	処理3日後	処理7日後	処理17日後	処理31日後	処理60日後	処理114日後 <sup>a</sup>
葉	5.40	5.76	3.06	1.95	0.89	2.96(49.3)
茎				0.94	0.38	1.07(50.4)
もみ	試料なし					0.27(0.4)

<sup>a</sup>: 処理 114 日後の濃度は生重量=乾重量。( )内の数値は地上部全体の残留量に対する比率 (%)。

また、処理 29 及び 60 日後に採取された葉及び茎、処理 163 日後に採取された葉、茎、玄米及びもみ殻における代謝物同定・定量試験が実施された。各試料の総残留放射能濃度は、葉及び茎では処理 29 日後に最高値（葉で 3.76 mg/kg 及び茎で 1.96 mg/kg）を示したが、収穫期（163 日後）には葉で 1.54 mg/kg 及び茎で 0.50 mg/kg まで減少し、玄米では 0.23 mg/kg、もみ殻では 0.16 mg/kg であった。

葉では代謝物 I 及び N が同定されたが、これらの濃度は非常に低く、代謝物 I で 0.010 mg/kg、代謝物 N で 0.005 mg/kg であった。そのほかの代謝物は極性の高い代謝物（抱合体）であることが示唆された。玄米中の放射能は抽出残渣が大部分を占め（0.15 mg/kg、66.1%TRR）、水抽出液は 0.028 mg/kg（12.3%TRR）であった。水抽出画分は放射能濃度が非常に低く、代謝物の同定はできなかった。いずれの試料においても、未変化のエスプロカルブは検出されず、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 5、69）

###### ② 水稻及びひえにおける吸収・分布比較試験

[phe-<sup>14</sup>C]エスプロカルブ又は[pro-<sup>14</sup>C]エスプロカルブを 0.01 mg/L となるよ

うに添加した水耕液で、水稻（品種：日本晴）及びひえを水耕栽培して、吸収・分布比較試験が実施された。

浸漬 3、6、24 時間及び 3、7 日後の水稻及びひえの各部位における放射能分布は表 10 に示されている。

いずれの植物においても、根及び茎葉中の放射能は経時的に増加し、それに伴い水耕液中の残存量は減少した。標識位置による差異は認められなかった。水稻では、浸漬 7 日後の根で 14.7%TAR～15.9%TAR、茎葉で 8.9%TAR～10.6%TAR、水耕液中残存量は 36.9%TAR～38.7%TAR であった。ひえは水稻に比べて吸収量が大きく、浸漬 7 日後の根で 19.3%TAR～22.7%TAR、茎葉で 29.1%TAR～36.2%TAR であった。

水稻全体の放射能濃度は、両標識体ともに浸漬 7 日後に最大（0.22～0.26 mg/kg）となり、茎葉中の濃度は根に比べ低い推移を示した。一方、ひえ全体の放射能濃度は浸漬 3 日後に最大（0.17～0.21 mg/kg）となった。（参照 6、69）

表 10 水稻及びひえの各部位における放射能分布（%TAR）

植物名	標識体	試料	3 時間後	6 時間後	24 時間後	3 日後	7 日後
水稻	[phe- <sup>14</sup> C] エスプロカルブ	根	1.3	2.1	8.2	11.0	15.9
		茎葉	0.6	0.9	1.8	4.1	8.9
		水耕液	94.1	96.8	69.7	63.1	38.7
	[pro- <sup>14</sup> C] エスプロカルブ	根	0.8	1.2	6.4	7.9	14.7
		茎葉	0.3	0.5	1.6	4.7	10.6
		水耕液	94.8	92.1	71.1	59.9	36.9
ひえ	[phe- <sup>14</sup> C] エスプロカルブ	根	3.8	7.5	7.7	23.2	22.7
		茎葉	1.1	1.0	3.4	17.9	36.2
		水耕液	89.1	82.6	71.7	41.9	15.7
	[pro- <sup>14</sup> C] エスプロカルブ	根	3.2	2.4	10.4	10.0	19.3
		茎葉	0.7	0.7	3.1	11.5	29.1
		水耕液	90.3	88.4	63.5	57.6	18.4

### ③ 小麦

3 葉期の小麦（品種：Cordiale）に[phe-<sup>14</sup>C]エスプロカルブを 3,000 g ai/ha の用量で処理し、処理 134 日後（収穫期）に採取した玄麦、もみ殻及び麦わらを試料とした植物代謝試験が実施された。

小麦の各部位における放射能分布は表 11 に示されている。

いずれの部位においても放射能の 70%TRR 以上は抽出残渣（タンパク質、デンプン及びリグニン画分）中に存在した。これらの画分はエスプロカルブが土壤中で無機化された後、炭酸同化によって取り込まれたか、低分子化合物へ代謝された後、植物構成成分へ取り込まれたことによるものと推察された。また、リグ

ニン画分への分布が麦わら>もみ殻>玄麦であったことから、麦わら中の放射能は、特に植物構成成分と強固に結合していることが示唆された。（参照 55、69）

表 11 小麦の各部位における放射能分布

	玄麦		もみ殻		麦わら	
総残留放射能濃度(mg/kg)	0.058		0.063		0.116	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
含水アセトン抽出液	0.001	2.5	0.010	15.4	0.031	26.2
抽出残渣 <sup>a</sup>	0.056	97.5	0.053	84.6	0.086	73.6
タンパク質画分	0.029	49.7	0.017	26.5	0.017	14.4
デンプン画分	0.024	42.2	0.021	33.6	0.019	16.4
リグニン画分	0.003	5.6	0.015	24.5	0.050	42.8

・もみ殻及び麦わらについて、含水アセトン抽出液を更に酢酸エチル抽出した結果、いずれの酢酸エチル画分も 10%TRR 未満であり、残留物の同定は実施されなかった。

<sup>a</sup>：各試料抽出残渣の数値はタンパク質、デンプン及びリグニン画分の総和を示す。

エスプロカルブの植物における主要代謝経路は、ベンジル位の酸化開裂による代謝物 I の生成、それに続くパラ位の水酸化による代謝物 N の生成及びエスプロカルブ又はこれらの代謝物の抱合化であると考えられた。

## (2) 作物残留試験

水稲、小麦等を用いて、エスプロカルブ及び代謝物 B（水稲のみ）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。

可食部ではいずれの化合物も定量限界未満であり、稲わらでのみエスプロカルブが最大 0.02 mg/kg 検出された。（参照 18、19、56、64、69、72、73）

## (3) 家畜代謝試験

### ① ヤギ

泌乳ヤギ（ブリティッシュザーネン種、雌 1 頭）に [phe-<sup>14</sup>C] エスプロカルブを 30.4 mg/頭/日（10 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 1 回、5 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。乳汁、尿及び糞は 1 日 2 回、血液は初回投与後 24 時間まで経時的に、臓器及び組織は最終投与 12 時間後に、それぞれ採取された。

乳汁、脱脂乳及びクリーム中の残留放射能濃度は表 12 に、各試料における残留放射能分布及び代謝物は表 13 に示されている。

投与放射能は、初回投与後 108 時間で尿中に 60.1%TAR、糞中に 9.7%TAR 排泄され、ケージ洗浄液中には 0.4%TAR 認められた。乳汁中への移行は 0.1%TAR 未満であった。乳汁中の残留放射能濃度は投与 2 日に定常状態となり、最大値は

0.015 µg/g であった。血中の残留放射能濃度は投与 1 時間後に最大 (0.066 µg/g) となった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓及び腎臓で比較的高く認められた。

各試料中の主要成分として、HPLC 分析の結果、代謝物 B 及び I 並びに複数成分からなる極性画分が認められ、乳汁、筋肉及び脂肪中で代謝物 B 及び I が、腎臓で代謝物 I が 10%TRR を超えて認められた。また、TLC 分析の結果、代謝物 J が、乳汁及び腎臓で 10%TRR を超えて認められた。未変化のエスプロカルブは、いずれの試料においても 10%TRR 未満であった。(参照 69、74)

表 12 乳汁、脱脂乳及びクリーム中の残留放射能濃度 (µg/g)

試料採取時期		総残留放射能 (µg/g)		
		乳汁	脱脂乳	クリーム
投与 1 日	午後	0.008	0.008	0.009
投与 2 日	午前	0.007	0.007	0.011
	午後	0.014	0.013	0.018
投与 3 日	午前	0.009	0.009	0.012
	午後	0.014	0.014	0.018
投与 4 日	午前	0.009	0.008	0.012
	午後	0.015	0.013	0.019
投与 5 日	午前	0.009	0.009	0.013
	午後 <sup>a</sup>	0.015	0.014	0.021
	午後 <sup>b</sup>	0.014	0.014	0.017

a : 最終投与 6 時間後

b : 最終投与 12 時間後 (と殺時)

表 13-1 各試料における放射能分布及び代謝物 (HPLC 分析) (%TRR)

試料	試料採取時期 (時間) <sup>a</sup>	総残留 放射能 ( $\mu\text{g/g}$ )	抽出 画分	エスプロ カルブ	代謝物 B	代謝物 I	極性画分 <sup>b</sup>	抽出 残渣
乳汁	0~108	0.012	84.4	ND	20.6 (0.002)	18.6 (0.002)	36.8 (0.004)	15.6
クリーム	0~108	0.014	89.1	ND	27.1 (0.004)	5.3 (0.001)	54.4 (0.007)	10.9
脱脂乳	0~108	0.011	96.8	ND	<0.1 (<0.001)	25.5 (0.003)	68.0 (0.008)	3.2
肝臓	108	0.253	60.4	3.0 (0.008)	1.5 (0.004)	2.1 (0.005)	51.5 (0.131)	39.6
腎臓	108	0.247	90.4	1.3 (0.003)	2.2 (0.005)	26.8 (0.066)	49.6 (0.122)	9.6
筋肉	腰部	108	82.2	3.5 (0.001)	18.3 (0.003)	20.1 (0.003)	37.6 (0.005)	17.8
	前肢部	108	81.1	1.7 (<0.001)	2.6 (<0.001)	17.0 (0.002)	53.9 (0.007)	18.9
	尻部	108	80.0	9.5 (0.001)	4.4 (<0.001)	27.4 (0.003)	28.7 (0.004)	20.0
脂肪	腎周囲	108	79.6	<1.3 (<0.001)	14.7 (0.003)	34.9 (0.007)	18.6 (0.004)	20.3
	皮下	108	80.3	<0.7 (0.001)	15.8 (0.006)	27.8 (0.010)	13.1 (0.005)	19.7
	大網	108	76.8	1.3 (0.002)	23.6 (0.030)	19.2 (0.024)	7.4 (0.009)	23.2

( ):  $\mu\text{g/g}$ 、ND : 検出されず。

a : 初回投与からの時間。

b : 代謝物 G 及び J を含む複数成分からなる。

表 13-2 各試料における放射能分布及び代謝物 (TLC 分析) (%TRR)

試料	総残留 放射能 ( $\mu\text{g/g}$ )	抽出 画分	エスプロ カルブ	代謝物 B	代謝物 G	代謝物 I	代謝物 J	抽出 残渣
乳汁	0.012	84.4	3.0 (<0.001)	ND	ND	4.2 (0.001)	36.5 (0.004)	15.6
肝臓	0.253	60.4	3.9 <sup>a</sup> (0.010)	ND	2.5 (0.006)	3.9 <sup>a</sup> (0.010)	0.7 (0.002)	39.6
腎臓	0.247	90.4	ND	1.5 (0.003)	2.4 (0.006)	1.2 (0.003)	12.1 (0.030)	9.6
大網脂肪	0.123	76.8	3.7 (0.005)	51.2 <sup>b</sup> (0.063)	4.9 (0.006)	51.2 <sup>b</sup> (0.063)	2.1 (0.003)	23.2

( ):  $\mu\text{g/g}$ 、ND : 検出されず。

a : エスプロカルブ及び代謝物 I の合計値。

b : 代謝物 B 及び I の合計値。

## ② ニワトリ

産卵鶏（ボバンス種、一群雌 10 羽）に、[phe-<sup>14</sup>C]エスプロカルブを 1.55 mg/羽/日（10 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 1 回、14 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。卵及び排泄物は 1 日 2 回、血液は初回投与後 24 時間まで経時的に、臓器及び組織は最終投与 12 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度は表 14 に、放射能分布及び代謝物は表 15 に示されている。

投与放射能は排泄物中に 73.2%**TAR** 排出された。卵中に 0.1%**TAR**、臓器及び組織中に 0.1%**TAR** 認められた。卵中の残留放射能濃度は投与 6 日に定常状態となり、最大値は 0.033 µg/g であった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は肝臓で最も高く 0.203 µg/g 認められた。血中の残留放射能濃度は投与 0.5 時間後に最大（0.301 µg/g）となった。

脂肪及び皮膚中では主要成分として、未変化のエスプロカルブが脂肪で 18.2%**TRR**、皮膚で 8.3%**TRR** 認められた。未変化のエスプロカルブは肝臓及び卵中では認められなかった。代謝物 I が卵中に 10%**TRR** を超えて認められたほかに 10%**TRR** を超える代謝物は認められなかった。（参照 69、75）

表 14 各試料中の残留放射能濃度 (µg/g)

試料	試料採取時期	総残留放射能	
卵 <sup>a</sup>	投与 1 日	0.005	
	投与 2 日	0.009	
	投与 3 日	0.012	
	投与 4 日	0.020	
	投与 5 日	0.021	
	投与 6 日	0.033	
	投与 7 日	0.028	
	投与 8 日	0.028	
	投与 9 日	0.024	
	投与 10 日	0.031	
	投与 11 日	0.029	
	投与 12 日	0.030	
	投与 13 日	0.031	
	投与 7~13 日	0.029	
肝臓		0.203	
筋肉	胸部	最終投与 12 時間後	0.007
	腿部		0.010
脂肪	大網		0.019
	皮下		0.017
	腹部		0.019
皮膚			0.016
全血 <sup>b</sup>			0.038
血漿 <sup>b</sup>			0.018

a : 6~24 時に採取した試料。

b : 10 匹の平均値。

表 15 各試料中の放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	肝臓	卵 <sup>a</sup>	脂肪 <sup>b</sup>	腿部筋肉	皮膚	
総残留放射能(μg/g)	0.203	0.029	0.018	0.010	0.016	
抽出画分	28.6 <sup>c</sup>	55.2 <sup>d</sup>	89.5 <sup>e</sup>	45.3	49.3 <sup>f</sup>	
エスプロカルブ	ND	ND	18.2 (0.003)	/	8.3 (0.001)	
代謝物 I	ND	23.3 (0.007)	2.0 (<0.001)		2.2 (<0.001)	
代謝物 J	8.6 (0.018)	16.8(0.005) <sup>g</sup>	2.1(<0.001) <sup>g</sup>		5.7(0.001) <sup>g</sup>	
酵素抽出画分	11.7	11.9	/	13.8	8.5	
酸加水分解画分	13.4	6.0		29.9	16.4	
エスプロカルブ	ND	/		/	/	/
代謝物 J	<1.0 (0.001)					
塩基加水分解画分	36.3	22.8		11.0	12.3	
エスプロカルブ	<1.0 (0.001)	/		/	/	/
抽出残渣	10.0		4.1			

( ): μg/g、ND : 検出されず、 / : 該当なし

a : 投与 7~13 日の試料。

b : 大網、皮下及び腹部脂肪を混合した試料。

c : 単一未同定成分は最大で 0.015 μg/g (7.3%TRR)。

d : 単一未同定成分は最大で 0.002 μg/g (8.4%TRR)。

e : 単一未同定成分は最大で 0.005 μg/g (29.2%TRR)。

f : 単一未同定成分は最大で 0.002 μg/g (14.5%TRR)。

g : 代謝物 J を含む複数成分からなる。

エスプロカルブの畜産動物(ヤギ及びニワトリ)における主要代謝経路は、①硫黄原子の酸化による代謝物 B の生成、それに続く酸化開裂による代謝物 G の生成、②ベンジル位の酸化開裂による代謝物 I の生成、それに続くグリシン抱合化による代謝物 J の生成であると考えられた。

#### (4) 魚介類における最大推定残留値

エスプロカルブの水域環境中予測濃度(水域 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。

エスプロカルブの水域 PEC は 0.163 μg/L、BCF は 171 (試験魚種: コイ)、魚介類における最大推定残留値は 0.139 mg/kg であった。(参照 51、69、76)

### 5. 動物体内動態試験

#### (1) ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SD ラット(一群雌雄各 5 匹)に[phe-<sup>14</sup>C]エスプロカルブを 10 mg/kg 体重(以下 [5.] において「低用量」という。)又は 500 mg/kg 体重(以下 [5.] において「高用量」という。)で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 16 に示されている。

低用量群における血漿中放射能の  $T_{max}$  は雌雄とも 0.6 時間であり、 $C_{max}$  は 4.4 ~ 5.7  $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$  は 37 ~ 45 時間であった。各パラメータに性差は認められなかった。

高用量群では、 $T_{max}$  は雄で 19 時間、雌で 6.4 時間、 $C_{max}$  は雌雄で 60.6 ~ 79.7  $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$  は雌雄で 41 ~ 46 時間であり、 $T_{max}$  にのみ大きな性差が認められた。

また、いずれの投与群においても、最高血漿中濃度を呈した後に、第 2、第 3 のピークが観察されたことから、エスプロカルブ又は代謝物の消化管における再吸収が示唆された。(参照 4、69)

表 16 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	10 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
$T_{max}$ (時間)	0.6	0.6	19	6.4
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	4.4	5.7	60.6	79.7
$T_{1/2}$ (時間)	37	45	41	46
AUC ( $\text{hr} \cdot \mu\text{g/mL}$ )	65.4	68.5	2,460	2,110

## b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [5.(1)④] より得られた、投与後 192 時間における尿中排泄率と各組織残留率の合計から、吸収率は投与量にかかわらず、雄で 71.4% ~ 72.0%、雌で 62.8% ~ 63.2% であると考えられた。

## ② 分布

SD ラット (一群雌雄各 11 匹) に [phe- $^{14}\text{C}$ ] エスプロカルブを低用量又は高用量で単回経口投与して、体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 17 に示されている。

投与 24 時間後において、低用量群では雌雄とも肝臓及び腎臓、高用量群では雌雄の肝臓、腎臓及び脂肪、さらに雌の生殖腺で比較的高い放射能が検出された (消化管を除く)。しかし、投与 192 時間後では、いずれの投与群も組織中濃度は血液中濃度と同程度又はそれ以下にまで減少した。(参照 4、69)

表 17 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	24 時間後	192 時間後
10 mg/kg 体重	雄	小腸(4.59)、大腸(2.85)、肝臓(1.46)、腎臓(1.24)、 脂肪(0.64)、血液(0.54)	肝臓(0.12)、腎臓(0.11)、 血液(0.08)
	雌	大腸(3.91)、小腸(3.32)、肝臓(1.16)、腎臓(0.91)、 脂肪(0.58)、胃(0.49)、生殖腺(0.45)、血液(0.43)	腎臓(0.13)、血液(0.13)
500 mg/kg 体重	雄	胃(795)、小腸(231)、大腸(144)、脂肪(92.9)、腎 臓(65.2)、肝臓(47.1)、血液(22.0)	血液(4.49)、全ての組織 で血中濃度未満
	雌	胃(1,140)、大腸(272)、小腸(263)、脂肪(132)、 生殖腺(95.1)、肝臓(55.7)、腎臓(49.0)、皮膚 (28.2)、筋肉(25.6)、脾臓(22.7)、血液(21.7)	血液(4.25)、全ての組織 で血中濃度未満

### ③ 代謝

SD ラット（一群雌雄各 11 匹）に[ $\text{phe-}^{14}\text{C}$ ]エスプロカルブを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中の代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 96 時間の尿及び糞における代謝物は表 18 に示されている。

尿中に未変化のエスプロカルブは検出されなかった。尿中の主要代謝物は G 及び J であり、それぞれ尿中の 18.6%TRR～43.6%TRR 及び 28.5%TRR～36.3%TRR を占めた。そのほかに代謝物 C（低用量群のみ）、I、L、M 及び N が同定された。

糞中からは未変化のエスプロカルブが検出されたが、3%TRR 以下であった。代謝物として D、E、F、H、I、K、L、N 及び W が同定された。

エスプロカルブのラット体内における代謝経路は、①一次酸化による代謝物 C（S 酸化）、K（環の水酸化）、D 及び E（側鎖の水酸化）の生成、②側鎖の開裂による代謝物 G、H、L 及び M の生成、③二次酸化による代謝物 I、N 及び W の生成、④グリシン抱合による代謝物 J の生成であると考えられた。（参照 4、69）

表 18 尿及び糞における代謝物 (%TRR<sup>a</sup>)

投与量	性別	試料	エスプロカルブ	代謝物
10 mg/kg 体重	雄	尿	ND	J(36.3)、G(20.1)、C(9.5)、I(8.9)、I+M(3.2)、L+M(3.5)、M+N(1.5)
		糞	検出 <sup>b</sup>	D、E、H、I、N、W 検出 <sup>b</sup>
	雌	尿	ND	J(31.5)、G(18.6)、I(11.5)、C(11.4)、I+M(5.3)、L+M(4.1)、M+N(1.6)
		糞	ND	E、H、I、K、N、W 検出 <sup>b</sup>
500 mg/kg 体重	雄	尿	ND	G(43.6)、J(28.5)、I(9.3)、I+M(2.1)、L+M(2.1)、M+N(1.9)
		糞	検出 <sup>b</sup>	D、E、F、H、I、L、N 検出 <sup>b</sup>
	雌	尿	ND	J(34.7)、G(29.5)、I(9.7)、I+M(5.2)、L+M(4.9)、M+N(1.2)
		糞	検出 <sup>b</sup>	D、E、H、I、K、L、N、W 検出 <sup>b</sup>

ND：検出されず。

a：数値は、尿又は糞中の総残留放射能 (TRR) をそれぞれ 100%としたときの値。

b：定量値は不明であるが同定はされた成分。

#### ④ 排泄

SD ラット（一群雌雄各 11 匹）に[<sup>14</sup>C]エスプロカルブを低用量又は高用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 72 及び 192 時間の尿及び糞中排泄率は表 19 に示されている。

低用量群では、投与後 192 時間で 93.8%TAR～96.4%TAR が糞尿中に排泄され、このうち尿中には 62.5%TAR～71.1%TAR、糞中には 22.7%TAR～33.9%TAR が排泄された。高用量群では、投与後 192 時間の糞尿中に 91.2%TAR～92.2%TAR が排泄され、このうち尿中に 63.0%TAR～71.8%TAR、糞中に 20.4%TAR～28.2%TAR が排泄された。

いずれの投与群においても、主要排泄経路は尿中であつた。血中濃度推移 [5.(1)①] の結果も踏まえると、胆汁中に排泄されたエスプロカルブ又は代謝物は消化管で再吸収され、最終的に尿中に排泄されたと考えられた。

また、投与 192 時間後の組織中及び消化管内容物への残存は非常に少なく、いずれも 0.3%TAR 以下であつた。（参照 4、69）

表 19 投与後 72 及び 192 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重				500 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
性別	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 72 時間	69.1	21.8	60.8	31.7	69.1	19.3	60.5	26.5
投与後 192 時間	71.1	22.7	62.5	33.9	71.8	20.4	63.0	28.2

## 6. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験（経口投与）

エスプロカルブ（原体）のラット及びマウスを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

各試験の結果は表 20 に示されている。（参照 21、22、69、77）

表 20 急性毒性試験結果概要（経口投与、原体）

動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
SD ラット <sup>a</sup> 雌雄各 10 匹 (参照 21)	4,600	3,700	雄：2,276、2,959、3,846、5,000、6,500、8,450 及び 10,985 mg/kg 体重 雌：1,347、1,751、2,276、2,959、3,846、5,000 及び 6,500 mg/kg 体重  3,846 mg/kg 体重以上(雄)及び 2,959 mg/kg 体重以上(雌)：流涎(投与 15～30 分後)、流涙、深く遅い呼吸(投与 1 時間後)、よろめき歩行(投与 2～3 時間後) 2,276 mg/kg 体重以上(雄)及び 1,347 mg/kg 体重以上(雌)：自発運動低下、眼裂狭小、流涎(投与 30 分～1 時間後)、腹臥位、横臥位(投与 3 時間後) 雄：2,959 mg/kg 体重以上で死亡例(投与 24～27 時間後) 雌：1,751 mg/kg 体重以上で死亡例(投与 24～28 時間後)
SD ラット <sup>b</sup> 雌 6 匹 (参照 77)		>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 体重増加抑制(投与 1 日後)  死亡例なし
ICR マウス 雌雄各 10 匹 (参照 22)	8,000	9,100	雄：3,641、4,734、6,154、8,000、10,400、13,520 及び 17,576 mg/kg 体重 雌：4,734、6,154、8,000、10,400 及び 13,520 mg/kg 体重  3,641 mg/kg 体重以上(雄)及び 4,734 mg/kg 体重以上(雌)：自発運動低下(投与 1 時間後)、うずくまり、流涙(投与 3 時間後)、腹臥位(投与 6 時間後)、粗毛(投与 1 日後) 雄：4,734 mg/kg 体重以上で死亡例(投与 1～3 日後) 雌：6,154 mg/kg 体重以上で死亡例(投与 1～3 日後)

/: 該当なし

<sup>a</sup>：溶媒として、5% tween80 水溶液が用いられた。

<sup>b</sup>：毒性等級法による評価。溶媒として、1% tween80 水溶液が用いられた。

## (2) 一般薬理試験

マウス、ウサギ、イヌ、モルモット及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 21 に示されている。(参照 20、69)

表 21 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg体重) (投与経路) <sup>a</sup>	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 5 雌 5	0、250、500、 1,000、2,000、 4,000、8,000 (経口)	—	250	250 mg/kg体重以上で握力 低下(雄：投与2～24時間後、 雌：投与4時間後)。 1,000 mg/kg体重以上で痛 覚反応低下(雄：投与2時間 後、雌：投与30分～1時間 後)。 4,000 mg/kg体重以上で警 戒性、反応性及び自発運動 性の低下、触覚反応低下、 よろめき歩行、正向反射障 害、体温下降、立毛、屈筋 反射の低下、雄1匹と雌2匹 が死亡 8,000 mg/kg体重ではより 顕著に認められ、雌雄とも に全動物が死亡
	脳波	日本白色 種ウサギ 雄 3	20、50、100 (静脈内) (30分間隔で 漸増投与)	50	100	皮質脳波の低振幅速波化及 び深部脳波の低振幅化の 後、死亡
	体温	日本白色 種ウサギ 雄 3	0、5、20、50、 100、200 (静脈内)	50	100	低下 200 mg/kg体重では死亡
呼吸・ 循環器系	呼吸数	ビーグル 犬 雄 2	50、100、200 (静脈内) (1時間間隔 で漸増投与)	100	200	呼吸興奮の後、抑制 投与20分後に死亡

自律神経系	瞳孔径	日本白色種ウサギ	雄 3	0、5、20、50、100、200 (静脈内)	50	100	縮瞳 200 mg/kg体重では全動物が死亡
	子宮運動	日本白色種ウサギ	雌 3	5、10、20、50、100、200 (静脈内) (漸増投与)	20	50	律動抑制
	摘出回腸収縮	Hartley モルモット	雄	$2.5 \times 10^{-4} \sim 10^{-3}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	$10^{-3}$ g/mL	—	影響なし
	摘出輸精管収縮	Wistar ラット	雄	$2.5 \times 10^{-4} \sim 10^{-3}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	$10^{-3}$ g/mL	—	影響なし
	小腸輸送能	SD ラット	雄 10	0、250、500、1,000、2,000、4,000 (皮下)	4,000	—	影響なし
骨格筋系	前脛骨筋収縮	日本白色種ウサギ	雄 3	6、25、50、100 (静脈内) (30分間隔で漸増投与)	100	—	100 mg/kg体重投与後まもなく死亡したが、死亡直前まで収縮反応に影響は認められなかった。
血液系	溶血性	日本白色種ウサギ	雄	$1 \times 10^{-6} \sim 10^{-3}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	$10^{-6}$ g/mL	$10^{-5}$ g/mL	溶血作用
	血液凝固	日本白色種ウサギ	雄 3	0、10、20、50 (静脈内)	50	—	凝固作用無し
腎機能系	腎機能	SD ラット	雄 4	0、250、500、1,000、2,000 (腹腔内)	1,000	2,000	尿タンパク増加

<sup>a</sup> : 検体は全て PEG に懸濁して用いられた。

— : 最大無作用量又は最小作用量は設定できなかった。

## 7. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、100、600、1,800 及び 5,400 ppm : 平均検体摂取量は表 22 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	600 ppm	1,800 ppm	5,400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6	37	105	328
	雌	7	41	117	356

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

600 ppm 以上投与群の雄及び 1,800 ppm 以上投与群の雌で摂餌量の減少が認められ、特に投与 1 週で顕著であった。これは検体混入による摂餌忌避のためと考えられ、その後回復が認められたが、全試験期間を通して減少傾向を示した。検体投与群の雌で赤血球 ChE 活性の有意な増加、1,800 ppm 以上投与群の雌で脳 ChE 活性の有意な増加が認められたが、用量相関性はなく、毒性学的な意義はないものと考えられた。600 ppm 以上投与群の雄で肝比重増加が認められたが、600 ppm 及び 1,800 ppm 投与群では肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータ及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で尿細管上皮過形成（再生性）及び硝子滴沈着、600 ppm 以上投与群の雌で肝比重量<sup>1</sup>増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm 未満（6 mg/kg 体重/日未満）、雌で 100 ppm（7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 30、69）

表 23 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
5,400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(1 例)</li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝細胞壊死、肝細胞好酸性変化及び肝細胞肥大</li> <li>・骨髄の炎症、出血、壊死、リンパ系組織でのリンパ球減少(いずれも死亡例のみ)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(2 例)</li> <li>・肝細胞壊死、肝細胞好酸性変化及び肝細胞肥大</li> <li>・骨髄の炎症、出血、壊死、リンパ系組織でのリンパ球減少(いずれも死亡例のみ)</li> </ul>
1,800 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週以降)<sup>a</sup></li> </ul>
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 4 週以降)<sup>a</sup>及び摂餌量減少(投与 1 週以降)<sup>a</sup></li> <li>・BUN 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿細管上皮過形成(再生性)及び硝子滴沈着</li> </ul>	毒性所見なし

<sup>a</sup>: 投与初期に認められた体重増加抑制及び摂餌量減少について、摂餌忌避の可能性が考えられることから ARfD のエンドポイントとしなかった。

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

## (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) を用いたカプセル経口投与 (原体 : 0、10、45、200 及び 500 mg/kg 体重/日) による 90 日間亜急性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 24 に示されている。

本試験において、45 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞好酸性変化、肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 31、69)

表 24 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
500 mg/kg 体重/日 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺(3 例)</li> <li>・消瘦(投与 46 日以降)、自発運動低下(投与 44 日以降)、粘膜蒼白(投与 14 日以降)及び体温低下</li> <li>・黄疸(切迫と殺例のみ)</li> <li>・体重減少(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 4~6 週)</li> <li>・GGT 増加、Alb、T.Chol 及びカルシウム低下</li> <li>・骨髓低形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺(2 例)</li> <li>・消瘦(投与 46 日以降)、自発運動低下(投与 46 日以降)、粘膜蒼白(投与 46 日以降)、体重減少(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 4~6 週)</li> <li>・脱水症状、前後肢の黄色の着色、黄疸(いずれも切迫と殺例のみ)</li> <li>・GGT 増加、Alb 及びカルシウム低下</li> <li>・骨髓低形成(切迫と殺例のみ)</li> </ul>
200 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎(投与 16 日以降)、腹側胸部及び生殖器等の黄色の着色(投与 28 日以降)、嘔吐及び下痢(投与 24 日以降)</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 低下</li> <li>・TG 及び T.Bil 増加</li> <li>・Glu 低下</li> <li>・肝細胞壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎(投与 24 日以降)、腹側胸部及び生殖器等の黄色の着色(投与 28 日以降)、嘔吐及び下痢(投与 24 日以降)</li> <li>・体重増加抑制傾向(投与 1 週以降)</li> <li>・PLT 増加、APTT 延長</li> <li>・ALP 及び T.Bil 増加</li> <li>・肝細胞壊死、胆汁うっ滞</li> </ul>
45 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・PLT 増加、APTT 延長</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞好酸性変化及び肝細胞肥大</li> <li>・腎尿細管変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞好酸性変化及び肝細胞肥大</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : 500 mg/kg 体重/日投与群には、生存動物 (雄 1 例、雌 2 例) 及び死亡動物の生存時に認められた所見を示した。

## 8. 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) を用いたカプセル経口投与 (原体 : 0、1、8 及び 64 mg/kg 体重/日) による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

死亡例は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

検体投与群の雌では有核赤血球及び MCHC の増加、MCV 及び MCH の低下が認められたが、Hb、Ht、RBC 及び網状赤血球数に変化は認められず、塗抹血液像にも著変は認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、8 mg/kg 体重/日以上以上の雄で副腎皮質の過形成及び肥大、64 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 1 mg/kg 体重/日、雌で 8 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 33、49、69)

表 25 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
64 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食餌効率低下傾向(投与 1 週以降)</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝及び副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺絶対重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少及び食餌効率低下傾向(投与 1 週以降)</li> <li>・PLT 増加、APTT 延長</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮過形成</li> </ul>
8 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎皮質の過形成及び肥大</li> </ul>	8 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

## (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与（原体：0、25、125、600 及び 1,800 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）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 26 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		25 ppm	125 ppm	600 ppm	1,800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.1	4.9	24	73
	雌	1.1	5.5	28	85

検体投与による死亡率への影響は認められなかった。1,800 ppm 投与群の雄で Glu 及び中性脂肪の低下、125 ppm 以上投与群の雄及び 600 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。腫瘍性病変について、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、125 ppm 以上投与群の雄及び 600 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雄で 25 ppm (1.1 mg/kg 体重/日)、雌で 125 ppm (5.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発

がん性は認められなかった。（参照 34、49、69）

### （3）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与（原体：0、25、250 及び 2,400 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 27 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	250 ppm	2,400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.8	27	274
	雌	3.4	34	342

検体投与による死亡率への影響は認められなかった。2,400 ppm 投与群の雄で、胃粘膜の石灰化、同群雌で腎乳頭石灰化の発生頻度増加が認められた。250 ppm 以上投与群の雄では一過性の着色鼻漏が認められた。腫瘍性病変に検体投与の影響は認められなかった。2,400 ppm 投与群の雌で肝比重増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータ及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雄で着色鼻漏、2,400 ppm 投与群の雌で腎乳頭石灰化の増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 25 ppm (2.8 mg/kg 体重/日)、雌で 250 ppm (34 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 35、69）

## 9. 神経毒性試験

### （1）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）を用いた混餌投与（原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 28 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		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14	70	352
	雌	15	72	367

1,000 ppm 以上投与群の雌雄で摂餌量減少及び体重増加抑制が認められ、雌雄とも 5,000 ppm 投与群の投与 1 週で顕著であった。これらは検体の忌避作用に起因するものであり、検体投与による影響ではないと考えられた。また、同群の雄でのみ、投与開始 4 週で前肢握力の低下が認められたが、一過性でかつ用量相

関性も認められないことから、神経毒性によるものではなく、摂餌量及び体重変化を反映したものであると考えられた。

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 5,000 ppm（雄：352 mg/kg 体重/日、雌：367 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 32、49、69）

## 10. 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 25 匹）を用いた混餌投与（原体：0、5、25、125 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 29 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	25 ppm	125 ppm	600 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.29	1.45	7.2	34
		雌	0.33	1.69	8.4	38
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.29	1.43	7.2	35
		雌	0.34	1.73	8.7	41

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

親動物では、600 ppm 投与群の雌でも腎比重量の増加が認められたが、雄で認められた腎の組織学的変化は認められなかったことから、体重低下に伴う二次的変化と考えられた。親動物の交尾率及び出産率等の繁殖能に関する指標には検体投与の影響は認められなかった。

児動物の剖検において、検体投与に関連すると思われる外表及び内臓異常は認められなかった。

本試験において、親動物では 125 ppm 以上投与群の雄で腎の病理組織学的変化等、600 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等、児動物では 600 ppm 投与群で低体重が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 25 ppm（P 雄：1.45 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：1.43 mg/kg 体重/日）、雌で 125 ppm（P 雌：8.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：8.7 mg/kg 体重/日）、児動物で 125 ppm（P 雄：7.2 mg/kg 体重/日、P 雌：8.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：7.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：8.7 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。なお、児動物の身体的分化及び性成熟の時期に対する影響について直接評価しうる成績は得られていないが、本試験において繁殖能に対する影響、雌雄生殖器における病理組織学的影響等が認められないことから、児動物に対する無毒性量は得られるものと判断した。（参照 36、69）

表 30 2世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与4週以降)及び摂餌量減少(投与1週以降)</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・糸球体腎炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与4週以降)及び摂餌量減少(投与1週以降)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与4週以降)</li> <li>・摂餌量減少及び食餌効率低下(投与4週以降)</li> <li>・腎の硝子滴沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与4週以降)</li> <li>・摂餌量減少及び食餌効率低下(投与4週以降)</li> </ul>
	125 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎の病理組織学的変化(腎盂拡張、硝子滴沈着、尿細管の線維化を伴う過形成及び肥大)</li> </ul>	125 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎比重量増加</li> <li>・腎の病理組織学的変化(腎盂拡張、糸球体腎炎、尿細管の線維化を伴う過形成)</li> </ul>	125 ppm 以下 毒性所見なし
	25 ppm	25 ppm 以下 毒性所見なし		25 ppm 以下 毒性所見なし	
児動物	600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> </ul>			
	125 ppm	125 ppm 以下毒性所見なし		125 ppm 以下毒性所見なし	

(2) 1世代繁殖試験（ラット）＜参考資料<sup>2</sup>＞

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与〔原体：0、100、300、600、1,200、2,400 及び 4,800 ppm（100、600 及び 2,400 ppm 投与群の動物は投与開始 7 週後にと殺）：平均検体摂取量は表 31 参照〕による 1 世代繁殖試験が実施された。

表 31 1世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群(ppm)		100	300	600	1,200	2,400	4,800
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	21	42	84	170	318
	雌	8	24	45	91	176	355

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

親動物では 1,200 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータ及び形態学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

親動物では 600 ppm 以上投与群の雄及び 1,200 ppm 以上投与群の雌において体重増加抑制及び摂餌量減少が、児動物では 4,800 ppm 投与群において低体重

<sup>2</sup> 本試験は 2 世代繁殖試験（ラット）〔10. (1)〕の用量設定試験として実施され、供試動物数が一群各 10 匹と少ないことから、参考資料とした。

が認められた。(参照 80)

表 32 1 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

	投与群	雄	雌
親動物	4,800 ppm		・肝絶対及び比重量増加 ・Chol 増加
	2,400 ppm 以上		
	1,200 ppm 以上		・体重増加抑制(投与 9 週以降) <sup>a</sup> 及び摂餌量減少(投与 1 週以降)
	600 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 1 週以降) 及び摂餌量減少(投与 1 週以降)	600 ppm 以下 毒性所見なし
	300 ppm 以下	毒性所見なし	
児動物	4,800 ppm	・低体重 <sup>§</sup>	・低体重 <sup>§</sup>
	2,400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 臓器重量測定 (肝臓) 及び血液生化学的検査 (GGT 及び Chol) は 300、1,200 及び 4,800 ppm 投与群のみ実施された。

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a : 2,400 ppm 以上投与群では投与 1 週以降。

### (3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 27 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口投与 (原体 : 0、5、50 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) して発生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 33 に示されている。

胎児の外表、内臓及び骨格検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児では 500 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたことから、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 50 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 37、69)

表 33 発生毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
500 mg/kg 体重/日	・着色鼻漏 ・腎比重量増加 ・肝絶対及び比重量増加	・低体重
50 mg/kg 体重/日以上	・体重減少(妊娠 6~7 日)、体重増加抑制(妊娠 9 日) <sup>a</sup> 及び摂餌量減少(妊娠 6~9 日以降)	50 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

a : 500 mg/kg 体重/日投与群では投与 7 日以降。

#### (4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口投与 (原体 : 0、20、100 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) して発生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 34 に示されている。

母動物では、200 mg/kg 体重/日投与群において、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。また、妊娠 22 及び 24 日の各 1 例に検体投与に起因するものと考えられる流産が認められた。

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で後期吸収胚数及び着床数に対する死亡胚・胎児の割合に有意な増加が認められた。また、奇形胎児数の割合の増加が認められたが、統計学的に有意な変化ではなかった。外表、内臓及び骨格検査では、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 200 mg/kg 体重/日投与群で流産、体重増加抑制等、胎児では 200 mg/kg 体重/日投与群で後期吸収胚数の増加等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 100 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 38、69)

表 34 発生毒性試験 (ウサギ) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
200 mg/kg 体重/日	・流産(2 例 : 妊娠 22 及び 24 日) ・体重減少(妊娠 7~10 日)、体重増加抑制(妊娠 10~13 日) 及び摂餌量減少(妊娠 7~10 日以降)	・後期吸収胚数増加 ・着床数に対する死亡胚及び死亡胎児割合増加
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### 1.1. 遺伝毒性試験

エスプロカルブの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来肺線維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 35 に示されているとおり全て陰性であったことから、エスプロカルブに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 39~42、69、78)

表 35 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>	DNA 修復試験 (参照 39)	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	2,000～26,000 µg/ディスク 陰性
	復帰突然 変異試験 (参照 40)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	50～5,000 µg/プレート(+/-S9) 陰性
	復帰突然 変異試験 (参照 78)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	2.44～78.1 µg/プレート(+S9) 9.77～313 µg/プレート(-S9) (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 313～5,000 µg/プレート(+/-S9) (WP uvrA 株) 陰性
	染色体 異常試験 (参照 41)	チャイニーズハムスタ ー由来肺線維芽(CHL)細 胞	18～72 µg/mL(-S9) 18～288 µg/mL(+S9) 陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 42)	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) 陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

## 12. 経皮投与、吸入ばく露等試験

### (1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

エスプロカルブ（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

各試験の結果は表 36 に示されている。（参照 21、23、69）

表 36 急性毒性試験結果概要（経皮投与及び吸入ばく露、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	
経皮 <sup>a</sup>	SD ラット 雌雄各 10 匹 (参照 21)	>5,200	>5,200	自発運動低下、血様眼脂、鼻周囲の血様物質による汚れ、被毛汚染及び適用部位の軽度の脱毛  死亡例なし
吸入 <sup>b</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹 (参照 23)	LC <sub>50</sub> (mg/L)		ばく露時には口及び首周囲の被毛湿潤、閉眼 ばく露後は口腔周囲被毛湿潤、粗毛、血涙、着色鼻漏、顔、顎及び前肢に褐色斑  死亡例なし
		>4.06	>4.06	

<sup>a</sup> : 24 時間閉塞塗布

<sup>b</sup> : 4 時間ばく露（エアロゾル）

## （2）眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験が実施された。眼に対する刺激性は認められなかった。（参照 28）

CBA/Ca マウスの局所リンパ節を用いた皮膚感作性試験（LLNA 法）が実施された結果、皮膚感作性が認められた。（参照 29、69）

## 1 3. その他の試験

### （1）ChE 活性に対する影響

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）に、コーン油に溶解したエスプロカルブを単回強制経口投与（原体；雄：1,000 及び 3,270 mg/kg 体重、雌：1,260 及び 4,000 mg/kg 体重、高用量はそれぞれ LD<sub>50</sub> 相当量）し、投与 4 及び 24 時間後における赤血球、血漿及び脳の ChE 活性について検討された。なお、陽性対照にはパラチオン原体を用いた。

検体投与群で運動抑制、頻尿、下痢等の症状がみられたが、神経毒性によると思われる症状は認められず、また、陽性対照群においてもほぼ同等な症状がみられた。

雄では、検体投与群のいずれの試料においても ChE 活性阻害は認められず、陽性対照群ではいずれの試料でも有意な活性阻害が認められた。一方雌では、陽性対照群では投与 4 時間後の血漿を除く全ての試料で有意な ChE 活性阻害が認められ、検体投与群では投与 24 時間後の血漿でのみ ChE 活性の低下（阻害）が認められた。しかし、血漿 ChE 活性は ChE 活性阻害を検討する上での 1 つの指標にすぎないこと、また、用量相関性がなく阻害率も 25%以下と低いことから、雌の投与 24 時間後の血漿で認められた ChE 活性阻害は偶発的であり、ChE 活

性阻害を評価する上での毒性学的意義はないと考えられた。

したがって、本剤はラットに対してLD<sub>50</sub>相当量の投与においてもChE活性を阻害しないと判断された。(参照 48、69)

## (2) 公表文献における研究結果

エスプロカルブについて、データベース [Web of Science (Core Collection) 及び J-STAGE] を用いて、それぞれ 2006 年 9 月 30 日～2021 年 12 月 31 日、2006 年 1 月 1 日～2021 年 12 月 31 日を検索対象期間とした公表文献検索が実施された結果、ヒトに対する毒性の分野 (動物を用いた研究、疫学研究等) に該当するとして収集された公表文献 2 報のうち、選択された公表文献はなかった<sup>3</sup>。(参照 79、81)

---

<sup>3</sup> 「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン (令和 3 年 9 月 22 日 農林水産省 農業資材審議会農薬分科会決定)」に基づく。

### Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（代謝物、原体混在物）

#### 1. 急性毒性試験（経口投与）（代謝物及び原体混合物）

エスプロカルブの代謝物及び原体混在物を用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。各試験の結果は表 37 に示されている。（参照 24～27、69）

表 37 急性毒性試験結果概要（経口投与、代謝物及び原体混在物）

被験物質 <sup>a</sup>	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 B (参照 24)	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,510	1,620	運動抑制、眼瞼下垂、円背位 雄：1,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,260 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在物 A (参照 25)	SD ラット 雌雄各 5 匹	4,040	2,530	運動抑制又は失調、流涎、粗毛、虚脱、徐呼吸又は浅呼吸、眼瞼下垂 雄：3,162 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,995 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在物 C (参照 26)	SD ラット 雌雄各 5 匹	3,000	2,200	運動抑制 雄：3,157 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：全投与群で死亡例
原体混在物 D (参照 27)	SD ラット 雌雄各 5 匹	2,160	1,330	運動抑制、眼瞼下垂、流涎、円背位姿勢、粗毛、過敏反応 雌雄：全投与群で死亡例

<sup>a</sup>：溶媒としてコーン油が用いられた

#### 2. 遺伝毒性試験（代謝物及び原体混合物）

エスプロカルブの代謝物及び原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 38 に示されており、全て陰性であった。（参照 43～47、69）

表 38 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B (参照 43)	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> <sup>-</sup> <i>trp</i> <sup>-</sup> 株)	0.0375～0.6 μL/プレート (-S9) 0.15～2.4 L/プレート(+S9) (TA98、TA1535、TA1537 株、WP2 <i>hcr</i> <sup>-</sup> <i>trp</i> <sup>-</sup> 株) 0.020～10.0 μL/プレート (+/-S9) (TA100 株)	陰性
原体混在物 A (参照 44)	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> <sup>-</sup> <i>trp</i> <sup>-</sup> 株)	5～80 μg/プレート(-S9) 10～160 μg/プレート(+S9) (TA98、TA1535、TA1537 株、WP2 <i>hcr</i> <sup>-</sup> <i>trp</i> <sup>-</sup> 株) 20～10,000 μg/プレート (-S9) 10～160 μg/プレート(+S9) (TA100 株)	陰性
原体混在物 B (参照 45)	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> <sup>-</sup> <i>trp</i> <sup>-</sup> 株)	125～2,000 μg/プレート (-S9) 5～80 μg/プレート(+S9) (TA98、TA1535、TA1537 株、WP2 <i>hcr</i> <sup>-</sup> <i>trp</i> <sup>-</sup> 株) 20～10,000 μg/プレート (-S9) 5～80 μg/プレート(+S9) (TA100 株)	陰性
原体混在物 C (参照 46)	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> <sup>-</sup> <i>trp</i> <sup>-</sup> 株)	18.8～300 μg/プレート (+/-S9) (TA98、TA1535、TA1537 株、WP2 <i>hcr</i> <sup>-</sup> <i>trp</i> <sup>-</sup> 株) 20～10,000 μg/プレート (+/-S9) (TA100 株)	陰性

原体混在物 D (参照 47)	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> <sup>-</sup> <i>trp</i> <sup>-</sup> 株)	0.625～10 μL/プレート (+/-S9) (TA98、TA1535、TA1537 株、WP2 <i>hcr</i> <sup>-</sup> <i>trp</i> <sup>-</sup> 株) 0.020～10.0 μL/プレート (+/-S9) (TA100 株)	陰性
--------------------	-----------------	--------------	--	--	----

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「エスプロカルブ」の食品健康影響評価を実施した。第4版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされており、農林水産省から、土壌残留試験、作物残留試験（小麦及び飼料用稲）、家畜代謝試験（ヤギ及びニワトリ）、急性毒性試験（経口投与、ラット）及び復帰突然変異試験の成績、公表文献報告書等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績において、過去のテストガイドラインに基づき実施されている試験も確認されたが、エスプロカルブの代謝・毒性プロファイルを適切に把握できることから、評価は可能と判断した。

14Cで標識したエスプロカルブの植物代謝試験の結果、可食部位における残留放射能のほとんどは抽出残渣中に認められた。10%TRRを超える代謝物は認められなかった。

水稻、小麦等を用いて、エスプロカルブ及び代謝物Bを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、可食部ではいずれの化合物も定量限界未満であった。

14Cで標識したエスプロカルブの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた家畜代謝試験の結果、ヤギでは代謝物B、I及びJが、ニワトリでは代謝物Iが10%TRRを超えて認められた。

魚介類における最大推定残留値は0.139 mg/kgであった。

14Cで標識したエスプロカルブのラットにおける動物体内動態試験の結果、血漿中濃度は低用量群（10 mg/kg 体重投与群）では投与0.6時間、高用量群（500 mg/kg 体重投与群）では投与6.4～19時間後にC<sub>max</sub>に到達した。T<sub>1/2</sub>は37～46時間であった。投与後192時間における吸収率は、雄で71.4%～72.0%、雌で62.8%～63.2%と推定された。主に肝臓及び腎臓に分布し、吸収されたエスプロカルブのほとんどは酸化及び側鎖の開裂により代謝され、尿中を主要経路として、投与72時間までに約90%TRRが排泄された。尿中では代謝物C、G、I、J、L、M及びNが、糞中では未変化のエスプロカルブ並びに代謝物D、E、F、H、I、K、L、N及びWが認められた。

各種毒性試験結果から、エスプロカルブ投与による影響は主に肝臓（重量増加等）及び腎臓（硝子滴沈着等）に認められた。神経毒性、発がん性、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。

家畜代謝試験の結果、10%TRRを超える代謝物として、ヤギで代謝物B、I及びJが、ニワトリで代謝物Iが認められた。植物では10%TRRを超える代謝物は認められなかった。代謝物Bはラットでは認められず、急性経口毒性が親化合物よりも強いが、遺伝毒性試験の結果は陰性であった。代謝物I及びJはラットにおいても検出された。作物残留試験及び家畜代謝試験の結果から、飼料作物中のエスプロカルブの残留値は低く、これらの代謝物の予想飼料最大負荷量における畜産物中の残留値は僅かと考えられた。以上のことから、農産物、畜産物及び魚介類中のばく露評

価対象物質をエスプロカルブ（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 39 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 40 に示されている。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験において、雄の無毒性量が設定できなかったが、この試験での最小毒性量より低用量の無毒性量がより長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において得られたことから、ラットの無毒性量は 1.1 mg/kg 体重/日と考えられた。

食品安全委員会農薬第五専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1 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 0.01 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量 (ADI) と設定した。

また、エスプロカルブの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の 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 0.05 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.05 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～20 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする。

表 39 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、100、600、1,800、 5,400 ppm	雄：－ 雌：7	雄：6 雌：41	雄：尿細管上皮過形成(再 生性)及び硝子滴沈着 雌：肝比重量増加等
		雄：0、6、37、105、 328 雌：7、41、117、 356			
	2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	0、25、125、600、 1,800 ppm	雄：1.1 雌：5.5	雄：4.9 雌：28	雌雄：体重増加抑制及び摂 餌量減少 (発がん性は認められな い)
		雄：0、1.1、4.9、 24、73 雌：0、1.1、5.5、 28、85			
	90日間亜急性 神経毒性試験	0、200、1,000、 5,000 ppm	雄：352 雌：367	雄：－ 雌：－	毒性所見なし (神経毒性は認められな い)
雄：0、14、70、352 雌：0、15、72、367					
2世代繁殖試験	0、5、25、125、600 ppm	親動物 P雄：1.45 P雌：8.4 F <sub>1</sub> 雄：1.43 F <sub>1</sub> 雌：8.7	親動物 P雄：7.2 P雌：38 F <sub>1</sub> 雄：7.2 F <sub>1</sub> 雌：41	親動物 雄：腎の病理組織学的変 化等 雌：体重増加抑制等 児動物 雌雄：低体重 (繁殖能に対する影響は認 められない)	
		児動物 P雄：7.2 P雌：8.4 F <sub>1</sub> 雄：7.2 F <sub>1</sub> 雌：8.7	児動物 P雄：34 P雌：38 F <sub>1</sub> 雄：35 F <sub>1</sub> 雌：41		
	発生毒性試験	0、5、50、500	母動物：5 胎児：50	母動物：50 胎児：500	母動物：体重増加抑制及び 摂餌量減少 胎児：低体重 (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、25、250、2,400 ppm  雄：0、2.8、27、 274 雌：0、3.4、34、 342	雄：2.8 雌：34	雄：27 雌：342	雄：着色鼻漏 雌：腎乳頭石灰化の増加等 (発がん性は認められな い)

ウサギ	発生毒性試験	0、20、100、200	母動物：100 胎児：100	母動物：200 胎児：200	母動物：流産、体重増加抑制等 胎児：後期吸収胚数増加等 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性毒性試験	0、10、45、200、 500	雄：10 雌：10	雄：45 雌：45	雌雄：肝細胞好酸性変化、 肝細胞肥大等
	1年間 慢性毒性試験	0、1、8、64	雄：1 雌：8	雄：8 雌：64	雄：副腎皮質の過形成及び 肥大 雌：肝絶対及び比重量増加 等
ADI			NOAEL：1 SF：100 ADI：0.01		
ADI 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験		

ADI：許容一日摂取量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

表 40 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雄：2,276、2,959、3,846、 5,000、6,500、8,450、10,985 雌：1,347、1,751、2,276、 2,959、3,846、5,000、6,500	雄：－ 雌：－  雌雄：自発運動低下、眼裂狭小、 流涎等
	急性毒性試験	雌：2,000	雌：－  体重増加抑制
	発生毒性試験	雌：0、5、50、500	母動物：5  母動物：体重減少及び摂餌量減少
マウス	急性毒性試験	雄：3,641、4,734、6,154、 8,000、10,400、13,520、 17,576 雌：4,734、6,154、8,000、 10,400、13,520	雌雄：－  雌雄：うずくまり、自発運動低下、 粗毛等
	一般薬理試験 (自発運動量)	0、250、500、1,000、 2,000、4,000、8,000	雌雄：－  雌雄：握力低下
ウサギ	発生毒性試験	0、20、100、200	母動物：100  母動物：体重減少及び摂餌量減少
イヌ	90日間 亜急性毒性試験	0、10、45、200、500	雌雄：200  雌雄：体重減少
ARfD			NOAEL：5 SF：100 ARfD：0.05
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験

ARfD：急性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ー：無毒性量は設定できない。

<sup>1)</sup>：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/原体混在物略称>

略称	化学名
B	<i>S</i> -ベンジル= <i>N</i> -(1,2-ジメチルプロピル)- <i>N</i> -エチル-カルバモイル スルホキシド 少なくとも2種類のジアステレオマーを含む
C	<i>S</i> -ベンジル= <i>N</i> -(1,2-ジメチルプロピル)- <i>N</i> -エチル-カルバモイル スルホン
D	<i>S</i> -ベンジル= <i>N</i> -(1,2-ジメチル-2-ヒドロキシプロピル)- <i>N</i> -エチル -チオカルバマート
E	<i>S</i> -ベンジル= <i>N</i> -(1,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)- <i>N</i> -エチル -チオカルバマート
F	<i>S</i> -ベンジル= <i>N</i> -(1-メチル-2-カルボキシプロピル)- <i>N</i> -エチル-チオカルバマート
G	ベンジルスルホン酸
H	ベンジルアルコール
I	安息香酸
J	馬尿酸
K	<i>S</i> -(ヒドロキシベンジル)= <i>N</i> -(1,2-ジメチルプロピル)- <i>N</i> -エチル -チオカルバマート
L	ベンジルメチルスルホン
M	2-ヒドロキシベンジルアルコール
N	4-ヒドロキシ安息香酸
V	<i>N</i> -1,2-ジメチルプロピル- <i>N</i> -エチルアミン
W	3-ヒドロキシ安息香酸
原体 混在物 A	—
原体 混在物 B	—
原体 混在物 C	—
原体 混在物 D	—

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C <sub>max</sub>	最高濃度
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP) ]
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
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
PEC	環境中予測濃度
PEG	ポリエチレングリコール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフ
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					エスプロカルブ				代謝物 B			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					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 (露地) (玄米) 1986年度	3	2,800 <sup>G</sup> 湛水 散布	1	120	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
				102	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
				108	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
水稲 (露地) (稲わら) 1986年度	3	2,800 <sup>G</sup> 湛水 散布	1	120	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01		
				102	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01		
				108	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01		
水稲 (露地) (玄米) 1997年度	2	2,100 <sup>SC</sup> 湛水 散布	1	100	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
				82	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
水稲 (露地) (稲わら) 1997年度	2	2,100 <sup>SC</sup> 湛水 散布	1	100	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
				82	<0.01	<0.01	0.02	0.02				
小麦 (露地) (玄麦) 2006年度	3	3,000 <sup>EC</sup> 散布	1	216	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
				181	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
		1,800 <sup>EC</sup> 散布	1	180	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
小麦 (露地) (玄麦) 2009年度	2	3,000 <sup>EC</sup> 散布	1	145	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
				136	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
小麦 (露地) (玄麦) 2010年度	1	3,000 <sup>EC</sup> 散布	1	283	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
大麦 (露地) (脱穀した 種子) 2008年度	3	3,000 <sup>EC</sup> 散布	1	191	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
				185	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
				157	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
大麦 (露地) (脱穀した 種子) 2009年度	3	3,000 <sup>EC</sup> 散布	1	153	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
				148	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
				112	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					エスプロカルブ				代謝物 B			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
稲 (露地) [飼料用(植 物体全体)] 2016 年度	2	1,500 <sup>EC</sup> 散布	1	47	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
				62	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
				77	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
				43	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
				58	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
				73	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/

G : 粒剤、SC : フロアブル、EC : 乳剤、/ : データなし

<参照>

- 1 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 2 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
- 3 農薬抄録エスプロカルブ（除草剤）（平成 19 年 7 月 10 日改訂）：日産化学工業株式会社、2007 年、一部公表
- 4 エスプロカルブのラットにおける体内運命試験（GLP 対応）：ストーファーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 5 エスプロカルブのイネにおける運命試験（GLP 対応）：ストーファーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 6 エスプロカルブのイネ及びヒエにおける吸収分布比較試験：アーカンソー大学、1987 年、未公表
- 7 エスプロカルブの好氣的湛水土壤中運命試験（GLP 対応）：コーヴァンス社、2005 年、未公表
- 8 エスプロカルブの好氣的土壤中運命試験 1（GLP 対応）：ストーファーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 9 エスプロカルブの好氣的土壤中運命試験 2（GLP 対応）：ストーファーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 10 エスプロカルブの好氣的/嫌氣的土壤中運命試験 1（GLP 対応）：ストーファーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 11 エスプロカルブの好氣的/嫌氣的土壤中運命試験 2（GLP 対応）：ストーファーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 12 エスプロカルブの嫌氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：ストーファーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 13 エスプロカルブの土壤吸着性試験：化学分析コンサルタント、1991 年、未公表
- 14 エスプロカルブの加水分解試験：ストーファーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 15 エスプロカルブの滅菌緩衝液中光分解試験：ストーファーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 16 エスプロカルブの滅菌自然水中光分解試験：コーヴァンス社、2005 年、未公表
- 17 土壤残留試験成績：日本農薬株式会社、1987 年、未公表
- 18 作物残留試験成績：ストウファー・ジャパン株式会社、1986 年、未公表
- 19 作物残留試験成績：ゼネカ株式会社、1997 年、未公表
- 20 一般薬理試験：松本歯科大学、1987 年、未公表
- 21 ラットを用いた急性経口及び経皮毒性試験：マック研究所、1984 年、未公表
- 22 マウスを用いた急性経口毒性試験：マック研究所、1984 年、未公表
- 23 ラットを用いた急性吸入毒性試験：ストーファーケミカルカンパニー、1986 年、未公表
- 24 代謝物 B のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：ストーファーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 25 原体混在物 A のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：ストーファーケミカルカンパニー、1987 年、未公表

- 26 原体混在物 C のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 27 原体混在物 D のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 28 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : 臨床医科学研究所、1987 年、未公表
- 29 マウス局所リンパ節を用いた皮膚感差性試験 (GLP 対応) : セーフファーム研究所、2005 年、未公表
- 30 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) : ストーフアーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1986 年、未公表
- 31 イヌを用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1986 年、未公表
- 32 ラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : セーフファーム研究所、2006 年、未公表
- 33 イヌを用いたカプセル投与による 52 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1987 年、未公表
- 34 ラットを用いた混餌投与による 2 年間反復経口/発がん性併合試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1987 年、未公表
- 35 マウスを用いた混餌投与による 78 週間発がん性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1986 年、未公表
- 36 ラットを用いた混餌投与による 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1987 年、未公表
- 37 ラットを用いた経口投与による催奇形性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1986 年、未公表
- 38 ウサギを用いた経口投与による催奇形性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1987 年、未公表
- 39 枯草菌を用いた Rec-assay (GLP 対応) : マック研究所、1985 年、未公表
- 40 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : マック研究所、1985 年、未公表
- 41 CHL 細胞を用いた染色体異常試験 (GLP 対応) : マック研究所、1985 年、未公表
- 42 マウス骨髄小核試験 (GLP 対応) : セーフファーム研究所、2005 年、未公表
- 43 代謝物 B の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 44 原体混在物 A の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 45 原体混在物 B の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 46 原体混在物 C の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 47 原体混在物 D の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 48 コリンエステラーゼ活性影響試験 : ストーフアーケミカルカンパニー、1987 年、

- 未公表
- 49 安全性評価に係る追加提出資料：アイ・シー・アイ・ジャパン株式会社、1988 年、未公表
  - 50 食品健康影響評価について（平成 19 年 9 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0913009 号）
  - 51 エスプロカルブの魚介類における最大推定残留値に係る資料
  - 52 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 20 年 1 月 17 日付け府食第 59 号）
  - 53 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 20 年厚生労働省告示第 529 号）
  - 54 農薬抄録エスプロカルブ（除草剤）（平成 20 年 10 月 2 日改訂）：日産化学工業株式会社、2008 年、一部公表
  - 55 小麦における代謝試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2007 年、未公表
  - 56 エスプロカルブの作物残留試験成績：日産化学工業株式会社、2007 年、未公表
  - 57 食品健康影響評価について（平成 21 年 1 月 20 日付け厚生労働省発食安第 0120002 号）
  - 58 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
  - 59 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
  - 60 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
  - 61 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 22 年厚生労働省告示第 326 号）
  - 62 食品健康影響評価について（平成 23 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安 0608 第 1 号）
  - 63 農薬抄録エスプロカルブ（除草剤）（平成 23 年 4 月 25 日改訂）：日産化学工業株式会社、2011 年、一部公表
  - 64 作物残留試験成績：日産化学工業株式会社、未公表
  - 65 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 2 月 23 日付け府食第 193 号）
  - 66 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 25 年 3 月 12 日付け平成 25 年厚生労働省告示第 45 号）
  - 67 再評価を受けるべき農薬の範囲を指定した件（令和 2 年 4 月 1 日付け農林水産省告示第 704 号）
  - 68 食品健康影響評価について（令和 5 年 3 月 22 日付け 4 消安第 6819 号）
  - 69 エスプロカルブの試験成績の概要及び考察（2022 年）：日産化学工業株式会社、一部公表
  - 70 [<sup>14</sup>C]-Esprocarb: Photodegradation in Sterilised Natural Water（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd.（米国）、2005 年、未公表
  - 71 土壌残留分析結果報告書（畑地）：日産化学工業株式会、2011 年、未公表

- 72 作物残留分析結果報告（小麦）：財団法人 残留農薬研究所、日産化学工業株式会社、2011年、未公表
- 73 作物残留分析結果表（飼料用稲）：財団法人 日本植物調節剤研究協会、2016年、未公表
- 74 Esprocarb: Metabolism in the Lactating Goat (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2013年、未公表
- 75 Esprocarb: Metabolism in Laying Hens (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2012年、未公表
- 76 農薬の水域環境中予測濃度算定結果報告書：日産化学株式会社、2022年、未公表
- 77 エスプロカルブ：ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP対応）：株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所、2022年、未公表
- 78 エスプロカルブ：細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター東京研究所、未公表
- 79 エスプロカルブの公表文献報告書（2022年）：日産化学株式会社、公表
- 80 エスプロカルブのラットにおける繁殖性試験のための用量設定試験（GLP 対応）：ストーファーケミカルカンパニー、1987年、未公表
- 81 エスプロカルブの公表文献報告書（追補）（2023年）：農林水産省消費・安全局農産安全管理課、公表
- 82 エスプロカルブ回答書①：日産化学株式会社、2023年、未公表
- 83 エスプロカルブ回答書②：日産化学株式会社、2023年、未公表

**エスプロカルブに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 令和6年3月27日～令和6年4月25日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 1通

4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会農薬第五専門調査会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬第五専門調査会の回答
<p>殺虫剤や殺菌剤もそうですが、除草剤は生き物を殺す剤ですから、生態系に影響は間違いなくあります。原則農薬の使用は禁止としてください。禁止できないなら、残留濃度はすべて 0.01 ppm 以下としてください。</p>	<p>食品安全委員会では、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に、食品を介した農薬の摂取による人の健康への影響について評価を行っています。</p> <p>農薬の登録、生態系への影響及び残留基準に関するご意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、農林水産省、環境省及び消費者庁に情報提供いたします。</p>

※頂いたものをそのまま掲載しています。