

(案)

## 農薬評価書

# エチプロール (第5版)

令和7年（2025年）12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.....	5
○ 食品安全委員会委員名簿.....	7
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	7
○ 食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿.....	10
○ 要 約.....	11
 I . 評価対象農薬の概要.....	 13
1. 用途.....	13
2. 有効成分の一般名.....	13
3. 化学名.....	13
4. 分子式.....	13
5. 分子量.....	13
6. 構造式.....	13
7. 物理的化学的性状.....	14
8. 開発の経緯.....	14
 II . 安全性に係る試験の概要.....	 15
1. 土壤中動態試験.....	15
(1) 好気的湛水土壤中動態試験 .....	15
(2) 好気的土壤中動態試験 .....	15
(3) 嫌気的湛水土壤中動態試験 .....	15
(4) 嫌気的湛水土壤中動態試験（分解物 B） .....	16
(5) 土壤吸着試験 .....	16
2. 水中動態試験.....	16
(1) 加水分解試験 .....	16
(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液） .....	17
(3) 水中光分解試験（滅菌自然水） .....	17
3. 土壤残留試験.....	17
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	18
(1) 植物代謝試験 .....	18
(2) 作物残留試験 .....	23
(3) 家畜代謝試験 .....	24
(4) 畜産物残留試験 .....	34
(5) 魚介類における最大推定残留値 .....	36
5. 動物体内動態試験.....	37
(1) ラット .....	37

(2) 肝 S9 画分を用いた <i>in vitro</i> 比較代謝試験（ヒト及びラット）	42
(3) 肝細胞を用いた <i>in vitro</i> 比較代謝試験（ヒト、イヌ、ウサギ、ラット及びマウス）	43
<b>6. 急性毒性試験等</b>	<b>45</b>
(1) 急性毒性試験（経口投与）	45
(2) 一般薬理試験	45
<b>7. 亜急性毒性試験</b>	<b>46</b>
(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）	46
(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①	48
(3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②	48
(4) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）<参考資料>	50
(5) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）<参考資料>	51
(6) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①	52
(7) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②	53
(8) 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）<参考資料>	54
<b>8. 慢性毒性試験及び発がん性試験</b>	<b>55</b>
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	55
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①	56
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②	57
(4) 18か月間発がん性試験（マウス）①	60
(5) 18か月間発がん性試験（マウス）②	61
<b>9. 神経毒性試験</b>	<b>62</b>
(1) 急性神経毒性試験（ラット）①	62
(2) 急性神経毒性試験（ラット）②	63
(3) 急性神経毒性試験（ラット）③	64
(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）①	64
(5) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）②	65
<b>10. 生殖発生毒性試験</b>	<b>65</b>
(1) 2世代繁殖試験（ラット）①	65
(2) 2世代繁殖試験（ラット）②	67
(3) 発生毒性試験（ラット）①	68
(4) 発生毒性試験（ラット）②	69
(5) 発生毒性試験（ウサギ）①	69
(6) 発生毒性試験（ウサギ）②	70
<b>11. 遺伝毒性試験</b>	<b>70</b>
<b>12. 経皮投与、吸入ばく露等試験</b>	<b>72</b>
(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）	72
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	72

(3) 28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）①	73
(4) 28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）②	73
13. その他の試験	74
(1) ラットを用いた甲状腺腫瘍発生メカニズム試験	74
(2) マウスを用いた薬物代謝酵素、細胞増殖活性検索のための試験	76
(3) ラット肝細胞における細胞増殖試験（ <i>in vitro</i> ）	76
(4) ラット及びヒト肝細胞における薬物代謝酵素の誘導及び mRNA 発現（ <i>in vitro</i> ）	77
(5) ヒト肝細胞を用いたげっ歯類肝細胞腺腫の検討（ <i>in vitro</i> ）	78
(6) 甲状腺ペルオキシダーゼ活性に対する影響（ <i>in vitro</i> ）	78
(7) ナトリウム/ヨウ素共輸送体を介したヨウ素取り込みに関する検討（ <i>in vitro</i> ）	79
(8) 28日間免疫毒性試験（ラット）	79
(9) 単回経口投与試験（ウサギ）	79
(10) 単回経口投与試験（妊娠ウサギ）	80
(11) 繁殖及び児動物への神経行動学的影響の検討（マウス）①	80
(12) 繁殖及び児動物への神経行動学的影響の検討（マウス）②	81
(13) 公表文献における研究結果	81
 III. 安全性に係る試験の概要（代謝物及び原体混在物）	83
1. 急性毒性試験等	83
(1) 急性毒性試験（経口投与、代謝物及び原体混在物）	83
2. 亜急性毒性試験	85
(1) 28日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物C）	85
3. 遺伝毒性試験（代謝物及び原体混在物）	86
4. その他の試験（原体混在物）	88
(1) 定量的構造活性相関（QSAR）による毒性評価	88
 IV. 食品健康影響評価	90
・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称	101
・別紙2：検査値等略称	102
・別紙3-1：作物残留試験成績（国内）	104
・別紙3-2：作物残留試験成績（国内）	113
・別紙3-3：作物残留試験成績（海外）	118
・別紙4-1：畜産物残留試験成績－ウシ－1	121
・別紙4-2：畜産物残留試験成績－ウシ－2	123
・別紙4-3：畜産物残留試験成績－ウシ－3	126

・別紙4-4：畜産物残留試験成績ニワトリ-1 .....	128
・別紙4-5：畜産物残留試験成績ニワトリ-2 .....	129
・参照 .....	131

## <審議の経緯>

### －第1版関係－

- 2003年 10月 23日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：稲）
- 2003年 10月 29日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1029001号）、関係書類の接受（参照1～55）
- 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56～59）
- 2004年 6月 9日 第12回農薬専門調査会
- 2004年 6月 17日 第49回食品安全委員会（報告）
- 2004年 6月 17日 から2004年7月14日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2004年 7月 21日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2004年 7月 22日 第55回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照60）
- 2004年 12月 16日 残留農薬基準告示（参照61）
- 2005年 1月 17日 初回農薬登録

### －第2版関係－

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照62）
- 2007年 11月 22日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：りんご、えだまめ、だいすき）  
並びに魚介類に係る基準値設定依頼
- 2007年 12月 4日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1204001号）、関係書類の接受（参照63～68）
- 2007年 12月 6日 第218回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 12月 14日 第12回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2008年 2月 15日 第35回農薬専門調査会幹事会
- 2008年 2月 26日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 2月 28日 第228回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照69）
- 2009年 6月 4日 残留農薬基準告示（参照70）

### －第3版関係－

- 2009年 10月 21日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かんきつ、かき、その他のスパイス等）
- 2009年 12月 14日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1214第1号）、関係書類の接受（参照71～75）

2009年 12月 17日 第314回食品安全委員会（要請事項説明）  
2010年 6月 28日 第63回農薬専門調査会幹事会  
2010年 7月 20日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2010年 7月 22日 第341回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照76）  
2011年 7月 19日 残留農薬基準告示（参照77）

#### －第4版関係－

2013年 9月 9日 農林水産大臣から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：マンゴー）  
2013年 12月 6日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1206第1号）  
2013年 12月 10日 関係書類の接受（参照78～82）  
2013年 12月 16日 第498回食品安全委員会（要請事項説明）  
2014年 3月 12日 第103回農薬専門調査会幹事会  
2014年 3月 19日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2014年 3月 24日 第508回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照83）  
2015年 2月 20日 残留農薬基準告示（参照84）

#### －第5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85）  
2025年 3月 28日 農林水産省から消費者庁へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：稲、だいすき等）並びに畜産物への基準値設定依頼  
2025年 3月 31日 インポートトレランス設定の要請（コーヒー豆）  
2025年 4月 16日 内閣総理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（消食基第269号）、関係書類の接受（参照86～134、136～180）  
2025年 4月 16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（7消安第236号）、関係書類の接受（参照135～144、148～180）  
2025年 4月 22日 第981回食品安全委員会（要請事項説明）  
2025年 6月 19日 第38回農薬第五専門調査会  
2025年 6月 27日 追加資料受理（参照181、182）  
2025年 7月 16日 追加資料受理（参照183、184）  
2025年 7月 24日 第39回農薬第五専門調査会  
2025年 8月 27日 第40回農薬第五専門調査会  
2025年 9月 26日 第41回農薬第五専門調査会

2025年 12月 23日 第1007回食品安全委員会（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  
見上 彪

(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  
畠江敬子  
本間清一

(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  
畠江敬子  
廣瀬雅雄\*\*  
本間清一

\* : 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

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

(2015年6月30日まで)

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

\* : 2009年7月9日から

(2024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）  
祖父江友孝（委員長代理 第二順位）  
頭金正博（委員長代理 第三順位）  
小島登貴子  
杉山久仁子  
松永和紀

**<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>**

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）  
廣瀬雅雄（座長代理）  
石井康雄  
江馬 真  
太田敏博

小澤正吾  
高木篤也  
武田明治  
津田修治\*  
津田洋幸

出川雅邦  
長尾哲二  
林 真  
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	根岸友惠
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	

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士	(座長)	佐々木有	根岸友惠
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 真		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***	
小林裕子		西川秋佳**	
三枝順三		布柴達男	

根岸友惠  
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

\* : 2007年4月11日から  
\*\* : 2007年4月25日から  
\*\*\* : 2007年6月30日まで  
\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士	(座長)	佐々木有	平塚 明
林 真	(座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏		高木篤也	細川正清
赤池昭紀		玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄		田村廣人	松本清司
泉 啓介		津田修治	本間正充
今井田克己		津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子		長尾哲二	山崎浩史
臼井健二		中澤憲一*	山手丈至
太田敏博		永田 清	與語靖洋
大谷 浩		納屋聖人	義澤克彦**

小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子  
三枝順三\*\*\*

西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄

吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2009年1月19日まで  
\*\* : 2009年4月10日から  
\*\*\* : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲\*\*

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

棄形麻樹子\*\*\*

小林裕子

三枝順三

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
永田 清  
長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄  
八田稔久

平塚 明  
福井義浩  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
増村健一\*\*  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)

西川秋佳\* (座長代理)

三枝順三 (座長代理\*\*)

赤池昭紀

・評価第一部会

上路雅子 (座長)

赤池昭紀 (座長代理)

相磯成敏

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)

松本清司 (座長代理)

泉 啓介

・評価第三部会

三枝順三 (座長)

上路雅子  
永田 清  
長野嘉介  
本間正充

津田修治  
福井義浩  
堀本政夫

棄形麻樹子  
腰岡政二  
根岸友恵

小野 敦

松本清司  
山手丈至\*\*  
吉田 緑

山崎浩史  
義澤克彦  
若栗 忍

藤本成明  
細川正清  
本間正充

永田 清

納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		* : 2013年9月30日まで
		** : 2013年10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103回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 西川秋佳 林 真

#### <第38回農薬第五専門調査会専門参考人名簿>

加藤美紀 (名城大学薬学部准教授)

#### <第39回農薬第五専門調査会専門参考人名簿>

加藤美紀 (名城大学薬学部准教授)

#### <第40回農薬第五専門調査会専門参考人名簿>

加藤美紀 (名城大学薬学部准教授)

#### <第41回農薬第五専門調査会専門参考人名簿>

加藤美紀 (名城大学薬学部准教授)

## 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、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第5版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価及び農薬登録申請（新規：稻、だいいず等）並びに畜産物への基準値設定及びインポートトレランス設定（コーヒー豆）に係る評価要請がなされており、リスク管理機関から、植物代謝試験（ハゼリソウ）、作物残留試験（水稻、コーヒー豆等）、家畜代謝試験（ヤギ及びニワトリ）、畜産物残留試験（ウシ及びニワトリ）、慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）、発がん性試験（マウス）、急性神経毒性試験（ラット）、亜急性神経毒性試験（ラット）、2世代繁殖試験（ラット）、発生毒性試験（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等の成績、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（稻、ピーマン等）、作物残留、家畜代謝（ヤギ及びニワトリ）、畜産物残留、動物体内動態（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/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、急性神経毒性（ラット）、亜急性神経毒性（ラット）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、エチプロール投与による影響は、主に肝臓（重量増加、肝細胞肥大、肝細胞壊死等）及び甲状腺（重量増加、ろ胞細胞肥大等）に認められた。免疫毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度の増加傾向、雄で皮下脂肪腫の発生頻度の有意な増加、雌で卵巣のセルトリ細胞様腺腫の発生頻度の有意な増加が認められ、マウスを用いた18か月間発がん性試験において、雌雄で肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が、雄で肝細胞癌の発生頻度の有意な増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた急性神経毒性試験において、着地開脚幅減少、自発運動量減少等が認められたが、神経病理組織学的検査において、検体投与による毒性影響は認められなかった。90日間亜急性神経毒性試験においては、神経毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をエチプロール及び代謝物B、魚介類中のばく露評価対象物質をエチプロール（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験①及び②の0.5mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.005mg/kg体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、エチプロール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

る無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験①及び②の無毒性量 0.5 mg/kg 体重/日であった。認められた影響は母動物における体重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少であったが、同系統の非妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験 [II.13.(9)] の結果から、妊娠ウサギにおいて、より低い用量で影響が認められると考えられたことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象として急性参考用量 (ARfD) を設定することが妥当と考えられた。したがって、ウサギを用いた発生毒性試験①及び②の無毒性量 0.5 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.005 mg/kg 体重を、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する ARfD と設定した。また、一般の集団に対しては、非妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験の無毒性量である 3.0 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 0.03 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：エチプロール

英名：ethiprole (ISO名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルスルフィニル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボニトリル

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

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

和名：5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルスルフィニル)-1*H*-ピラゾール-3-カルボニトリル

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

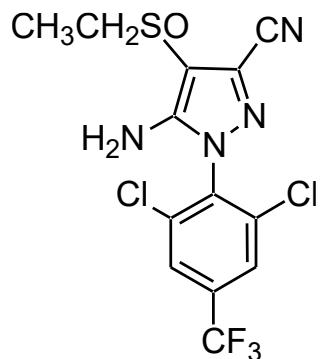
### 4. 分子式

C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS

### 5. 分子量

397.2

### 6. 構造式



## 7. 物理的化学的性状

融点	: 168°C以上で熱分解のため測定不能 (参照 87)
沸点	: 165°Cから開始される熱分解により測定不能 (参照 136)
密度	: 測定不能 (融点未満の温度で変性) (参照 87) 165°Cから開始される熱分解により測定不能 (参照 136)
蒸気圧	: 1.55 g/cm <sup>3</sup> (20°C) (参照 87) 1.54 g/cm <sup>3</sup> (20°C) (参照 136)
外観(色調及び形状)、臭気	: <1.67×10 <sup>-6</sup> Pa (25°C) (参照 87) 9.1×10 <sup>-8</sup> Pa (25°C) (参照 136)
水溶解度	: 白色粉末、無臭 (参照 87) 白色結晶性粉末、無臭 (参照 136)
オクタノール/水分配係数	: 9.24 mg/L (20°C) (参照 87) 9.2 mg/L (20°C) (参照 136)
解離定数	: log P <sub>ow</sub> = 2.6 (25°C、pH 7.0) (参照 87) log P <sub>ow</sub> = 2.9 (20°C) (参照 136)
	: 解離せず (参照 87) 測定不能 (参照 136)

## 8. 開発の経緯

エチプロールは、1994 年ローヌ・プーランアグロ社（現：バイエルクロップサイエンス社）により開発されたフェニルピラゾール系の殺虫剤である。その作用機作は昆虫の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。

我が国では、2005 年 1 月 17 日に初回農薬登録され、海外ではインドネシア、タイ、ブラジル、中国等において登録されており、米国ではインポートトレランスが設定されている。

## 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、エチプロールのフェニル環の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「 $^{14}\text{C}$ -エチプロール」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からエチプロールの濃度 ( $\text{mg/kg}$  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. 土壤中動態試験

#### (1) 好気的湛水土壤中動態試験

$^{14}\text{C}$ -エチプロールを用いて、好気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 1 に示されている。（参照 6、136）

表 1 好気的湛水土壤中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壤	認められた分解物 <sup>a</sup>	推定半減期
0.42 mg/kg 乾土、乾燥土壤：水 =1:4(重量比)、 $20 \pm 1^\circ\text{C}$ 、暗所、最長 12か月間インキュベート	砂壤土 (米国)	B、E	5 日

<sup>a</sup> : 挥発性放射能は検出されず。

#### (2) 好気的土壤中動態試験

$^{14}\text{C}$ -エチプロールを用いて、好気的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 2 に示されている。（参照 7、136）

表 2 好気的土壤中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壤	認められた分解物 <sup>a</sup>	推定半減期
0.6 mg/kg 乾土、最大容水量の約 $75 \pm 5\%$ 、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、暗所、最長 12か月間インキュベート	シルト質壤土(米国)	B、C、D、E、F	71 日
	砂壤土(米国)		30 日

<sup>a</sup> : 砂壤土でごく少量の揮発性放射能が検出された。

#### (3) 嫌気的湛水土壤中動態試験

$^{14}\text{C}$ -エチプロールを用いて、嫌気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 3 に示されている。（参照 8、136）

表3 嫌気的湛水土壤中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壤	認められた分解物 <sup>a</sup>	推定半減期
水深2cm以上、0.59mg/kg乾土、 20±1°C、暗所、35日間プレインキュベート後、最長118日間インキュベート	壤土 (英國)	C、E、M	11.2日

<sup>a</sup>：ごく少量の揮発性放射能が検出された。

#### (4) 嫌気的湛水土壤中動態試験（分解物B）

フェニル環を<sup>14</sup>Cで標識した分解物Bを用いて、嫌気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9、136）

表4 嫌気的湛水土壤中動態試験（分解物B）の概要及び結果

試験条件	土壤	認められた分解物 <sup>a</sup>	推定半減期
0.53mg/kg乾土、暗所、脱イオン水添加、20±1°C、好気的条件下で1週間プレインキュベート後、30日間インキュベート、続いて嫌気的条件下で最長365日間インキュベート	砂壤土 (英國)	D	535日

<sup>a</sup>：揮発性放射能は検出されず。

#### (5) 土壤吸着試験

エチプロール原体を用いて、土壤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10、136）

表5 土壤吸着試験の概要及び結果

供試土壤	K	K <sub>oc</sub>	K <sub>F</sub>	K <sub>Foc</sub>
埴壤土(米国)、シルト質壤土(米国)、火山灰土(栃木)及び砂土(宮崎)	1.56～ 5.56	50.5～ 163	1.48～ 5.93	53.9～ 158

K：吸着係数

K<sub>oc</sub>：有機炭素含有率により補正したK

K<sub>F</sub>：Freundlichの吸着等温式による吸着係数

K<sub>Foc</sub>：有機炭素含有率により補正したK<sub>F</sub>

## 2. 水中動態試験

#### (1) 加水分解試験

<sup>14</sup>C-エチプロールを用いて、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11、136）

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
約 3 mg/L、25±1°C、暗所、最長 31 日間インキュベート	pH 4.0(滅菌クエン酸緩衝液)	検出されず	—
	pH 5.0(滅菌酢酸緩衝液)	検出されず	—
	pH 7.0(滅菌リン酸緩衝液)	検出されず	—
	pH 9.0(滅菌ホウ酸緩衝液)	C	121 日

— : 安定であったことから、算出されず。

## (2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）

<sup>14</sup>C-エチプロール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については表 7 に示されている。（参照 12、136）

表 7 水中光分解試験（滅菌緩衝液）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
約 3 mg/L、25±1°C、キセノンランプ(光強度 : 730 W/m <sup>2</sup> )、16 時間照射	滅菌クエン酸緩衝液(pH 5.0)	N、P(X を含む)、O	6.46 時間 (2.0 日) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> : 北緯 35 度における春季自然太陽光換算値

## (3) 水中光分解試験（滅菌自然水）

<sup>14</sup>C-エチプロール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については表 8 に示されている。（参照 13、136）

表 8 水中光分解試験（滅菌自然水）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
約 4.4 mg/L、25±0.2°C、キセノンランプ(光強度 : 765 W/m <sup>2</sup> )、96 時間照射	滅菌自然水(池水)	N、P、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	0.2 日 (1.3 日) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> : 北緯 35 度における春季自然太陽光換算値

## 3. 土壤残留試験

エチプロール並びに分解物 B、C、D、E 及び N を分析対象化合物とした土壤残留試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 9 に示されている。（参照 16、136、137）

表9 土壤残留試験の概要及び結果

試験		濃度	土壤	推定半減期		
				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、C、D、E
容器内試験	湛水状態	0.2 mg/kg <sup>a</sup>	火山灰土・埴土(茨城)	約3.9日	約231日	—
			沖積土・砂質埴土(高知)	約4.6日	約219日	—
	畑地状態	0.8 mg/kg <sup>a</sup>	火山灰土・軽埴土(茨城)	約25日	約109日	254日
			沖積土・埴壤土(高知)	約9.2日	約82日	148日
ほ場試験	水田	200 g ai/ha <sup>b</sup>	火山灰土・埴土(茨城)	約4.2日	約54日	—
			沖積土・砂質埴土(高知)	約3.9日	約5.4日	—
		600 g ai/ha <sup>c</sup>	火山灰土・壤土(茨城)	約1.8日	約2.8日	—
			沖積土・砂質埴土(高知)	約1.8日	約11日	—
	畑地	700 g ai/ha <sup>d</sup>	火山灰土・軽埴土(茨城)	約18日	約32日	39日
			沖積土・埴壤土(高知)	約28日	約83日	88日

—：算出されず。

・分解物Nの最大残留値は親化合物の最大残留値に比べて僅かであったことから、半減期の算出に分解物Nを加えなかった。

<sup>a</sup>：純品、<sup>b</sup>：10%水和剤、<sup>c</sup>：1.5%粒剤、<sup>d</sup>：0.5%粒剤

#### 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 稲（茎葉散布処理）

ポット栽培の稻（品種：Gulfmont）に<sup>14</sup>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）の用量で散布処理し、1回目散布後、2回目散布前後に茎葉及び未成熟穂を、収穫期に稻わら、もみ、もみ殻及び玄米を採取して、稻における植物代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表10に示されている。

総残留放射能濃度は、稻わらで 6.27~31.5 mg/kg、もみで 2.12~11.1 mg/kg、もみ殻で 3.95~33.5 mg/kg、玄米で 0.15~2.28 mg/kg であった。1 倍処理区では、玄米中から未変化のエチプロールが 66.7%TRR (0.10 mg/kg)、主要代謝物として B が 20.0%TRR (0.03 mg/kg)、稻わら中からは未変化のエチプロールが 75.0%TRR (4.70 mg/kg)、主要代謝物として B が 34.6%TRR (2.17 mg/kg) 検出された。（参照 3、136）

表 10 各試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

処理区	1 倍処理区					5 倍処理区
	茎葉 (1 回目 散布 0 日後)	稻わら	もみ	もみ殻	玄米	
総残留放射能濃度 (mg/kg)	0.67	6.27	2.12	3.95	0.15	33.5
抽出画分	109 (0.74)	118 (7.40)	105 (2.18)	97.9 (3.86)	86.7 (0.14)	85.4 (28.7)
エチプロール	109 (0.74)	75.0 (4.70)	72.6 (1.54)	74.1 (2.92)	66.7 (0.10)	75.5 (25.3)
代謝物 B	—	34.6 (2.17)	25.5 (0.54)	23.8 (0.94)	20.0 (0.03)	9.30 (3.12)
代謝物 C	—	0.80 (0.05)	0.47 (0.01)	—	—	—
代謝物 F	—	2.55 (0.16)	1.89 (0.04)	—	—	—
未同定代謝物	—	—	2 (<0.05) <sup>a</sup>	<2 (<0.06) <sup>b</sup>	— (<0.01) <sup>b</sup>	0.60 (0.20)
抽出残渣	NA	3.35 (0.21)	2.36 (0.05)	7.34 (0.29)	6.67 (0.01)	4.11 (1.38)

下段() : mg/kg、— : 該当なし、NA : 分析せず

<sup>a</sup> : 4 種の未同定代謝物の合計

<sup>b</sup> : 少量 2 種の未同定代謝物

## ② 稲（湛水処理）

コンテナ栽培の稻（品種：日本晴）に <sup>14</sup>C-エチプロールを 600 g ai/ha の用量で、収穫 38 日前及び 30 日前の 2 回、田面水に湛水処理し、2 回目処理 30 日後（移植 116 日後）に稻わら、もみ殻及び玄米を収穫して植物代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 11 に示されている。

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。

総残留放射能濃度は、稻わらで 24.0 mg/kg、もみ殻で 5.69 mg/kg、玄米で 0.28 mg/kg であった。

いずれの試料においても、残留放射能の主要成分は未変化のエチプロール (42.2%TRR~62.3%TRR) であり、主要代謝物は B (18.1%TRR~23.4%TRR)

であった。このほかに代謝物 C、D、K 及び Z が検出された。（参照 64、136）

表 11 各試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	稻わら	もみ殻	玄米
総残留放射能濃度 (mg/kg)	24.0	5.69	0.28
抽出画分	96.1 (23.0)	96.5 (5.50)	93.1 (0.261)
エチプロール	42.2 (10.1)	62.0 (3.53)	62.3 (0.175)
代謝物 B	23.4 (5.60)	19.9 (1.13)	18.1 (0.051)
代謝物 C	11.2 (2.68)	7.7 (0.44)	8.3 (0.023)
代謝物 D	1.9 (0.45)	1.9 (0.11)	1.8 (0.005)
代謝物 K	0.8 (0.18)	0.3 (0.02)	—
代謝物 Z	4.9 (1.17)	1.7 (0.10)	—
未同定代謝物	11.8 (2.82) <sup>a</sup>	3.1 (0.18) <sup>b</sup>	2.6 (0.007) <sup>c</sup>
抽出残渣	4.0 (0.95)	3.5 (0.20)	6.9 (0.019)

( ) : mg/kg、— : 該当なし

<sup>a</sup> : 12 種の未同定代謝物の合計（個々の成分の最大は 2.4%TRR、0.59 mg/kg）

<sup>b</sup> : 5 種の未同定代謝物の合計（個々の成分の最大は 2.0%TRR、0.11 mg/kg）

<sup>c</sup> : 1 種の未同定代謝物及びジクロロメタン抽出後の水相の合計

### ③ わた

さや開口前のわた（品種：DP 5414）に<sup>14</sup>C-エチプロールを収穫 61 日前及び 48 日前の 2 回、合計 670 g ai/ha 又は 6,700 g ai/ha で散布処理し、1 回目散布後、2 回目散布前後及び収穫日に茎葉及び綿さや（収穫時のみ）を採取して植物代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 12 に示されている。

収穫時試料における総残留放射能濃度は、ジントラッシュで 4.55～60.1 mg/kg、綿実で 0.07～0.57 mg/kg であった。綿実中から未変化のエチプロールが 1.43%TRR～7.02%TRR、代謝物としては B が 2.11%TRR～2.86%TRR 認められたほか、代謝物 F、K、L 及び W が僅かに検出された。（参照 4、136）

表 12-1 各試料中の残留放射能濃度 (mg/kg)

処理区	670 g ai/ha				6,700 g ai/ha			
	試料	葉	ジントラッシュ	綿実	綿毛	葉	ジントラッシュ	綿実
1回目散布後	55.3	—	—	—	348	—	—	—
2回目散布前 <sup>a</sup>	4.96 15.9	—	—	—	136 256	—	—	—
2回目散布後	46.7	—	—	—	484	—	—	—
収穫時	—	4.55	0.07	0.12	—	60.1	0.57	2.49

— : 該当なし

<sup>a</sup> : 上段は 1 回目散布後に新たに成長した新葉の値、下段は 1 回目散布前からあった旧葉の値

表 12-2 各試料中の代謝物 (%TRR)

処理区	670 g ai/ha			6,700 g ai/ha	
試料	葉		ジントラッシュ	綿実	綿実
試料採取時期	1回目 散布後	2回目 散布前	収穫時		
総残留放射能濃度 (mg/kg)	55.3	15.9	4.55	0.07	0.57
抽出画分	106 (58.3)	89.4 (14.2)	89.1 (4.05)	57.9 (0.041)	76.1 (0.434)
エチプロール	106 (58.3)	21.0 (3.34)	16.3 (0.74)	1.43 (0.001)	7.02 (0.040)
代謝物 B	—	14.8 (2.36)	26.4 (1.20)	2.86 (0.002)	2.11 (0.012)
代謝物 F	—	9.05 (1.44)	7.91 (0.36)	ND	2.40 (0.014)
代謝物 K	—	8.23 (1.31)	9.45 (0.43)	1.43 (0.001)	ND
代謝物 L	—		0.44 (0.02)		
代謝物 W	—	—	2.42 (0.11)	—	—
未同定代謝物 <sup>a</sup>	—	8.5 (1.35)	1.76 (0.08)	10.0 (0.007)	12.6 (0.072)
最終残渣	—	14.7 (2.35)	8.79 (0.40)	11.4 (0.008)	10.5 (0.060)

下段() : mg/kg、— : 該当なし、ND : 検出されず

<sup>a</sup> : 未同定代謝物の最大値

#### ④ ピーマン

ポット栽培のピーマン（品種：North Star）に<sup>14</sup>C-エチプロールを収穫 26 日前及び 14 日前の 2 回、合計 670 g ai/ha 又は 3,350 g ai/ha で散布処理し、1 回目散布後に茎葉を、2 回目散布前後及び収穫日に茎葉及び果実を採取し、ピーマンにおける植物代謝試験が実施された。

収穫日における各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 13 に示されている。総残留放射能濃度は、茎葉で 44.6～163 mg/kg、完熟果実で 0.450～1.71 mg/kg、1 回目散布後に成長した未熟果実で 0.400～0.676 mg/kg、未熟果実で 0.505～1.13 mg/kg であった。670 g ai/ha 処理区の収穫時の果実中からは、未変化のエチプロールが 22.2%TRR～59.8%TRR、代謝物としては B が 9.32%TRR～16.4%TRR、C が 5.33%TRR～18.1%TRR 認められたほかに、D、E 及び F が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 5、136）

表13 収穫日における各試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

処理区	670 g ai/ha 処理区				3,350 g ai/ha 処理区			
試料	茎葉	完熟 果実	未熟 果実 <sup>a</sup>	未熟 果実	茎葉	完熟 果実	未熟 果実 <sup>a</sup>	未熟 果実
総残留放射能濃度 (mg/kg)	44.6	0.450	0.676	0.505	163	1.71	0.400	1.13
抽出画分	91.2 (40.6)	94.0 (0.423)	85.2 (0.576)	93.3 (0.471)	76.6 (125)	96.0 (1.64)	93.8 (0.375)	101 (1.15)
エチプロール	83.3 (37.1)	59.8 (0.269)	22.2 (0.150)	43.2 (0.218)	73.9 (121)	89.8 (1.53)	48.8 (0.195)	83.3 (0.945)
代謝物 B	— (0.074)	16.4 (0.063)	9.32 (0.064)	12.7 (0.064)	—	5.27 (0.090)	5.75 (0.023)	9.08 (0.103)
代謝物 C	2.49 (1.11)	5.33 (0.024)	18.1 (0.122)	14.7 (0.074)	0.35 (0.577)	—	9.75 (0.039)	3.79 (0.043)
代謝物 D	0.94 (0.42)	— (0.028)	4.14 (0.005)	0.99 (0.005)	—	—	1.75 (0.007)	—
代謝物 E	— (0.008)	— (0.008)	1.18 (0.008)	—	—	0.82 (0.014)	—	—
代謝物 F	2.93 (1.31)	2.67 (0.012)	— (0.043)	— (0.043)	1.43 (2.34)	—	—	0.97 (0.011)
代謝物 J	1.50 (0.67)	— (0.043)	— (0.043)	— (0.043)	0.93 (1.51)	—	—	—
未同定代謝物 <sup>b</sup>	— (0.011)	2.44 (0.043)	6.36 (0.036)	7.13 (0.036)	— (3.85)	— (0.016)	9.00 (0.036)	1.59 (0.018)
最終残渣	3.74 (1.67)	3.78 (0.017)	3.85 (0.026)	5.74 (0.029)	2.36 (3.85)	0.94 (0.016)	5.50 (0.022)	3.00 (0.034)

下段() : mg/kg、— : 検出されず

<sup>a</sup> : 1回目散布以降に成長した未熟果実であり、2回目散布時に1回のみ散布された。<sup>b</sup> : 未同定代謝物のうち単一成分の最大値

## ⑤ ハゼリソウ

ポット栽培のハゼリソウ（品種：BALO）の開花 14 日前に <sup>14</sup>C-エチプロールを 257 g ai/ha の用量で 1 回茎葉処理又は 272 g ai/ha の用量で 1 回土壌処理し、処理後 12～37 日に花蜜及び花粉を採取して植物代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 14 及び 15 に示されている。

総残留放射能濃度は花蜜試料で最大 0.010 mg/kg（土壌処理、処理後 23～28 日）、花粉試料で最大 0.039 mg/kg（茎葉処理、処理後 12～37 日）であった。

花蜜中の主要成分は未変化のエチプロール（51.7%TRR～100%TRR）であり、10%TRR を超える代謝物として C [最大 48.3%TRR（土壌処理、処理後 33～37 日）] が認められた。花粉中の主要成分も未変化のエチプロール（28.7%TRR～66.5%TRR）であり、10%TRR を超える代謝物として B [最大 20.6%TRR（土壌処理）] 及び C [最大 19.1%TRR（土壌処理）] が認められた。（参照 136、138）

表 14 茎葉処理：各試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	採取日 (日) <sup>a</sup>	総残留 放射能濃度 (mg/kg)	抽出 画分	エチプロール	代謝物			抽出 残渣
					B	C	未同定	
花蜜	12~14	0.003	— <sup>b</sup>	100 (0.003)	—	—	—	— <sup>b</sup>
	15~21	0.002	— <sup>b</sup>	100 (0.002)	—	—	—	— <sup>b</sup>
	23~28	0.002	— <sup>b</sup>	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	— <sup>b</sup>
	33~37	<LOD	— <sup>b</sup>	—	—	—	—	— <sup>b</sup>
花粉	12~37	0.039	92.1 (0.036)	66.5 (0.026)	9.4 (0.004)	—	—	7.9 (0.003)

() : mg/kg、— : 該当なし

&lt;LOD : 検出限界未満、&lt;LOQ : 定量限界 (花蜜 : 0.001 mg/kg、花粉 : 0.004 mg/kg) 未満

<sup>a</sup> : 処理後日数<sup>b</sup> : 花蜜試料は抽出操作をせず HPLC 分析を行った。

表 15 土壤処理：各試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	採取日 (日) <sup>a</sup>	総残留 放射能濃度 (mg/kg)	抽出 画分	エチプロール	代謝物			抽出 残渣
					B	C	未同定	
花蜜	12~14	0.005	— <sup>b</sup>	76.4 (0.004)	—	23.6 (0.001)	—	— <sup>b</sup>
	15~21	0.008	— <sup>b</sup>	78.1 (0.006)	—	21.9 (0.002)	—	— <sup>b</sup>
	23~28	0.010	— <sup>b</sup>	77.5 (0.007)	—	22.5 (0.002)	—	— <sup>b</sup>
	33~37	0.006	— <sup>b</sup>	51.7 (0.003)	—	48.3 (0.003)	—	— <sup>b</sup>
花粉	12~37	0.022	90.6 (0.020)	28.7 (0.006)	20.6 (0.004)	19.1 (0.004)	22.1 (0.005)	9.4 (0.002)

() : mg/kg、— : 該当なし

<sup>a</sup> : 処理後日数<sup>b</sup> : 花蜜試料は抽出操作をせずに HPLC 分析を行った。

エチプロールの植物における主要代謝経路は、スルホキシド基の酸化による代謝物 B の生成及びニトリル基の加水分解による代謝物 C の生成であると考えられた。さらに、稲では代謝物 B のニトリル基の加水分解による代謝物 D の生成又は脱塩素による代謝物 K の生成、代謝物 C のカルバモイル基の酸化による代謝物 Z の生成又はスルホキシドの酸化による代謝物 D の生成が、わたでは代謝物 B の酸化的脱アルキル化による代謝物 F の生成又は代謝物 B のスルホン体の脱塩素による代謝物 K の生成等が考えられた。

## (2) 作物残留試験

国内において、水稻、果実等を用いて、エチプロール及び代謝物 B を分析対

象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3-1 及び 3-2 に示されている。エチプロールの最大残留値は最終散布 21 日後に収穫したみかん（果皮）の 3.45 mg/kg、代謝物 B の最大残留値は最終散布 14 日後に収穫した水稻（稻わら）の 1.50 mg/kg、可食部においては散布 14 日後に収穫された茶（荒茶）の 1.19 mg/kg であった。

海外において、コーヒー豆を用いて、エチプロール並びに代謝物 B 及び C を分析対象とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3-3 に示されている。エチプロールの最大残留値は最終散布 69 日後に収穫したコーヒー豆（豆）の 0.0129 mg/kg、代謝物 B の最大残留値は最終散布 69 日後に収穫したコーヒー豆（豆）の 0.0250 mg/kg、代謝物 C の最大残留値は最終散布 69 日後に収穫したコーヒー豆（豆）の 0.00672 mg/kg であった。

（参照 14、15、65、66、74、79、80、87～99、136、139～147）

### （3）家畜代謝試験

#### ① ヤギー 1

泌乳ヤギ（品種不明、一群雌 1 頭）に <sup>14</sup>C-エチプロールを 0、1.96 又は 16.7 mg/頭/日（それぞれ 0、1.2 又は 14.2 mg/kg 飼料相当）の用量で、1 日 2 回、7 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回、尿、糞及びケージ洗浄液は 1 日 1 回、臓器及び組織は最終投与 23 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度は表 16 に、乳汁中の残留放射能濃度推移は表 17 に、各試料中の代謝物は表 18 に示されている。

投与放射能は尿中に 8.45%TAR～15.1%TAR、糞中に 62.2%TAR～68.6%TAR 排泄され、主に糞中に排泄された。乳汁中には 0.34%TAR～0.42%TAR 移行した。

乳汁中の残留放射能濃度は投与後 152 時間に最大値を示し、1.2 mg/kg 飼料投与群で 0.009 μg/g、14.2 mg/kg 飼料投与群で 0.070 μg/g であった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓及び脂肪で高く認められた。

臓器、組織及び乳汁中において、未変化のエチプロールが 4.12%TRR～28.7%TRR 認められた。10%TRR を超える代謝物として代謝物 B (32.2%TRR～78.8%TRR) が認められたほか、肝臓及び腎臓では代謝物 F/E のグルクロン酸抱合体 (13.1%TRR～26.1%TRR) が認められた。そのほかに、代謝物 C、D、E、H 及び J が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 136、148）

表 16 各試料中の残留放射能濃度

試料	1.2 mg/kg 飼料投与群		14.2 mg/kg 飼料投与群	
	μg/g	%TAR	μg/g	%TAR
尿	—	15.1	—	8.45
糞	—	62.2	—	68.6
ケージ洗浄液	—	0.99	—	0.25
乳汁	—	0.34	—	0.42
消化管(内容物を含む)	—	8.06	—	8.31
大網脂肪	0.081	—	0.612	—
腎周囲脂肪	0.094	—	0.659	—
腎臓	0.033	0.03	0.206	0.03
肝臓	0.094	0.58	0.685	0.47
筋肉	0.010	—	0.086	—
全血	0.000	—	0.087	—
血漿	0.014	—	0.107	—
合計	—	87.3	—	86.5

— : 該当なし

表 17 乳汁中の残留放射能濃度推移

採取時間 (初回投与後時間)	1.2 mg/kg 飼料投与群		14.2 mg/kg 飼料投与群	
	累積%TAR	μg/g	累積%TAR	μg/g
投与開始前	0.00	0.000	0.00	0.000
8	0.01	0.002	0.01	0.013
24	0.02	0.003	0.02	0.017
32	0.03	0.003	0.04	0.029
48	0.05	0.004	0.06	0.027
56	0.06	0.005	0.07	0.040
72	0.09	0.005	0.11	0.040
80	0.11	0.006	0.13	0.051
96	0.14	0.006	0.17	0.045
104	0.16	0.007	0.20	0.053
120	0.19	0.007	0.25	0.053
128	0.21	0.006	0.27	0.033
144	0.25	0.008	0.31	0.055
152	0.28	0.009	0.35	0.070
168	0.32	0.009	0.40	0.059
175	0.34	0.007	0.42	0.039

表 18 各試料中の代謝物 (%TRR)

投与群	試料	抽出 画分	エチブ ロール	代謝物
1.2 mg/kg 飼料	肝臓	67.6 (0.062)	ND	B[35.3(0.033)]、F/E のグルクロン酸抱合体[18.2(0.017)]、C[5.23(0.005)]、D[1.58(0.001)]、H[1.40(0.001)]、未同定[3.72(0.003)] <sup>a</sup>
	腎臓	81.2 (0.027)	ND	B[42.4(0.014)]、F/E のグルクロン酸抱合体[26.1(0.009)]、J[3.76(0.001)]、未同定[8.8(0.003)] <sup>a</sup>
	筋肉	76.8 (0.007)	9.70 (0.001)	B[59.1(0.006)]、H[2.40(0.000)]、E[2.00(0.000)]、その他[3.6(0.000)] <sup>b</sup>
	腎周囲脂肪	89.4 (0.084)	8.81 (0.008)	B[76.1(0.072)]、E[2.39(0.002)]、その他[2.12(0.002)] <sup>b</sup>
	大網脂肪	94.5 (0.076)	10.4 (0.008)	B[78.8(0.064)]、E[2.32(0.002)]、その他[2.96(0.002)] <sup>b</sup>
	乳汁 (初回投与後 72 時間)	91.6 (0.004)	21.7 (0.001)	B[66.0(0.003)]、E[3.90(0.000)]
14.2 mg/kg 飼料	乳汁 (初回投与後 168 時間)	88.2 (0.008)	17.7 (0.002)	B[68.5(0.006)]、E[2.00(0.000)]
	肝臓	86.8 (0.594)	ND	B[55.4(0.379)]、F/E のグルクロン酸抱合体[13.1(0.090)]、C[5.72(0.039)]、E[4.67(0.032)]、未同定[5.92(0.041)] <sup>a</sup> 、その他[1.95(0.013)] <sup>b</sup>
	腎臓	71.2 (0.146)	4.12 (0.008)	B[32.2(0.066)]、F/E のグルクロン酸抱合体[20.0(0.041)]、E[4.40(0.009)]、未同定[6.78(0.014)] <sup>a</sup>
	筋肉	88.4 (0.076)	17.0 (0.015)	B[66.3(0.057)]、E[5.12(0.004)]
	腎周囲脂肪	98.6 (0.650)	17.3 (0.114)	B[77.2(0.509)]、E[4.11(0.027)]
	大網脂肪	96.4 (0.589)	15.2 (0.093)	B[77.0(0.471)]、E[4.16(0.025)]
	乳汁 (初回投与後 72 時間)	86.5 (0.031)	28.7 (0.010)	B[51.6(0.019)]、E[4.90(0.002)]、H[0.5(<0.001)]、未同定[0.80(<0.001)] <sup>a</sup>
	乳汁 (初回投与後 168 時間)	86.0 (0.053)	20.5 (0.013)	B[60.5(0.037)]、E[5.01(0.003)]

() : μg/g、ND : 検出されず

<sup>a</sup> : 単一成分の最大値<sup>b</sup> : 代謝物 B の脱メチル化体と同定された。

## ② ヤギー 2

泌乳ヤギ（トッケンブルグ種とザーネン種の交雑種、雌 1 頭）に <sup>14</sup>C-エチブ

ロールを 0.3 mg/kg 体重/日 (17.0 mg/kg 乾燥飼料相当) の用量で、1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。血液は初回投与 24 時間後まで経時的に採取された。乳汁、尿、糞及びケージ洗浄液は 1 日 2 回、血液、臓器及び組織は最終投与 10 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度は表 19 に、乳汁中の残留放射能濃度推移は表 20 に、各試料中の代謝物は表 21 に示されている。

初回投与後の血漿中の放射能濃度は投与 10 時間後に最大値 (0.060 µg/g) を示し、以降減少した。

投与放射能は主に尿中に 4.9%TAR、糞中に 66.6%TAR 排泄され、主に糞中に排泄された。乳汁中には 0.4%TAR 移行した。

乳汁中の残留放射能濃度は時間とともに増加し、投与 7 日午後～8 日午前に最大値 (0.083 µg/g) を示した。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓及び脂肪で高く認められた。

臓器、組織及び乳汁中において、未変化のエチプロールが 11.6%TRR～32.3%TRR 認められた。10%TRR を超える代謝物として代謝物 B が 38.9%TRR～67.4%TRR 認められた。そのほかに、代謝物 C、E、H 及び J が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。(参照 87、100)

表 19 各試料中の残留放射能濃度

試料	µg/g	%TAR
肝臓	1.03	0.568
腎臓	0.300	0.030
筋肉(脇腹部)	0.231	0.055
筋肉(腰部)	0.148	0.054
脂肪(大網)	0.857	0.415
脂肪(腎周囲)	0.782	0.201
脂肪(皮下)	0.535	0.116
血液	0.116	0.002
胆汁	3.66	0.033
消化管内容物	—	7.2
乳	0.023～0.083	0.4
尿	—	4.9
糞	—	66.6
ケージ洗浄液	—	0.8
合計	—	81.3

— : 該当なし

表 20 乳汁中の残留放射能濃度推移 ( $\mu\text{g/g}$ )

採取時間 (投与開始後日数)	乳 (全乳)	24 時間乳試料		
		乳(全乳)	スキムミルク	クリーム
投与 1 日午後	0.023	0.023	—	—
投与 2 日午前	0.023		—	—
投与 2 日午後	0.036	0.030	—	—
投与 3 日午前	0.027		—	—
投与 3 日午後	0.046	0.042	—	—
投与 4 日午前	0.040		—	—
投与 4 日午後	0.045	0.050	—	—
投与 5 日午前	0.052		—	—
投与 5 日午後	0.087	0.069	—	—
投与 6 日午前	0.063		—	—
投与 6 日午後	0.084	0.072	0.033	0.800
投与 7 日午前	0.067		—	—
投与 7 日午後	0.083	0.083	—	—
投与 8 日午前 <sup>a</sup>	0.086		—	—

— : 測定せず

<sup>a</sup> : と殺時点まで

表 21 各試料中の代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能 ( $\mu\text{g/g}$ )	エチプロール	代謝物	抽出残渣
肝臓	0.982	11.6 (0.114)	B[41.3(0.405)]、C[9.1(0.089)]、E[7.3(0.071)]、H[2.6(0.025)]、J[1.6(0.016)]、未同定[22.8(0.223)] <sup>a</sup>	3.3 (0.032)
腎臓	0.306	24.6 (0.075)	B[38.9(0.119)]、J[6.5(0.020)]、C[5.8(0.018)]、H[5.4(0.017)]、E[4.3(0.013)]、未同定[9.4(0.029)]	3.6 (0.011)
筋肉	0.178	32.2 (0.057)	B[62.3(0.111)]、E[2.7(0.005)]	1.7 (0.003)
脂肪	0.870	27.2 (0.237)	B[65.7(0.571)]、E[2.9(0.025)]、未同定[2.5(0.021)]	0.9 (0.008)
乳	0.071	32.3 (0.023)	B[67.4(0.048)]	0.3 (<0.001)

() :  $\mu\text{g/g}$ 

・筋肉は脇腹部及び腰部筋肉、脂肪は大網、腎周囲及び皮下脂肪の混合試料、乳は全乳

<sup>a</sup> : 複数の成分が含まれ、単一成分の最大値は 7.2%TRR (0.071  $\mu\text{g/g}$ ) であった。

### ③ ニワトリ－1

産卵鶏（品種不明、一群雌 5 羽）に  $^{14}\text{C}$ -エチプロールを 1 又は 10 mg/kg 乾燥飼料相当の用量で 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 1 回、臓器及び組織は最終投与 23 時間後に採取

された。

各試料中の残留放射能濃度は表 22 に、卵中の残留放射能濃度推移は表 23 に、各試料中の代謝物は表 24 に示されている。

投与放射能の 85.2%TAR～89.2%TAR が排泄物中に、1.73%TAR～2.56%TAR がケージ洗浄液中に認められた。卵黄中の残留放射能濃度は徐々に増加し、投与 13 又は 14 日に最大値（1 mg/kg 飼料投与群で 0.317 μg/g、10 mg/kg 飼料投与群で 3.79 μg/g）を示した。卵白中の残留放射能濃度は投与 4 日以降に概ね定常状態となった。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は卵管内卵、腹部脂肪及び肝臓で高値を示し、最大値は 10 mg/kg 飼料投与群における卵管内卵の 3.55 μg/g であった。

各臓器、組織及び卵中において、未変化のエチプロールが 1.5%TRR～7.9%TRR 認められた。10%TRR を超える代謝物として代謝物 B（1.03%TRR～92.5%TRR）が認められたほか、肝臓では代謝物 F/E のグルクロン酸抱合体（11.0%TRR～11.7%TRR）が、卵白では代謝物 B のジヒドロキシ体（38.4%TRR～52.8%TRR）及び代謝物 D（7.72%TRR～18.9%TRR）が認められた。そのほかに代謝物 C、E、F、H、I、J 及び S が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 136、149）

表 22 各試料中の残留放射能濃度

試料	1 mg/kg 飼料投与群		10 mg/kg 飼料投与群	
	μg/g	%TAR	μg/g	%TAR
卵管内卵	0.303	1.10	3.55	0.97
腹部脂肪	0.131	—	1.38	—
肝臓	0.119	0.26	1.29	0.23
胸部筋肉	0.012	—	0.128	—
腿部筋肉	0.026	—	0.203	—
皮膚・脂肪	0.088	—	0.896	—
全血	0.061	—	0.580	—
血漿	0.072	—	0.678	—
卵白	—	0.30	—	0.39
卵黄	—	1.88	—	1.92
排泄物	—	85.2	—	89.2
ケージ洗浄液	—	2.56	—	1.73
合計	—	91.3	—	94.4

—：該当なし

表 23 卵中の残留放射能濃度推移 (μg/g)

採取時期	1 mg/kg 飼料投与群		10 mg/kg 飼料投与群	
	卵白	卵黄	卵白	卵黄
投与前	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
投与 1 日	0.006	0.003	0.081	0.056
投与 2 日	0.012	0.023	0.170	0.342
投与 3 日	0.018	0.064	0.214	0.617
投与 4 日	0.019	0.109	0.288	1.26
投与 5 日	0.015	0.151	0.239	1.97
投与 6 日	0.016	0.210	0.220	2.65
投与 7 日	0.016	0.262	0.228	3.12
投与 8 日	0.015	0.289	0.161	3.51
投与 9 日	0.011	0.279	0.241	3.39
投与 10 日	0.014	0.295	0.211	3.64
投与 11 日	0.014	0.274	0.218	3.57
投与 12 日	0.014	0.296	0.241	3.65
投与 13 日	0.016	0.304	0.207	3.79
投与 14 日	0.015	0.317	0.183	3.76

表 24 各試料中の代謝物 (%TRR)

投与群	試料	抽出 画分	エチプ ロール	代謝物
1 mg/kg 飼料投与 群	肝臓	60.6 (0.072)	ND	B[34.9(0.042)]、 F/E のグルクロン酸抱合体[11.7(0.014)]、 H[1.40(0.002)]、J[0.79(0.001)]、 未同定[4.32(0.005)] <sup>a</sup> 、その他[0.88(0.001)] <sup>b</sup>
	筋肉	68.2 (0.007)	1.5 (<0.001)	B[58.4(0.007)]、H[1.8(<0.001)]、 C[0.3(<0.001)]、未同定[2.3(<0.001)] <sup>a</sup> 、 その他[1.8(<0.001)] <sup>b</sup>
	腿部	87.3 (0.022)	2.5 (0.001)	B[73.2(0.019)]、H[3.3(0.001)]、 未同定[2.0(0.001)] <sup>a</sup> 、その他[1.9(0.001)] <sup>b</sup>
	脂肪	腹部 皮膚	92.5 (0.121) 88.4 (0.078)	B[92.5(0.121)] B[88.4(0.078)]
	卵白	投与 5 日	82.1 (0.013)	B のジヒドロキシ体[38.4(0.006)]、 I[5.6(0.001)]、S[4.8(0.001)]、 未同定[17.9(0.003)] <sup>a</sup>
		投与 13 日	85.5 (0.014)	B のジヒドロキシ体[47.2(0.009)]、 D[18.9(0.003)]、S[7.28(0.001)]、 B[1.03(<0.001)]、未同定[5.14(0.001)] <sup>a</sup>

投与群	試料		抽出 画分	エチプロール	代謝物
	卵黄	投与 5日	87.1 (0.130)	4.3 (0.006)	B[68.8(0.104)]、H[4.3(0.006)]、 S[2.7(0.004)]、F[1.1(0.002)]、 未同定[5.0(0.007)] <sup>a</sup> 、その他[0.9(0.001)] <sup>b</sup>
		投与 13日	75.3 (0.230)	7.9 (0.024)	B[48.7(0.148)]、H[6.4(0.020)]、 S[4.2(0.013)]、未同定[2.5(0.008)] <sup>a</sup>
10 mg/kg 飼料投与 群	肝臓		87.1 (1.12)	ND	B[53.9(0.696)]、F/E のグルクロン酸抱合体 [11.0(0.142)]、H[4.81(0.062)]、 J[2.06(0.027)]、未同定[4.76(0.061)] <sup>a</sup> 、 その他[1.63(0.021)] <sup>b</sup>
	筋肉	胸部	80.1 (0.103)	ND	B[60.4(0.077)]、H[6.72(0.009)]、 C[2.67(0.003)]、未同定[3.69(0.005)] <sup>a</sup> 、 その他[3.22(0.004)] <sup>b</sup>
		腿部	88.1 (0.179)	ND	B[77.2(0.157)]、H[4.55(0.009)]、 J[1.04(0.002)]、未同定[2.71(0.006)] <sup>a</sup> 、 その他[2.64(0.005)] <sup>b</sup>
	脂肪	腹部	96.8 (1.34)	ND	B[90.6(1.25)]、J[1.75(0.024)]、 E[0.63(0.009)]、H[0.46(0.006)]、 その他[1.87(0.026)] <sup>b</sup> 、未同定[1.18(0.016)] <sup>a</sup>
		皮膚	90.7 (0.813)	ND	B[78.0(0.699)]、J[3.06(0.027)]、 H[1.22(0.011)]、E[0.88(0.008)]、 未同定[2.63(0.024)] <sup>a</sup> 、その他[2.16(0.019)] <sup>b</sup>
	卵白	投与 5日	88.7 (0.213)	ND	B のジヒドロキシ体[50.5(0.121)]、 B[12.2(0.029)]、D[7.72(0.018)]、 S[1.97(0.005)]、J[1.56(0.004)]、 F[0.90(0.002)]、未同定[6.49(0.016)] <sup>a</sup>
		投与 13日	92.2 (0.19)	ND	B のジヒドロキシ体[52.8(0.109)]、 B[11.5(0.024)]、D[7.88(0.016)]、 S[2.40(0.005)]、J[1.67(0.003)]、 未同定[6.53(0.014)] <sup>a</sup>
	卵黄	投与 5日	92.2 (1.82)	3.58 (0.071)	B[72.2(1.42)]、H[5.13(0.101)]、 S[3.76(0.074)]、F[1.81(0.036)]、 J[1.24(0.024)]、未同定[2.75(0.054)] <sup>a</sup> 、 その他[1.79(0.035)] <sup>b</sup>
		投与 13日	90.5 (3.43)	2.57 (0.097)	B[70.9(2.69)]、H[5.47(0.207)]、 S[3.45(0.131)]、J[1.07(0.041)]、 未同定[5.31(0.201)] <sup>a</sup> 、その他[1.74(0.066)] <sup>b</sup>

( ) : μg/g、ND : 検出されず

<sup>a</sup> : 単一成分の最大値

<sup>b</sup> : 代謝物 B の脱メチル化体と同定された。

#### ④ ニワトリ－2

産卵鶏 (Shaver Brown、一群雌 10 羽) に <sup>14</sup>C-エチプロールを 1.2 mg/kg 体重/日 (19.9 mg/kg 乾燥飼料相当) 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。血液は初回投与 24 時間後まで経時的に採取された。卵、排泄物は 1 日 2 回、臓器及び組織は最終投与 8 時間後に採取され

た。

各試料中の残留放射能濃度は表 25 に、卵中の残留放射能濃度推移は表 26 に、各試料中の代謝物は表 27 に示されている。

初回投与後の血漿中の放射能濃度は投与 2 時間後に最大値 (0.655 μg/g) を示した。

投与放射能の 82.4%TAR が排泄物中に、0.1%TAR が消化管内容物中に、5.4%TAR がケージ洗浄液中に認められた。卵中の残留放射能濃度は投与 11 日に最大 1.34 μg/g となり、その後、定常状態となった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は脂肪（腹部）が最も高く、2.51 μg/g であった。

臓器、組織及び卵中において、未変化のエチプロールが 3.1%TRR～7.3%TRR 認められた。10%TRR を超える代謝物として B (74.4%TRR～89.9%TRR) が認められた。そのほかに代謝物 H、I 及び J が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 87、101）

表 25 各試料中の残留放射能濃度

試料	μg/g	%TAR
肝臓	2.13	0.251
筋肉（胸部）	0.229	0.092
筋肉（脚部）	0.430	0.193
脂肪（腹部）	2.51	0.291
脂肪（皮下）	1.50	0.335
血液	2.33	0.001
胆汁	5.19	0.005
消化管内容物	—	0.1
全卵	0.020～1.34	2.0
未成熟卵	—	0.8
排泄物	—	82.4
ケージ洗浄液	—	5.4
合計	—	91.9

—：該当なし

表 26 卵中の残留放射能濃度推移 ( $\mu\text{g/g}$ )

採取時期	全卵
投与前	<0.01
投与 1 日	0.020
投与 2 日	0.175
投与 3 日	0.372
投与 4 日	0.560
投与 5 日	0.751
投与 6 日	0.892
投与 7 日	1.12
投与 8 日	1.28
投与 9 日	1.28
投与 10 日	1.29
投与 11 日	1.34
投与 12 日	1.33
投与 13 日	1.32
投与 14 日	1.32

&lt;0.01: 定量限界未満

表 27 各試料中の代謝物 (%TRR)

試料		総残留放射能 ( $\mu\text{g/g}$ )	抽出画分	エチプロール	代謝物	抽出残渣
肝臓		2.02	90.0 (1.81)	3.5 (0.072)	B[74.4(1.50)]、H[8.8(0.178)]、J[3.2(0.065)]、未同定[7.5(0.151)] <sup>a</sup>	2.7 (0.055)
筋肉	胸部	0.222	94.6 (0.210)	3.1 (0.007)	B[75.5(0.167)]、H[7.1(0.016)]、J[3.4(0.007)]、未同定[3.9(0.009)]	5.3 (0.012)
	脚部	0.423	96.0 (0.406)	6.2 (0.026)	B[81.4(0.344)]、J[4.9(0.021)]、H[1.8(0.008)]	4.0 (0.017)
脂肪	腹部	2.95	99.8 (2.94)	3.9 (0.116)	B[89.4(2.64)]、J[3.6(0.106)]、H[0.7(0.021)]、I[0.7(0.019)]、未同定[1.3(0.040)]	0.1 (0.003)
	皮下	1.61	97.5 (1.57)	3.3 (0.053)	B[89.9(1.45)]、J[3.9(0.063)]	2.5 (0.040)
卵		1.30	95.7 (1.24)	7.3 (0.095)	B[77.3(1.00)]、J[5.6(0.072)]、H[5.6(0.072)]	4.3 (0.056)

():  $\mu\text{g/g}$ 

・卵は投与 11~13 日のプール試料

<sup>a</sup> : メタノール/水で抽出した後の残渣を更にトリプシン処理して抽出

エチプロールの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）における主要代謝経路は、スルホキシド基の酸化による代謝物 B の生成であり、その後の代謝物 B のアルキル基の水酸化による代謝物 H の生成とそれに続く酸化による代謝物 I の生成又は代謝物 B の酸化的脱アルキル化による代謝物 F の生成とそれに続くスルホン酸基の水酸基置換中間体を経る水酸基の還元による代謝物 J の生成と考えられ

た。そのほかに、エチプロールのニトリル基の加水分解による代謝物 C の生成又はスルホキシド基の還元による代謝物 E の生成とそれに続くグルクロン酸抱合と考えられた。

#### (4) 畜産物残留試験

##### ① ウシ－1

泌乳牛（ホルスタイン種、対照群：雌 1 頭、投与群：一群雌 3 頭）に、エチプロールを 0、1.30、3.91 及び 13.0 mg/kg 乾燥飼料相当<sup>1</sup>の用量で 1 日 1 回、28 日間カプセル経口投与して、エチプロール及び代謝物 B を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。乳汁は投与 28 日まで経時的（1 日 2 回）に採取され、臓器及び組織は最終投与 24 時間以内に採取された。

結果は別紙 4-1 に示されている。

全乳、スキムミルク（無脂肪乳）及びクリーム中において、エチプロール及び代謝物 B の最大残留値はいずれも 13.0 mg/kg 乾燥飼料投与群のクリームにおいて認められ、エチプロールが 0.13 µg/g、代謝物 B が 3.90 µg/g であった。

臓器及び組織中において、エチプロール及び代謝物 B の最大残留値は、いずれも 13.0 mg/kg 乾燥飼料投与群において認められ、エチプロールが皮下脂肪で 0.31 µg/g、代謝物 B が皮下脂肪で 4.70 µg/g であった。（参照 87、102）

##### ② ウシ－2

泌乳牛（ホルスタイン種、一群雌 3 頭）に、エチプロールを 0、0.14、0.41、1.31 及び 1.38 mg/kg 乾燥飼料相当<sup>2</sup>の用量で 28 日間カプセル経口投与して、エチプロール並びに代謝物 B、E 及び F を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。0、0.14、0.41 及び 1.31 mg/kg 乾燥飼料投与群では、投与 28 日まで経時的（1 日 2 回）に乳汁が採取され、臓器及び組織は最終投与 24 時間以内に採取された。1.38 mg/kg 乾燥飼料投与群では、最終投与後 5 日～15 日に乳汁、臓器及び組織が採取された。

結果は別紙 4-2 に示されている。

全乳、乳清及びクリーム中において、エチプロール、代謝物 B 及び代謝物 E の最大残留値は 1.31 mg/kg 乾燥飼料投与群のクリームにおいて認められ、エチプロールが 0.015 µg/g、代謝物 B が 0.413 µg/g、代謝物 E が 0.007 µg/g であった。代謝物 F はいずれの試料においても定量限界（0.005 µg/g）未満であった。

臓器及び組織中において、エチプロール及び代謝物 B の最大残留値は、いずれも 1.31 mg/kg 乾燥飼料投与群において認められ、エチプロールが腸間膜脂肪

<sup>1</sup> 1.30、3.91 及び 13.0 mg/kg 乾燥飼料は、ウシにおける予想飼料最大負荷量のそれぞれ 0.5、1.4 及び 4.7 倍に相当する。

<sup>2</sup> 0.14、0.41、1.31 及び 1.38 mg/kg 乾燥飼料は、ウシにおける予想飼料最大負荷量のそれぞれ 0.05、0.15、0.5 及び 0.5 倍に相当する。

及び腎周囲脂肪で 0.01 µg/g、代謝物 B が腎周囲脂肪で 0.45 µg/g であった。代謝物 E 及び F はいずれの試料においても定量限界 (0.01 µg/g) 未満であった。  
(参照 136、150)

### ③ ウシ－3

泌乳牛（ホルスタイン種、対照群：雌 1 頭、投与群：一群雌 3 頭）に、エチプロールを 0、3、9 及び 30 mg/kg 乾燥飼料相当<sup>3</sup>の用量で 28 日間カプセル経口投与して、エチプロール並びに代謝物 B 及び E を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。乳汁は投与 28 日まで経時的（1 日 2 回）に採取され、臓器及び組織は最終投与 24 時間以内に採取された。

結果は別紙 4-3 に示されている。

全乳、スキムミルク（無脂肪乳）及びクリーム中において、エチプロール、代謝物 B 及び代謝物 E の最大残留値は 30 mg/kg 乾燥飼料投与群のクリームにおいて認められ、エチプロールが 0.48 µg/g、代謝物 B が 9.44 µg/g、代謝物 E が 0.25 µg/g であった。

臓器及び組織中において、エチプロール、代謝物 B 及び代謝物 E の最大残留値は 30 mg/kg 乾燥飼料投与群において認められ、エチプロールが皮下脂肪で 0.64 µg/g、代謝物 B が皮下脂肪で 12.4 µg/g、代謝物 E が腎周囲脂肪で 0.34 µg/g であった。（参照 136、151）

### ④ ニワトリ－1

産卵鶏（ジュリアライト、対照群：6 羽、投与群：一群 18 羽）にエチプロールを 0、0.443、1.33 及び 4.43 mg/kg 乾燥飼料相当<sup>4</sup>の用量で 28 日間混餌投与して、エチプロール及び代謝物 B を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。卵は投与 28 日まで経時的に採取され、臓器及び組織は最終投与 6 時間以内に採取された。

結果は別紙 4-4 に示されている。

エチプロール及び代謝物 B の最大残留値は、いずれも 4.43 mg/kg 乾燥飼料投与群において認められ、エチプロールが卵黄で 0.02 µg/g、代謝物 B が卵黄で 0.62 µg/g であった。エチプロール及び代謝物 B の含量の最大残留値は、4.43 mg/kg 飼料投与群の卵黄における 0.64 µg/g であった。

臓器及び組織中において、エチプロールはいずれの投与群においても定量限界 (0.01 µg/g) 未満であった。代謝物 B の最大残留値は 4.43 mg/kg 飼料投与群の肝臓で認められ、0.37 µg/g であった。（参照 87、103）

<sup>3</sup> 3、9 及び 30 mg/kg 乾燥飼料は、ウシにおける予想飼料最大負荷量のそれぞれ 1、3、11 倍に相当する。

<sup>4</sup> 0.443、1.33 及び 4.43 mg/kg 乾燥飼料は、ニワトリにおける予想飼料最大負荷量のそれぞれ 1.4、4.2 及び 14 倍に相当する。

## ⑤ ニワトリ－2

産卵鶏（品種不明、対照群：6羽、投与群：一群9羽）にエチプロールを0、0.084、0.50、2.46及び2.51 mg/kg 乾燥飼料相当<sup>5</sup>の用量で28日間カプセル経口投与し、エチプロール並びに代謝物B、E及びFを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。0、0.084、0.50及び2.51 mg/kg 乾燥飼料投与群では、投与28日まで経時的に卵が採取され、臓器及び組織は最終投与24時間後に採取された。2.46 mg/kg 乾燥飼料投与群では最終投与後5～15日に卵、臓器及び組織が採取された。

結果は別紙4-5に示されている。

卵において、エチプロール及び代謝物Bの最大残留値は、いずれも2.51 mg/kg 飼料投与群において認められ、エチプロールが卵黄で0.02 μg/g、代謝物Bが卵黄で0.44 μg/gであった。代謝物E及びFはいずれの試料においても定量限界(0.01 μg/g)未満であった。

臓器及び組織中において、代謝物Bの最大残留値は2.51 mg/kg 乾燥飼料投与群の皮膚及び脂肪における0.17 μg/gであった。エチプロール並びに代謝物E及びFはいずれの試料においても定量限界(0.01 μg/g)未満であった。（参照136、152）

## ⑥ ニワトリ－3

産卵鶏（ジュリア、対照群：4羽、投与群：一群12羽）にエチプロールを0、1、3及び10 mg/kg 乾燥飼料<sup>6</sup>の用量で28日間混餌投与し、エチプロールを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。卵は投与後28日まで経時的に採取され、臓器及び組織は最終投与から6時間以内に採取された。

エチプロールの最大残留値は、10 mg/kg 乾燥飼料投与群の全卵及び脂肪において認められ、0.02 μg/g であった。その他の臓器又は組織では定量限界(0.01 μg/g)未満であった。（参照136、153）

## （5）魚介類における最大推定残留値

エチプロール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。

エチプロールの水域PECは0.94～1.70 μg/L、BCFは10.2（試験魚種：ゼブラフィッシュ）、魚介類における最大推定残留値は0.0479～0.087 mg/kg であった。（参照67、87、136）

<sup>5</sup> 0.084、0.50、2.46及び2.51 mg/kg 乾燥飼料は、ニワトリにおける予想飼料最大負荷量のそれぞれ0.3、1.6、7.9倍及び8.0倍に相当する。

<sup>6</sup> 1、3及び10 mg/kg 乾燥飼料は、ニワトリにおける予想飼料最大負荷量のそれぞれ3.2、9.6及び32倍に相当する。

## 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  $^{14}\text{C}$ -エチプロールを 5 mg/kg 体重（以下[5.]において「低用量」という。）又は 1,000 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、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 28 に示されている。

$T_{1/2}$  は個体間に大きな変動が認められ、低用量群の雌（114 時間）を除いて 44.3～49.2 時間であり、投与量による一貫した影響は認められなかった。（参照 2、56、136）

表 28 血中薬物動態学的パラメータ

投与量	5 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}(\text{hr})$	8.00	8.00	33.6	48.0
$C_{\max}(\mu\text{g/g})$	2.11	1.63	41.7	29.8
$T_{1/2}(\text{hr})$	48.5	114	49.2	44.3
$AUC_{0-t}(\text{hr} \cdot \mu\text{g/g})$	94.9	79.4	2,620	2,240
$AUC_{0-\infty}(\text{hr} \cdot \mu\text{g/g})$	101	110	2,850	2,440

$AUC_{0-t}$ ：定量可能な時点までの血中濃度・時間曲線下面積

##### b. 吸收率

胆汁中排泄試験[5.(1)④b.]で得られた投与後 96 時間における胆汁、尿、ケージ洗浄液及びカーカス<sup>7</sup>中の残留放射能の合計から、吸収率は低用量群で 83.5%～88.6%、高用量群で 10.9%～14.3% と算出された。（参照 2、56、136）

#### ② 分布

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に  $^{14}\text{C}$ -エチプロールを低用量又は高用量で単回経口投与し、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 29 に示されている。

高用量群の雌における組織中放射能の消失が同群の雄と比較して緩慢であったが、投与初期の吸収速度に雌で若干遅れがあったこと、投与 168 時間後においては雌雄の組織中濃度に顕著な差異が認められず、いずれの組織においても雄と同程度の濃度まで減衰していることから、投与 96 時間後までに認められた組織内の緩慢な減衰は、エチプロールの毒性発現に影響を及ぼすものではない

<sup>7</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

と考えられた。（参照 2、56、136）

表 29 主要組織における残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与群	性別	$T_{\max}$ 付近*	投与 48 時間後	
5 mg/kg 体重 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)、卵巢 (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	性別	$T_{\max}$ 付近*	投与 96 時間後	投与 168 時間後
1,000 mg/kg 体重 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)、 卵巢(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)

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

### ③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [5.(1)④a.] 及び胆汁中排泄試験 [5.(1)④b.] で得られた尿、糞及び胆汁を試料として代謝試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 30 に示されている。

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

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

表30 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

投与群	試料 <sup>a</sup>	性別	エチプロール	代謝物
5 mg/kg 体重 単回経口投与	尿	雄 <sup>b</sup>	ND	Q(7.19)、R(4.94)、S(3.23)、J(1.68)、F(1.01)、I(0.99)、H(0.97)、T(0.54)、U(0.25)
		雌 <sup>b</sup>	ND	I(6.77)、R(6.20)、Q(4.18)、V(3.41)、J(3.37)、T(2.36)、F(1.92)、H(1.74)、S(1.38)、B(1.23)、U(0.23)
		雄 <sup>c</sup>	0.05	R(4.81)、F(0.81)、S(0.79)、Q(0.72)、H(0.71)、I(0.48)、T(0.46)、J(0.35)、U(0.23)、B(0.12)
		雌 <sup>c</sup>	ND	R(10.6)、I(5.23)、J(2.84)、F(2.18)、Q(1.93)、H(1.84)、T(1.25)、S(0.89)、B(0.57)、D(0.33)、G(0.31)
	糞	雄 <sup>b</sup>	0.29	I(22.2)、J(9.20)、H(6.45)、B(5.06)、E(0.35)
		雌 <sup>b</sup>	0.19	I(10.1)、J(8.00)、H(7.54)、B(5.33)、D(0.77)、E(0.52)
		雄 <sup>c</sup>	1.53	H(2.94)、B(2.35)、E(2.25)、J(0.51)
		雌 <sup>c</sup>	0.44	B(4.54)、H(3.29)、E(2.05)、J(0.37)
	胆汁	雄	ND	F(15.7)、I(6.63)、H(6.38)、C(1.93)、G(0.91)、J(0.89)
		雌	ND	F(11.4)、H(3.37)、I(2.55)、G(1.34)、C(1.03)、B(0.62)
1,000 mg/kg 体重 単回経口投与	尿	雄 <sup>b</sup>	ND	Q(1.08)、J(0.49)、S(0.17)、F(0.14)、R(0.12)、H(0.06)、U(0.05)、I(0.04)、T(0.02)
		雌 <sup>b</sup>	ND	Q(1.31)、J(0.84)、I(0.82)、R(0.46)、T(0.29)、F(0.24)、S(0.17)、U(0.12)、V(0.07)
		雄 <sup>c</sup>	0.05	J(0.29)、R(0.27)、F(0.12)、Q(0.07)、H(0.06)、I(0.05)、B(0.04)
		雌 <sup>c</sup>	ND	J(0.34)、I(0.18)、F(0.10)、Q(0.10)、H(0.04)、T(0.04)、V(0.04)、R(0.03)

投与群	試料 <sup>a</sup>	性別	エチプロール	代謝物
5 mg/kg 体重/日 反復経口投与	糞	雄 <sup>b</sup>	72.2	I(1.98)、J(1.61)、E(1.22)、B(0.46)、H(0.27)
		雌 <sup>b</sup>	77.0	E(2.45)、J(1.05)
		雄 <sup>c</sup>	76.4	E(4.73)、B(0.63)
		雌 <sup>c</sup>	62.9	E(2.54)
	胆汁	雄	ND	I(0.67)、F(0.58)、G(0.15)、J(0.15)
		雌	ND	G(0.47)、F(0.45)、I(0.30)、J(0.08)、B(0.06)
	尿	雄	ND	Q(7.73)、S(4.20)、R(3.48)、J(1.65)、F(0.97)、H(0.68)、U(0.52)、I(0.51)、T(0.48)、B(0.07)
		雌	ND	I(8.70)、J(5.28)、R(5.23)、Q(4.83)、T(2.48)、F(1.65)、S(1.33)、V(1.24)、H(1.06)、B(0.86)、U(0.32)
	糞	雄	1.21	I(22.4)、H(8.21)、J(4.43)、B(1.75)、E(0.31)
		雌	3.97	I(11.5)、H(6.58)、J(6.45)、E(3.56)、B(2.19)

<sup>a</sup> : 投与後 0~72 時間に採取した試料

<sup>b</sup> : 排泄試験 [5.(1)④a.] で得られた試料

<sup>c</sup> : 胆汁排泄試験 [5.(1)④b.] で得られた試料

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代謝物 C の生成、②スルホキシド基の還元による代謝物 E の生成とそれに続く、アルキル基の酸化による代謝物 G の生成、③スルホキシド基の酸化による代謝物 B の生成とそれに続く、a) アルキル基の水酸化による代謝物 H の生成、代謝物 H の水酸基の酸化による代謝物 I の生成と代謝物 I の脱水による環状アミド生成による代謝物 U の生成とそれに続くスルホニル基の還元による代謝物 T の生成、又は代謝物 H の硫酸抱合による代謝物 V の生成、b) 代謝物 B の酸化的脱アルキル化による代謝物 F の生成とそれに続くスルホン酸基の還元による代謝物 R の生成又はスルホン酸基の水酸基置換中間体を経る水酸基の還元による代謝物 J の生成、硫酸抱合による代謝物 S 又はグルクロロン酸抱合による代謝物 Q の生成、c) ニトリル基の加水分解による代謝物 D の生成であると考えられた。 (参照 2、56、136)

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に <sup>14</sup>C-エチプロールを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は非標識エチプロールを低用量で 14 日間連続経口投与後、<sup>14</sup>C-エチプロールを低用量で単回経口投与 (以下 [5.]において「反復投与」という。) し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残留率は表 31 に示されている。性別及び投与量にかかわらず、投与放射能は、主に糞中に排泄され、呼気からはほとんど排泄されないと考えられた。

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

低用量群の投与後 96 時間の糞中放射能 (54.5%TAR～66.7%TAR) が、胆汁中排泄試験 [5.(1)④b.] における低用量群の胆汁中放射能 (51.6%TAR～67.2%TAR) とほぼ等しいことから、この糞中の放射能の多くは、一度体内に吸収され肝臓で代謝を受けた後、胆汁を介して糞中に排泄されたものと考えられた。さらに、胆汁中排泄試験における尿中排泄の低下（雄で 23.3%TAR から 11.0%TAR に減少、雌で 36.2%TAR から 30.4%TAR に減少）は、腸肝循環により、再吸収された代謝物が主に尿を介して排泄されていることに起因すると考えられた。（参照 2、56、136）

表 31 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残留率 (%TAR)

投与群	5 mg/kg 体重 単回		1,000 mg/kg 体重 単回		5 mg/kg 体重/日 反復	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
性別						
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
ケージ洗浄液	1.53	2.67	0.37	0.37	0.85	3.12
カーカス	0.55	0.71	0.01	0.02	0.63	0.58
組織 <sup>a</sup>	0.12	0.13	0.02	0.02	0.23	0.12

<sup>a</sup> : 全血及び組織・臓器（消化管は内容物を含む）中放射能の合計

### b. 胆汁中排泄

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

投与後 96 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率並びに組織残留率は表 32 に示されている。

投与放射能は、低用量群では主に胆汁中、高用量群では主に糞中に排泄された。（参照 2、56、136）

表 32 投与後 96 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率並びに組織残留率 (%TAR)

投与量	5 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		
	性別	雄	雌	雄	雌
胆汁					
尿					
糞					
ケージ洗浄液					
カーカス					

## (2) 肝 S9 画分を用いた *in vitro* 比較代謝試験（ヒト及びラット）

ヒト（男女）又はラット（雌雄）の肝 S9 画分に  $^{14}\text{C}$ -エチプロールを 1 又は 10  $\mu\text{mol/L}$  の濃度で加えて  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  でプレインキュベートした後、NADPH 生成系<sup>8</sup> を添加し、最長 120 分間インキュベートして *in vitro* 比較代謝試験が実施された。

ヒト及びラット肝 S9 画分における代謝変換率は表 33 に、代謝物は表 34 に示されている。

120 分間反応後の代謝変換率はヒト肝 S9 で -4.96%～6.22%、ラット肝 S9 で 10.1%～51.9% を示し、ヒト肝 S9 はラット肝 S9 よりも代謝変換率が低かった。代謝物 8 がヒト肝 S9 においてのみ認められたが、代謝物 8 はラット体内動態試験 [5.(1)③] において認められた代謝物 E と同定された。それ以外のヒト肝 S9 において認められた代謝物は、全てラット肝 S9 においても認められた。（参照 136、154）

表 33 ヒト及びラット肝 S9 画分における代謝変換率 (%)

群	時間 (分) <sup>b</sup>	$^{14}\text{C}$ -エチプロール 1 $\mu\text{mol/L}$				$^{14}\text{C}$ -エチプロール 10 $\mu\text{mol/L}$			
		ヒト肝 S9		ラット肝 S9		ヒト肝 S9		ラット肝 S9	
		男	女	雄	雌	男	女	雄	雌
処理群	0	-10.7	-7.71	-3.23	-3.61	-13.0	-8.96	-30.4	-1.04
	120	-0.19	6.22	51.9	10.1	-4.96	-3.96	38.0	15.5
対照群 <sup>a</sup>	0	—	—	—	—	-10.3	-5.50	-0.84	-1.08
	120	—	—	—	—	0	0	0	0

—：該当なし

<sup>a</sup> : NADPH 生成系添加なし（他の条件は処理群と同一）

<sup>b</sup> : インキュベーション時間

<sup>8</sup> NADP-2 ナトリウム溶液 ( $\sim 62 \text{ mmol/L}$ )、G6P 溶液 ( $\sim 500 \text{ mmol/L}$ ) 及び G6PDH を含むリン酸カリウム 緩衝液 (pH 7.4)

表 34-1 ヒト及びラット肝 S9 画分による  $^{14}\text{C}$ -エチプロール(1  $\mu\text{mol/L}$ )の代謝物

HPLC ピーク	HPLC ピークの合計に対する割合(%)											
	インキュベーション 0 分				インキュベーション 60 分				インキュベーション 120 分			
	ヒト		ラット		ヒト		ラット		ヒト		ラット	
	男	女	雄	雌	男	女	雄	雌	男	女	雄	雌
1												
2	2.6	2.2							1.3			
3					4.6	3.0			5.7	3.3		
4												
5		0.7			3.5	7.2	37.3	9.4	4.6	11.4	53.4	13.3
6												
7												
8	3.1	0.9								4.3	1.5	
エチプロール	94.3	96.2	100	100	91.9	89.8	62.7	89.3	85.4	83.8	46.6	86.7

- ・代謝物 8 は代謝物 E と同定された。
- ・定量限界：ヒト 0.66%、ラット 1.29%
- ・空欄は定量限界未満

表 34-2 ヒト及びラット肝 S9 画分による  $^{14}\text{C}$ -エチプロール(10  $\mu\text{mol/L}$ )の代謝物

HPLC ピーク	HPLC ピークの合計に対する割合(%)											
	インキュベーション 0 分				インキュベーション 60 分				インキュベーション 120 分			
	ヒト		ラット		ヒト		ラット		ヒト		ラット	
	男	女	雄	雌	男	女	雄	雌	男	女	雄	雌
1					0.6							
2	0.6		0.9	0.6	0.5	0.8	0.9	0.7		0.7		1.0
3	1.8	1.7	0.9	1.1	5.6	4.4	1.2	1.0	9.7	5.8	1.1	1.0
4							0.8	0.5				
5	0.7	0.9	0.9	0.8	5.5	9.6	30.8	13.5	0.9	1.0	38.8	16.5
6												
7												
8	0.6											
エチプロール	96.3	97.3	97.3	97.5	87.9	85.2	66.3	84.2	89.4	92.5	60.1	81.6

- ・代謝物 8 は代謝物 E と同定された。
- ・定量限界：ヒト 0.5%、ラット 0.54%
- ・空欄は定量限界未満

### (3) 肝細胞を用いた *in vitro* 比較代謝試験（ヒト、イヌ、ウサギ、ラット及びマウス）

ヒト（男女混合）、イヌ（雌雄混合）、ウサギ（雌）、ラット（雌雄）及び

マウス（雌雄）の肝細胞懸濁液に、<sup>14</sup>C-エチプロールを最終濃度が 1 又は 5 μmol/L になるよう加え、37℃で最長 240 分間インキュベーションした。

各試料中の代謝変換率は表 35、代謝物は表 36 に示されている。

放射能回収率は 82.0%TAR～107%TAR であった。インキュベーション 240 分後の代謝変換率は、ヒトが最も低く（36%～41%）、ラット及びマウスでは高かった（78%～100%）。いずれの動物種においても、未変化のエチプロールが認められた。ほかに代謝物 AA、AB、AC、AD 及び B 並びに 2 種類の未同定代謝物が認められたが、ヒト特有の代謝物は認められなかった。（参照 136、155）

表 35 ヒト、イヌ、ウサギ、ラット及びマウス肝細胞における  
240 分間インキュベーション後の代謝変換率（%）

動物種	性別	<sup>14</sup> C-エチプロール濃度	
		1 μmol/L	5 μmol/L
ヒト	男女	41	36
イヌ	雌雄	54	46
ウサギ	雌	68	68
ラット	雄	100	96
	雌	90	78
マウス	雄	100	96
	雌	100	98

表 36 ヒト、イヌ、ウサギ、ラット及びマウス肝細胞における  
<sup>14</sup>C-エチプロールの代謝物

<sup>14</sup> C-エチ プロール 濃度	動物種	性別	HPLC ピークの合計に対する割合(%)							
			代謝物 AA	代謝物 AB	代謝物 AC	未同定 1	エチプロール	未同定 2	代謝物 AD	代謝物 B
1 μmol/L	ヒト	男女			36		51			13
	イヌ	雌雄			5		46			48
	ウサギ	雌			16		31			54
	ラット	雄		17	23	4		2		60
		雌		5	30		10			55
	マウス	雄		29			3			67
		雌		55	10					35
5 μmol/L	ヒト	男女			35		55			10
	イヌ	雌雄	2		6		53			39
	ウサギ	雌			20		30			49
	ラット	雄		5	13		4		3	69
		雌		2	17		22			58
	マウス	雄		13	4		4		2	77
		雌		36	4		2		3	55

・インキュベーション時間：240 分

・定量限界：ヒト 10%、イヌ 2%、ウサギ 20%、ラット（雌雄）2%、マウス（雌雄）2%

・空欄は定量限界未満

## 6. 急性毒性試験等

### (1) 急性毒性試験（経口投与）

エチプロール（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 37 に示されている。（参照 17、58、87、104、136、156）

表 37 急性毒性試験概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
Wistar ラット <sup>a</sup> 雌雄各 5 匹 (参照 17)	>7,080	>7,080	投与量：5,000、7,080 mg/kg 体重  5,000 mg/kg 体重： 雄：自発運動低下、眼瞼下垂、円背位、 鼻部被毛の汚れ(投与後 1～2 日) 雌：自発運動低下、眼瞼下垂、円背位(投 与後 1 日) <sup>d</sup>  雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例 雌：5,000 mg/kg 体重以上で死亡例
Wistar ラット <sup>b, c</sup> 雌 3 匹 (参照 156)		>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重  症状及び死亡例なし
SD ラット <sup>a, c</sup> 雌 3 匹 (参照 104)		>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重  振戦(投与後 2 時間～1 日)、体重減少(投 与後 1 日)、糞量減少(投与後 1 日)  死亡例なし

／：該当なし

<sup>a</sup>：溶媒として 0.5%MC 水溶液が用いられた。

<sup>b</sup>：溶媒として 0.2%Tween80 水溶液が用いられた。

<sup>c</sup>：毒性等級法にて実施

<sup>d</sup>：7,080 mg/kg 体重投与群において、雄で死亡は認められず、雌で 1 匹死亡が認められたが、臨床  
症状は認められなかった。再度、同様の条件で 2,000 mg/kg 体重又は 5,000 mg/kg 体重の用量  
でラットに投与したところ、2,000 mg/kg 体重の雌雄で 5 匹中 1 匹が、5,000 mg/kg 体重の雌雄  
で 5 匹中 2 匹がそれぞれ死亡し、各用量群とも鎮静、筋緊張、円背位、過敏等の神経症状が認  
められた(参照 58)。

### (2) 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 38 に示されている。（参照 54、136）

表 38 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	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3	0、50、120、 500、2,000 (経口)	50	120	2,000 mg/kg 体重で 体姿勢、歩行異常、 振戦及び散瞳(投与 6 時間後)、1 例死亡 500 mg/kg 体重以上 で探索行動抑制(投 与 2~6 時間後)、自 発運動抑制(投与 6 時間後) 120 mg/kg 体重以上 で痙攣(投与 0.5~6 時間後) 生存動物の症状は翌 日に消失
	自発運動量	ICR マウス	雄 6	0、10、25、50、 120、500、 2,000 (経口)	25	50	50 mg/kg 体重以上で 投与後 30 分~1 時間に 抑制
	痙攣誘発	ICR マウス	雄 10	0、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	0、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	0、50、120、 500、2,000 (経口)	50	120	120 mg/kg 体重以上 で尿量が有意に増加

・ 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。

## 7. 亜急性毒性試験

### (1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、20、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 39 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 39 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.8	9.2	46.1	219
	雌	2.0	9.6	46.3	220

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

100 ppm 投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量<sup>9</sup>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の変化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、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量増加等が認められることから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 9.2 mg/kg 体重/日、雌 : 9.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。 (参照 136、157)

表 40 28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(1例：投与 25 日)、切迫と殺(1例：投与 15 日)[全身蒼白、肝細胞壊死、小葉中心性及び汎小葉性肝細胞肥大]</li> <li>・体重増加抑制(投与 1 週以降)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1~2 週)</li> <li>・Neu 及び Neu 比率並びに PLT 増加</li> <li>・Lym 比率減少</li> <li>・TP、T.Chol、ALT 及び AST<sup>§1</sup> 増加</li> <li>・Alb 及び Glu 減少</li> <li>・T<sub>3</sub> 増加</li> <li>・前立腺絶対及び比重量減少</li> <li>・腎尿細管上皮黄褐色色素沈着</li> <li>・副腎皮質球状帶空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1 週)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1 週)</li> <li>・Neu 比率及び PLT 増加</li> <li>・Lym 及び Lym 比率減少</li> <li>・カルシウム増加</li> <li>・T<sub>3</sub> 増加</li> <li>・肝細胞壊死<sup>§3</sup></li> <li>・肝細胞黄褐色色素沈着</li> <li>・腎尿細管上皮黄褐色色素沈着</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・PT 延長</li> <li>・T<sub>4</sub> 減少</li> <li>・TSH 増加</li> <li>・肝、甲状腺及び副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> <li>・肝細胞壊死<sup>§2</sup></li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・副腎皮質束状帶空胞化<sup>§2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP、T.Chol、TG 及び ALT 増加</li> <li>・TSH 増加</li> <li>・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎絶対及び比重量増加<sup>§2</sup></li> <li>・脾絶対及び比重量減少</li> <li>・肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・副腎皮質束状帶空胞化<sup>§2</sup></li> <li>・副腎皮質球状帶空胞化<sup>§2</sup></li> </ul>
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[ ] : 死亡又は切迫と殺動物で認められた所見

<sup>§1</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§2</sup> : 500 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§3</sup> : 統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>9</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（ラット）①

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、20、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 41 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 41 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.30	32.0	94.7
	雌	1.52	37.0	114

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓及び甲状腺の絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：1.30 mg/kg 体重/日、雌：1.52 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 87、105）

表 42 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ Glob、T.Chol 及びカルシウム増加</li> <li>・ A/G 比減少</li> <li>・ 近位尿細管上皮褐色色素沈着</li> <li>・ 甲状腺コロイド変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PT 延長</li> <li>・ TG 増加</li> <li>・ クロール減少</li> <li>・ 腎比重量増加</li> <li>・ 肝細胞褐色色素沈着</li> <li>・ 近位尿細管上皮褐色色素沈着</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PT 及び APTT 延長</li> <li>・ GGT、TP 及び Alb 増加</li> <li>・ 肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、Hb、MCV、MCH 及び MCHC 減少</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ APTT 延長</li> <li>・ GGT、TP 及び Alb 増加</li> <li>・ Glob、T.Chol 及びカルシウム増加</li> <li>・ A/G 減少</li> <li>・ 肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## (3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、5、20、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 43 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 43 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

2,500 ppm 投与群で雄 8 例、500 ppm 投与群で雄 1 例及び雌 3 例、5 ppm 投与群で雌 1 例に死亡が認められた。2,500 ppm 投与群の雄では、死亡動物の剖検所見に不特定多数の臓器で出血及び重度の肝細胞壊死が認められたこと、生存動物では PT の延長が認められたことなどから、最大耐量を超える高用量による肝傷害の結果、血液凝固系が障害をうけて出血傾向が生じ、全身状態が悪化することにより死亡したと考えられた。500 ppm 投与群の雄で認められた死亡例も、肝臓の病変を伴った出血性病変を呈し、投与に関連していると考えられた。500 ppm 投与群及び 5 ppm 投与群の雌にみられた死亡例では、雄に共通してみられた肝の病変は認められず、偶発的なものと考えられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性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 20 ppm（雄：1.2 mg/kg 体重/日、雌：1.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 30、56、136）

表 44 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・立毛、運動活性変動(投与 3 週以降)<sup>§1</sup></li> <li>・体重增加抑制(投与 1～5 週)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1～3 週)</li> <li>・PLT 増加<sup>§1</sup></li> <li>・Ht、Hb 及び MCHC 減少<sup>§1</sup></li> <li>・TG、カリウム及び ALT 増加<sup>§1</sup></li> <li>・T.Chol 増加<sup>§1</sup></li> <li>・T<sub>3</sub> 増加</li> <li>・肝細胞壞死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・立毛(投与 2 週)<sup>§1</sup>、運動活性変動(投与 3～4 週)<sup>§1</sup></li> <li>・体重增加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週)</li> <li>・MCHC 減少</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・TG 及びカリウム増加</li> <li>・T<sub>3</sub> 増加</li> <li>・腎尿細管上皮黃褐色色素沈着</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡</li> <li>・MCV 及び MCH 減少<sup>§2</sup></li> <li>・PT 延長<sup>§2</sup></li> <li>・TP 及びカルシウム増加<sup>§2</sup></li> <li>・T<sub>4</sub> 減少</li> <li>・TSH 増加</li> <li>・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加<sup>§2</sup></li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>§3</sup></li> <li>・肝細胞肥大(全体)<sup>§4</sup></li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大/過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少</li> <li>・TP、カルシウム及び T.Chol 増加</li> <li>・クロール減少</li> <li>・T<sub>4</sub> 減少</li> <li>・TSH 増加</li> <li>・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・肝細胞肥大(全体)<sup>§5</sup></li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大/過形成</li> </ul>
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§1</sup>：統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§2</sup>：2,500 ppm 投与群では統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§3</sup>：2,500 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§4</sup>：500 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§5</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

#### (4) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）<参考資料<sup>10</sup>>

C57BL/6N マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、250、1,000 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 45 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、試験終了時に肝臓の総シトクロム P450 含量が測定された。

<sup>10</sup> 18か月間発がん性試験（マウス）②【8.(5)】の用量設定試験であり、血液学的検査、病理組織学的検査等の検査項目が不足していることから、参考資料とした。

表 45 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量\*

投与群		50 ppm	250 ppm	1,000 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.3	47.4	186	458
	雌	11.8	57.9	234	513

\* : 1,000 ppm 投与群及び 2,500 ppm 投与群について、投与 8~11 日に両投与群の飼料を取り違えて投与がされたことから、投与 2 週の検体摂取量を除いて算出した。

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

2,500 ppm 投与群の雄 9 匹及び雌 12 匹に死亡が認められた。1,000 ppm 投与群の雄 1 匹及び雌 4 匹にも死亡が認められたが、誤って 2,500 ppm の飼料を 4 日間（投与 8~11 日）投与されたこと、又は偶発的な外傷によるものと考えられた。

1,000 ppm 以上投与群の雄で総シトクロム P450 含量の増加が認められた。

250 ppm 以上投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量の増加並びに肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的变化が認められなかつたことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雄で肝臓の絶対及び比重量の増加、肝細胞肥大等が、2,500 ppm 投与群の雌で自発運動亢進等が認められた。（参照 136、158）

表 46 28 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(9 例、投与 6 日以降)[眼瞼下垂、自発運動亢進、腹部膿瘍、腹部痂瘍]</li> <li>・自発運動亢進(投与 14 日以降)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(12 例、投与 20 日以降)[自発運動亢進]</li> <li>・自発運動亢進(投与 21 日以降)</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・AST 及び ALT 増加</li> </ul>	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大<sup>§</sup></li> <li>・び漫性肝細胞微小空胞化<sup>§</sup></li> <li>・散在性肝細胞壊死巣<sup>§</sup></li> </ul>	
50 ppm	毒性所見なし	

[ ] : 死亡動物で認められた所見

§ : 統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

### (5) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）<参考資料<sup>11</sup>>

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、500、1,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 47 参照）による 90 日間亜急性毒性

<sup>11</sup> 18か月間発がん性試験（マウス）① [8.(4)] の用量設定試験であり、血液学的検査、病理組織学的検査等の検査項目が不足していることから、参考資料とした。

試験が実施された。

表 47 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.6	66.8	214	660
	雌	15.6	78.0	229	737

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

1,500 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的变化が認められなかつたことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雄及び 5,000 ppm 投与群の雌で、肝臓の絶対及び比重量増加、肝細胞壊死等が認められた。（参照 87、182）

表 48 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺(1 例、投与 12 週)[自発運動低下、呼吸緩徐、立毛、皮膚及び眼の蒼白]</li> <li>・体重增加抑制(投与 12 週以降)</li> <li>・T.Chol、TG 及びカルシウム増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(1 例、投与 9 週)</li> <li>・ALT、TP、Glob 及び T.Chol 増加</li> <li>・A/G 比減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・肝細胞壊死(局所)</li> </ul>
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALT 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・肝細胞壊死(単細胞)</li> </ul>	1,500 ppm 以下 毒性所見なし
500 ppm 以下	毒性所見なし	

[ ]：切迫と殺動物で認められた所見

#### （6）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、30、90 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 49 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 49 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①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	0.931	2.86	6.56
	雌	1.08	3.12	7.10

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

200 ppm 投与群の雄において、精巣上体及び前立腺の絶対及び比重量の減少が、病理組織学的検査において精巣上体の精子数減少及び前立腺の未成熟が認められたが、体重増加抑制に起因した性成熟の遅延による二次的な影響であると考えられた。

本試験において、200 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められることから、無毒性量は雌雄ともに 90 ppm（雄：2.86 mg/kg 体重/日、雌：3.12 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 87、106）

表 50 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与期間累積)<sup>§</sup></li> <li>・Lym 減少</li> <li>・GGT 増加</li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
90 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的有意差は認められなかったが、検体投与の影響と考えられた。

#### (7) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)②

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、30、90 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 51 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 51 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)②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
	雌	1.1	3.6
			7.6
			8.5

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

90 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的变化が認められなかつたことから、適応性変化であると考えられた。

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

30 ppm 投与群の雄で前立腺比重量の減少（背景データの範囲内）及び精巣上

体の無精子（1例）が認められたが、病理組織学的変化が認められないと、本試験における投与期間（開始時5～6か月齢）が動物の生殖器官の成長及び成熟時期と一致することから、偶発的な軽度の性成熟遅延によるものであり毒性学的意義はないものと考えられた。

本試験において、90 ppm以上投与群の雄で体重増加抑制等が、200 ppm投与群の雌でALP増加等が認められることから、無毒性量は雄で30 ppm（1.0 mg/kg体重/日）、雌で90 ppm（3.6 mg/kg体重/日）であると考えられた。（参照31、56、136）

表52 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	・肝グリコーゲン枯渇 <sup>§1</sup>	・切迫と殺(1例、投与24日)[血便、下痢、被毛の汚れ、虚脱、振戦、流涎、胃、胆嚢、十二指腸、小脳及び脊髄に出血、腸間膜リンパ球における軽度のリンパ球の枯渇、胸腺萎縮] ・肝グリコーゲン枯渇 <sup>§1</sup> ・体重増加抑制(投与1週以降) ・ALP増加
90 ppm以上	・体重増加抑制(投与2週以降) <sup>§2</sup> ・胸腺萎縮 <sup>§1</sup> ・前立腺未成熟 <sup>§1</sup>	90 ppm以下 毒性所見なし
30 ppm	毒性所見なし	

[ ] : 切迫と殺動物で認められた所見

<sup>§1</sup> : 統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§2</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

#### (8) 28日間亜急性毒性試験(イヌ) <参考資料<sup>12</sup>>

ビーグル犬（一群雌雄各2匹）を用いた混餌投与（原体：0、70、200及び700 ppm：平均検体摂取量は表53参照）による28日間亜急性毒性試験が実施された。

表53 28日間亜急性毒性試験(イヌ)の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	200 ppm	700 ppm <sup>a</sup>
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	2.4	5.3	9.4
	雌	2.5	6.4	13.2

<sup>a</sup> : 切迫と殺のため、投与1週及び2週の平均値

<sup>12</sup> 90日間亜急性毒性試験(イヌ)② [7.(7)] の用量設定試験であり、供試動物数が少ないことから、参考資料とした。

各投与群で認められた毒性所見は表 54 に示されている。

700 ppm 投与群では、全動物に著しい体重減少が認められたことから、投与 14 又は 15 日に切迫と殺された。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められた。

(参照 136、159)

表 54 28 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
700 ppm	<ul style="list-style-type: none"><li>・切迫と殺(2 例、投与 14 及び 15 日)[自発運動低下、過敏、不整脈、衰弱、振戦、回転反射の欠如(投与 11 日以降)]</li><li>・摂餌量減少(投与 2 日以降)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・切迫と殺(2 例、投与 15 日)[削瘦(投与 13 日以降)]</li><li>・摂餌量減少(投与 2 日以降)</li></ul>
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"><li>・軟便</li><li>・粘液便(投与 5~13 日)<sup>a</sup></li><li>・体重減少及び体重増加抑制(投与 1~8 日以降)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・軟便、粘液便、血便(投与 8~23 日)<sup>a</sup></li><li>・体重減少及び体重増加抑制(投与 1~8 日以降)</li></ul>
70 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[ ] : 切迫と殺動物で認められた所見

・認められた所見について、統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup> : 200 ppm 投与群のみで認められた。

## 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)を用いた混餌投与(原体: 0、9、30 及び 90 ppm: 平均検体摂取量は表 55 参照)による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、投与 1 及び 12 週に T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 及び TSH 濃度が測定された。

表 55 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

T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 及び TSH 濃度について、いずれの投与群においても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、90 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制(投与期間累積)が認められたことから、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 33、136)

## (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①

Wistar Hannover ラット（発がん性群：一群雌雄各 52 匹、慢性毒性群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与（原体：0、20、75 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 56 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 56 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群			20 ppm	75 ppm	250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	慢性毒性群	雄	0.935	3.52	11.6
		雌	1.16	4.48	14.9
	発がん性群	雄	0.811	3.10	10.6
		雌	1.06	4.00	13.3

各投与群で認められた毒性所見は表 57 に示されている。

慢性毒性群の 75 ppm 投与群雌において、肝臓の絶対及び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の変化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。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において 75 ppm 以上投与群の雄で肝臓の好塩基性変異細胞巣等が、雌で肝臓の限局性うつ血が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：0.811 mg/kg 体重/日、雌：1.06 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 87、107）

表 57-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①で認められた毒性所見  
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 104 週)</li> <li>・APTT 延長</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺コロイド変性</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 88 週)</li> <li>・Hb 及び MCHC 減少</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・PT 及び APTT 延長</li> <li>・GGT、TP、Glob、T.Chol 及び TG 増加</li> <li>・A/G 比減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・肝胆管過形成</li> <li>・肝胆管のう胞</li> <li>・慢性腎症</li> <li>・甲状腺コロイド変性</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>
75 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・GGT 增加</li> <li>・肝絶対及び比<sup>§1</sup> 重量増加<sup>§2</sup></li> <li>・肝好塩基性変異細胞巣</li> <li>・慢性腎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝臓限局性うつ血</li> </ul>
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1 : 75 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2 : 75 ppm 投与群では慢性毒性群のみで認められた。

表 57-2 慢性毒性群（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・APTT 延長</li> <li>・慢性腎症</li> <li>・甲状腺コロイド変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 及び MCHC 減少</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・PT 及び APTT 延長</li> <li>・GGT、TP、Glob、T.Chol 及び TG 増加</li> <li>・A/G 比減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・慢性腎症</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>
75 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・GGT 增加</li> <li>・肝絶対及び比<sup>§1</sup> 重量増加</li> </ul>	75 ppm 以下 毒性所見なし
20 ppm	毒性所見なし	

§1 : 75 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

### (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②

Wistar ラット（発がん性群：一群雌雄各 60 匹、慢性毒性群：一群雌雄各 10 匹、回復群：一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌投与（原体：0、5、20、75 及び

250 ppm : 平均検体摂取量は表 58 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 58 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②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 59 に、甲状腺、皮下組織及び卵巣における腫瘍性病変の発生頻度は表 60 に示されている。

慢性毒性群の 75 ppm 投与群雌において、肝臓の絶対及び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の変化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。

250 ppm 投与群の雌雄において、有意差はないものの甲状腺限局性ろ胞細胞過形成及びろ胞細胞腺腫が認められた。また、250 ppm 投与群において、雄で皮下脂肪腫、雌で卵巣セルトリ細胞様腺腫の発生頻度が有意に增加了。

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

本試験において 75 ppm 以上投与群の雄で PT 延長等が、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、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄 : 0.85 mg/kg 体重/日、雌 : 1.17 mg/kg 体重/日) であると考えられた。 (参照 34、136)

(甲状腺への影響については[13. (1)]を参照)

表 59-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②で認められた毒性所見  
(非腫瘍性病変)

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

表 59-2 慢性毒性群(ラット)で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 及び MCHC 減少</li> <li>・TP 及び Alb 増加</li> <li>・T<sub>4</sub> 減少</li> <li>・TSH 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MCV、MCH 及び MCHC 減少</li> <li>・RBC 及び PLT 増加</li> <li>・TP、T.Chol 及びカルシウム増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞肥大</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
75 ppm 以上	・PT 延長	<ul style="list-style-type: none"> <li>・PT 短縮</li> <li>・T<sub>4</sub> 減少§</li> <li>・TSH 増加</li> </ul>
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 75 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 60 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②で認められた  
甲状腺、皮下組織及び卵巢における腫瘍性病変の発生頻度

性別		雄					雌				
投与群(ppm)		0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
検査動物数		60	60	60 <sup>a</sup>	60	60 <sup>a</sup>	60 <sup>a</sup>	60	60	60	60
甲状腺	限局性ろ胞細胞過形成	2	1	0	1	5	0	1	0	1	2
	ろ胞細胞腺腫	0	0	0	0	4	0	0	0	0	2
	ろ胞細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	限局性増殖性病変合計	2	1	0	1	9	0	1	1	2	4
皮下組織	脂肪腫	0	0	1	1	5*	0	0	0	1	1
卵巢	顆粒膜細胞腫	/	/	/	/	/	0	0	1	1	1
	莢膜細胞腫	/	/	/	/	/	2	0	0	0	0
	セルトリ細胞様腺腫	/	/	/	/	/	2	5	1	6	9*
	性索間質腫瘍	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0

/ : 該当なし

Fisher の直接確率検定、\* : p<0.05

<sup>a</sup> : 甲状腺の検査動物数は 59 であった。

#### (4) 18か月間発がん性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌投与（原体 : 0、150、650 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 61 参照）による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 61 18 か月間発がん性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	650 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.8	77.2	358
	雌	15.6	70.0	328

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 62 に、肝腫瘍の発生頻度は表 63 に示されている。

650 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する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。

3,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められ、雄では肝細胞癌の発生頻度の有意な増加も認められた。そのほかに、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、650 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が、3,000 ppm 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 150 ppm（雄 : 16.8 mg/kg 体重/日）、雌で 650 ppm（70.0 mg/kg 体重/日）

であると考えられた。(参照 87、108)

表 62 18か月間発がん性試験(マウス)①で認められた毒性所見  
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・肝絶対及び比重量増加 ・限局性肝細胞脂肪化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・単細胞性肝細胞壊死 ・肝変異細胞巣(好酸性細胞)	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝変異細胞巣(好酸性細胞)
650 ppm 以上	・体重增加抑制(投与 28週及び投与 68~78週) <sup>a</sup>	650 ppm 以下 毒性所見なし
150 ppm	毒性所見なし	

<sup>a</sup> : 3,000 ppm 投与群では投与 16 週及び投与 24~78 週

表 63 18か月間発がん性試験(マウス)①で認められた肝腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	0	150	650	3,000	0	150	650
検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
肝細胞腺腫	15	15	18	27*	1	1	0	12**
肝細胞癌	1	2	5	8*	0	0	0	1

Fisher の直接確率検定、\* : p≤0.05、\*\* : p≤0.01

### (5) 18か月間発がん性試験(マウス)②

C57BL/6 マウス(一群雌雄各 50 匹)を用いた混餌投与(原体: 0、10、50、150 及び 300 ppm: 平均検体摂取量は表 64 参照)による 18か月間発がん性試験が実施された。

表 64 18か月間発がん性試験(マウス)②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
	雌	1.7	12.5	36.3

各投与群で認められた毒性所見は表 65、肝腫瘍の発生頻度は表 66 に示されている。

150 ppm 投与群の雌で肝臓の絶対及び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の変化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。

300 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、300 ppm 投与群の雄で ALT 増加等が、雌で肝臓の絶対及び

比重量増加が認められたことから、無毒性量は雌雄で 150 ppm（雄：25.6 mg/kg 体重/日、雌：36.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 35、136）（肝細胞腺腫の発生機序に係る検討は[13. (2)]を参照）

表 65 18か月間発がん試験（マウス）②で認められた毒性所見  
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALT 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝淡明性変異細胞巣</li> <li>・肝脂肪変性</li> </ul>	・肝絶対 <sup>§</sup> 及び比重量増加
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 66 18か月間発がん性試験（マウス）②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
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

## 9. 神経毒性試験

### (1) 急性神経毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口投与（原体：0、20、200 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC 水溶液）による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 67 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与による毒性影響は認められなかつた。

本試験において、2,000 mg/kg 体重投与群の雄で振戦等が、200 mg/kg 体重投与群の雌で自発運動量減少等が認められたことから、無毒性量は雄で 200 mg/kg 体重、雌で 20 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 87、109）

表 67 急性神経毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・振戦(投与 3 時間後)</li> <li>・接近反応低下(投与 3 時間後)</li> <li>・直腸温低下(投与 3 時間後)</li> <li>・自発運動量減少(投与 3 時間後)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・振戦(投与 3 時間後)</li> <li>・口及び鼻周囲部被毛汚れ(投与 1～3 日後)</li> <li>・筋緊張亢進(投与 3 時間後)</li> <li>・立ち上がり回数減少(投与 3 時間後)</li> <li>・接近反応低下(投与 3 時間後)</li> <li>・触覚反応亢進(投与 3 時間後)</li> </ul>
200 mg/kg 体重以上	200 mg/kg 体重以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・警戒性、探索行動及び活動性の低下(投与 3 時間後)</li> <li>・体温低下(投与 3 時間後)</li> <li>・後肢握力増加(投与 3 時間後)</li> <li>・着地開脚幅減少(投与 3 時間後)</li> <li>・自発運動量減少(投与 3 時間後)</li> </ul>
20 mg/kg 体重		毒性所見なし

## (2) 急性神経毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口投与（原体：0、100、500 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC 水溶液）による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 68 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与による毒性影響は認められなかつた。

本試験において、100 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で着地開脚幅減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重未満と考えられた。  
(参照 72、136)

表 68 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
2,000 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・舌なめずり增加(投与 4 時間後)</li> <li>・直腸温低下(投与 4 時間後)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少(投与 1 週)</li> <li>・舌なめずり増加(投与 4 時間後)</li> <li>・咀嚼行動増加(投与 4 時間後)</li> <li>・毛づくろい減少(投与 4 時間後)</li> </ul>
500 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・前肢握力増加(投与 4 時間後)</li> <li>・自発運動量減少(投与 4 時間後)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・直腸温低下(投与 4 時間後)</li> <li>・活動回数減少(投与 4 時間後)</li> <li>・立ち上がり回数減少(投与 4 時間後)</li> </ul>
100 mg/kg 体重以上	・着地開脚幅減少(投与 4 時間後)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・着地開脚幅減少(投与 4 時間後)</li> <li>・前肢握力増加(投与 4 時間後)</li> <li>・自発運動量減少(投与 4 時間後)</li> </ul>

### (3) 急性神経毒性試験（ラット）③

急性神経毒性試験（ラット）②[9.(2)]の100 mg/kg 体重以上投与群で着地開脚幅減少等が認められ、無毒性量が設定できなかったことから、より低用量での追加試験が実施された。なお、本試験において、神経病理組織学的検査は実施されなかった。

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口投与（原体：0、10、25、35 及び 250 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC 水溶液）による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 69 に示されている。

25 mg/kg 体重以上投与群の雌で身震いの統計学的に有意な増加が認められたが、発生数に用量相関性が認められないことから、投与に起因するものではないと考えられた。25 mg/kg 体重投与群の雌で立ち上がり回数減少が認められたが、用量相関性が認められなかつたことから、投与による変化とは考えられなかつた。

本試験において、250 mg/kg 体重投与群の雄で毛づくろい減少等が、35 mg/kg 体重投与群の雌で覚醒程度低下等が認められたことから、無毒性量は雄で 35 mg/kg 体重、雌で 25 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 73、136）

表 69 急性神経毒性試験（ラット）③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毛づくろい減少(投与 4 時間後)</li> <li>・扱いにくい動物数增加(投与 4 時間後)</li> <li>・前肢及び後肢握力増加(投与 4 時間後)</li> <li>・運動量減少(投与 4 時間後)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毛づくろい減少(投与 4 時間及び 8 日後)</li> <li>・歩行評価不能動物数增加(投与 4 時間後)</li> <li>・円背位で座る/立つ動物数増加(投与 4 時間後)</li> <li>・活動回数及び立ち上がり回数減少(投与 4 時間後)</li> <li>・着地開脚幅減少(投与 4 時間後)</li> <li>・運動量減少(投与 4 時間後)</li> </ul>
35 mg/kg 体重以上	35 mg/kg 体重以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・覚醒程度低下(投与 4 時間後)</li> <li>・眼瞼閉鎖の動物数增加(投与 4 時間後)</li> </ul>
25 mg/kg 体重以下		毒性所見なし

### (4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）①

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、20、500 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 70 参照）による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 70 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.26	31.2	95.2
	雌	1.50	37.6	110

神経病理組織学的検査において、検体投与による毒性影響は認められなかった。

本試験において、1,500 ppm 投与群の雌雄で肝臓の暗調化及び腫大が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：31.2 mg/kg 体重/日、雌：37.6 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 87、110)

#### （5）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、20、100 及び 400 ppm：平均検体摂取量は表 71 参照）による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 71 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

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

400 ppm 投与群の雌雄で肝重量増加、雌で甲状腺重量増加が、100 ppm 以上投与群雄で甲状腺重量増加が認められた。

神経病理組織学的検査の結果、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、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験における無毒性量は雄で 20 ppm（1.4 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（8.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。  
(参照 32、56、136)

### 10. 生殖発生毒性試験

#### （1）2 世代繁殖試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌投与（原体：0、20、75 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 72 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 72 2世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群			20 ppm	75 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.21	4.51	29.5
		雌	1.46	5.29	35.8
	F <sub>1</sub> 世代	雄	1.39	5.12	34.7
		雌	1.55	5.81	38.4

各投与群で認められた毒性所見は表 73 に示されている。

親動物について、75 ppm 投与群の P 雌で肝比重量増加が、F<sub>1</sub> 雌で肝臓の絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する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、親動物では 500 ppm 投与群の雌雄で甲状腺の絶対及び比重量増加等が、児動物では 500 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 75 ppm (P 雄 : 4.51 mg/kg 体重/日、P 雌 : 5.29 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 5.12 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 5.81 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 87、111）

表 73 2世代繁殖試験（ラット）①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	500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・腎比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺コロイド変性</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞肥大</li> <li>・腎尿細管好塩基性変化<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺コロイド変性</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腎絶対重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺コロイド変性</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞肥大</li> <li>・腎尿細管好塩基性変化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺コロイド変性</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞肥大</li> </ul>
	75 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・虹彩と角膜の癒着<sup>§</sup>、出血<sup>§</sup>、網膜萎縮<sup>§</sup>、白内障<sup>§</sup>、角膜炎</li> </ul>	500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重增加抑制</li> <li>・虹彩と角膜の癒着<sup>§</sup>、出血<sup>§</sup>、虹彩炎<sup>§</sup>、白内障<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重增加抑制</li> </ul>
	75 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

## (2) 2世代繁殖試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌投与（原体：0、10、75 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 74 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 74 2世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 75 に示されている。

親動物について、75 ppm 投与群の P 雌で肝臓の絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する病理組織学的所見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、親動物では 500 ppm 投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量增加等が、児動物では 500 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 75 ppm (P 雄 : 4.77 mg/kg 体重/日、P 雌 : 5.82 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 6.03 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 6.76 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 36、56、136)

表 75 2 世代繁殖試験 (ラット) ②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	500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制 (投与 10 週、投与 1~10 週累積)</li> <li>・肝、甲状腺及び副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大<sup>§2</sup></li> <li>・甲状腺ろ胞細胞肥大<sup>§2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・下垂体絶対及び比重量減少</li> <li>・肝細胞肥大<sup>§2</sup></li> <li>・甲状腺ろ胞細胞肥大<sup>§2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝及び甲状腺絶対<sup>§1</sup>及び比重量増加</li> <li>・下垂体絶対及び比重量減少</li> <li>・脾絶対重量減少</li> <li>・肝細胞肥大<sup>§2</sup></li> <li>・甲状腺ろ胞細胞肥大<sup>§2</sup></li> </ul>
	75 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・胸腺絶対重量減少</li> <li>・腎及び脾絶対及び比重量減少</li> <li>・脳絶対重量減少</li> <li>・包皮分離遅延</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・胸腺及び脾絶対重量減少</li> <li>・腎絶対及び比重量減少</li> <li>・脳絶対重量減少</li> <li>・脳開口遅延</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・胸腺及び脾絶対重量減少</li> <li>・腎絶対及び比重量減少</li> <li>・脳絶対重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・胸腺及び脾絶対重量減少</li> <li>・腎絶対及び比重量減少</li> <li>・脳絶対重量減少</li> </ul>
	75 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§1</sup> : 甲状腺について統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§2</sup> : 統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

### (3) 発生毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌 21 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口投与 (原体 : 0、3、10 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、60 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制 (妊娠 6~9 日) 及び摂餌量減少 (妊娠 6~9 日) 、甲状腺の絶対及び比重量増加、肝臓の腫大、甲状腺ろ胞細胞肥大、T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> の低値並びに TSH の高値が認められた。

胎児では、いずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかつた。

本試験における無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 60 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つた。 (参照 87、112)

#### (4) 発生毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口投与 (原体 : 0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、30 mg/kg 体重/日投与群で体重減少 (妊娠 6~8 日) 及び摂餌量減少 (妊娠 6~12 日)、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増加が認められた。

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つた。 (参照 37、136)

#### (5) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

NZW ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口投与 (原体 : 0、0.5、2.0 及び 4.0 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 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 76 に示されている。

本試験において、母動物では 2.0 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少が、胎児では 4.0 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 0.5 mg/kg 体重/日、胎児で 2.0 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つた。 (参照 87、113)

表 76 発生毒性試験（ウサギ）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
4.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(1例：妊娠13日)、切迫と殺(妊娠24日)[重篤な体重減少]</li> <li>・流産(6例：妊娠21～24日)</li> <li>・妊娠子宮重量低値</li> </ul>	・低体重(雄)
2.0 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少(妊娠6～9日)<sup>a</sup></li> <li>・体重増加抑制(妊娠6～12日)<sup>b</sup></li> <li>・摂餌量減少(妊娠6～9日)<sup>c</sup></li> </ul>	2.0 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
0.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

[ ] : 切迫と殺動物で認められた所見

<sup>a</sup> : 4.0 mg/kg 体重/日においては妊娠6～21日

<sup>b</sup> : 4.0 mg/kg 体重/日においては妊娠6～28日

<sup>c</sup> : 4.0 mg/kg 体重/日においては妊娠6～18日

## (6) 発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌30匹）の妊娠6～28日に強制経口投与（原体：0、0.25、0.5、2.0 及び 4.0 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）して発生毒性試験が実施された。

母動物では、2.0 mg/kg 体重/日以上投与群で、流産（妊娠21～28日）、体重増加抑制（妊娠6～8日以降）及び摂餌量減少（妊娠6～8日以降）が認められた。胎児では、2.0 mg/kg 体重/日以上投与群で第1中手骨不完全骨化/未骨化、前肢第4、5 中節骨未骨化の発現頻度の増加が認められた。

本試験における無毒性量は母動物及び胎児で 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 38、136）

### 1.1. 遺伝毒性試験

エチプロールの細菌を用いた復帰突然変異性試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマTK試験）、ヒト末梢血リンパ球培養細胞及びチャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表77に示されている。

チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験で弱い陽性の結果が認められたが、ヒト末梢血リンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験の結果は陰性であった。また、マウスを用いた *in vivo* 小核試験を含むその他の試験ではいずれも陰性であったことから、エチプロールに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 39～42、59、87、114～116、136、160）

表 77 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 (参照 39)  復帰突然変異試験 (参照 59)  復帰突然変異試験 (参照 114)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)  <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA/pKM101</i> 株)  <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	8~5,000 µg/プレート (+/-S9)  39~2,500 µg/プレート (+/-S9)  8.19~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性 陰性 陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験 (参照 160)	マウスリンバ腫細胞 (L5178Y <i>TK<sup>+/−</sup></i> )	15.6~500 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 (参照 40)	ヒト末梢血リンパ球培養細胞	①253~800 µg/mL (-S9) (20 時間処理) ②450~800 µg/mL (+S9) (3 時間処理) ③800 µg/mL (-S9) (44 時間処理)	陰性
	染色体異常試験 (参照 115)	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	①172~324 µg/mL(-S9) (6 時間処理) ②236~292 µg/mL(+S9) (6 時間処理) ③155~262 µg/mL(-S9) (24 時間処理)	弱い陽性 <sup>a</sup>
<i>in vivo/in vitro</i>	UDS 試験 (参照 42)	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 (参照 41)	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
	小核試験 (参照 116)	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

<sup>a</sup> : 処理①及び②において、構造的染色体異常誘発頻度（ギャップを除く）の最大値がそれぞれ 7.0% 及び 6.0% を示し、疑陽性

## 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）

エチプロール（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。

結果は表 78 に示されている。（参照 18、19、87、117、118、136、161、162）

表 78 急性毒性試験概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与 経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮 a	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 (参照 18)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 (参照 161)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	SD ラット 雌 3 匹 (参照 117)	/	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 b	SD ラット 雌雄各 5 匹 (参照 19)	LC <sub>50</sub> (mg/L)		被毛湿润、円背位、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	
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 (参照 162)	1.22～ 2.51	1.22～ 2.51	努力性呼吸、異常呼吸音、くしゃみ、活動性低下、過敏性、強直性/間代性痙攣、振戦、体重減少 死亡動物で肺の暗赤色化、鼻及び口周囲の被毛の汚れ、肺の肥大、気管内に白い粘着性物質、胃消化内容物に白いクリーム状物質 雄 : 2.51 mg/L で死亡例 雌 : 1.22 mg/L 以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 3 匹 (参照 118)	>1.44	>1.44	症状及び死亡例なし

/ : 該当なし

a : 水で湿らせた原体を 24 時間閉塞貼付

b : 4 時間鼻部ばく露（ダスト）

### (2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 27、28、136、163、164）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。その結果、皮膚感作性は認められなかった。（参照 29、87、119、136）

### (3) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮投与（原体：0、10、50、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、7 日/週）による 28 日間亜急性経皮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 79 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺ろ胞細胞肥大/過形成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 136、165）

表 79 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重增加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・Chol 及び ALT 増加</li> <li>・肝細網内皮細胞褐色色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・WBC、Lym 及び Eos 減少</li> <li>・クロール減少</li> <li>・PT 延長</li> <li>・副腎皮質束状帯肥大/過形成</li> <li>・咽頭：好酸性沈着</li> </ul>
250 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・PT 延長</li> <li>・GGT、TP 及び Glob 増加</li> <li>・Glu 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・GGT、Chol 及び TP 増加</li> <li>・A/G 比減少</li> <li>・副腎絶対及び比重量増加</li> </ul>
50 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・APTT 延長</li> <li>・A/G 比減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>§1</sup></li> <li>・肝臓急性/亜急性炎症</li> <li>・肝細胞壊死</li> <li>・肝臓出血<sup>§2</sup></li> <li>・甲状腺ろ胞細胞肥大/過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・APTT 延長</li> <li>・Glob 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞肥大/過形成<sup>§1</sup></li> </ul>
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§1</sup> : 50 mg/kg 体重/日では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§2</sup> : 250 mg/kg 体重/日では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

### (4) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮投与（原体：0、25、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、7 日/週）による 28 日間亜急性経皮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 80 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝臓の絶対及び比重量增加等が、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌でTP 増加が認められたことから、無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。  
(参照 136、166)

表 80 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 減少</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・TG 減少</li> <li>・Chol 増加<sup>§1</sup></li> <li>・ナトリウム、クロール及びカリウム増加</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 及び Ht 減少</li> <li>・Chol 及び Alb<sup>§1</sup> 増加</li> <li>・A/G 比減少</li> <li>・尿タンパク及び比重増加</li> <li>・尿量減少<sup>§1</sup></li> </ul>
500 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・APTT 延長</li> <li>・TP 及び Alb 増加</li> <li>・A/G 比減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・び漫性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・PLT 増加</li> <li>・GGT 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加<sup>§2</sup></li> <li>・び漫性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞肥大</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日以上	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・TP 増加
25 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

<sup>§1</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§2</sup> : 500 mg/kg 体重/日では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

### 13. その他の試験

#### (1) ラットを用いた甲状腺腫瘍発生メカニズム試験

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

#### ① 過塩素酸塩放出試験による甲状腺影響評価

Wistar ラット（一群雄 24 匹）を用いて 14 日間強制経口投与（原体：0 及び 20 mg/kg 体重/日）した後、24 時間後に <sup>125</sup>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<sub>4</sub>) を腹腔内投与することにより、甲状腺におけるヨウ素 (<sup>125</sup>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；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 50、136）

## ② T<sub>4</sub>の血中動態に対する影響試験

Wistar ラット（一群雄 8 匹）を用いて 14 日間強制経口投与（原体：0 及び 20 mg/kg 体重/日）後、<sup>125</sup>I-T<sub>4</sub> を尾静脈内に投与し、T<sub>4</sub> の血中動態に対する影響試験が実施された。（陽性対照；フェノバルビタール：80 mg/kg 体重/日、腹腔内投与）

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

エチプロールはフェノバルビタールと同様の UDP-グルクロン酸転移酵素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 51、136）

## ③ T<sub>4</sub>の胆汁排泄に対する影響試験

Wistar ラット（一群雄 7 匹）を用いて 14 日間強制経口投与（原体：0 及び 20 mg/kg 体重/日）後、<sup>125</sup>I-T<sub>4</sub> を尾静脈内に投与し、T<sub>4</sub> の胆汁排泄に対する影響試験が実施された。（陽性対照；フェノバルビタール：80 mg/kg 体重/日、腹腔内投与）

エチプロール投与群及びフェノバルビタール投与群では、対照群と比較して肝臓重量の増加傾向、放射能の胆汁中排泄量及び速度定数の増加が、フェノバルビタール投与群では、対照群と比較して肝臓中の放射能濃度及び総量の増加が認められた。各群とも放射能の 50%～60%が <sup>125</sup>I-T<sub>4</sub> の抱合体で、約 20%が遊離 <sup>125</sup>I 又は同定できない <sup>125</sup>I-T<sub>4</sub> 代謝物であった。

エチプロール投与により、<sup>125</sup>I-T<sub>4</sub> の胆汁排泄が促進され、胆汁放射能の約 60%が抱合化した <sup>125</sup>I-T<sub>4</sub> であった。したがって、エチプロールは UDP-グルクロン酸転移酵素などの肝薬物代謝酵素の誘導物質であると考えられた。（参照 52、136）

## ④ 肝薬物代謝酵素の誘導及び mRNA 発現（*in vitro*）

Wistar Hannover ラット雄の肝臓から調製した初代単層培養肝細胞にエチプロールを 0.3～100 μmol/L で 96 時間処理し、各種肝薬物代謝酵素の活性及び mRNA レベルを測定した。陽性対照としてフェノバルビタールナトリウム塩及び β-ナフトフラボンを用いた。

エチプロール処理により、UDP-グルクロン酸転移酵素の分子種 UGT1A1、UGT1A6 及び UGT2B1 の mRNA 発現レベルが溶媒対照に対して最大 4.2～14.2 倍に増加した。したがって、ラットの甲状腺で認められた変化は、T<sub>4</sub>-グルクロン酸抱合活性の増加によって T<sub>4</sub> の排泄が促進された影響であると考えられた。

EROD 活性 (CYP1A) 並びに CYP1A1 及び CYP1A2 の mRNA の増加量は最大 1.3~4.2 倍で、PROD 活性 (CYP2B) 並びに CYP2B1 及び CYP2B2 の mRNA の増加量は最大 1.3~9.7 倍であった。一方、CYP3A1 の mRNA レベルが大きく増加した（最大 35 倍）。よって、エチプロールは核内受容体 PXR の活性物質であると考えられた。（参照 136、167）

以上より、ラットで認められた甲状腺限局性ろ胞細胞過形成及びろ胞細胞腺腫は、エチプロール投与によりフェノバルビタールと同様に、UDP-グルクロン酸転移酵素等の肝薬物代謝酵素の誘導により、T<sub>4</sub> の胆汁中排泄が促進されることで血中濃度が減少し、その結果、視床下部一下垂体－甲状腺軸系に変化が生じ血中 TSH 濃度が増加し、甲状腺を持続的かつ過剰に刺激することで生じる間接的な原因によるものと考えられた。

## （2）マウスを用いた薬物代謝酵素、細胞増殖活性検索のための試験

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

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

1,000 ppm 投与群の中間と殺（8 日）及び最終と殺（29 日）群で肝臓比重量の増加、び慢性全小葉性肝細胞肥大、肝肥大及び暗色化が、中間と殺群で飲水量の減少が、CYP 分子種の酵素活性を測定した肝臓毒性試験で EROD 活性が認められた。BrdU 免疫組織染色による肝細胞標識指数は中間と殺群では有意に増加したが、最終と殺群では対照群と比べ差は認められなかった。

300 ppm 以上投与群で総シトクロム P450 含有量の増加並びに BROW 及び PROD 活性の増加が認められた。

フェノバルビタール投与群では総シトクロム P450 含有量の増加並びに BROW、EROD 及び PROD 活性の増加が認められ、BROW 及び PROD は顕著に誘導が認められた。

エチプロールは、フェノバルビタールと同様な薬物代謝酵素の誘導や投与初期に一過性の肝細胞増殖促進を示したことから、マウス発がん性試験の 300 ppm 投与群雌で認められた肝細胞腺腫の増加は、エチプロールがフェノバルビタールと同様な作用機序によって発がんプロモーターとして作用した結果と考えられた。（参照 53、136）

## （3）ラット肝細胞における細胞増殖試験（*in vitro*）

Wistar ラット雄の初代単層培養肝細胞にエチプロールを 0、3、10、30 及び

100 μmol/L の濃度で 96 時間処理した。肝細胞の増殖活性を評価するために、BrdU を添加し、複製 DNA 合成 (RDS) 分析を行った。

その結果、エチプロール 3 μmol/L で BrdU 標識指数が最大となり、溶媒対照群の 1.6 倍を示した。濃度の上昇に伴って標識指数は低下し、100 μmol/L で強い毒性を示した。(参照 136、168)

#### (4) ラット及びヒト肝細胞における薬物代謝酵素の誘導及び mRNA 発現 (*in vitro*)

ラット雄の培養肝細胞及びヒト男性の培養肝細胞にエチプロールを 0、3、10 及び 30 μmol/L の濃度で最大 7 日間処理し、肝薬物代謝酵素誘導及び mRNA 発現レベルを測定した。

##### ① CYP mRNA 発現レベル

ラット肝細胞の CYP1A2、CYP2B1 及び CYP3A1 並びにヒト肝細胞の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現レベルが測定された。

エチプロールによる CYP3A mRNA の発現レベルは、ヒト肝細胞よりもラット肝細胞において大幅に増加した。CYP1A 及び CYP2B の mRNA 発現レベルはラット及びヒト肝細胞のいずれにおいても増加が認められない又は僅かな増加であった。(参照 136、169)

##### ② UGT mRNA 発現レベル

ラット肝細胞の UGT1A1、UGT1A5/6 及び UGT2B1 並びにヒト肝細胞の UGT1A1、UGT1A6 及び UGT2B7 の mRNA 発現レベルが測定された。

ラット肝細胞において、UGT1A1 及び UGT1A5/6 mRNA の発現レベルに明らかな増加は認められなかったが、UGT2B1 mRNA は大幅に増加した。ヒト肝細胞においては、UGT1A1 mRNA が僅かに増加したもの、UGT1A6 及び UGT2B7 の mRNA 発現レベルに増加は認められなかった。(参照 136、169)

##### ③ CYP 酵素活性

ラット及びヒト肝細胞を基質カクテル (phenacetin、bupropion 及び midazolam) 存在下で培養して、CYP1A、CYP2B 及び CYP3A 酵素活性に対するエチプロールの影響を評価した。

その結果、エチプロールはラット肝細胞において CYP3A 活性を増加させた。一方、ヒト肝細胞では、処理 7 日に CYP2B と CYP3A 活性が増加したが、CYP3A 活性はラットよりも大幅に低かった。(参照 136、169)

##### ④ T<sub>4</sub>-グルクロン酸抱合活性

ラット及びヒト肝細胞の T<sub>4</sub>-グルクロニドを測定することにより T<sub>4</sub>-グルクロン酸抱合活性に対するエチプロールの影響を評価した。

エチプロール処理により、ラット肝細胞の T<sub>4</sub>-グルクロン酸抱合活性は対照群の最大 5.6 倍に増加した。それに対して、ヒト肝細胞の T<sub>4</sub>-グルクロン酸抱合活性は最大 2.5 倍の増加であった。また、ヒト肝細胞の T<sub>4</sub>-グルクロン酸抱合活性基礎レベルはラット肝細胞よりも大幅に低かった（ヒト肝細胞：約 0.175 pmol/min/mg、ラット肝細胞：2.03 pmol/min/mg）。（参照 136、169）

エチプロールは 30 μmol/L までの濃度において強力に CYP3A を誘導し、ラット肝細胞で特に顕著であった。ヒト肝細胞ではより少ない程度であるが CYP2B6 も誘導することが示された。

また、エチプロールはラット肝細胞の UGT2B1 を誘導し、T<sub>4</sub>-グルクロン酸抱合活性を増加させた。ヒト肝細胞では 10 μmol/L 以上で UGT1A1 mRNA が誘導されて T<sub>4</sub>-グルクロン酸抱合活性が増加した。しかしながら、ラットとヒトを比較すると、T<sub>4</sub>-グルクロン酸抱合活性の基礎レベル及び活性増加率ともにラットの方が大幅に高かった。

#### （5）ヒト肝細胞を用いたげっ歯類肝細胞腺腫の検討（*in vitro*）

ヒト男性ドナー 3 名の初代培養肝細胞にエチプロールを 0、1、3、10 及び 30 μmol/L の濃度で 96 時間処理し、細胞増殖活性（複製 DNA 合成）、肝薬物代謝酵素 PROD、BROD 及び BQ 活性並びに CYP1A1、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現レベルを測定した。

その結果、エチプロールは、ヒト肝細胞の CAR（CYP2B6 及び PROD）及び PXR（CYP3A4、BROD 及び BQ）に対して弱い活性作用を示したが、AhR（CYP1A1 及び CYP1A2）に対して活性作用のないことが示された。また、RDS の増加が認められず、ヒト肝細胞増殖活性を有さなかった。（参照 136、170）

#### （6）甲状腺ペルオキシダーゼ活性に対する影響（*in vitro*）

甲状腺ペルオキシダーゼ（TPO）活性に対するエチプロールの阻害作用を調べるため、グアヤコールを添加したラット甲状腺ミクロソームにエチプロールを 0.01～200 μmol/L の濃度で処理し、反応初期の吸光度（450 nm）を測定した。TPO 活性はグアヤコールの酸化による吸光度変化を指標とした。陽性対照物質には 6-プロピル-2-チオウラシル（PTU）を用いた。

エチプロール処理による TPO 活性の最大阻害率は 15.2%（100 μmol/L）で、50%活性阻害濃度（IC<sub>50</sub>）を求めることはできなかった。一方、PTU は濃度に相関して TPO 活性を阻害し（IC<sub>50</sub> 値=3.64 μmol/L）、試験系の有効性が示された。よって、エチプロールは甲状腺ペルオキシダーゼ活性を阻害しないものと考えられた。（参照 136、171）

### (7) ナトリウム/ヨウ素共輸送体を介したヨウ素取り込みに関する検討 (*in vitro*)

ラット甲状腺由来細胞株 (FRTL-5) を用いてエチプロールがナトリウム/ヨウ素共輸送体 (NIS) を介したヨウ化物の取り込みを阻害する可能性について検討した。陽性対照には過塩素酸ナトリウムを用いた。

FRTL-5 細胞にエチプロール (3.13~200  $\mu\text{mol/L}$ ) 及びヨウ化ナトリウム (6.25  $\mu\text{mol/L}$ ) を最低 7.5 分間処理した後、細胞を溶解し、細胞内ヨウ化物を放出させた。ヨウ素濃度の測定にはヒ素とセリウムを用いた Sandell-Kolthoff 反応を応用した。亜ヒ酸と硫酸セリウム (IV) を細胞溶解物とヨウ化物標準品 (細胞なし) に加え、セリウム (IV) の還元速度を分光光度計 (OD420) で測定した。細胞のヨウ化物取り込みはヨウ化物標準品の色の変化を内挿して求めた。

その結果、エチプロールの  $\text{IC}_{50}$  値は 163  $\mu\text{mol/L}$  で、過塩素酸ナトリウムの  $\text{IC}_{50}$  値 0.268  $\mu\text{mol/L}$  より 600 倍以上高いことから、エチプロールは高濃度でのみ NIS 活性阻害を示す弱い阻害物質と考えられた。 (参照 136、172)

### (8) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 10 匹) を用いて混餌投与 (原体 : 0、20、100 及び 500 ppm、平均検体摂取量は表 81 参照) による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照として、シクロフォスファミドを 28 日間強制経口投与 (3.5 mg/kg 体重/日) する群が設定された。

表 81 28 日間免疫毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

500 ppm 投与群において、SRBC (ヒツジ赤血球) 特異的 IgM 濃度の低下傾向が認められたが、統計学的に有意な低下ではなかった。陽性対照群では、SRBC 特異的 IgM 濃度の低下並びに脾臓及び胸腺の絶対及び比重量減少が認められた。本試験条件下において、免疫毒性は認められなかった。 (参照 79、81、136)

### (9) 単回経口投与試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 15 匹) を用いて強制経口投与 (原体 : 0、0.85、1.5 及び 3.0 mg/kg 体重、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) による単回投与試験が実施された。各投与群は投与 24 時間後及び投与 14 日後に剖殺された。

体重、摂餌量、血漿中  $\text{T}_3$  及び  $\text{T}_4$  濃度、肝臓及び甲状腺重量、病理組織学的検査 (肝臓及び甲状腺) 並びに薬物代謝酵素活性に検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、本試験の最高用量 3.0 mg/kg 体重と考えられた。  
(参照 79、82、136)

#### (10) 単回経口投与試験（妊娠ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 18 匹）を用いて強制経口投与（原体：0、1.5 及び 2.2 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC 水溶液）による単回投与試験が実施された。人工授精後、妊娠 6 日に投与し、妊娠 28 日に安楽死させた。

子宮内検査の結果、1.5 mg/kg 体重投与群の 3 匹において受胎が確認できなかったため、これらの動物のデータは評価から除外した。

体重、摂餌量、一般状態及び肉眼的病理検査において、検体投与による毒性影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、本試験の最高用量 2.2 mg/kg 体重と考えられた。  
(参照 136、173)

#### (11) 繁殖及び児動物への神経行動学的影響の検討（マウス）①

ICR マウス（投与群：一群雌雄各 10 匹、対照群：雌雄各 20 匹）にエチプロールを混餌投与（分析用標準品、純度 99.5%：0%、0.0003%、0.0009% 及び 0.0027%：平均検体摂取量は表 82 参照）して試験が実施された。P 世代の 5 週齢から投与を開始し、9 週齢で交配させ、妊娠・哺育期間を通じて投与された。F<sub>1</sub> 世代については 11 週齢まで投与され、繁殖及び児動物への神経行動学的影響について検討された。

表 82 繁殖及び児動物への神経行動学的影響の検討（マウス）①  
の平均検体摂取量

投与群		0.0003%	0.0009%	0.0027%
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.48	1.47
		雌	0.58	1.75
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.52	1.64
		雌	0.59	1.91
				5.62

児動物について、同腹児数、同腹児重量及び性比に検体投与の影響は認められなかった。

神経行動学的検査<sup>13</sup>の結果、P 世代の探索行動では、雄（8 週齢）で移動時間に増加傾向がみられた。F<sub>1</sub> 世代では、雄（7 日齢）で正向反射の短縮、雌（14 日齢）では嗅覚性方向反応の増加が認められ、探索行動（3 週齢）では総移動距離（雄）や平均移動時間（雌雄）などの減少、水平移動回数（雌）及び立ち上

<sup>13</sup> 検査項目は、正向反射、斜面試験、崖回避試験、強制水泳、嗅覚性方向反応、探索行動、水迷路試験及び自発運動

がり時間（雄）の増加が認められた。自発運動では雌（9 及び 10 週齢）で水平移動回数などに減少が認められた。（参照 174）

### （12）繁殖及び児動物への神経行動学的影響の検討（マウス）②

ICR マウス（一群雌 10 匹）にエチプロールを妊娠期間（交配後から出産まで：妊娠 1～5 日から妊娠 19 日まで）から哺育期間（出産から離乳まで：哺育 0 日から哺育 24～28 日まで）まで混餌投与（分析用標準品、純度 99.4% : 0%、0.0002%、0.001% 及び 0.005%：平均検体摂取量は表 83 参照）し、繁殖及び児動物への神経行動学的影響について検討された。

表 83 繁殖及び児動物への神経行動学的影響の検討（マウス）②  
の平均検体摂取量

投与群	0.0002%	0.001%	0.005%
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期間	0.28	1.74
	哺育期間 I	0.83	4.12
	哺育期間 II	1.79	8.72

哺育期間 I：出産～産後 2 週

哺育期間 II：産後 3 週～離乳（児動物による検体摂取も含む）

児動物について、同腹児数、同腹児重量及び性比に検体投与の影響は認められなかった。

神経行動学的検査<sup>13</sup>の結果、F<sub>1</sub>世代において、雄（14 日齢）で嗅覚性方向反応の増加が、探索行動（3 週齢）では水平移動回数の増加（雌）や平均移動速度の減少（雌）、立ち上がり時間の増加（雌雄）などが認められ、自発運動（9 及び 10 週齢）では雌で水平移動回数などに増加が認められた。（参照 175）

#### <繁殖及び児動物への神経行動学的影響の検討（マウス）のまとめ>

[13. (11) 及び (12) ] の結果、児動物において、複数の神経行動学的検査項目に変化が認められたが、両試験で変化が認められた時期や性別に一貫性がなく、用量相関性も明確でなかった。

### （13）公表文献における研究結果

エチプロールについて、データベース（Agricola、Biosis 等）を用いて、2007 年 7 月 1 日～2022 年 6 月 30 日を検索対象期間とした公表文献検索が実施され、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 214 報のうち 3 報が選択され、リスク管理機関から提出された<sup>14</sup>。また、海外評価機関が作成した評価書中に引用されている公表文

<sup>14</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。

献のうち、ヒトに対する毒性の分野に該当する公表文献 2 報がリスク管理機関から提出された。（参照 176）

評価目的との適合性等の観点から検討<sup>15</sup>した結果、疫学以外については、食品健康影響評価に公表文献 2 報 [13. (11) 及び(12)] を使用した。

---

<sup>15</sup> 「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて（令和 3 年 3 月 18 日農薬第一専門調査会決定）」に基づく検討。

### III. 安全性に係る試験の概要（代謝物及び原体混在物）

#### 1. 急性毒性試験等

##### (1) 急性毒性試験（経口投与、代謝物及び原体混在物）

エチプロールの代謝物 B、C、D、E、J、K、N 及び P 並びに原体混在物 1、2、3 及び 4 のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。  
結果は表 84 に示されている。（参照 20～26、87、120～126、136）

表 84-1 急性毒性試験結果概要（経口投与、代謝物）

被験物質	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	Wistar ラット <sup>a</sup> 雌雄各 5 匹 (参照 20)	>2,000	>2,000	投与量 : 2,000 mg/kg 体重  症状及び死亡例なし
	SD ラット <sup>a, c</sup> 雌 3 匹 (参照 120)		>2,000	投与量 : 300、2,000 mg/kg 体重  300 mg/kg 体重以上 : 振戦、糞量減少及び体重增加抑制傾向  死亡例なし
代謝物 C	Wistar ラット <sup>a</sup> 雌雄各 5 匹 (参照 22)	>5,000	>5,000	投与量 : 2,000、5,000 mg/kg 体重  症状及び死亡例なし
代謝物 D	Wistar ラット <sup>a</sup> 雌雄各 5 匹 (参照 23)	>5,000	>5,000	投与量 : 2,000、5,000 mg/kg 体重  症状及び死亡例なし
代謝物 E	Wistar ラット <sup>a</sup> 雌雄各 5 匹 (参照 21)	>2,000	>2,000	投与量 : 2,000 mg/kg 体重  症状及び死亡例なし
	SD ラット <sup>a, c</sup> 雌 3 匹 (参照 121)		300～ 2,000	投与量 : 300、2,000 mg/kg 体重  2,000 mg/kg 体重 : 痙攣 300 mg/kg 体重 : 振戦、糞量減少及び体重減少  2,000 mg/kg 体重で全例死亡
代謝物 J	SD ラット <sup>a, c</sup> 雌 3 匹 (参照 122)		300～ 2,000	投与量 : 300、2,000 mg/kg 体重  2,000 mg/kg 体重 : 粘液便、痙攣、歩行異常、流涙及び自発運動消失、腹臥位 300 mg/kg 体重 : 振戦、糞量減少及び体重減少  2,000 mg/kg 体重で全例死亡

被験物質	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K	Wistar ラット <sup>a</sup> 雌雄各5匹 (参照 24)	>5,000	>5,000	投与量：2,000、5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
代謝物N	SD ラット <sup>b</sup> 雌雄各5匹 (参照 25)	439	423	投与量：100、200、300、500、800 mg/kg 体重 500 mg/kg 体重以上： 雌雄：自発運動低下、強直性痙攣、腹臥位、呼吸促拍、チアノーゼ 300 mg/kg 体重： 雄：自発運動低下、腹臥位、呼吸促拍 雄：300 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物P	SD ラット <sup>a</sup> 雌雄各5匹 (参照 26)	>2,000	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし

／：該当なし

<sup>a</sup>：溶媒として0.5%MC水溶液が用いられた。

<sup>b</sup>：溶媒としてオリーブ油が用いられた。

c：毒性等級法にて実施。

表 84-2 急性毒性試験概要（経口投与、原体混在物）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
原体混在物1	SD ラット 雌3匹 (参照 123)		50～300	投与量：50、300 mg/kg 体重 300 mg/kg 体重：振戦 50 mg/kg 体重：振戦、糞量減少及び体重減少 50 mg/kg 体重で死亡例 300 mg/kg 体重で全例死亡
原体混在物2	SD ラット 雌3匹 (参照 124)		>2,000	投与量：300、2,000 mg/kg 体重 300 mg/kg 体重以上：振戦、糞量減少、体重增加量抑制傾向及び体重減少 2,000 mg/kg 体重で死亡例
原体混在物3	SD ラット 雌3匹 (参照 125)		>2,000	投与量：300、2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし

被験物質	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
原体 混在物 4	SD ラット 雌 3 匹 (参照 126)		>2,000	投与量 : 300、2,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重 : 振戦、糞量減少及び体重減少 300 mg/kg 体重 : 振戦 死亡例なし

/ : 該当なし

- ・全て溶媒として 0.5%MC 水溶液が用いられた。
- ・全て毒性等級法にて実施。

## 2. 亜急性毒性試験

### (1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 C）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体 : 0、500、500、5,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 85 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 85 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.2	51.4	515	983
	雌	5.2	53.5	512	993

各投与群で認められた毒性所見は表 86 に示されている。

500 ppm 投与群の雄で肝臓の絶対及び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の変化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、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められることから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄 : 51.4 mg/kg 体重/日、雌 : 53.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 136、177）

表 86 28 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1~2 週)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1~3 週)</li> <li>・副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎束状帶微細空胞化<sup>§1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少(投与 1 週)</li> <li>・副腎束状帶微細空胞化<sup>§1</sup></li> </ul>
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・PT 延長</li> <li>・尿中結晶增加<sup>§2</sup></li> <li>・T<sub>4</sub> 減少</li> <li>・TSH 増加<sup>§1</sup></li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞肥大<sup>§3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol 及び TG 増加</li> <li>・尿中結晶增加<sup>§2</sup></li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§1</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§2</sup> : 統計学的検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§3</sup> : 10,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

### 3. 遺伝毒性試験（代謝物及び原体混在物）

エチプロールの代謝物 B、D、E 及び J（主に動物、植物及び土壌由来）、C（主に動物、植物、土壌及び水中由来）、K（主に植物由来）、N 及び P（主に光由来）並びに原体混在物 1、2、3、4 及び 5 の細菌を用いた復帰突然変異試験、代謝物 C のヒト末梢血リンパ球培養細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 87 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 43~49、87、127~133、136、178、179）

表 87-1 遺伝毒性試験概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
代謝物 B	復帰突然変異試験 (参照 43)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 uvrA 株)	4.10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 127)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 uvrA/pKM101 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
代謝物 C	復帰突然変異試験 (参照 45)	<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 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	<i>in vitro</i> 小核試験 (参照 178)	ヒト末梢血リンパ球培養細胞	100～1,250 µg/mL (-S9) (3 時間処理) 100～1,800 µg/mL (+S9) (3 時間処理) 50～200 µg/mL (-S9) (24 時間処理)	陰性
代謝物 D	復帰突然変異試験 (参照 46)	<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 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 E	復帰突然変異試験 (参照 44)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0.16～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 128)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 J	復帰突然変異試験 (参照 129)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	39.1～1,250 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 K	復帰突然変異試験 (参照 47)	<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 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 N	復帰突然変異試験 (参照 48)	<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 µg/プレート (+/-S9)	陰性

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
代謝物 P	復帰突然変異試験 (参照 49)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA/pKM101</i> 株)	5~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

表 87-2 遺伝毒性試験概要（原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
原体混在物 1	復帰突然変異試験 (参照 130)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA/pKM101</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 2	復帰突然変異試験 (参照 131)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA/pKM101</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 3	復帰突然変異試験 (参照 132)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA/pKM101</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 4	復帰突然変異試験 (参照 133)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA/pKM101</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 5	復帰突然変異試験 (参照 179)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	10~250 µg/プレート (+/-S9)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 4. その他の試験（原体混在物）

##### （1）定量的構造活性相關（QSAR）による毒性評価

原体混在物 3 について、Derek Nexus: 6.1.1<sup>16</sup>による臓器毒性、発がん性、発生毒性等の QSAR 予測が実施された。その結果、食品健康影響評価の観点において、エチプロールと比べて特段の懸念を示す可能性は低いと考えられた。

<sup>16</sup> 予測モデル : Derek KB 2020 ver.1.0 (臓器毒性、発がん性、生殖発生毒性、刺激性、呼吸器感作性、ミトコンドリア機能障害、アナフィラキシー、アンドロゲン受容体調節、血尿、脳浮腫、塩素化、シアン化物様作用、グルココルチコイド受容体作動性、メトヘモグロビン血症、エストロゲン様作用、エストロゲン受容体修飾、ペルオキシソーム増殖、リン脂質症、光毒性、5α-還元酵素阻害)

原体混在物 5について、Derek Nexus: 6.1.1<sup>17</sup>による急性毒性、発がん性、神経毒性、発生毒性、遺伝毒性等の QSAR 予測が実施された。その結果、食品健康影響評価の観点において、エチプロールと比べて特段の懸念を示す可能性は低いと考えられた。（参照 87、134、136、180）

---

<sup>17</sup> 予測モデル：Derek KB 2020 ver.1.0（急性毒性、臓器毒性、発がん性、神経毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、刺激性、皮膚感作性、呼吸器感作性、ミトコンドリア機能障害、アナフィラキシー、アンドロゲン受容体調節、血尿、脳浮腫、塩素ガラス、コリンエステラーゼ阻害、シアン化物様作用、グルココルチコイド受容体作動性、メトヘモグロビン血症、エストロゲン様作用、エストロゲン受容体修飾、ペルオキシソーム増殖、リン脂質症、光毒性、光アレルギー性、5α-還元酵素阻害）

#### IV. 食品健康影響評価

参考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。第5版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価及び農薬登録申請（新規：稻、だいす等）並びに畜産物への基準値設定及びインポートトレランス設定（コーヒー豆）に係る評価要請がなされており、リスク管理機関から、植物代謝試験（ハゼリソウ）、作物残留試験（水稻、コーヒー豆等）、家畜代謝試験（ヤギ及びニワトリ）、畜産物残留試験（ウシ及びニワトリ）、慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）、発がん性試験（マウス）、急性神経毒性試験（ラット）、亜急性神経毒性試験（ラット）、2世代繁殖試験（ラット）、発生毒性試験（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等の成績、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、エチプロールの代謝・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。

<sup>14</sup>Cで標識したエチプロールを用いた植物代謝試験の結果、残留放射能の主要成分として未変化のエチプロールが認められたほか、10%TRRを超える代謝物としてB及びCが認められた。

国内において、エチプロール及び代謝物Bを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。エチプロールの最大残留値はみかん（果皮）における3.45 mg/kg、代謝物Bの最大残留値は水稻（稻わら）における1.50 mg/kg、可食部における代謝物Bの最大残留値は茶（荒茶）の1.19 mg/kgであった。海外において、エチプロール並びに代謝物B及びCを分析対象化合物としたコーヒー豆（豆）における作物残留試験の結果、最大残留値は、エチプロールで0.0129 mg/kg、代謝物Bで0.0250 mg/kg、代謝物Cで0.00672 mg/kgであった。

<sup>14</sup>Cで標識したエチプロールの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた家畜代謝試験の結果、可食部において未変化のエチプロールが認められたほか、10%TRRを超える代謝物として、ヤギで代謝物B及びF/Eのグルクロン酸抱合体が、ニワトリで代謝物B、Bのジヒドロキシ体、D及びF/Eのグルクロン酸抱合体が認められた。

エチプロール並びに代謝物B、E及びFを分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、泌乳牛における最大残留値は、エチプロールで0.64 µg/g（皮下脂肪）、代謝物Bで12.4 µg/g（皮下脂肪）、代謝物Eで0.34 µg/g（腎周囲脂肪）であり、代謝物Fは定量限界未満であった。産卵鶏における最大残留値は、エチプロールで0.02 µg/g（卵黄、全卵及び脂肪）、代謝物Bで0.62 µg/g（卵黄）であり、代謝物E及びFはいずれも定量限界未満であった。

魚介類における最大推定残留値は0.0479～0.087 mg/kgであった。

<sup>14</sup>Cで標識したエチプロールのラットを用いた動物体内動態試験において、単回投与後の血中濃度は8時間後（低用量群）及び34～48時間後（高用量群）に最高

に達した。吸收率は低用量群で 83.5%～88.6%、高用量群で 10.9%～14.3%と算出された。投与放射能は主に糞中に排泄された。組織及び臓器内では肝臓、腎臓、腎脂肪、甲状腺、副腎及び胰臓から比較的高濃度で検出された。尿中からは代謝物 F、I、J、Q、R、S、U、V 等が、糞中からはエチプロール並びに代謝物 B、D、E、H、I 及び J が検出された。

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（重量増加、肝細胞肥大、肝細胞壞死等）及び甲状腺（重量増加、ろ胞細胞肥大等）に認められた。免疫毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度の増加傾向、雄で皮下脂肪腫の発生頻度の有意な増加、雌で卵巣のセルトリ細胞様腺腫の発生頻度の有意な増加が認められ、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において、雌雄で肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が、雄で肝細胞癌の発生頻度の有意な増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた急性神経毒性試験において、着地開脚幅減少、自発運動量減少等が認められたが、神経病理組織学的検査において、検体投与による毒性影響は認められなかった。90 日間亜急性神経毒性試験においては、神経毒性は認められなかった。

植物代謝試験及び家畜代謝試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、植物では代謝物 B 及び C が、畜産動物の可食部では代謝物 B（ジヒドロキシ体を含む）、D 及び F/E のグルクロロン酸抱合体が認められた。代謝物 B、C 及び D はラットでも認められたが、これらのうち代謝物 B は、作物残留試験及び畜産物残留試験の結果エチプロールの残留値を上回る場合があった。代謝物 F/E のグルクロロン酸抱合体は、10%TRR を超えて認められたのはヤギ及びニワトリの肝臓及び腎臓のみであった。以上のことから、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をエチプロール及び代謝物 B、魚介類中のばく露評価対象物質をエチプロール（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 88 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 89 に示されている。

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、ウサギを用いた発生毒性試験①及び②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/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、エチプロール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又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験①及び②の無毒性量 0.5 mg/kg 体重/日であった。認められた影響は母動物における体

重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少であったが、同系統の非妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験 [II.13.(9)] の結果から、妊娠ウサギにおいて、より低い用量で影響が認められると考えられたことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象として急性参考用量 (ARfD) を設定することが妥当と考えられた。したがって、ウサギを用いた発生毒性試験①及び②の無毒性量 0.5 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.005 mg/kg 体重を、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する ARfD と設定した。また、一般の集団に対しては、非妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験の無毒性量である 3.0 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 0.03 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

<b>ADI</b>	0.005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	発生毒性試験①
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6~27 日
(投与方法)	強制経口
(ADI 設定根拠資料②)	発生毒性試験②
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6~28 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
<b>ARfD</b>	0.03 mg/kg 体重
※一般の集団	
(ARfD 設定根拠資料)	単回経口投与試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	3.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
<b>ARfD</b>	0.005 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	
(ARfD 設定根拠資料①)	発生毒性試験①

(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～27 日
(投与方法)	強制経口
(ARfD 設定根拠資料②)	発生毒性試験②
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～28 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.5 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。

#### <参考>

##### JMPR (2018 年)

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験②
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～28 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.005 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験②
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～28 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

##### US EPA (2019 年)

cRfD/cPAD	0.03 mg/kg 体重/日
(cRfD/cPAD 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験②
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.85 mg/kg 体重/日
(安全係数)	30

aRfD/aPAD	0.35 mg/kg 体重
(aRfD/aPAD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験③
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	35 mg/kg 体重
(安全係数)	100

#### EFSA (2024 年)

ADI	0.002 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)	混餌
(無毒性量)	0.22 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.005 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験②
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6~28 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 185~192)

表 88 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 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
ラット	28日間 亜急性 毒性試験	0、20、100、500、 2,500 ppm	雄：9.2 雌：9.6	雄：46.1 雌：46.3	雌雄：肝絶対及び比 重量增加等
		雄： 0 、 1.8 、 9.2、 46.1、 219 雌： 0 、 2.0 、 9.6、 46.3、 220			
	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0 、 20 、 500 、 1,500 ppm	雄：1.30 雌：1.52	雄：32.0 雌：37.0	雌雄：肝及び甲状腺 絶対及び比重量增加 等
		雄： 0 、 1.30 、 32.0、 94.7 雌： 0 、 1.52 、 37.0、 114			
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	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			
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ①	0、 20、 75、 250 ppm	雄：0.811 雌：1.06	雄：3.10 雌：4.00	雄：肝好塩基性変異 細胞巣等 雌：肝臓限局性うつ 血 (発がん性は認められ ない)
		慢性毒性群 雄： 0 、 0.935 、 3.52、 11.6 雌： 0 、 1.16 、 4.48、 14.9 発がん性群 雄： 0 、 0.811 、 3.10、 10.6 雌： 0 、 1.06 、 4.00、 13.3			
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ②	0、 5、 20、 75、 250 ppm	雄：0.85 雌：1.17	雄：3.21 雌：4.40	雄：PT 延長等 雌：肝絶対及び比重 量增加等 (雌雄：甲状腺ろ胞 細胞腺腫発生頻度増 加傾向、雄：皮下脂 肪腫発生頻度増加、 雌：卵巣セルトリ細 胞様腺腫発生頻度増 加)
		雄： 0 、 0.22 、 0.85、 3.21、 10.8 雌： 0 、 0.29 、 1.17、 4.40、 14.7			

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>
	90日間 亜急性 神経毒性 試験①	0、 20、 500、 1,500 ppm  雄 : 0、 1.26、 31.2、 95.2 雌 : 0、 1.50、 37.6、 110	雄: 31.2 雌: 37.6	雄: 95.2 雌: 110	雌雄: 肝臓の暗調化 及び腫大  (亜急性神経毒性は 認められない)
	90日間 亜急性 神経毒性 試験②	0、 20、 100、 400 ppm  雄 : 0、 1.4、 7.2、 28.7 雌 : 0、 1.7、 8.4、 33.0	雄: 1.4 雌: 8.4	雄: 7.2 雌: 33.0	雄: 甲状腺重量増加 雌: 肝及び甲状腺重 量増加  (亜急性神経毒性は 認められない)
	2世代 繁殖試験 ①	0、 20、 75、 500 ppm  P 雄: 0、 1.21、 4.51、 29.5 P 雌: 0、 1.46、 5.29、 35.8 F <sub>1</sub> 雄: 0、 1.39、 5.12、 34.7 F <sub>1</sub> 雌: 0、 1.55、 5.81、 38.4	親動物及び児動 物:  P 雄: 4.51 P 雌: 5.29 F <sub>1</sub> 雄: 5.12 F <sub>1</sub> 雌: 5.81	親動物及び児動 物:  P 雄: 29.5 P 雌: 35.8 F <sub>1</sub> 雄: 34.7 F <sub>1</sub> 雌: 38.4	親動物  雌雄: 甲状腺絶対及 び比重量増加等 児動物 雌雄: 体重増加抑制 等  (繁殖能に対する影 響は認められない)
	2世代 繁殖試験 ②	0、 10、 75、 500 ppm  P 雄: 0、 0.66、 4.77、 32.3 P 雌: 0、 0.78、 5.82、 37.4 F <sub>1</sub> 雄: 0、 0.80、 6.03、 39.6 F <sub>1</sub> 雌: 0、 0.91、 6.76、 45.2	親動物及び児動 物:  P 雄: 4.77 P 雌: 5.82 F <sub>1</sub> 雄: 6.03 F <sub>1</sub> 雌: 6.76	親動物及び児動 物:  P 雄: 32.3 P 雌: 37.4 F <sub>1</sub> 雄: 39.6 F <sub>1</sub> 雌: 45.2	親動物  雌雄: 肝絶対及び比 重量増加等 児動物 雌雄: 体重増加抑制 等  (繁殖能に対する影 響は認められない)
	発生毒性 試験①	0、 3、 10、 60	母動物: 10 胎児: 60	母動物: 60 胎児: -	母動物: 甲状腺ろ胞 細胞肥大等 胎児: 毒性所見なし  (催奇形性は認めら れない)
	発生毒性 試験②	0、 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)

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>
マウス	18か月間 発がん性 試験①	0、 150、 650、 3,000 ppm  雄： 0、 16.8、 77.2、 358 雌： 0、 15.6、 70.0、 328	雄：16.8 雌：70.0	雄：77.2 雌：328	雄：体重增加抑制 雌：肝絶対及び比重 量增加等  (雄：肝細胞腺腫及 び肝細胞癌発生頻度 増加、 雌：肝細胞腺 腫発生頻度増加)
		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：36.3	雄：50.8 雌：73.5	雄：ALT 増加等 雌：肝絶対及び比重 量增加  (雌：肝細胞腺腫発 生頻度増加)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、 0.5、 2.0、 4.0	母動物：0.5 胎児：2.0	母動物：2.0 胎児：4.0	母動物：体重減少/ 体重增加抑制等 胎児：低体重(雄)  (催奇形性は認めら れない)
		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：体重增加抑 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 ①	0、 30、 90、 200 ppm  雄： 0、 0.931、 2.86、 6.56 雌： 0、 1.08、 3.12、 7.10	雄：2.86 雌：3.12	雄：6.56 雌：7.10	雌雄：小葉中心性肝 細胞肥大等
		0、 30、 90、 200 ppm  雄： 0、 1.0、 3.2、 7.6 雌： 0、 1.1、 3.6、 8.5	雄：1.0 雌：3.6	雄：3.2 雌：8.5	雄：体重增加抑制等 雌：ALP 増加等

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>
	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 : 体重增加抑制
	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及び②		

ADI : 許容一日摂取量、 NOAEL : 無毒性量、 SF : 安全係数

<sup>1)</sup> : 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－ : 最小毒性量は設定できなかった。

表 89-1 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等（一般の集団）

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考用量設定に 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	雌雄：5,000、7,080	雌雄：—  雌雄：自発運動低下、眼瞼下垂、円背位等
	急性毒性試験	雌：2,000	雌：—  振戻、体重減少等
	一般薬理試験 (腎機能)	雄：0、50、120、500、 2,000	雄：50  尿量増加
	急性神経毒性 試験①	雌雄：0、20、200、 2,000	雄：200 雌：20  雄：振戻等 雌：自発運動量減少等
	急性神経毒性 試験②	雌雄：0、100、500、 2,000	雌雄：—  雌雄：着地開脚幅減少等
	急性神経毒性 試験③	雌雄：0、10、25、 35、250	雄：35 雌：25  雄：運動量減少等 雌：覚醒程度低下等
	発生毒性試験 ①	0、3、10、60	母動物：10  体重增加抑制、摂餌量減少
	発生毒性試験 ②	0、3、10、30	母動物：10  体重減少、摂餌量減少
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、50、120、500、 2,000	雄：50  痙攣
	一般薬理試験 (自発運動量)	雄：0、10、25、50、120、 500、2,000	雄：25  自発運動抑制
ウサギ	単回経口投与 試験	雌：0、0.85、1.5、3.0	雌：3.0  毒性所見なし
イヌ	90日間亜急性 毒性試験②	0、30、90、200 ppm	雌：3.6
		雌：0、1.1、3.6、8.5	体重增加抑制
ARfD			NOAEL：3.0 SF：100 ARfD：0.03
ARfD 設定根拠資料			ウサギ単回経口投与試験

ARfD：急性参考用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

—：無毒性量は設定されなかった。

<sup>1)</sup>：最小毒性量又は最小作用量で認められた主な毒性所見を記した。

表 89-2 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等  
(妊娠又は妊娠している可能性のある女性)

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考用量設定 に関するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重/日)
ウサギ	発生毒性試験①	0、0.5、2.0、4.0	母動物：0.5  体重減少/体重増加抑制、摂餌量減少
	発生毒性試験②	0、0.25、0.5、2.0、 4.0	母動物：0.5  体重増加抑制、摂餌量減少
	単回経口投与試験 (妊娠ウサギ)	0、1.5、2.2	雌：2.2  毒性所見なし
ARfD			NOAEL：0.5 SF：100 ARfD：0.005
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験①及び②

ARfD：急性参考用量、NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

<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	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)-1H-ヒドロゾール-3-カルボニトリル
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)-1H-ヒドロゾール-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)-1H-ヒドロゾール-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)-1H-ヒドロゾール-3-カルボニトリル
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)-ヒドロゾール-4-スルホン酸
G	2-{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]-ヒドロゾール-4-イル}スルファニル酷酸
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)-1H-ヒドロゾール-3-カルボニトリル
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-(カルボキシンメチルスルホニル)-1H-ヒドロゾール-3-カルボニトリル
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]-1H-ヒドロゾール-3-カルボニトリル
K	5-アミノ-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルスルホニル)-1H-ヒドロゾール-3-カルボニトリル
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]-1H-ヒドロゾール-3-カルボニトリル
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)-1H-ヒドロゾール-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-4H-ヒドロゾール[1,5-a]ベンズイミダゾール-2-カルボニトリル
O	2-シアノ-8-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチル-4H-ヒドロゾール[1,5-a]ベンズイミダゾール-3-スルホン酸
P	3-エチルスルフィニル-8-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチル-4H-ヒドロゾール[1,5-a]ベンズイミダゾール-2-カルボニトリル
Q	Jのグルクロン酸抱合体
R	5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-ヒドロゾール-4-スルファン酸
S	Jの硫酸抱合体
T	Uのスルファン体
U	3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-a,a,a-トリフルオロ-pトリル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-ヒドロゾール[4,3-b][1,4]チアジン-6-オン-4,4-ジオキソド（Iの環状アミド体）
V	Hの硫酸抱合体
W	5-アミノ-3-シアノ-1-(2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-ヒドロゾール-4-スルホン酸（Kのスルホン酸体）
X	7-クロロ-5-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-カルボキシアミド
Y	7-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸
Z	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)-1H-ヒドロゾール-3-カルボン酸
AA	エチプロールのグルクロン酸抱合体
AB	Jのケルクロニト
AC	エチプロールのシテイン抱合体
AD	8-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-4H-ヒドロゾール[1,5-a]ベンズイミダゾール-2-カルボニトリル
原体混在物1	—
原体混在物2	—
原体混在物3	—
原体混在物4	—
原体混在物5	—

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
AhR	アリルハイドロカーボン受容体
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
aPAD	acute Population Adjusted Dose
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
AUC	血中濃度・時間曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン-O-デベンジラーゼ
BQ	ベンジルオキシキノリン-O-デベンジラーゼ
CAR	constitutively active receptor / constitutive androstane receptor
Chol	コレステロール
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
cPAD	chronic Population Adjusted Dose
CYP	シトクロム P450 アイソザイム
EFSA	欧州食品安全機関
Eos	好酸球数
EPA	米国環境保護庁
EROD	エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ
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ペプチダーゼ (γ-GTP) ]
Glob	グロブリン
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ィー
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]
IC <sub>50</sub>	50%阻害濃度
IgM	免疫グロブリン M
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量

略称	名称
Lym	リンパ球数
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
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
Neu	好中球数
NIS	ナトリウム/ヨウ素（ヨウ化物）共輸送体
PEC	環境中予測濃度
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> -デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
PTU	プロピルチオウラシル
PXR	プレグナン X 受容体
QSAR	定量的構造活性相関
RBC	赤血球数
RDS	複製 DNA 合成
SRBC	ヒツジ赤血球
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシン
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
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TPO	甲状腺ペルオキシダーゼ
TSH	甲状腺刺激ホルモン
TRR	総残留放射能
UGT	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<別紙3－1：作物残留試験成績（国内）>

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)								
					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 [露地] (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	
				21	0.010	0.008	0.006	0.006*	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*	
	2		2	14	0.008	0.007	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*	0.005	0.005	
				28	0.014	0.011	0.010	0.008*	0.009	0.007*	0.010	0.008*	
水稻 [露地] (稻わら) 2000 年度	2	200 P	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	0.11	0.09	
				28	0.10	0.08	0.18	0.13	0.08	0.05*	0.18	0.10	
	2		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	
水稻 [露地] (玄米) 2002 年度	2	200 SC	2	14	0.026	0.021	0.016	0.014	0.02	0.02	0.01	0.01	
	1			19	0.025	0.025	0.016	0.016	0.03	0.03	0.01	0.01	
	2			28	0.043	0.039	0.030	0.024	0.05	0.04	0.03	0.02	
	2			42	0.015	0.012	0.017	0.012	0.01	0.01*	0.01	0.01*	
	2			56	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	2			14	0.65	0.46	0.75	0.58	0.8	0.5	0.8	0.5	
水稻 [露地] (稻わら) 2002 年度	1	200 SC	2	19	0.48	0.46	0.52	0.52	0.5	0.5	0.4	0.4	
	2			28	0.80	0.55	1.10	0.78	0.7	0.6	1.0	0.7	
	2			42	0.28	0.25	0.55	0.47	0.2	0.2	0.3	0.3	
	2			56	0.22	0.17	0.41	0.31	0.2	0.2*	0.4	0.3	

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)								
					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 [露地] (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			
	2		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			
水稻 [露地] (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*			
	2		2	14	0.88	0.67			0.67	0.59			
				21	1.22	0.74			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 [露地] (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			

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)							
					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 [露地] (稻わら) 2005 年度	2	50 <sup>SC</sup>	2	14 21 28 42~47	1.79	1.37			1.32	1.07		
					1.25	1.01			0.81	0.66		
					1.06	0.82			0.62	0.58		
					0.32	0.28			0.26	0.25		
水稻 [露地] (玄米) 2009 年度	3	50 <sup>SC</sup>	2	14 14 13					0.03	0.02		
									<0.01	<0.01		
									<0.01	<0.01		
水稻 [露地] (生もみ米) 2009 年度	3	50 <sup>SC</sup>	2	14 14 13					0.17	0.17		
									0.04	0.04		
									0.08	0.18		
水稻 [露地] (乾燥もみ米) 2009 年度	3	50 <sup>SC</sup>	2	14 14 13					0.18	0.18		
									0.05	0.05		
									0.09	0.09		
水稻 [露地] (稻わら) 2009 年度	3	50 <sup>SC</sup>	2	14 14 13					0.58	0.58		
									0.13	0.13		
									0.26	0.25		
水稻 [露地] (玄米) 2018 年度	1	188 <sup>SC</sup>	2	14 21 28 42	0.044	0.044	0.014	0.014				
					0.054	0.054	0.020	0.020				
					0.086	0.084	0.042	0.041				
					<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				

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)							
					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 [露地] (もみ米) 2018 年度	1	200 <sup>SC</sup>	2	14 21 28 42	0.069	0.068	0.023	0.023				
					0.064	0.064	0.026	0.026				
					0.081	0.081	0.056	0.055				
					0.006	0.006	0.007	0.007				
	1	199 <sup>SC</sup>	2	14 21 28 42	0.064	0.064	0.037	0.036				
					0.069	0.067	0.039	0.038				
					0.071	0.070	0.051	0.051				
					<0.005	<0.005	0.005	0.005				
	1	192 <sup>SC</sup>	2	14 21 28 42	0.058	0.056	0.031	0.030				
					0.053	0.052	0.027	0.026				
					0.055	0.054	0.032	0.032				
					<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
水稻 [露地] (もみ米) 2018 年度	1	188 <sup>SC</sup>	2	14 21 28 42	0.313	0.309	0.114	0.113				
					0.380	0.377	0.136	0.136				
					0.459	0.454	0.216	0.212				
					0.023	0.022	0.017	0.016				
	1	200 <sup>SC</sup>	2	14 21 28 42	0.747	0.740	0.275	0.274				
					0.493	0.469	0.218	0.212				
					0.595	0.578	0.337	0.325				
					0.037	0.036	0.036	0.036				
	1	199 <sup>SC</sup>	2	14 21 28 42	0.417	0.413	0.211	0.220				
					0.442	0.423	0.222	0.219				
					0.432	0.412	0.288	0.279				
					0.015	0.015	0.026	0.026				

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)							
					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 [露地] (稻わら) 2019 年度	1	188 <sup>SC</sup>	2	14 21 28 42	1.03	1.03	0.839	0.836				
					0.686	0.666	0.900	0.893				
					0.371	0.367	0.683	0.679				
					0.039	0.038	0.155	0.152				
	1	192 <sup>SC</sup>	2	14 21 28 42	0.147	0.143	0.244	0.240				
					0.128	0.128	0.264	0.262				
					0.130	0.130	0.270	0.268				
					0.056	0.056	0.144	0.142				
	1	200 <sup>SC</sup>	2	14 21 28 42	1.25	1.23	1.41	1.40				
					0.504	0.484	0.860	0.846				
					0.270	0.264	0.694	0.673				
					0.072	0.071	0.288	0.286				
だいす [露地] (乾燥子実) 2006 年度	2	75~125 <sup>SC</sup>	2	7 14 21 34~35	0.444	0.438	0.877	0.865				
					0.301	0.298	0.625	0.622				
					0.247	0.242	0.704	0.700				
					0.198	0.198	0.690	0.682				
									0.05	0.03*		
だいす [露地] (乾燥子実) 2007 年度	2	50~100 <sup>SC</sup>	2	7 14 21	0.05	0.03*			0.01	0.01*		
					0.01	0.01*			<0.01	<0.01		
					<0.01	<0.01			<0.01	<0.01		
					<0.01	<0.01			<0.01	<0.01		

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)							
					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
だいす [露地] (乾燥子実) 2008 年度	2	75~125 SC	2	1 7 14 21	0.04 <0.01 <0.01 <0.01	0.04 <0.01 <0.01 <0.01			0.04 <0.01 <0.01 <0.01	0.04 <0.01 <0.01 <0.01		
だいす [露地] (乾燥子実) 2018 年度	4	99~102 SC	2	7 14 21					<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
えだまめ [露地] (さや) 2006 年度	2	100~ 150 SC	2	7 14 21	0.17 0.12 0.04	0.13 0.10 0.03			0.17 0.11 0.03	0.12 0.09 0.03		
えだまめ [露地] (さや) 2018 年度	1	98~ 102 SC	2	7 14 21					0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01	0.01 0.01 <0.01	0.01 0.01 <0.01
みかん [施設] (果肉) 2000 年度	2	400 SC	2	21 28 42 56	0.011 0.010 0.007 <0.005	0.008 0.008 0.006* <0.005	<0.005 <0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005 <0.005	0.017 0.018 0.008 <0.005	0.015 0.015 0.007 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005 <0.005
みかん [施設] (果皮) 2000 年度	2	400 SC	2	21 28 42 56	0.94 1.29 1.20 1.04	0.83 0.90 0.82 0.69	0.14 0.16 0.19 0.18	0.13 0.15 0.18 0.16	1.35 0.96 0.85 0.83	1.07 0.83 0.66 0.62	0.16 0.17 0.17 0.17	0.15 0.14 0.15 0.16

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)							
					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
なつみかん [露地] (全果実) 2000 年度	1	400 SC	2	21	0.146	0.146	0.006	0.006	0.126	0.122	0.007	0.006
				28	0.207	0.204	0.008	0.008	0.142	0.139	0.016	0.016
				42	0.176	0.174	0.010	0.010	0.102	0.100	0.007	0.006
				56	0.115	0.112	0.008	0.008	0.078	0.078	0.009	0.008
	1	400 SC	2	20	0.047	0.047	<0.005	<0.005	0.036	0.036	0.005	0.005
				27	0.100	0.099	0.006	0.006	0.071	0.070	0.005	0.005
				42	0.038	0.038	<0.005	<0.005	0.048	0.046	0.005	0.005
				56	0.039	0.039	<0.005	<0.005	0.018	0.018	0.005	0.005
かぼす [露地] (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
すだち [露地] (果実全体) 2000 年度	1	400 SC	2	21					0.076	0.075	0.017	0.016
				30					0.037	0.036	0.013	0.012
				42					0.009	0.009	0.007	0.007
				58					0.013	0.012	0.011	0.010
りんご [露地] (果実) 2000 年度	2	400 SC	2	14	0.219	0.136	0.019	0.017	0.398	0.235	0.031	0.021
				21	0.093	0.063	0.019	0.016	0.145	0.085	0.020	0.014
				28	0.025	0.021	0.012	0.010	0.031	0.030	0.011	0.009
				42	0.022	0.021	0.011	0.011	0.035	0.030	0.013	0.012
				56	0.012	0.010	0.007	0.007	0.011	0.008	<0.005	<0.005

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)							
					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
りんご [露地] (果実全体) 2015 年度	1	450 SC	2	14 21 28	0.16	0.16	0.04	0.04				
					0.12	0.12	0.04	0.04				
					0.08	0.08	0.04	0.04				
	1	444 SC	2	14 21 28	0.19	0.18	0.03	0.03				
					0.18	0.18	0.03	0.03				
					0.14	0.14	0.03	0.03				
りんご [露地] (可食部) 2015 年度	1	450 SC	2	14 21 28	0.22	0.22	0.05	0.05				
					0.10	0.10	0.04	0.04				
					0.07	0.07	0.04	0.04				
	1	444 SC	2	14 21 28	0.15	0.14	0.03	0.03				
					0.18	0.18	0.03	0.03				
					0.11	0.11	0.03	0.02				
かき [露地] (果実) 2008 年度	2	200 SC	2	7 14 21 28	0.05	0.04			0.04	0.04		
					0.03	0.03			0.02	0.02		
					0.02	0.02			0.04	0.03		
					0.02	0.02			0.02	0.02*		
かき [露地] (果実) 2017 年度	1	209 SC	2	7 14 21	0.02	0.02						
					0.02	0.02						
					0.01	0.01						
マンゴー [施設] (果実(へた及び種子を除去 したもの)) 2010 年度	1	250 SC	2	7 14 21 28	0.14	0.14						
					0.06	0.06						
					0.05	0.05						
					0.05	0.05						

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)							
					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
マンゴー [施設] (果実(へた及び種子を除去したものの)) 2011 年度	1	250 SC	2	7 14 21 28					0.03 0.05 0.02 <0.01	0.03 0.05 0.02 <0.01		
茶 [露地] (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 [露地] (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

G : 粒剤、P : 粉剤、SC : フロアブル

・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界を検出したものとして計算し、\*印を付した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。

<別紙3－2：作物残留試験成績（国内）>

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)				
					エチプロール		代謝物 B		合量値 <sup>a</sup>
					最高値	平均値	最高値	平均値	
水稻 [露地] (玄米) 2021年度	4	190～200 <sup>SC</sup>	2	14	0.034	0.034	0.012	0.012	0.046
				14	0.089	0.088	0.033	0.032	0.119
				14	0.102	0.101	0.043	0.042	0.141
				14	0.068	0.067	0.031	0.031	0.097
水稻 [露地] (もみ米) 2021年度	4	190～200 <sup>SC</sup>	2	14	0.296	0.295	0.109	0.108	0.399
				14	0.454	0.444	0.162	0.162	0.600
				14	0.581	0.573	0.259	0.254	0.817
				14	0.446	0.445	0.212	0.210	0.647
水稻 [露地] (稻わら) 2021年度	4	190～200 <sup>SC</sup>	2	14	1.69	1.67	1.22	1.20	2.82
				14	0.579	0.576	0.578	0.576	1.13
				14	0.930	0.926	1.28	1.28	2.16
				14	0.892	0.876	1.14	1.10	1.94
水稻 [露地] (玄米) 2021年度	1	197 <sup>SC</sup>	2	14	0.092	0.092	0.052	0.051	0.141
				30	0.118	0.116	0.100	0.098	0.210
				45	<0.005	<0.005	0.007	0.007	0.012
				60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010
水稻 [露地] (もみ米) 2021年度	1	197 <sup>SC</sup>	2	14	0.646	0.624	0.317	0.310	0.922
				30	0.607	0.576	0.387	0.374	0.935
				45	0.025	0.024	0.032	0.032	0.055
				60	0.007	0.007	0.005	0.005	0.012
水稻 [露地] (稻わら) 2021年度	1	197 <sup>SC</sup>	2	14	0.980	0.970	1.06	1.06	1.99
				30	0.194	0.188	0.400	0.392	0.565
				45	0.079	0.079	0.266	0.262	0.331
				60	0.034	0.034	0.072	0.072	0.103
水稻 [露地] (玄米) 2021年度	1	196 <sup>SC</sup>	2	14	0.080	0.080	0.066	0.065	0.142
				30	0.087	0.087	0.082	0.082	0.166
				45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010
				60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010
水稻 [露地] (もみ米) 2021年度	1	196 <sup>SC</sup>	2	14	0.391	0.382	0.280	0.273	0.644
				30	0.398	0.394	0.326	0.326	0.707
				45	0.010	0.010	0.018	0.018	0.027
				60	0.008	0.008	0.010	0.010	0.018
水稻 [露地] (稻わら) 2021年度	1	196 <sup>SC</sup>	2	14	0.197	0.196	0.276	0.274	0.459
				30	0.148	0.145	0.355	0.350	0.481
				45	0.045	0.044	0.133	0.132	0.171
				60	0.034	0.034	0.068	0.067	0.098
水稻 [露地] (玄米) 2021年度	4	600 <sup>G</sup>	2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010
				14	0.005	0.005	<0.005	<0.005	0.010
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010
				14	0.018	0.018	0.006	0.006	0.024

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				合量値 <sup>a</sup>	
					エチプロール		代謝物 B			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
水稻 [露地] (もみ米) 2021年度	4	600 <sup>G</sup>	2	14	0.041	0.041	0.012	0.012	0.053	
				14	0.033	0.033	0.012	0.012	0.045	
				14	0.032	0.031	0.012	0.012	0.043	
				14	0.160	0.159	0.062	0.062	0.219	
水稻 [露地] (稻わら) 2021年度	4	600 <sup>G</sup>	2	14	1.25	1.24	0.448	0.442	1.67	
				14	0.321	0.314	0.149	0.148	0.456	
				14	1.85	1.80	0.585	0.566	2.34	
				14	2.86	2.81	1.50	1.48	4.23	
水稻 [露地] (玄米) 2021年度	1	600 <sup>G</sup>	2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010	
				30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010	
				45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010	
				60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010	
水稻 [露地] (もみ米) 2021年度	1	600 <sup>G</sup>	2	14	0.015	0.015	0.007	0.007	0.022	
				30	0.020	0.020	0.012	0.012	0.032	
				45	0.019	0.018	0.013	0.012	0.030	
				60	0.018	0.018	0.012	0.012	0.030	
水稻 [露地] (稻わら) 2021年度	1	600 <sup>G</sup>	2	14	0.764	0.748	0.204	0.201	0.941	
				30	0.158	0.158	0.171	0.170	0.321	
				45	0.133	0.131	0.143	0.140	0.266	
				60	0.100	0.100	0.097	0.096	0.192	
水稻 [露地] (玄米) 2021年度	1	600 <sup>G</sup>	2	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010	
				30	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.011	
				45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010	
				60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010	
水稻 [露地] (もみ米) 2021年度	1	600 <sup>G</sup>	2	14	0.014	0.014	0.005	0.005	0.019	
				30	0.029	0.028	0.018	0.018	0.045	
				45	0.023	0.022	0.015	0.015	0.036	
				60	0.024	0.024	0.017	0.017	0.040	
水稻 [露地] (稻わら) 2021年度	1	600 <sup>G</sup>	2	14	0.305	0.303	0.194	0.194	0.489	
				30	0.251	0.250	0.201	0.197	0.439	
				45	0.227	0.227	0.169	0.166	0.387	
				60	0.203	0.202	0.177	0.175	0.370	
根深ねぎ [露地] (茎葉) 2021年度	1	120 <sup>G</sup> (植付 時×1回)+ 190 <sup>sc</sup> (生育 期×2回)	3	3	0.339	0.329	0.057	0.056	0.383	
				7	0.021	0.020	0.032	0.031	0.050	
				14	0.011	0.011	0.030	0.030	0.040	
				30	<0.005	<0.005	0.019	0.019	0.023	
				45	0.008	0.008	0.022	0.022	0.029	
根深ねぎ [露地] (茎葉) 2021年度	1	120 <sup>G</sup> (植付 時×1回)+ 170～ 180 <sup>sc</sup> (生育 期×2回)	3	3	0.122	0.122	0.013	0.012	0.134	
				7	0.074	0.072	0.014	0.014	0.085	
				14	0.012	0.012	0.014	0.014	0.025	
				30	<0.005	<0.005	0.011	0.010	0.015	
				45	<0.005	<0.005	0.005	0.005	0.010	

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)				合量値 <sup>a</sup>	
					エチプロール		代謝物 B			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
根深ねぎ [露地] (茎葉) 2021年度	1	120 <sup>G</sup> (植付時×1回)+200 <sup>SC</sup> (生育期×2回)	3	3	0.215	0.211	0.038	0.037	0.247	
				7	0.084	0.080	0.056	0.051	0.129	
				14	0.040	0.039	0.036	0.036	0.074	
				30	0.010	0.010	0.044	0.043	0.051	
				45	0.005	0.005	0.044	0.043	0.046	
葉ねぎ [露地] (茎葉) 2021年度	1	120 <sup>G</sup> (植付時×1回)+180 <sup>SC</sup> (生育～収穫期×2回)	3	3	0.172	0.164	0.144	0.140	0.299	
				7	0.045	0.044	0.103	0.100	0.140	
				14	0.031	0.030	0.084	0.083	0.110	
				30	0.028	0.028	0.082	0.080	0.105	
葉ねぎ [露地] (茎葉) 2021年度	1	120 <sup>G</sup> (植付時×1回)+190 <sup>SC</sup> (生育～収穫期×2回)	3	3	0.220	0.204	0.271	0.260	0.454	
				7	0.137	0.132	0.204	0.204	0.328	
				14	0.056	0.055	0.133	0.132	0.182	
				30	0.037	0.036	0.104	0.102	0.134	
葉ねぎ [露地] (茎葉) 2021年度	1	120 <sup>G</sup> (植付時×1回)+180 <sup>SC</sup> (生育～収穫期×2回)	3	3	0.337	0.336	0.081	0.079	0.412	
				7	0.160	0.158	0.073	0.072	0.227	
				14	0.035	0.034	0.044	0.044	0.076	
				30	0.023	0.022	0.040	0.040	0.060	
みかん [施設] (果肉) 2021年度	1	500 <sup>SC</sup>	2	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010	
みかん [施設] (果肉) 2021年度	1	600 <sup>SC</sup>	2	21	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.013	
みかん [施設] (果肉) 2021年度	1	667 <sup>SC</sup>	2	21	0.018	0.017	<0.005	<0.005	0.022	
みかん [施設] (果肉) 2021年度	1	640 <sup>SC</sup>	2	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010	
みかん [施設] (果皮) 2021年度	1	500 <sup>SC</sup>	2	21	0.524	0.521	0.098	0.098	0.615	
みかん [施設] (果皮) 2021年度	1	600 <sup>SC</sup>	2	21	0.962	0.935	0.063	0.060	0.993	

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)				
					エチプロール		代謝物 B		合量値 <sup>a</sup>
					最高値	平均値	最高値	平均値	
みかん [施設] (果皮) 2021年度	1	667 <sup>SC</sup>	2	21	1.49	1.45	0.145	0.143	1.59
みかん [施設] (果皮) 2021年度	1	640 <sup>SC</sup>	2	21	1.04	1.02	0.228	0.220	1.23
みかん [施設] (果肉) 2021年度	1	500 <sup>SC</sup>	2	21	0.010	0.009	<0.005	<0.005	0.014
				30	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.013
				45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010
				60	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.013
みかん [施設] (果肉) 2021年度	1	640 <sup>SC</sup>	2	21	0.016	0.016	<0.005	<0.005	0.021
				30	0.013	0.013	<0.005	<0.005	0.018
				45	0.006	0.006	0.005	0.005	0.011
				60	<0.005	<0.005	0.005	0.005	0.010
みかん [施設] (果皮) 2021年度	1	500 <sup>SC</sup>	2	21	3.06	3.05	0.343	0.341	3.38
				30	2.73	2.59	0.378	0.368	2.94
				45	2.02	2.00	0.355	0.351	2.34
				60	1.78	1.69	0.363	0.362	2.04
みかん [施設] (果皮) 2021年度	1	640 <sup>SC</sup>	2	21	3.45	3.38	0.589	0.586	3.94
				30	2.60	2.58	0.635	0.630	3.19
				45	1.59	1.54	0.544	0.535	2.05
				60	1.40	1.34	0.464	0.443	1.77
かぼす [露地] (全果実) 2021年度	1	664 <sup>SC</sup>	2	21	0.119	0.118	0.031	0.031	0.148
				30	0.082	0.080	0.026	0.026	0.105
				45	0.038	0.036	0.014	0.014	0.049
				60	0.030	0.029	0.013	0.013	0.041
すだち [露地] (全果実) 2021年度	1	600 <sup>SC</sup>	2	21	0.114	0.112	0.074	0.074	0.183
				30	0.103	0.097	0.080	0.079	0.173
				45	0.040	0.038	0.036	0.036	0.073
				60	0.028	0.028	0.032	0.032	0.059
ゆず [露地] (全果実) 2021年度	1	600 <sup>SC</sup>	2	21	0.403	0.390	0.028	0.028	0.417
				30	0.223	0.222	0.028	0.028	0.249
				45	0.403	0.398	0.055	0.054	0.450
				60	0.366	0.362	0.058	0.058	0.418
かき [露地] (全果実) 2021年度	1	210 <sup>SC</sup>	2	7	0.110	0.110	0.017	0.017	0.126
				7	0.074	0.073	0.013	0.012	0.085

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)				
					エチプロール		代謝物 B		合量値 <sup>a</sup>
					最高値	平均値	最高値	平均値	
かき [露地] (全果実) 2021年度	1	250 <sup>sc</sup>	2	7	0.059	0.056	0.007	0.007	0.063
かき [露地] (全果実) 2021年度	1	226 <sup>sc</sup>	2	7	0.084	0.082	0.032	0.032	0.113
かき [露地] (全果実) 2021年度	1	240 <sup>sc</sup>	2	7 14 21 30	0.077 0.059 0.031 0.049	0.076 0.058 0.030 0.049	0.011 0.012 0.009 0.013	0.011 0.012 0.008 0.012	0.087 0.070 0.038 0.061
かき [露地] (全果実) 2021年度	1	200 <sup>sc</sup>	2	7 14 21 30	0.061 0.025 0.017 0.010	0.060 0.024 0.017 0.010	0.019 0.017 0.014 0.014	0.018 0.016 0.014 0.014	0.077 0.039 0.030 0.023

G : 粒剤、SC : フロアブル

・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。

<sup>a</sup> : エチプロールと代謝物 B(エチプロール換算)の和。定量限界未満については定量限界値を用いて算出した。

<別紙3-3：作物残留試験成績（海外）>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場数 (試験 場所)	回数 (回)	合計 使用量 (g ai/ha)	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					エチプロール	代謝物 B	代謝物 C
コーヒー豆 [露地] (豆) 2014年	1 (コロン ビア)	3	750SC	40	0.00317 0.00328	0.00312 0.00294	<0.0020 <0.0020
				50	0.00280 0.00365	0.00360 0.00338	<0.0020 0.00217
				60	0.00265 0.00260	0.00333 0.00365	0.0020 <0.0020
				70	0.00272 0.00284	0.00478 0.00515	0.00262 0.00265
				79	0.00258 0.00265	0.00646 0.00658	0.00331 0.00371
コーヒー豆 [露地] (豆) 2014年	1 (コロン ビア)	3	750SC	40	0.00300 0.00389	0.00419 0.00514	0.00213 0.00272
				49	0.00424 0.00426	0.00744 0.00790	0.00366 0.00394
				60	0.00346 0.00376	0.00900 0.00857	0.00407 0.00387
				70	0.00285 0.00265	0.00931 0.00869	0.00419 0.00394
				80	0.00222 0.00299	0.00949 0.00957	0.00444 0.00473
コーヒー豆 [露地] (豆) 2013年	1 (グアテ マラ)	3	750SC	39	0.00516 0.00680	0.00511 0.00729	<0.0020 <0.0020
				48	0.00449 0.00392	0.00241 0.00230	<0.0020 <0.0020
				59	0.00727 0.00657	0.00791 0.00694	<0.0020 <0.0020
				69	0.00476 0.00559	0.00435 0.00538	<0.0020 <0.0020
				79	0.00493 0.00456	0.00432 0.00402	<0.0020 <0.0020
コーヒー豆 [露地] (豆) 2013年	1 (グアテ マラ)	3	750SC	40	0.00686 0.00612	0.00309 0.00313	<0.0020 <0.0020
				50	0.00444 0.00495	0.00541 0.00283	<0.0020 <0.0020
				60	0.00449 0.00501	0.00621 0.00313	<0.0020 <0.0020
				70	0.00287 0.00311	<0.0020 0.00203	<0.0020 <0.0020
				78	0.00276 0.00290	0.00230 0.00258	<0.0020 <0.0020

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場数 (試験 場所)	回数 (回)	合計 使用量 (g ai/ha)	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					エチプロール	代謝物 B	代謝物 C
コーヒー豆 [露地] (豆) 2013年	1 (メキシコ)	3	760SC	40	0.00273 0.00310	0.00231 0.00331	<0.0020 <0.0020
				50	0.00263 0.00250	0.00281 0.00219	<0.0020 <0.0020
				60	<0.0020 <0.0020	0.00201 <0.0020	<0.0020 <0.0020
				70	<0.0020 <0.0020	<0.0020 0.00215	<0.0020 <0.0020
				80	<0.0020 <0.0020	0.00269 0.00228	<0.0020 <0.0020
コーヒー豆 [露地] (豆) 2015年	1 (コロンビア)	2	1,000SC	40	0.00676 0.00798	0.00290 0.00399	0.00275 0.00295
				49	0.00798 0.00704	0.00582 0.00513	0.00456 0.00256
				60	0.00785 0.00751	0.00730 0.00701	0.00446 0.00418
				70	0.00697 0.00621	0.00906 0.00847	0.00508 0.00446
				80	0.00583 0.00485	0.01059 0.00807	0.00486 0.00409
コーヒー豆 [露地] (豆) 2015年	1 (コロンビア)	2	1,000SC	40	0.00369 0.00306	<0.0020 <0.0020	<0.0020 <0.0020
				48	0.00343 0.00510	0.00303 0.00466	0.00210 0.00291
				60	0.00393 0.00349	0.00574 0.00495	0.00308 0.00390
				69	0.00340 0.00366	0.00695 0.00640	0.00546 0.00489
				80	0.00266 0.00344	0.00619 0.00696	0.00424 0.00464
コーヒー豆 [露地] (豆) 2016年	1 (コスタリカ)	2	1,000SC	40	0.00410 0.00504	0.00222 0.00244	<0.0020 <0.0020
				50	0.00274 0.00467	<0.0020 0.00253	<0.0020 <0.0020
				59	0.00579 0.00476	0.00295 0.00230	<0.0020 <0.0020
				68	0.00459 0.00492	0.00262 0.00262	<0.0020 <0.0020
				78	0.00543 0.00514	0.00345 0.00320	<0.0020 <0.0020

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場数 (試験 場所)	回数 (回)	合計 使用量 (g ai/ha)	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					エチプロール	代謝物 B	代謝物 C
コーヒー豆 [露地] (豆) 2015年	1 (メキシコ)	2	1,000sc	40	0.00529 0.00621	0.00327 0.00471	0.00297 0.00278
				49	0.00864	0.00750	0.00383
				59	0.0101 0.0120	0.0162 0.0199	0.00505 0.00583
				69	0.0129 0.0112	0.0250 0.0233	0.00649 0.00672
				80	0.00492 0.00529	0.00855 0.01163	0.00528 0.00608
				38	0.00844 0.00573	0.00424 0.00297	<0.0020 <0.0020
コーヒー豆 [露地] (豆) 2016年	1 (コスタリカ)	2	1,000sc	48	0.00447 0.00677	0.00259 0.00277	<0.0020 <0.0020
				58	0.00508 0.00679	0.00565 0.00693	<0.0020 0.00278
				69	0.00427 0.00542	0.00452 0.00584	<0.0020 <0.0020
				78	0.00504 0.00461	0.00383 0.00468	<0.0020 <0.0020

sc : フロアブル

- ・全てコーヒー生豆が分析された。
- ・定量限界未満の場合は定量限界に<を付して記載した。

<別紙4-1：畜産物残留試験成績－ウシ-1>

・乳汁中のエチプロール及び代謝物Bの残留値 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与量 (mg/kg 乾燥 飼料相当)	分析成分	全乳 <sup>a</sup>	スキムミルク <sup>b</sup>	クリーム <sup>b</sup>
1.30 (1倍量)	エチプロール	最高値	<0.01	<0.01
		平均値	<0.01	<0.01
	代謝物B <sup>c</sup>	最高値	0.03	<0.01
		平均値	0.02	<0.01
	合量値 <sup>d</sup>	最高値	0.04	<0.02
		平均値	0.03	<0.02
3.91 (3倍量)	エチプロール	最高値	<0.01	0.03
		平均値	<0.01	<0.01
	代謝物B <sup>c</sup>	最高値	0.10	0.03
		平均値	0.09	0.02
	合量値 <sup>d</sup>	最高値	0.11	0.04
		平均値	0.10	0.03
13.0 (10倍量)	エチプロール	最高値	0.01	<0.01
		平均値	0.01	<0.01
	代謝物B <sup>c</sup>	最高値	0.28	0.06
		平均値	0.27	0.05
	合量値 <sup>d</sup>	最高値	0.29	0.07
		平均値	0.28	0.06

・対照群のエチプロール及び代謝物Bは全て定量限界未満 (<0.01  $\mu\text{g/g}$ ) であった。

<sup>a</sup> : 定常状態へ到達以降の10日目から28日目 (n=6) の平均

<sup>b</sup> : 14、21及び28日目試料 (n=3) の平均値

<sup>c</sup> : エチプロール換算値 (換算係数: 0.961)

<sup>d</sup> : エチプロールと代謝物B (エチプロール換算) の和。定量限界未満については定量限界値を用いて算出した。

・臓器及び組織のエチプロール及び代謝物 B の残留値 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与量 (mg/kg 乾燥飼料 相当)	分析成分		筋肉	肝臓	腎臓	腎周囲 脂肪	皮下脂肪	腸間膜 脂肪
1.30 (1倍量)	エチプロール	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.02
		平均値	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.02
	代謝物 B <sup>a</sup>	最高値	0.04	0.16	0.06	0.29	0.28	0.40
		平均値	0.03	0.14	0.05	0.28	0.25	0.37
	合量値 <sup>b</sup>	最高値	0.05	0.17	0.07	0.30	0.29	0.42
		平均値	0.04	0.15	0.06	0.29	0.26	0.39
3.91 (3倍量)	エチプロール	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	0.05	0.08	0.07
		平均値	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.07	0.06
	代謝物 B <sup>a</sup>	最高値	0.12	0.43	0.18	1.46	1.69	1.41
		平均値	0.09	0.38	0.16	1.36	1.35	1.28
	合量値 <sup>b</sup>	最高値	0.13	0.44	0.19	1.51	1.77	1.47
		平均値	0.10	0.39	0.17	1.40	1.42	1.34
13.0 (10倍量)	エチプロール	最高値	0.02	<0.01	0.02	0.21	0.31	0.26
		平均値	0.01	<0.01	0.02	0.14	0.20	0.18
	代謝物 B <sup>a</sup>	最高値	0.50	1.56	0.60	4.31	4.70	4.10
		平均値	0.35	1.27	0.57	4.16	3.92	3.75
	合量値 <sup>b</sup>	最高値	0.52	1.57	0.62	4.52	5.01	4.36
		平均値	0.37	1.28	0.59	4.31	4.12	3.93

・対照群のエチプロール及び代謝物 B は全て定量限界未満 (<0.01  $\mu\text{g/g}$ ) であった。

<sup>a</sup> : エチプロール換算値 (換算係数 : 0.961)

<sup>b</sup> : エチプロールと代謝物 B (エチプロール換算) の和。定量限界未満については定量限界値を用いて算出した。

<別紙4-2：畜産物残留試験成績一ウシ-2>

・乳汁：エチプロール並びに代謝物B、E及びFの残留値

投与量 (mg/kg 乾燥 飼料相当)	試料 採取日 (日) <sup>a</sup>	残留値(μg/g)							
		エチプロール		代謝物B		代謝物E		代謝物F	
		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
0.14 (1倍量)	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	4	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	9	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	11	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	16	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	18	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	23	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	29	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
0.41 (3倍量)	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	4	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	7	<0.005	<0.005	0.007	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	9	<0.005	<0.005	0.007	0.007	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	11	<0.005	<0.005	0.007	0.007	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	14	<0.005	<0.005	0.008	0.007	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	16	<0.005	<0.005	0.007	0.007	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	18	<0.005	<0.005	0.008	0.008	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	21	<0.005	<0.005	0.007	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	23	<0.005	<0.005	0.007	0.007	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	30	<0.005	<0.005	0.008	0.007	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
1.31 (10倍量)	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	4	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	7	<0.005	<0.005	0.019	0.016	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	9	<0.005	<0.005	0.023	0.021	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	11	<0.005	<0.005	0.027	0.023	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	14	<0.005	<0.005	0.031	0.024	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	16	<0.005	<0.005	0.027	0.025	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	18	<0.005	<0.005	0.028	0.024	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	21	<0.005	<0.005	0.026	0.024	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	23	<0.005	<0.005	0.030	0.026	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	30	<0.005	<0.005	0.026	0.025	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	31	<0.005	<0.005	0.036	0.028	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

投与量 (mg/kg 乾燥 飼料相当)	試料 採取日 (日) <sup>a</sup>	残留値(μg/g)							
		エチプロール		代謝物 B		代謝物 E		代謝物 F	
		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
1.38 (10倍量)	31	<0.005	<0.005	0.037	0.034	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	35	<0.005	<0.005	0.015	0.014	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	38 <sup>b</sup>	<0.005	<0.005	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	45 <sup>c</sup>	<0.005		<0.005		<0.005		<0.005	

・定量限界は全て 0.005 μg/g

・対照群のエチプロール並びに代謝物 B、E 及び F は全て定量限界未満 (<0.005 μg/g) であった。

<sup>a</sup> : 試験日 (1、3 及び 10 倍量群の投与開始日はそれぞれ試験 1、2 及び 3 日目)

<sup>b</sup> : 2 頭より採取

<sup>c</sup> : 1 頭より採取

#### ・クリーム及び乳清：エチプロール並びに代謝物 B、E 及び F の残留値

用量 (mg/kg 乾燥 飼料相当)	搾乳日	試料	残留値(μg/g) <sup>a</sup>			
			エチプロ ール	代謝物 B	代謝物 E	代謝物 F
1.31 (10 倍量)	最終 投与日	クリーム	0.011	0.311	0.005	<0.005
			0.010	0.322	<0.005	<0.005
			0.015	0.413	0.007	<0.005
		乳清	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

・定量限界は全て 0.005 μg/g

<sup>a</sup> : 個別データ

・臓器及び組織：エチプロール並びに代謝物 B、E 及び F の残留値

用量 (mg/kg 飼料)	採取 日 (日) <sup>a</sup>	部位	残留値 (μg/g)							
			エチプロール		代謝物 B		代謝物 E		代謝物 F	
			最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値
0.14 (1 倍 量)	1	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		皮下脂肪	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		腸間膜脂肪	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		腎周囲脂肪	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		肝臓	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
0.41 (3 倍 量)	1	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		皮下脂肪	<0.01	<0.01	0.06	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		腸間膜脂肪	<0.01	<0.01	0.07	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		腎周囲脂肪	<0.01	<0.01	0.08	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		肝臓	<0.01	<0.01	0.06	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		腎臓	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
1.31 (10 倍 量)	1	筋肉	<0.01	<0.01	0.04	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		皮下脂肪	<0.01	<0.01	0.18	0.15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		腸間膜脂肪	0.01	0.01	0.42	0.29	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		腎周囲脂肪	0.01	0.01	0.45	0.32	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		肝臓	<0.01	<0.01	0.24	0.22	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		腎臓	<0.01	<0.01	0.08	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
1.38 (10 倍 量)	5 <sup>b</sup>	筋肉	<0.01		0.01		<0.01		<0.01	
		皮下脂肪	<0.01		0.13		<0.01		<0.01	
		腸間膜脂肪	<0.01		0.14		<0.01		<0.01	
		腎周囲脂肪	<0.01		0.13		<0.01		<0.01	
		肝臓	<0.01		0.10		<0.01		<0.01	
		腎臓	<0.01		0.03		<0.01		<0.01	
	8 <sup>b</sup>	筋肉	<0.01		<0.01		<0.01		<0.01	
		皮下脂肪	<0.01		0.05		<0.01		<0.01	
		腸間膜脂肪	<0.01		0.06		<0.01		<0.01	
		腎周囲脂肪	<0.01		0.05		<0.01		<0.01	
		肝臓	<0.01		0.05		<0.01		<0.01	
		腎臓	<0.01		0.01		<0.01		<0.01	
	15 <sup>b</sup>	筋肉	<0.01		<0.01		<0.01		<0.01	
		皮下脂肪	<0.01		<0.01		<0.01		<0.01	
		腸間膜脂肪	<0.01		<0.01		<0.01		<0.01	
		腎周囲脂肪	<0.01		<0.01		<0.01		<0.01	
		肝臓	<0.01		<0.01		<0.01		<0.01	
		腎臓	<0.01		<0.01		<0.01		<0.01	

・定量限界は全て 0.01 μg/g

・対照群のエチプロール並びに代謝物 B、E 及び F は全て定量限界未満 (<0.01 μg/g) であった。

<sup>a</sup> : 最終投与日からの日数

<sup>b</sup> : 1 頭より採取

<別紙4-3：畜産物残留試験成績一ウシ-3>

・乳汁：エチプロール並びに代謝物B及びEの残留値

投与量 (mg/kg 乾燥 飼料相当)	試験 日 <sup>a</sup> (日)	残留値(μg/g)					
		エチプロール		代謝物B		代謝物E	
		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
3 (1倍量)	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	3	<0.01	<0.01	0.06	0.04	<0.01	<0.01
	6	<0.01	<0.01	0.06	0.04	<0.01	<0.01
	9	<0.01	<0.01	0.05	0.05	<0.01	<0.01
	12	<0.01	<0.01	0.07	0.06	<0.01	<0.01
	15	<0.01	<0.01	0.08	0.07	<0.01	<0.01
	18	<0.01	<0.01	0.08	0.07	<0.01	<0.01
	21	<0.01	<0.01	0.08	0.07	<0.01	<0.01
	24	<0.01	<0.01	0.08	0.07	<0.01	<0.01
9 (3倍量)	27	<0.01	<0.01	0.07	0.06	<0.01	<0.01
	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	3	0.01	0.01	0.11	0.09	<0.01	<0.01
	6	<0.01	<0.01	0.10	0.09	<0.01	<0.01
	9	<0.01	<0.01	0.19	0.15	<0.01	<0.01
	12	0.02	0.01	0.26	0.21	<0.01	<0.01
	15	0.01	<0.01	0.23	0.22	<0.01	<0.01
	18	0.01	0.01	0.24	0.24	<0.01	<0.01
	21	0.01	0.01	0.33	0.26	<0.01	<0.01
30 (10倍量)	24	0.01	0.01	0.30	0.25	<0.01	<0.01
	27	<0.01	<0.01	0.24	0.23	<0.01	<0.01
	0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	<0.01	<0.01	0.05	0.03	<0.01	<0.01
	3	0.04	0.03	0.37	0.30	0.02	0.01
	6	0.04	0.03	0.60	0.44	0.02	0.01
	9	0.04	0.03	0.63	0.48	0.01	0.01
	12	0.06	0.04	0.78	0.57	0.02	0.01
	15	0.05	0.04	0.70	0.58	0.02	0.01
	18	0.05	0.04	0.94	0.76	0.02	0.01
	21	0.05	0.04	0.84	0.75	0.02	0.01
	24	0.05	0.04	0.94	0.75	0.02	0.01
	27	0.06	0.05	0.94	0.80	0.02	0.01

・定量限界は全て 0.01 μg/g

・対照群のエチプロール並びに代謝物B及びEは全て定量限界未満(<0.01 μg/g)であった。

<sup>a</sup> : 試験0日は投与開始日

・無脂肪乳及びクリーム：エチプロール並びに代謝物 B 及び E の残留値

投与量 (mg/kg 乾燥 飼料相当)	試料 a	残留値(μg/g)					
		エチプロール		代謝物 B		代謝物 E	
		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
3 (1倍量)	無脂肪乳	<0.01	<0.01	0.03	0.02	<0.01	<0.01
	クリーム	0.04	0.02	0.82	0.73	0.02	0.01
9 (3倍量)	無脂肪乳	<0.01	<0.01	0.11	0.10	<0.01	<0.01
	クリーム	0.09	0.08	2.79	2.67	0.02	0.01
30 (10倍量)	無脂肪乳	0.03	0.03	0.52	0.36	<0.01	<0.01
	クリーム	0.48	0.36	9.44	8.69	0.25	0.15

・定量限界は全て 0.01 μg/g

・対照群のエチプロール並びに代謝物 B 及び E は全て定量限界未満 (<0.01 μg/g) であった。

a : 最終投与日に搾乳した試料を使用

・臓器及び組織：エチプロール並びに代謝物 B 及び E の残留値

投与量 (mg/kg 乾燥飼 料相当)	試料 a	残留値(μg/g)					
		エチプロール		代謝物 B		代謝物 E	
		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
3 (1倍量)	筋肉	<0.01	<0.01	0.10	0.08	<0.01	<0.01
	皮下脂肪	0.04	0.03	0.98	0.92	0.02	0.01
	大網脂肪	0.04	0.03	1.18	1.09	0.02	0.01
	腎周囲脂肪	0.03	0.03	1.02	0.87	0.02	0.02
	肝臓	<0.01	<0.01	0.38	0.30	<0.01	<0.01
	腎臓	<0.01	<0.01	0.16	0.14	<0.01	<0.01
9 (3倍量)	筋肉	<0.01	<0.01	0.25	0.23	<0.01	<0.01
	皮下脂肪	0.12	0.11	3.32	3.16	0.02	0.01
	大網脂肪	0.14	0.13	3.75	3.66	0.02	0.01
	腎周囲脂肪	0.13	0.13	3.32	3.16	0.02	0.02
	肝臓	<0.01	<0.01	1.50	1.32	<0.01	<0.01
	腎臓	0.01	0.01	0.55	0.48	<0.01	<0.01
30 (10倍 量)	筋肉	0.05	0.04	1.02	0.89	0.02	0.01
	皮下脂肪	0.64	0.49	12.4	11.0	0.30	0.16
	大網脂肪	0.52	0.45	11.4	11.2	0.25	0.15
	腎周囲脂肪	0.58	0.43	11.0	10.5	0.34	0.18
	肝臓	0.04	0.02	4.62	4.21	0.01	0.01
	腎臓	0.08	0.05	1.75	1.64	0.03	0.02

・定量限界は全て 0.01 μg/g

・対照群のエチプロール並びに代謝物 B 及び E は全て定量限界未満 (<0.01 μg/g) であった。

a : 最終投与の翌日に試料採取

<別紙4-4：畜産物残留試験成績－ニワトリ－1>

・エチプロール及び代謝物Bの残留値(μg/g)

投与量 (mg/kg 乾燥飼料 相当)	分析成分		卵黄 <sup>a</sup>	卵白 <sup>a</sup>	全卵 <sup>a,b</sup>	筋肉 <sup>c</sup>	脂肪 及び 皮膚	肝臓
0.443 (1倍量)	エチプロール	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		平均値	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	代謝物B <sup>d</sup>	最高値	0.08	<0.01	0.03	<0.01	0.03	0.04
		平均値	0.07	<0.01	0.03	<0.01	0.03	0.04
	合量値 <sup>e</sup>	最高値	0.09	<0.02	0.04	<0.02	0.04	0.05
		平均値	0.08	<0.02	0.04	<0.02	0.04	0.05
1.33 (3倍量)	エチプロール	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		平均値	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	代謝物B <sup>d</sup>	最高値	0.19	0.01	0.07	0.02	0.09	0.13
		平均値	0.17	0.01	0.07	0.01	0.08	0.13
	合量値 <sup>e</sup>	最高値	0.20	0.02	0.08	0.03	0.09	0.14
		平均値	0.18	0.02	0.08	0.02	0.09	0.14
4.43 (10倍量)	エチプロール	最高値	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		平均値	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	代謝物B <sup>d</sup>	最高値	0.62	0.04	0.23	0.04	0.29	0.37
		平均値	0.57	0.04	0.21	0.04	0.26	0.33
	合量値 <sup>e</sup>	最高値	0.64	0.05	0.27	0.05	0.30	0.38
		平均値	0.58	0.05	0.22	0.05	0.27	0.34

・対照群のエチプロール及び代謝物Bは全て定量限界未満(<0.01 μg/g)であった。

<sup>a</sup> : 定常状態へ到達以降の7日目から28日目(n=7)の平均値

<sup>b</sup> : 卵黄及び卵白中残留濃度と各試料重量比から全卵中濃度を算出した。

<sup>c</sup> : 胸部及び脚部の混成試料

<sup>d</sup> : エチプロール換算値(換算係数: 0.961)

<sup>e</sup> : エチプロールと代謝物B(エチプロール換算)の和。定量限界未満については定量限界値を用いて算出した。

<別紙4-5：畜産物残留試験成績ニワトリ-2>

・卵：エチプロール並びに代謝物B、E及びFの残留値

投与量 (mg/kg 乾燥飼料)	採卵 日 (日) <sup>a</sup>	残留値(μg/g)							
		エチプロール		代謝物B		代謝物E		代謝物F	
		最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値
0.084 (1倍量)	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	9	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	11	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	16	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	18	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	23	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	29	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
0.50 (6倍量)	2	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	7	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	9	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	11	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	14	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	16	<0.01	<0.01	0.04	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	18	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	21	<0.01	<0.01	0.04	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	23	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	30	<0.01	<0.01	0.04	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
2.51 (30倍量)	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	7	<0.01	<0.01	0.07	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	9	<0.01	<0.01	0.12	0.11	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	11	0.01	<0.01	0.15	0.14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	14	0.01	<0.01	0.17	0.15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	16	0.01	<0.01	0.17	0.15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	18	0.01	<0.01	0.18	0.15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	21	<0.01	<0.01	0.17	0.15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	23	0.01	<0.01	0.18	0.16	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	31	<0.01	<0.01	0.16	0.15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
2.46 (30倍量)	21	<0.01	<0.01	0.16	0.14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	23	<0.01	<0.01	0.15	0.14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	31	<0.01	<0.01	0.15	0.14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	35	<0.01	<0.01	0.08	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	38 <sup>b</sup>	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01	

・定量限界は全て 0.01 μg/g

・対照群のエチプロール並びに代謝物B、E及びFは全て定量限界未満(<0.01 μg/g)であった。

a : 試験日 (1、6及び30倍量群の投与開始日はそれぞれ試験1、2及び3日目)

b : 2連で実施

c : 1連で実施

・卵黄及び卵白：エチプロール並びに代謝物 B、E 及び F の残留値

用量 (mg/kg 飼料)	採卵日	試料	残留値(μg/g) <sup>a</sup>			
			エチプロー ル	代謝物 B	代謝物 E	代謝物 F
2.51 (30 倍 量)	最終 投与日	卵黄	0.01	0.31	<0.01	<0.01
			<0.01	0.25	<0.01	<0.01
			0.02	0.44	<0.01	<0.01
		卵白	<0.01	0.03	<0.01	<0.01
			<0.01	0.03	<0.01	<0.01
			<0.01	0.03	<0.01	<0.01

・定量限界は全て 0.01 μg/g

<sup>a</sup> : 個別データ

・臓器及び組織：エチプロール並びに代謝物 B、E 及び F の残留値

用量 (mg/kg 飼料)	採取 日 (日) <sup>a</sup>	部位	残留値(μg/g)					
			エチプロール		代謝物 B		代謝物 E	
			最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値
0.084 (1 倍量)	1	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		皮膚 及び 脂肪	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		肝臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
0.50 (6 倍量)	1	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		皮膚 及び 脂肪	<0.01	<0.01	0.04	0.03	<0.01	<0.01
		肝臓	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01
2.51 (30 倍 量)	1	筋肉	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01
		皮膚 及び 脂肪	<0.01	<0.01	0.17	0.15	<0.01	<0.01
		肝臓	<0.01	<0.01	0.13	0.11	<0.01	<0.01
2.46 (30 倍 量)	5 <sup>b</sup>	筋肉	<0.01		<0.01		<0.01	
		皮膚 及び 脂肪	<0.01		<0.01		<0.01	
		肝臓	<0.01		<0.01		<0.01	
	15 <sup>b</sup>	筋肉	<0.01		<0.01		<0.01	
		皮膚 及び 脂肪	<0.01		<0.01		<0.01	
		肝臓	<0.01		<0.01		<0.01	

・定量限界は全て 0.01 μg/g

<sup>a</sup> : 最終投与日からの日数

<sup>b</sup> : 1 連で実施

<参考>

- 1 農薬抄録エチプロール（殺虫剤）（平成15年6月19日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
- 2 <sup>14</sup>C 標識エチプロールを用いたラット体内における代謝試験（GLP 対応）：Inveresk Research（英）、1999年、未公表
- 3 稲における代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、2000年、未公表
- 4 綿における代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、2000年、未公表
- 5 ピーマンにおける代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、1999年、未公表
- 6 好気的湛水土壤中運命試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、1999年、未公表
- 7 好気性土壤代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、1999年、未公表
- 8 嫌気的土壤中運命試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、1999年、未公表
- 9 代謝物 RPA097973[B]の嫌気的土壤中運命試験（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2001年、未公表
- 10 土壤吸着試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2002年、未公表
- 11 加水分解運命試験（GLP 対応）：PTRL West, inc.（米）、1998年、未公表
- 12 水中光分解試験（滅菌緩衝液）（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2000年、未公表
- 13 水中光分解試験（滅菌自然水）（GLP 対応）：RCC Ltd.（スイス）、2002年、未公表
- 14 エチプロールの作物残留試験成績：財団法人残留農薬研究所、2003年、未公表
- 15 エチプロールの作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス株式会社、2003年、未公表
- 16 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式会社成東研究所、2002年、未公表
- 17 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1997年、未公表
- 18 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1997年、未公表
- 19 ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：SafePharm Laboratories Limited（英）、1998年、未公表
- 20 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（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1999年、未公表

- 21 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（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1999年、未公表
- 22 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（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2001年、未公表
- 23 動物、植物、土壤中代謝物 RPA112917（代謝物 D）のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2001年、未公表
- 24 植物中代謝物 RPA115369（代謝物 K）のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2001年、未公表
- 25 水中光分解代謝物 RPA157925（代謝物 N）のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、2002年、未公表
- 26 水中光分解代謝物 AE0764815（代謝物 P）のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：株式会社ボゾリサーチセンター、2002年、未公表
- 27 ウサギを用いた眼一次刺激性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1997年、未公表
- 28 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1997年、未公表
- 29 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
- 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）：Aventis Crop Science（仏）、2000年、未公表
- 31 イヌを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2001年、未公表
- 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）：Huntingdon Life Science（英）、2001年、未公表
- 33 イヌを用いた混餌投与による1年間経口投与毒性試験（GLP 対応）：CIT（仏）、2001年、未公表
- 34 ラットを用いた混餌投与による1年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2001年、未公表
- 35 マウスを用いた78週間混餌投与発がん性試験（GLP 対応）：CIT（仏）、2001年、未公表
- 36 ラットを用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）：Research Triangle Institute（米）、2001年、未公表
- 37 ラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2000年、未公表
- 38 ウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2000年、未公表
- 39 細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英）、1998年、未公表

- 40 培養ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、1998年、未公表
- 41 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、1999年、未公表
- 42 ラット肝培養細胞を用いた不定期 D N A 合成試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、2001年、未公表
- 43 動物、植物及び土壤中代謝物 RPA097973 (代謝物 B) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、1999年、未公表
- 44 動物、植物及び土壤中代謝物 RPA107566 (代謝物 E) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、1999年、未公表
- 45 動物、植物及び土壤中代謝物 RPA112916 (代謝物 C) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、2001年、未公表
- 46 動物、植物及び土壤中代謝物 RPA112917 (代謝物 D) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、2001年、未公表
- 47 植物中代謝物 RPA115369 (代謝物 K) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、2001年、未公表
- 48 水中光分解代謝物 RPA157925 (代謝物 N) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、2001年、未公表
- 49 水中光分解代謝物 AE0764815 (代謝物 P) の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2002年、未公表
- 50 ラットを用いた過塩素酸塩放出試験による甲状腺影響評価(GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2001年、未公表
- 51 ラットを用いたサイロキシンの血中動態に対する影響試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2001年、未公表
- 52 ラットを用いたサイロキシン胆汁排泄に対する影響試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2001年、未公表
- 53 マウスを用いた肝毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Crop Science (仏)、2002 年、未公表
- 54 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
- 55 食品健康影響評価について (平成 15 年 10 月 29 日付け、厚生労働省発食安第 1029001 号)
- 56 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式会社、2004 年、未公表

- 57 農薬抄録エチプロール（殺虫剤）（平成 16 年 5 月 27 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
- 58 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式会社、2004 年、未公表
- 59 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式会社、2004 年、未公表
- 60 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 16 年 7 月 22 日付け府食第 771 号）
- 61 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）
- 62 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 63 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式会社、2007 年、未公表
- 64 稲における代謝試験（湛水処理）（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（独）、2004 年、未公表
- 65 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式会社、2006 年、未公表
- 66 エチプロール 作物残留性試験成績：財団法人残留農薬研究所、2006 年、未公表
- 67 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
- 68 食品健康影響評価について（平成 19 年 12 月 4 日付け、厚生労働省発食安第 1204001 号）
- 69 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 20 年 2 月 28 日付け府食第 217 号）
- 70 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 21 年 6 月 4 日付け、平成 21 年厚生労働省告示第 325 号）
- 71 農薬抄録 エチプロール（殺虫剤）（平成 21 年 10 月 1 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
- 72 ラットにおける急性神経毒性試験 RNP 558/982938（GLP 対応）：Huntingdon Life Science Ltd.（英）、2001 年、未公表
- 73 ラットにおける急性神経毒性試験 RNP 608/994084（GLP 対応）：Huntingdon Life Science Ltd.（英）、2001 年、未公表
- 74 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式会社、2000 年、2008 年、未公表
- 75 食品健康影響評価について（平成 21 年 12 月 14 日付け、厚生労働省発食安 1214 第 1 号）
- 76 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 22 年 7 月 22 日付け府食第 565

号)

- 77 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 23 年 7 月 19 日付け平成 23 年厚生労働省告示第 241 号）
- 78 食品健康影響評価について（平成 25 年 12 月 6 日付け厚生労働省発食安 1206 第 1 号）
- 79 農薬抄録 エチプロール（殺虫剤）（平成 25 年 8 月 6 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
- 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式会社、2010 年、2011 年、未公表
- 81 ラットにおける免疫毒性試験（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス株式会社、2010 年、未公表
- 82 ウサギにおける急性毒性試験（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス株式会社、2011 年、未公表
- 83 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 26 年 3 月 24 日付け府食第 245 号）
- 84 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 27 年 2 月 20 日付け平成 27 年厚生労働省告示第 30 号）
- 85 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）
- 86 食品健康影響評価について（令和 7 年 4 月 16 日付け消食基第 269 号）
- 87 試験成績の概要及び考察 ハタガシラフロアブル 有効成分（殺虫剤）（2023 年）：OAT アグリオ株式会社、一部公表
- 88 OAT-0912 フロアブル 水稲作物残留試験①（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2022 年、未公表
- 89 OAT-0912 フロアブル 水稲作物残留試験②（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2022 年、未公表
- 90 OAT-0912 粒剤 水稲作物残留試験①（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2022 年、未公表
- 91 OAT-0912 粒剤 水稲作物残留試験②（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2022 年、未公表
- 92 OAT-0912 粒剤 OAT-0912 フロアブル ねぎ作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2022 年、未公表
- 93 OAT-0912 フロアブル 温州みかん作物残留試験①（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2022 年、未公表
- 94 OAT-0912 フロアブル 温州みかん作物残留試験②（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2022 年、未公表
- 95 OAT-0912 フロアブル かぼす作物残留試験：一般財団法人日本食品分析センター多摩研究所、2021 年、未公表

- 96 OAT-0912 フロアブル すだち作物残留試験：一般財団法人日本食品分析センター 多摩研究所、2021年、未公表
- 97 OAT-0912 フロアブル ゆず作物残留試験：一般財団法人日本食品分析センター 多摩研究所、2022年、未公表
- 98 OAT-0912 フロアブル かき作物残留試験① (GLP 対応)：一般社団法人日本植物防疫協会、2022年、未公表
- 99 OAT-0912 フロアブル かき作物残留試験② (GLP 対応)：一般社団法人日本植物防疫協会、2022年、未公表
- 100 The Metabolism of [<sup>14</sup>C]-OATZN in the Lactating Goat (GLP 対応) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英)、2021年、未公表
- 101 The Metabolism of [<sup>14</sup>C]-OATZN in the Laying Hen (GLP 対応) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英)、2021年、未公表
- 102 OATZN: Residue Study in Lactating Cow (GLP 対応) : Research Institute for Animal Science in Biochemistry and Toxicology、2022年、未公表
- 103 OATZN: Residue Study in Laying Hen (GLP 対応) : Research Institute for Animal Science in Biochemistry and Toxicology、2022年、未公表
- 104 Acute Oral Dose Toxicity Study of OATZN in Sprague-Dawley Rats (Acute Toxic Class Method) (GLP 対応) : Biotoxtech Co., Ltd. (韓)、2019年、未公表
- 105 OATZN: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2019年、未公表
- 106 OATZN: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Dogs (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2019年、未公表
- 107 OATZN: Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2022年、未公表
- 108 OATZN: Carcinogenicity Study in Mice (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2021年、未公表
- 109 OATZN: Acute Oral Neurotoxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2021年、未公表
- 110 OATZN: Repeated Dose 90-Day Oral Neurotoxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2021年、未公表
- 111 OATZN: Reproduction Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2021年、未公表
- 112 OATZN: Developmental Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2020年、未公表
- 113 OATZN: Developmental Toxicity Study in Rabbits (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2020年、未公表
- 114 A Bacterial Reverse Mutation Test of OATZN (GLP 対応) : BioSafety

Research Center Inc.、2019年、未公表

- 115 Chromosome Aberration Test of OATZN in Cultured Mammalian Cells (GLP 対応) : Biosafety Research Center Inc.、2019年、未公表
- 116 Micronucleus Test of OATZN in Mice (GLP 対応) : BioSafety Research Center Inc.、2019年、未公表
- 117 Acute Dermal Dose Toxicity Study of OATZN in Sprague-Dawley Rats (Fixed Dose Procedure) (GLP 対応) : Biotoxtech Co., Ltd. (韓) 、2019年、未公表
- 118 OATZN: Acute Inhalation Toxicity Study in Sprague-Dawley Rats (GLP 対応) : Jeonbuk Department of Inhalation Research, KIT, KRICT (韓) 、2019年、未公表
- 119 Skin Sensitization Study of OATZN in Hartley Guinea Pigs (Maximization Test) (GLP 対応) : Biotoxtech Co., Ltd. (韓) 、2019年、未公表
- 120 Acute Oral Dose Toxicity Study of OJ-003 in Sprague-Dawley Rats (Acute Toxic Class Method) (GLP 対応) : Biotoxtech Co., Ltd. (韓) 、2019年、未公表
- 121 Acute Oral Dose Toxicity Study of OJ-002 in Sprague-Dawley Rats (Acute Toxic Class Method) (GLP 対応) : Biotoxtech Co., Ltd. (韓) 、2019年、未公表
- 122 Acute Oral Dose Toxicity Study of OJ-004 in Sprague-Dawley Rats (Acute Toxic Class Method) (GLP 対応) : Biotoxtech Co., Ltd. (韓) 、2019年、未公表
- 123 Acute Oral Dose Toxicity Study of impurity 1 in Sprague-Dawley Rats (Acute Toxic Class Method) (GLP 対応) : Biotoxtech Co., Ltd. (韓) 、2019年、未公表
- 124 Acute Oral Dose Toxicity Study of impurity 2 in Sprague-Dawley Rats (Acute Toxic Class Method) (GLP 対応) : Biotoxtech Co., Ltd. (韓) 、2019年、未公表
- 125 Acute Oral Dose Toxicity Study of impurity 3 in Sprague-Dawley Rats (Acute Toxic Class Method) (GLP 対応) : Biotoxtech Co., Ltd. (韓) 、2019年、未公表
- 126 Acute Oral Dose Toxicity Study of impurity 4 in Sprague-Dawley Rats (Acute Toxic Class Method) (GLP 対応) : Biotoxtech Co., Ltd. (韓) 、2019年、未公表
- 127 Bacterial Reverse Mutation Test of OJ-003 (GLP 対応) : Biotoxtech Co., Ltd. (韓) 、2019年、未公表
- 128 Bacterial Reverse Mutation Test of OJ-002 (GLP 対応) : Biotoxtech Co., Ltd. (韓) 、2019年、未公表
- 129 Bacterial Reverse Mutation Test of OJ-004 (GLP 対応) : Biotoxtech Co.,

- Ltd. (韓)、2019年、未公表
- 130 Bacterial Reverse Mutation Test of impurity 1 (GLP 対応) : Biotoxtech Co., Ltd. (韓)、2019年、未公表
- 131 Bacterial Reverse Mutation Test of impurity 2 (GLP 対応) : Biotoxtech Co., Ltd. (韓)、2019年、未公表
- 132 Bacterial Reverse Mutation Test of impurity 3 (GLP 対応) : Biotoxtech Co., Ltd. (韓)、2019年、未公表
- 133 Bacterial Reverse Mutation Test of impurity 4 (GLP 対応) : Biotoxtech Co., Ltd. (韓)、2019年、未公表
- 134 Toxicity Prediction of impurity 3 : Chemicals Evaluation and Research Institute, 2022年、未公表
- 135 食品健康影響評価について（令和7年4月16日付け7消安第236号）
- 136 試験成績の概要及び考察 エチプロール（2023年）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
- 137 土壤残留分析結果報告書（水田状態の圃場試験）：バイエルクロップサイエンス株式会社結城中央研究所、2004年、未公表
- 138 Nature of the residues of [phenyl-UL-<sup>14</sup>C] Ethiprole in bee-relevant matrices of phacelia (GLP 対応) : Bayer AG, Crop Science Division (独)、2018年、未公表
- 139 作物残留分析結果報告書（水稻）：株式会社化学分析コンサルタント、2010年、未公表
- 140 ルーチンアドマイヤー箱粒剤・キラップフロアブル・アドマイヤー1 粒剤 水稻 作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2019年、未公表
- 141 キラップフロアブルのだいすにおける作物残留試験 (GLP 対応) : 株式会社エスコ、2019年、未公表
- 142 アドマイヤー1 粒剤及び顆粒水和剤 キラップフロアブルのえだまめにおける作物残留試験 (GLP 対応) : 株式会社エスコ、2018年、未公表
- 143 エチプロール（キラップ）フロアブル りんご作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2016年、未公表
- 144 エチプロール（キラップ）フロアブル かき作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2017年、未公表
- 145 Ethiprole 200 SC (Ethiprole + Imidacloprid; 100+100) – magnitude of the Residue in/on Coffee: U.S., Canada and E.U. Import Tolerances (GLP 対応) : SynTech Research Laboratory Services (米)、2015年、未公表
- 146 CURBIX (EPR SC 200) (Ethiprole) - Magnitude of the Residue in/on Coffee: U.S., Canada and E.U. Import Tolerances (GLP 対応) : International Agricultural Research (米)、2017年、未公表

- 147 エチプロールの海外作物残留試験成績の概要：バイエルクロップサイエンス株式会社、2025年、未公表
- 148 The Distribution and Metabolism of [<sup>14</sup>C]-RPA 107382 in the Lactating Goat (GLP 対応) : Inveresk Research (英)、1999年、未公表
- 149 The Distribution and Metabolism of [<sup>14</sup>C]-RPA 107382 in the Laying Hen (GLP 対応) : Inveresk Research (英)、1999年、未公表
- 150 Ethiprole: Feeding Study with Dairy Cows (GLP 対応) : Bayer CropScience AG BCS-R&D-D-HS-RA (独)、2016年、未公表
- 151 Ethiprole: Feeding Study with Dairy Cows (GLP 対応) : Shokukanken Inc.、2020年、未公表
- 152 Ethiprole: Feeding Study with Laying Hen (GLP 対応) : Bayer AG - Crop Science Division Human Safety - Residue Analysis (独)、2017年、未公表
- 153 エチプロールを含む飼料を摂取した産卵鶏における畜産物の移行試験について：財団法人畜産生物科学安全研究所、2009年、未公表
- 154 Metabolic Stability and Profiling of [phenyl-UL-<sup>14</sup>C] Ethiprole in Liver S9 fractions from human and rat for Inter-species Comparison (GLP 対応) : Bayer AG, Crop Science Division Environmental Safety Testing (独)、2017年、未公表
- 155 Comparative *in vitro* metabolism of [phenyl-UL-<sup>14</sup>C] Ethiprole in Hepatocytes from Human, Rat, Dog, Rabbit and Mouse (GLP 対応) : Bayer AG, Crop Science Division Environmental Safety Testing (独)、2021年、未公表
- 156 Acute oral toxicity study of Ethiprole (AE0316423) in Rat (GLP 対応) : INTOX PVT. LTD. (印)、2016年、未公表
- 157 Ethiprole (RPA 107382): 28-day toxicity study in the rat by dietary administration (GLP 対応) : Aventis CropScience (仏)、2001年、未公表
- 158 RPA 107382: PRELIMINARY 28-DAY TOXICITY STUDY IN THE C57 B1/6N MICE BY DIETARY ADMINISTRATION (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agro (仏)、1999年、未公表
- 159 RPA 107382: 28-DAY TOXICITY STUDY IN THE DOG BY DIETARY ADMINISTRATION (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agro (仏)、1998年、未公表
- 160 RPA 107382: Mutation at the thymidine kinase (*tk*) locus of mouse lymphoma L5178Y cells (MLA) using the microtitre fluctuation technique (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (英)、1999年、未公表
- 161 Acute Dermal Toxicity Study of Ethiprole (AE0316423) in Rat (GLP 対応) : INTOX PVT. LTD. (印)、2016年、未公表
- 162 Acute Inhalation Toxicity Study (Nose-only) in the Rat with Ethiprole technical (GLP 対応) : CiToxLAB Hungary Ltd. (匈)、2016年、未公表

- 163 Primary Skin Irritation / Corrosion Study of Ethiprole (AE0316423) in Rabbit (GLP 対応) : INTOX PVT. LTD. (印) 、2016 年、未公表
- 164 Acute Eye irritation / Corrosion Study of Ethiprole (AE0316423) in Rabbit (GLP 対応) : INTOX PVT. LTD. (印) 、2016 年、未公表
- 165 Ethiprole (RPA 107382): A 28-day dermal toxicity study in rats (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences (米) 、2002 年、未公表
- 166 Ethiprole (RPA 107382): Toxicity study by dermal administration to CD rats for 4 weeks (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英) 、2003 年、未公表
- 167 Ethiprole - Enzyme and mRNA induction in cultured male han wistar rat hepatocytes (GLP 対応) : Concept Life Sciences (英) 、2018 年、未公表
- 168 Ethiprole - Effects on Cell Proliferation in Cultured Male Han Wistar Rat Primary Hepatocytes (GLP 対応) : Concept Life Sciences (英) 、2021 年、未公表
- 169 *In vitro* CYP and UGT induction in human and Wistar rat hepatocytes by Ethiprole : KALY-CELL (仏) 、2021 年、未公表
- 170 Ethiprole - Evaluation of the Human Relevance of Rodent Hepatocellular Adenomas using Cryopreserved Male Human Hepatocytes (GLP 対応) : Concept Life Sciences (英) 、2021 年、未公表
- 171 Ethiprole technical: *in-vitro* inhibition of non-juvenile male han wistar rat thyroperoxidase (TPO)-catalysed guaiacol oxidation (GLP 対応) : Concept Life Sciences (英) 、2020 年、未公表
- 172 Ethiprole technical: *in-vitro* inhibition of iodide uptake by sodium/iodide symporter in the rat thyroid-derived cell line FRTL-5 (GLP 対応) : Concept Life Sciences (英) 、2021 年、未公表
- 173 Ethiprole: Acute Oral Toxicity Study in Pregnant Female Rabbits (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology 、2022 年、未公表
- 174 Tanaka T and Inomata A: Reproductive and Neurobehavioral Effects of Ethiprole Administered to Mice in the Diet. Birth Defects Research 2017; 109 (19): 1568–1585
- 175 Tanaka T, Suzuki T and Inomata A: Reproductive and neurobehavioral effects of maternal exposure to ethiprole in F1-generation mice, Birth Defects Research 2018; 110(3): 259–275
- 176 エチプロール公表文献調査報告書 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2023 年、公表
- 177 RPA112916 metabolite of ethiprole (RPA 107382): 28-day toxicity study in the rat by dietary administration (GLP 対応) : Aventis CropScience (仏) 、2000 年、未公表

- 178 An *in vitro* Micronucleus Assay with Ethiprole-sulfoxide amide (RPA112916, AE0616301) in Cultured Peripheral Human Lymphocyte (GLP 対応) : Charles River Laboratories (蘭)、2019年、未公表
- 179 Impurity 5: *Salmonella typhimurium* reverse mutation assay -Ames screening test- : Rhone-Poulenc Agrochem (仏)、1997年、未公表
- 180 エチプロール原体中の添加物・不純物の毒性に関する報告書：バイエルクロップサイエンス株式会社、2023年、未公表
- 181 食品健康影響評価に係る提出資料について：OAT アグリオ株式会社、2025年、未公表
- 182 OATZN: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Mice : The Institute of Environmental Toxicology、2019年、未公表
- 183 食品健康影響評価に係る提出資料について：OAT アグリオ株式会社、2025年、未公表
- 184 食品健康影響評価に係る提出資料について：バイエルクロップサイエンス株式会社、2025年、未公表
- 185 JMPR①：“Ethiprole”, Pesticide residues in food 2018. Report (2018)
- 186 JMPR②：“Ethiprole”, Pesticide residues in food 2018. Evaluations. Part I. Residues. p139-251.(2018)
- 187 JMPR③：“Ethiprole”, Pesticide residues in food 2018. Evaluations. Part II. Toxicological. p11-55.(2018)
- 188 EPA①:Ethiprole: Human Health Risk Assessment for Proposed Uses on Imported Rice and Tea.(2010)
- 189 EPA②:Pesticide Fact Sheet: Ethiprole (2011)
- 190 EPA③:Ethiprole. Human Health Risk Assessment for a Proposed Tolerance without US Registration in/on Imported Coffee, Green Bean. (2019)
- 191 EFSA①:Setting of residue definitions and toxicological reference values for ethiprole (2024)
- 192 EFSA②: Netherlands. (2021). Evaluation report on the setting of residue definitions for the active substance ethiprole. 27 January 2021 (superseding previous versions prepared by former EMS the United Kingdom for an import tolerance in rice), revised in March 2024