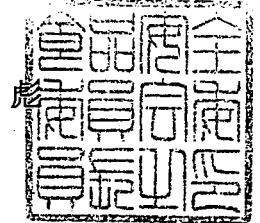


府 食 第 5 9 号
平成 20 年 1 月 17 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号及び平成 19 年 9 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0913009 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたエスプロカルブに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

エスプロカルブの一日摂取許容量を 0.01 mg/kg 体重/日と設定する。



農薬評価書

エスプロカルブ

2008年1月

食品安全委員会

目次

○審議の経緯.....	3
○食品安全委員会委員名簿.....	3
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) 薬物動態.....	7
(2) 排泄.....	7
(3) 体内分布.....	8
(4) 代謝物同定・定量.....	8
2. 植物体内運命試験.....	9
(1) 水稻.....	9
(2) 水稻及びヒエにおける吸収・分布比較試験.....	10
3. 土壌中運命試験.....	11
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	11
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	11
(3) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験.....	12
(4) 嫌氣的土壌中運命試験.....	12
(5) 土壌吸着試験.....	13
4. 水中運命試験.....	13
(1) 加水分解試験.....	13
(2) 水中光分解試験(緩衝液).....	13
(3) 水中光分解試験(自然水).....	13
5. 土壌残留試験.....	14
6. 作物等残留試験.....	14
(1) 作物残留試験.....	14
(2) 魚介類における最大推定残留値.....	15

7. 一般薬理試験	15
8. 急性毒性試験	17
9. 眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験	17
10. 亜急性毒性試験	18
(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)	18
(2)90日間亜急性毒性試験(イヌ)	19
(3)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	19
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	20
(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)	20
(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	21
(3)18ヶ月間発がん性試験(マウス)	21
12. 生殖発生毒性試験	22
(1)2世代繁殖試験(ラット)	22
(2)発生毒性試験(ラット)	23
(3)発生毒性試験(ウサギ)	23
13. 遺伝毒性試験	24
14. その他の試験—ChE 活性に対する影響	25
Ⅲ. 食品健康影響評価	26
・別紙1:代謝物/分解物/原体混在物略称	30
・別紙2:検査値等略称	31
・参照	32

<審議の経緯>

清涼飲料水関連

- 1988年 3月 24日 初回農薬登録
2003年 7月 1日 厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0701015号)
(参照1)
2003年 7月 3日 同接受
2003年 7月 18日 食品安全委員会第3回会合(要請事項説明)(参照2)
2003年 10月 8日 追加資料受理(参照3)
(エスプロカルブを含む要請対象93農薬を特定)
2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会(参照4)
2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会(参照5)
2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会(参照6)

魚介類の残留基準設定関連

- 2007年 9月 4日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼(魚介類)
2007年 9月 13日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0913009号)、同接受(参照7~53)
2007年 9月 20日 第207回食品安全委員会(要請事項説明)(参照54)
2007年 10月 19日 第16回農薬専門調査会総合評価第二部会(参照55)
2007年 12月 5日 第32回農薬専門調査会幹事会(参照56)
2007年 12月 13日 第219回食品安全委員会(報告)
2007年 12月 13日より2008年1月11日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 1月 15日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008年 1月 17日 第222回食品安全委員会(報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭(委員長)	寺田雅昭(委員長)	見上 彪(委員長)
寺尾允男(委員長代理)	見上 彪(委員長代理)	小泉直子(委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

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

(2007年4月1日から)

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

* : 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

要 約

チオカーバメート系除草剤であるエスプロカルブ (CAS No. 85785-20-2) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット)、植物体内運命 (水稻及びヒエ)、土壤中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性 (ラット及びマウス)、亜急性毒性 (イヌ及びラット)、亜急性神経毒性 (ラット)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、エスプロカルブ投与による影響は主に肝臓及び腎臓に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：エスプロカルブ

英名：esprocarb (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：S-ベンジル(RS)-1,2-ジメチルプロピル(エチル)チオカーバメート

英名：S-benzyl (RS)-1,2-dimethylpropyl(ethyl)thiocarbamate

CAS (No. 85785-20-2)

和名：S(フェニルメチル)(1,2-ジメチルプロピル)エチルカーバモチオエート

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

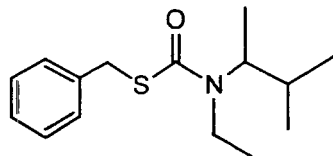
4. 分子式

C₁₅H₂₃NOS

5. 分子量

265.42

6. 構造式



7. 開発の経緯

エスプロカルブは、米国ストウファー・ケミカル社（現シンジェンタ社）によって開発されたチオカーバメート系除草剤であり、水田雑草の中でイネ科雑草のノビエ、カヤツリグサ科雑草のタマガヤツリ、マツバイ、ホタルイ等に選択的に作用して防除効果を示す。作用機構は十分に解明されていないが、他のチオカーバメート系除草剤と同様に細胞分裂阻害、特に蛋白質合成阻害によりノビエの生育を抑制または停止させ、枯死させるものと考えられている。

日本では1988年に水稻を対象として農薬登録されており、現所有者は日産化学工業株式会社である。また今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II.1~4）は、エスプロカルブのフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（[phe- ^{14}C]エスプロカルブ）及びプロピル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（[pro- ^{14}C]エスプロカルブ）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はエスプロカルブに換算した。代謝物/分解物/原体混在物及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 薬物動態

SD ラット（一群雌雄各5匹）に[phe- ^{14}C]エスプロカルブを低用量（10 mg/kg 体重）または高用量（500 mg/kg 体重）で単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

低用量群における血漿中放射能の最高濃度到達時間（ T_{\max} ）は雌雄とも0.6時間であり、最高濃度（ C_{\max} ）は4.4~5.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は37~45時間であった。各パラメーターに性差は認められなかった。

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

また、いずれの投与群においても、親化合物あるいは代謝物の消化管における再吸収が示唆された。（参照8）

表1 血漿中放射能濃度推移

投与量	低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (時間)	0.6	0.6	19	6.4
C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	4.4	5.7	60.6	79.7
$T_{1/2}$ (時間)	37	45	41	46

(2) 排泄

SD ラット（一群雌雄各11匹）に[phe- ^{14}C]エスプロカルブを低用量または高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後72時間及び192時間の尿及び糞中排泄率は表2に示されている。

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

いずれの投与群においても、主要排泄経路は尿中であつた。投与後192時間に

における尿中排泄率と各組織残留率の合計から、吸収率は投与量にかかわらず雄で 71.4~72.0%、雌で 62.8~63.2%であった。また、投与 192 時間後の組織中及び消化管内容物への残存は非常に少なく、それぞれ 0.3% TAR 以下であった。(参照 8)

表 2 投与後 72 時間及び 192 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	低用量				高用量			
	雄		雌		雄		雌	
性別								
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 72 時間	69.1	21.8	60.8	31.7	69.1	19.3	60.5	26.5
投与後 192 時間	71.1	22.7	62.5	33.9	71.8	20.4	63.0	28.2

(3) 体内分布

SD ラット (一群雌雄各 11 匹) に [phe-¹⁴C] エスプロカルブを低用量また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 3 に示されている。

投与 24 時間後において、低用量群では雌雄とも肝及び腎、高用量群では雌雄の肝、腎及び脂肪、さらに雌の生殖腺で比較的高い放射能濃度が検出された (消化管を除く)。しかし、投与 192 時間後では、いずれの投与群も組織中濃度は血液中濃度と同程度またはそれ以下にまで減少した。(参照 8)

表 3 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	24 時間後	192 時間後
低用量	雄	小腸(4.59)、大腸(2.85)、肝(1.46)、腎(1.24)、脂肪(0.64)、血液(0.54)	肝(0.12)、腎(0.11)、血液(0.08)
	雌	大腸(3.91)、小腸(3.32)、肝(1.16)、腎(0.91)、脂肪(0.58)、胃(0.49)、生殖腺(0.45)、血液(0.43)	腎(0.13)、血液(0.13)
高用量	雄	胃(795)、小腸(231)、大腸(144)、脂肪(92.9)、腎(65.2)、肝(47.1)、血液(22.0)	血液 (4.49) 、全ての組織で血中濃度未満
	雌	胃(1,140)、大腸(272)、小腸(263)、脂肪(132)、生殖腺(95.1)、肝(55.7)、腎(49.0)、皮膚(28.2)、脾(22.7)、血液(21.7)	血液 (4.25) 全ての組織で血中濃度未満

(4) 代謝物同定・定量

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

投与後 96 時間の尿及び糞における代謝物は表 4 に示されている。

尿中に親化合物は検出されなかった。尿中の主要代謝物は G 及び J であり、それぞれ尿中の総残留放射能 (TRR) の 18.6~43.6% 及び 28.5~36.3% を占めた。その他に C (低用量群のみ)、I、L、M 及び N が同定された。

糞中からは親化合物が検出されたが、3%TAR 以下であった。代謝物として D、E、F、H、I、K、L、N 及び W が同定された。

エスプロカルブのラット体内における代謝経路は、①一次酸化による C (S 酸化)、K (環の水酸化)、D 及び E (側鎖の水酸化) の生成、②側鎖の開裂による G、H、L 及び M の生成、③二次酸化による I、N 及び W の生成、④グリシン抱合による J の生成であると考えられた。(参照 8)

表 4 尿及び糞における代謝物 (%TRR) *

投与量	性別	試料	エスプロカルブ	代謝物
低用量	雄	尿	ND	J(36.3)、G(20.1)、C(9.5)、I+M(12.1)、L+M(3.5)、M+N(1.5)
		糞	検出**	D、E、H、I、N、W 検出
	雌	尿	ND	J(31.5)、G(18.6)、C(11.4)、I+M(16.8)、L+M(4.1)、M+N(1.6)
		糞	ND	E、H、I、K、N、W 検出
高用量	雄	尿	ND	G(43.6)、J(28.5)、I+M(11.4)、L+M(2.1)、M+N(1.9)
		糞	検出	D、E、F、H、I、L、N 検出
	雌	尿	ND	J(34.7)、G(29.5)、I+M(14.9)、L+M(4.9)、M+N(1.2)
		糞	検出	D、E、H、I、K、L、N、W 検出

ND：検出されず

*：数値は、尿あるいは糞中の総残留放射能 (TRR) をそれぞれ 100%としたときの値。

**：定量値は不明であるが同定はされた代謝物。

2. 植物体内運命試験

(1) 水稲

[phe-¹⁴C]エスプロカルブを 2,800 g ai/ha の用量で、移植後約一週間の水稲 (品種：日本晴) に湛水処理し、植物体内運命試験が実施された。

地上部植物体の各部位における総残留放射能は表 5 に示されている。

茎葉中の放射能濃度は、処理 7 日後に最大 (5.76 mg/kg) となり、それ以降は徐々に減少した。処理 114 日後における稲体内の総残留放射能は 2.2%TAR であり、葉及び茎では 49.3~50.4%TRR (1.1%TAR)、籾中では非常に低く 0.4%TRR (0.008%TAR) であった。

表 5 地上部植物体の各部位における総残留放射能 (湿重量に対する濃度、mg/kg)

採取時期	処理3日後	処理7日後	処理17日後	処理31日後	処理60日後	処理114日後*
葉	5.40	5.76	3.06	1.95	0.89	2.96(49.3)
茎				0.94	0.38	1.07(50.4)
籾	試料なし					0.27(0.4)

*：処理 114 日後の濃度は湿重量=乾重量。() 内の数値は%TRR。

また、先の分布試験で使用したエスプロカルブの 10 倍の比放射能を持つエスプロカルブを、2,800 g a.i./ha の用量で水面施用し、処理 29 及び 60 日後に採取された葉及び茎、処理 163 日後に採取された葉、茎、玄米及び籾殻における代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料の総残留放射能濃度は、葉及び茎では処理 29 日後に最高値（それぞれ 3.76 mg/kg 及び 1.96 mg/kg）を示したが、収穫期（163 日後）にはそれぞれ 1.54 mg/kg 及び 0.50 mg/kg まで減少し、玄米では 0.23 mg/kg、籾殻では 0.16 mg/kg であった。

茎葉部では代謝物 I 及び N が同定されたが、これらの濃度は非常に低く、それぞれ 0.005 mg/kg 及び 0.010 mg/kg であった。その他の代謝物は極性の高い代謝物（抱合体）であることが示唆された。玄米中の放射能は抽出残渣が大部分を占め（0.15 mg/kg、玄米中の 65%TRR）、水抽出液は 0.028 mg/kg（玄米中の 12%TRR）であった。水抽出画分は放射能濃度が非常に低く、代謝物の同定はできなかった。いずれの試料においても、親化合物は検出されなかった。

エスプロカルブの水稻体内における主要代謝経路は、一次酸化、側鎖開裂、二次酸化及び抱合であると考えられた。（参照 9）

（2）水稻及びヒエにおける吸収・分布比較試験

[phe-¹⁴C]エスプロカルブまたは[pro-¹⁴C]エスプロカルブを 0.01 mg/kg となるように添加した水耕液を用いて水稻（品種：日本晴）及びヒエを栽培し、エスプロカルブの吸収・分布比較試験が実施された。

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

いずれの植物においても、根及び茎葉中の放射能は経時的に増加し、それに伴い水耕液中の残存量は減少した。標識位置による差異は認められなかった。水稻では、浸漬 7 日後の根及び茎葉でそれぞれ 14.7～15.9%TAR 及び 8.9～10.6%TAR、水耕液では 36.9～38.7%TAR であった。ヒエは水稻に比べて吸収量が大きく、浸漬 7 日後の根及び茎葉でそれぞれ 19.3～22.7%TAR 及び 29.1～36.2%TAR であった。水稻とヒエの吸収量の差は、生育速度の違いによるものと考えられた。

水稻全体の放射能濃度は、両標識体ともに浸漬 7 日後に最大（0.22～0.26 mg/kg）となり、茎葉中の濃度は根に比べ低い推移を示した。一方、ヒエ全体の放射能濃度は浸漬 3 日後に最大（0.17～0.21 mg/kg）となり、浸漬 3～7 日後には根より茎葉中の方が高い濃度を示した。（参照 10）