

農薬評価書

エチプロール

(第2版)

2008年2月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) 血中濃度推移.....	8
(2) 排泄.....	8
(3) 体内分布.....	9
(4) 代謝物同定・定量.....	10
2. 植物体内運命試験.....	10
(1) 稲(茎葉散布処理).....	10
(2) 稲(湛水処理).....	11
(3) 綿.....	11
(4) ピーマン.....	11
3. 土壌中運命試験.....	12
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	12
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	12
(3) 嫌氣的土壌中運命試験.....	13
(4) 嫌氣的土壌中運命試験(分解物 B).....	13
(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(滅菌緩衝液).....	14
(3) 水中光分解試験(滅菌自然水).....	14
5. 土壌残留試験.....	14

6. 作物等残留試験	15
(1) 作物残留試験	15
(2) 魚介類における最大推定残留値	15
7. 乳汁移行試験	16
8. 一般薬理試験	16
9. 急性毒性試験	16
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	17
11. 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)	18
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	19
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	19
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	19
(2) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)	20
(3) 18ヵ月間発がん性試験(マウス)	21
13. 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)	22
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	22
14. 遺伝毒性試験	23
15. その他の試験	24
(1) ラットを用いた甲状腺腫瘍発生メカニズム試験	24
① 過塩素酸塩放出試験による甲状腺影響評価	24
② T ₄ の血中動態に対する影響試験	25
③ T ₄ の胆汁排泄に対する影響試験	25
(2) マウスを用いた肝毒性試験	25
Ⅲ. 食品健康影響評価	27
・別紙1: 代謝物/分解物略称	31
・別紙2: 検査値等略称	32
・別紙3: 作物残留試験成績	33
・別紙4: 推定摂取量	35
・参照	36

<審議の経緯>

第1版関係

- 2003年 10月 23日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：稲）
- 2003年 10月 29日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1029001号）、関係書類の接受（参照1~64）
- 2003年 11月 6日 第18回食品安全委員会（要請事項説明）（参照65）
- 2003年 12月 3日 第3回農薬専門調査会（参照66）
- 2004年 6月 2日 追加資料受理
- 2004年 6月 9日 第12回農薬専門調査会（参照67）
- 2004年 6月 17日 第49回食品安全委員会（報告）（参照68）
- 2004年 6月 17日 より2004年7月14日 国民からの御意見・情報の募集
- 2004年 7月 21日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2004年 7月 22日 第55回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照69）
- 2004年 12月 16日 残留農薬基準告示（参照70）
- 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71）
- 2007年 11月 22日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（りんご、えだまめ、だいず）、魚介類に係る基準設定依頼
- 2007年 12月 4日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1204001号）、関係書類の接受（参照72~79）
- 2007年 12月 6日 第218回食品安全委員会（要請事項説明）（参照80）
- 2007年 12月 14日 第12回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照81）
- 2008年 2月 15日 第35回農薬専門調査会幹事会（参照82）
- 2008年 2月 26日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 2月 28日 第228回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員>

- | | | |
|----------------|-----------------|-----------------|
| (2006年6月30日まで) | (2006年12月20日まで) | (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
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

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

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

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介

佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人

根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司

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

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

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

要 約

フェニルピラゾール系の殺虫剤である「エチプロール」(CAS No.181587-01-9)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(稲、綿及びピーマン)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、エチプロール投与による影響は、主に肝臓に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、ラットで甲状腺腫瘍、マウスで肝腫瘍の増加が認められたが、いずれも発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の0.5 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：エチプロール

英名：ethiprole (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS(No.181587-01-9)

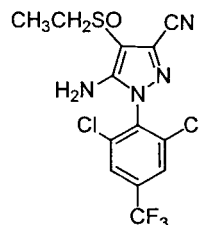
和名：5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルスルフィニル)-1*H*ピラゾール-3-カルボニトリル

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

4. 分子式

$C_{13}H_9Cl_2F_3N_4OS$

6. 構造式



5. 分子量

397.2

7. 開発の経緯

エチプロールは、1994年ローヌ・プーランアグロ社（現：バイエルクロップサイエンス社）により開発されたフェニルピラゾール系の殺虫剤である。その作用機作は昆虫の 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において登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。また、農薬取締法に基づく適用拡大申請（りんご、えだまめ、だいず）及び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、エチプロールのフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（ ^{14}C -エチプロール）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合エチプロールに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

単回投与群では、 ^{14}C -エチプロール 5 mg/kg 体重（低用量）または 1,000 mg/kg 体重（高用量）を強制経口投与し、反復投与群では、非標識体を 14 日間連続投与した後、 ^{14}C -エチプロール 5 mg/kg 体重を単回投与し、エチプロールの SD ラット（雌雄）を用いた動物体内運命試験が実施された。

(1) 血中濃度推移

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

消失半減期は個体間に大きな変動が認められ、低用量群の雌（114 時間）を除いて 44.3~49.2 時間であり、投与量による一貫した影響は認められなかった。低用量群の雌で認められた血中濃度半減期の遅延は、血中濃度がもともと低い β 相において濃度曲線の勾配が他に比べてわずかに小さくなったためと考えられ、 C_{\max} に対する $T_{1/2}$ で濃度推移を見た場合、試験群間で差が認められなかったことから、実際の血中濃度推移は、全ての試験群でほぼ同じであると考えられた。

(参照 2、3)

表 1 血中放射能濃度推移

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

(2) 排泄

投与後 168 時間の尿中排泄は総投与放射能 (TAR) の 23.5~36.4% (低用量)、3.0~5.1%TAR (高用量)、糞中排泄は 54.9~67.3%TAR (低用量)、87.5~88.4%TAR (高用量) であった。主要代謝経路は、低、高用量ともに糞中であり、呼吸からはほとんど排泄されないと考えられた。

反復経口投与試験の結果、カーカス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（雌雄）の投与後 96 時間の糞中放射能（54.5～66.7%TAR）が、胆汁中排泄試験における低用量群の胆汁中放射能（51.6～67.2%TAR）とほぼ等しいことから、この糞中の放射能の多くは、一度体内に吸収され肝臓で代謝を受けた後、胆汁を介して糞中に排泄されたものと考えられた。さらに尿中排泄の低下（雄で 23.3%TAR から 11.0%TAR に減少、雌で 36.2%TAR から 30.4%TAR に減少）は、腸肝循環による再吸収が起こり、再吸収された代謝物は主に尿を介して排泄されていると考えられた。（参照 2、3）

（3）体内分布

低用量及び高用量単回投与群の主な組織の残留放射能は表 2 に示されている。高用量投与群の雌における組織中放射能の消失が同群の雄と比較して緩慢であったが、投与初期の吸収速度に雌で若干遅れがあったこと、投与 168 時間後においては雌雄の組織中濃度に顕著な差異が認められず、いずれの組織においても雄と同程度の濃度まで減衰していることから、投与 96 時間後までに認められた組織内の緩慢な減衰は、エチプロールの毒性発現に影響を及ぼすものではないと考えられた。（参照 2、3）

表 2 主な組織の残留放射能（ μg 相当/g）

投与群	性	8 時間後*	48 時間後	
低用量 単回	雄	肝臓(14.5)、腎脂肪(11.7)、 副腎(7.92)、膵臓(6.42)、腎 臓(5.36)、甲状腺(5.32)、肺 (4.25)、血漿(4.10)	肝臓(1.61)、血漿(0.81)、腎臓(0.50)	
	雌	肝臓(13.3)、腎脂肪(11.4)、 副腎(9.81)、膵臓(7.56)、腎 臓(5.87)、甲状腺(5.85)、肺 (4.45)、卵巣(5.23)、血漿 (2.45)	肝臓(0.77)、腎脂肪(0.37)、腎臓(0.33)、 副腎(0.31)、血漿(0.30)	
投与群	性	48 時間後*	96 時間後	168 時間後
高用量 単回	雄	腎脂肪(208)、甲状腺 (192)、肝臓(161)、副腎 (120)、膵臓(92.9)、腎臓 (65.6)、血漿(63.3)	肝臓(14.5)、皮膚・被毛 (11.8)、血漿(7.9)	皮膚・被毛(9.9)、肝臓 (1.8)、甲状腺(1.8)、腎 臓(1.6)
	雌	腎脂肪(138)、肝臓(138)、 副腎(123)、膵臓(86.1)、脳 (68.4)、甲状腺(64.6)、血漿 (39.9)	肝臓(56.3)、腎脂肪(30.7)、 副腎(27.6)、卵巣(27.5)、 膵臓(23.7)、甲状腺(20.0)、腎 臓(19.7)、肺(16.2)、血漿	甲状腺(3.4)、皮膚・被 毛(2.3)、肝臓(1.7)、副 腎(1.7)、腎臓(1.3)

		(14.1)	
--	--	--------	--

※血中最高濃度到達時付近

(4) 代謝物同定・定量

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

糞中の代謝物は尿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、H(雌のみ)、E及びJが少量認められた。またエチプロールは0.2~0.3%TARとわずかであった。高用量群では、未吸収のエチプロールが雄で72.2%TAR、雌で77.0%TARと多く、雄では低用量群と全く同じ代謝物が認められたことから代謝経路に変化が無いと考えられた。また、雌ではエチプロール以外では少量の代謝物E、Jのみが認められ、代謝物の構成が単純化していた。尿と同様、反復投与による代謝経路の変化は起こらないと考えられた。胆汁中排泄試験においては、低用量群の胆管カニューレ挿入ラットの糞中に、非挿入ラットで高い割合で見られたIが全く認められておらず、この代謝物が胆汁経路で糞中に排泄されたと考えられた。

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

2. 植物体内運命試験

(1) 稲(茎葉散布処理)

¹⁴C-エチプロールを収穫26日前及び14日前の2回、合計670g ai/ha(1倍処理区)または3,350g ai/ha(5倍処理区)で稲(品種: Gulfmont)に散布し、1回目散布後、2回目散布前後及び収穫日に検体として茎葉及び稲穂を採取し、稲における植物体内運命試験が実施された。

放射能分布率については、稲わら、もみ、もみ殻及び玄米でそれぞれ89.3~93.4%、6.6~10.7%、5.6~9.4%、1.0~1.3%であり、稲わらに多く分布し、玄米

中の放射能はもみ全体の 10%程度であった。1 倍処理区では、玄米中からエチプロールが総残留放射能 (TRR) の 66.7% (0.10 mg/kg)、主要代謝物として B が 20.0%TRR (0.03 mg/kg)、稲わらからはエチプロールが 75.0%TRR (4.70 mg/kg)、主要代謝物として B が 34.6%TRR (0.03 mg/kg) 検出された。

エチプロールの稲における主要代謝経路は、スルホキシド基の酸化によるスルホン体 (B) の生成であると考えられた。(参照 4)

(2) 稲 (湛水处理)

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

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

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

主要代謝経路は、スルホキシド基の酸化によるスルホン体 (B) の生成であると考えられた。さらにニトリル基の加水による D の生成、もしくは脱塩素による K の生成、またはニトリル基の酸化的加水分解による C の生成、カルバモイル基の酸化による Z の生成、もしくはスルホキシドの酸化による D の生成が推定された。(参照 73)

(3) 綿

^{14}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 または 6,700 g ai/ha で綿 (品種: DP 5414) に散布し、1 回目散布後、2 回目散布前後及び収穫日に検体として茎葉及び綿莢 (収穫時のみ) を採取し、エチプロールの綿における植物体内運命試験が実施された。

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

エチプロールの綿における主要代謝経路は、スルホキシド基の酸化によるスルホン体 (B) の生成、さらに B の酸化的脱アルキル化体 (F) の生成、または、スルホン体の脱塩素 (K) 等であると考えられた。(参照 5)

(4) ピーマン

^{14}C -エチプロールを収穫 26 日前及び 14 日前の 2 回、合計 670 g ai/ha 又は

3,350 g ai/ha でピーマン（品種：North Star）に散布し、1回目散布後（茎葉のみ）、2回目散布前後及び収穫日に検体として茎葉及び果実を採取し、ピーマンにおける植物体内運命試験が実施された。

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

エチプロールのピーマンにおける主要代謝経路は、スルホキシド基の酸化によるスルホン体（B）の生成及びニトリル基の加水分解によるアミド体（C）の生成であると考えられた。（参照6）

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

砂壤土（米国）の乾燥重量1に対して4の割合（重量比）で水を加えた好氣的湛水土壌に、¹⁴C-エチプロールを0.42 mg/kg 乾土（520 g ai/haの用量）で添加後、20±1°Cの暗条件下で12カ月間インキュベーションし、エチプロールの好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

放射能分布については、試験期間を通じて揮発性放射能は検出されず、総処理放射能（TAR）のほとんどが湛水土壌中に分布した。試験終了時では、エチプロールが11.3%TAR、主な分解物としてBが11.5%TAR、Eが52.3%TAR検出された。湛水土壌中の推定半減期は、5日であった。

主要分解経路は、スルホキシド基の還元（土壌中）（Eの生成）及び酸化（水中及び土壌表層）（Bの生成）であると考えられた。（参照7）

(2) 好氣的土壌中運命試験

シルト質壤土及び砂壤土に、¹⁴C-エチプロールを0.6 mg/kg 乾土（680 g ai/haの用量）で添加後、25±1°Cの暗条件下で12カ月間インキュベーションし、エチプロールの好氣的土壌中運命試験が実施された。

放射能分布については、揮発性放射能はシルト質壤土で試験期間を通じて検出されず、砂壤土では365日後にごく少量（0.02%TAR）検出された。試験終了時では、エチプロールが定量限界以下~1.7%TAR、分解物としてはBが34.6~42.4%TAR、Cが定量限界以下~19.0%TAR、Dが27.3~33.4%TAR及びFが3.7~7.1%TAR検出された。シルト質壤土及び砂壤土中の推定半減期は、それぞれ71日及び30日であった。

主要分解経路は、①スルホキシド基の酸化によるスルホン体（B）の生成、②ニトリル基の加水分解によるアミド体（C）の生成、③Bのニトリル基の加水分解またはCのスルホキシドの酸化によるDの生成であると考えられた。（参照8）

(3) 嫌氣的土壤中運命試験

脱イオン水を水深 2 cm 以上になるように加えた壤土 (英国) に、 ^{14}C -エチプロールを (0.59 mg/kg 乾土) 590 g ai/ha の用量で添加後、 $20\pm 1^\circ\text{C}$ の嫌気状態で 118 日間インキュベーションし、エチプロールの嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

放射能分布については、処理 6 時間後から 57 日後まで揮発性放射能がごく少量 (0.04% TAR 以下) 検出された。試験終了時では、エチプロールが 2.2% TAR、分解物としては C が 5.8% TAR、E が 67.0% TAR 及び M が 9.1% TAR 検出された。湛水土壤中の推定半減期は、11.2 日であった。

主要分解経路は、スルホキシド基の還元 (E の生成) 及びニトリル基の加水分解 (C の生成) であると考えられた。(参照 9)

(4) 嫌氣的土壤中運命試験 (分解物 B)

脱イオン水を加えた砂壤土 (英国) に、フェニル環を ^{14}C で標識した分解物 B を 530 g ai/ha の用量で添加後、 $20\pm 1^\circ\text{C}$ の嫌気状態で 365 日間インキュベーションし、分解物 B の嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

放射能分布については、試験期間を通じて揮発性放射能は検出されなかった。試験終了時では、分解物 B が 58.1% TAR 及び D が 27.7% TAR 検出された。湛水土壤中の分解物 B の推定半減期は 535 日であった。

主要分解経路は、B のニトリル基の加水分解によるアミド体 (D) の生成であると考えられた。(参照 10)

(5) 土壤吸着試験

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

吸着係数 (K) は 1.56~5.56 (有機炭素含有率補正後 (K_{oc}) 50.5~163)、Freundlich の吸着等温式による吸着係数 (K_F) は 1.48~5.93 (有機炭素含有率補正後 (K_{Foc}) 53.9~158) であった。(参照 11)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

^{14}C -エチプロールを pH 4.0 (クエン酸緩衝液)、pH 5.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に約 3 mg/L となるように加え、 $25\pm 1^\circ\text{C}$ の暗条件下において 31 日間インキュベーションし、エチプロールの水中加水分解試験が実施された。

エチプロールは pH 4.0、pH 5.0 及び pH 7.0 においては顕著な分解は認められず、加水分解に対して安定であり、pH 9.0 においては、徐々に分解 (31 日後に 83% 残存) した。pH 9.0 の緩衝液中の推定半減期は 121 日であった。

主要分解経路は、ニトリル基の加水分解によるアミド体 (C) の生成であると考えられた。(参照 12)

(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

¹⁴C-エチプロールを pH 5.0 の滅菌クエン酸緩衝液に約 3 mg/L となるように加え、25±1°C で 730 W/m² (290~800 nm) のキセノンランプ照射下において 16 時間インキュベーションし、エチプロールの光分解試験が実施された。

試験終了時では、エチプロールが 18.6% TAR、主要分解物として N が 18.5% TAR、P が 37.2% TAR (推定分解物 X を含む) 及び O が 7.5% TAR 検出された。本試験での半減期は 6.46 時間と算出され、北緯 35 度、春における自然太陽光下の推定半減期は、2.0 日と考えられた。

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

(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)

¹⁴C-エチプロールを滅菌自然水 (池水) に約 4.4 mg/L となるように加え、25±0.2°C で 765 W/m² (300~800 nm) のキセノンランプ照射下において 96 時間インキュベーションし、エチプロールの光分解試験が実施された。

試験終了時では、エチプロールが 2.0% TAR、主要分解物としては N が 1.0% TAR、P が 4.9% TAR 及び ¹⁴CO₂ が 14.7% TAR 検出された。本試験での半減期は 0.2 日と算出され、北緯 35 度、春における自然太陽光下の推定半減期は、1.3 日と考えられた。

主要分解経路は、ピラゾール環とフェニル環との間の環形成 (N の生成)、それに続くベンゼン環の水酸化 (P の生成) であると考えられた。(参照 14)

5. 土壌残留試験

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

結果は表 3 に示されている。(参照 21)

表 3 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	条件	濃度*	土壌	エチプロール	エチプロール+ 分解物 B、E	エチプロール+ 分解物 B、E、C、D
容器内試験	湛水	0.2 mg/kg	火山灰土	3.9 日	231 日	—
			鉍質土	4.6 日	219 日	—
	畑地	0.8 mg/kg	火山灰土	25 日	109 日	254 日
			鉍質土	9.2 日	82 日	148 日
圃場試験	水田	200 g ai/ha	火山灰土	4.2 日	54 日	—

			鉍質土	3.9 日	5.4 日	—
	畑地	700 g ai/ha	火山灰土	18 日	32 日	39 日
			鉍質土	28 日	83 日	88 日

※容器内試験で純品、圃場試験の水田で水和剤、畑地で粒剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稲、りんご、茶、大豆及びえだまめを用いて、エチプロール及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。エチプロールの最高値は 200 g ai/ha で 1 回散布し、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 3.18 mg/kg であったが、14 日後、21 日後には、それぞれ 2.45 mg/kg、0.35 mg/kg と減衰した。玄米からのエチプロール及び代謝物 B の残留値は全ての条件下で 0.05 mg/kg 以下であった。（参照 15、16、76、77）

(2) 魚介類における最大推定残留値

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

エチプロールの PEC は 1.7 µg/L、BCF は 10.2（試験魚種：ゼブラダニオ）、魚介類における最大推定残留値は 0.087 mg/kg であった。（参照 78）

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

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からエチプロールが最大の残留を示す使用条件で全ての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないと仮定の下に行った。

表 4 食品中より摂取されるエチプロールの推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3 kg)	小児（1~6 歳） (体重：15.8 kg)	妊婦 (体重：55.6 kg)	高齢者（65 歳以上） (体重：54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	30.3	18.4	28.3	33.4

7. 乳汁移行試験

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

いずれの試験においても、投与開始1日後から最終投与5日後まで、搾乳した試料からエチプロール及び代謝物 B は検出されなかった。（参照 20、74、75）

8. 一般薬理試験

ラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表5に示されている。（参照 63）

表5 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)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3	50、120、500、2,000 (経口)	50	120	120 mg/kg 体重以上で痙攣、500 mg/kg 体重以上で探索行動、自発運動抑制、2,000 mg/kg 体重以上で体姿勢、歩行異常、振戦、散瞳、1 例死亡、生存動物の症状は翌日に消失
	自発運動量	ICR マウス	雄 6	10、25、50、120、500、2,000 (経口)	25	50	50mg/kg 体重以上で投与後30分~1時間に抑制
	痙攣誘発	ICR マウス	雄 10	50、120、500、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
循環器系	呼吸 血圧 心拍数 心電図	日本白色種 ウサギ (麻酔下)	雄 4	500、1,000、2,000 (十二指腸内)	2,000	—	影響なし
腎機能	尿量 電解質排泄 浸透圧	Wistar ラット	雄 6	50、120、500、2,000 (経口)	50	120	120 mg/kg 体重以上で尿量有意に増加

注) 溶媒として0.5%CMC水溶液を使用した。

—：作用量が設定できない。

9. 急性毒性試験

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

結果は表6に示されている。（参照 22~25）

表 6 急性毒性試験概要 (原体)

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

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

結果は表 7 に示されている。(参照 26~33)

表 7 急性経口毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
B	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
C	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
D	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
E	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
F	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
K	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
N	SD ラット 雌雄各 5 匹	439	423	自発運動低下、腹臥、呼吸促拍、強直性痙攣、チアノーゼ 300 mg/kg 体重以上の雄、500 mg/kg 体重以上の雌に死亡例
P	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されており、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 34~35)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施されており、皮膚感作性は認められなかった。(参照 36)

1.1. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、5、20、500 及び 2,500 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 8 に示されている。

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

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄に小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：1.2 mg/kg 体重/日、雌：1.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、37）

表 8 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

(2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、30、90 及び 200 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

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

90 ppm 以上投与群で認められた前立腺及び精巣の重量減少、精巣上体の無精子は、本試験と同月齢（約6カ月齢）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、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る。

30 ppm 投与群の雄で認められた前立腺比重量の減少（背景データの範囲内）及び精巣上体の無精子（1例）は病理組織学的変化が認められないこと、本試験における投与期間（開始時5~6カ月齢）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る。

本試験において、90 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、200 ppm 投与群の雌で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm（1.0 mg/kg 体重/日）、雌で 90 ppm（3.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、38）

（3）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

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

400 ppm 投与群の雌雄で肝重量増加が、雌で甲状腺重量増加が、100 ppm 以上投与群雄で甲状腺重量増加が認められた。最高投与群で末梢神経の軽微な軸索変性が認められたが、背景データの範囲内にあること、慢性毒性／発がん性併合試験ではこれらの病変が認められないことから、投与による影響ではないと考えられた。

本試験での無毒性量は雄で 20 ppm（1.4 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（8.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 3、39）

1 2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

（1）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、9、30 及び 90 ppm）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、90 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無

毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄 : 0.70 mg/kg 体重/日、雌 : 0.76 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 40)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Wistar ラット(発がん性試験群 : 一群雌雄各 60 匹、衛星群 : 一群雌雄各 10 匹、回復群 : 一群雌雄各 15 匹)を用いた混餌(原体 : 0、5、20、75 及び 250 ppm)投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表 9 に、甲状腺腫瘍の発生頻度は表 10 に示されている。

250 ppm 投与群の雌雄において、有意差はないものの甲状腺限局性濾胞細胞過形成及び濾胞細胞腺腫が認められた。これは、その他の毒性試験[15. (1)]の結果から、エチプロール投与によりフェノバルビタールと同様に、β-グルクロニルトランスフェラーゼなどの肝臓薬物代謝酵素の誘導により、T₄の胆汁中排泄が促進されることで血中濃度が減少し、その結果、視床下部-下垂体-甲状腺軸系に変化が生じ血中 TSH 濃度が増加し、甲状腺を持続的かつ過剰に刺激することで生じる間接的な原因によるものと考えられた。

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

本試験において 75 ppm 以上投与群の雄で MCV 増加等が、雌で肝絶対・比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄 : 0.85 mg/kg 体重/日、雌 : 1.17 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 41、59~61)

表 9 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCHC 減少 ・ TP 増加 ・ Hb 及び T₄ 減少 ・ Alb 及び TSH 増加 ・ 肝絶対・比重量増加 ・ 甲状腺絶対・比重量増加 ・ 甲状腺濾胞細胞肥大 ・ 甲状腺コロイド鉍質沈着 ・ 肝好塩基性変異細胞巣増加 ・ 限局性好酸性細胞変化 ・ 進行性慢性腎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCHC 減少 ・ TP 増加 ・ MCV 及び MCH 減少 ・ RBC、PLT、T.Chol 及びカルシウム増加 ・ 甲状腺絶対・比重量増加 ・ 甲状腺濾胞細胞肥大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 胆管線維化 ・ 甲状腺びまん性濾胞細胞肥大 ・ 肝限局性類洞拡張 ・ 腎動脈炎/動脈周囲炎、肺胞大食細胞浸潤巣