

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

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

細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

要 約

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

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(稲、綿及びピーマン)、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等の成績である。

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

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

1. 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

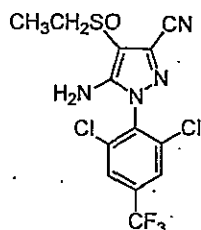
4. 分子式

$C_{13}H_9Cl_2F_3N_4OS$

5. 分子量

397.2

6. 構造式



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、タイ、ベトナム、ブラジル、中国、スリランカ及びマレーシアにおいて登録されている。

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

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 (以下、「 ^{14}C -エチプロール」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合エチプロールに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に ^{14}C -エチプロール 5 mg/kg 体重 (以下、[1.] において「低用量」という。) 又は 1,000 mg/kg 体重 (以下、[1.] において「高用量」という。) で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

消失半減期は個体間に大きな変動が認められ、低用量群の雌 (114 時間) を除いて 44.3~49.2 時間であり、投与量による一貫した影響は認められなかった。低用量群の雌で認められた血中濃度半減期の遅延は、血中濃度がもともと低い β 相において濃度曲線の勾配が他に比べてわずかに小さくなったためと考えられ、 C_{\max} に対する $T_{1/2}$ で濃度推移を見た場合、試験群間で差が認められなかったことから、実際の血中濃度推移は、全ての試験群でほぼ同じであると考えられた。(参照 2、59)

表 1 血中放射能濃度推移

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

② 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (4) ②] で得られた投与後 96 時間の胆汁中、尿中及び組織内放射能割合の合計から、吸収率は低用量で 79.7~85.5%、高用量で 10.4~13.3% と算出された。(参照 2、59)

(2) 分布

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) に ^{14}C -エチプロールを低用量又は高用量で単回経口投与し、組織内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。高用量投与群の雌に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、59)

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg 相当/g)

| 投与群 | 性 | 8 時間後* | 48 時間後 | |
|-----------|---|---|---|---|
| 低用量 単回 | 雄 | 肝臓(14.5)、腎脂肪(11.7)、副腎(7.92)、脾臓(6.43)、腎臓(5.36)、甲状腺(5.32)、肺(4.25)、血漿(4.10) | 肝臓(1.61)、血漿(0.81)、腎臓(0.50) | |
| | 雌 | 肝臓(13.3)、腎脂肪(11.4)、副腎(9.81)、脾臓(7.56)、腎臓(5.87)、甲状腺(5.85)、肺(4.45)、卵巣(5.23)、血漿(2.45) | 肝臓(0.77)、腎脂肪(0.37)、腎臓(0.33)、副腎(0.31)、血漿(0.30) | |
| 投与群 | 性 | 48 時間後* | 96 時間後 | 168 時間後 |
| 高用量 単回 | 雄 | 腎脂肪(208)、甲状腺(192)、肝臓(161)、副腎(120)、脾臓(92.9)、腎臓(65.6)、血漿(63.3) | 肝臓(14.5)、皮膚・被毛(11.8)、血漿(7.9) | 皮膚・被毛(9.9)、肝臓(1.8)、甲状腺(1.8)、腎臓(1.6) |
| | 雌 | 腎脂肪(138)、肝臓(138)、副腎(123)、脾臓(86.1)、脳(68.4)、甲状腺(64.6)、血漿(39.9) | 肝臓(56.3)、腎脂肪(30.7)、副腎(27.6)、卵巣(27.5)、脾臓(23.7)、甲状腺(20.0)、腎臓(19.7)、肺(16.2)、血漿(14.1) | 甲状腺(3.4)、皮膚・被毛(2.3)、肝臓(1.7)、副腎(1.7)、腎臓(1.3) |

※血中最高濃度到達時付近

(3) 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (4)①]及び胆汁中排泄試験 [1. (4)②]で得られた尿、糞及び胆汁を試料として代謝試験が実施された。

尿中主要代謝物として I、J、Q 及び R が、その他に代謝物として F、S、U、V などが検出された。代謝物 Q 及び S は、それぞれ J のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体、U は I の環状アミドと推定され、V は H の硫酸抱合体と推定された。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、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、59)

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

SDラット(一群雌雄各5匹)に¹⁴C-エチプロールを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は非標識エチプロールを低用量で14日間連続経口投与後、¹⁴C-エチプロールを低用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後168時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残留率は表3に示されている。

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

反復経口投与群では、カーカス¹に残存した放射能レベルは全動物において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(54.5~66.7%TAR)が、胆汁中排泄試験[1.(4)②]における低用量群の胆汁中放射能(51.6~67.2%TAR)とほぼ

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下、同じ)。

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、腸肝循環による再吸収が起こり、再吸収された代謝物が主に尿を介して排泄されていると考えられた。(参照2、59)

表3 投与後168時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残留率(%TAR)

| 投与量 | 低用量 5 mg/kg 体重 | | 高用量 1,000 mg/kg 体重 | | 反復経口投与 5 mg/kg 体重 | |
|-------|-------------------|------|-----------------------|------|----------------------|------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 尿 | 23.5 | 36.4 | 2.96 | 5.13 | 22.5 | 35.1 |
| 糞 | 67.3 | 54.9 | 88.4 | 87.5 | 70.7 | 55.5 |
| ケージ洗液 | 1.53 | 2.67 | 0.37 | 0.37 | 0.85 | 3.12 |
| カーカス | 0.67 | 0.84 | 0.03 | 0.04 | 0.87 | 0.67 |

② 胆汁中排泄

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

投与後96時間の胆汁、尿及び糞中排泄率並びに組織残留率は表4に示されている。

ラットにおける主要な排泄経路は、低用量群では胆汁中であり、高用量群では糞中であつた。(参照2、59)

表4 投与後96時間の胆汁、尿及び糞中排泄率並びに組織残留率(%TAR)

| 投与量 | 5 mg/kg 体重 | | 1,000 mg/kg 体重 | |
|-------|------------|------|----------------|------|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 胆汁 | 67.2 | 51.6 | 8.92 | 6.03 |
| 尿 | 11.0 | 30.4 | 1.14 | 1.53 |
| 糞 | 10.5 | 10.5 | 86.0 | 79.3 |
| ケージ洗液 | 3.79 | 3.10 | 0.49 | 0.98 |
| カーカス | 1.5 | 3.5 | 0.4 | 5.8 |

2. 植物体内運命試験

(1) 稲(茎葉散布処理)

ポット栽培の稲(品種: Gulfmont)に¹⁴C-エチプロールを収穫26日前及び14日前の2回、合計670 g ai/ha(1倍処理区)又は3,350 g ai/ha(5倍処

理区)で散布し、1回目散布後、2回目散布前後及び収穫日に検体として茎葉及び稲穂を採取し、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%及び 1.0~1.3%であり、稲わらに多く分布し、玄米中の放射能はもみ全体の 10%程度であった。1倍処理区では、玄米中から親化合物が総残留放射能 (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)、稲わらからは親化合物が 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 3)

(2) 稲 (湛水処理)

コンテナ栽培の稲 (品種: 日本晴) に ^{14}C -エチプロールを 600 g ai/ha の用量で、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 69)

(3) わた

莢開口前のわた (品種: DP 5414) に ^{14}C -エチプロールを収穫 61 日前及び 48 日前の 2 回、合計 670 g ai/ha 又は 6,700 g ai/ha で散布し、1回目散布後、2回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、エチプロールのわた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。綿実中から親化合物が 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。

エチプロールのわたにおける主要代謝経路は、スルホキシド基の酸化によるスルホン体 (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 4)

(4) ピーマン

ポット栽培のピーマン (品種: North Star) に ^{14}C -エチプロールを収穫 26 日前及び 14 日前の 2 回、合計 670 g ai/ha 又は 3,350 g ai/ha で散布し、1 回目散布後 (茎葉のみ)、2 回目散布前後及び収穫日に検体として茎葉及び果実を採取し、ピーマンにおける植物体内運命試験が実施された。

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

エチプロールのピーマンにおける主要代謝経路は、スルホキシド基の酸化によるスルホン体 (B) の生成及びニトリル基の加水分解によるアミド体 (C) の生成であると考えられた。(参照 5)

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的湛水土壤中運命試験

砂壤土 (米国) の乾燥重量 1 に対して 4 の割合 (重量比) で水を加えた好氣的湛水土壤中に、 ^{14}C -エチプロールを 0.42 mg/kg 乾土で添加後、 $20 \pm 1^\circ\text{C}$ 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壤中運命試験が実施された。

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

エチプロールの主要分解経路は、スルホキシド基の還元 (土壤中) (E の生成) 及び酸化 (水中及び土壤表層) (B の生成) であると考えられた。(参照 6)

(2) 好氣的土壤中運命試験

シルト質壤土及び砂壤土に、 ^{14}C -エチプロールを 0.6 mg/kg 乾土で添加後、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 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壤中運命試験が実施された。

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

それぞれ 71 日及び 30 日であった。

エチプロールの主要分解経路は、①スルホキシド基の酸化によるスルホン体 (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 7)

(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、親化合物が 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。

エチプロールの主要分解経路は、スルホキシド基の還元 (E の生成) 及びニトリル基の加水分解 (C の生成) であると考えられた。(参照 8)

(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 0.53 mg/kg 乾土の用量で添加後、 $20\pm 1^\circ\text{C}$ 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。

分解物 B の主要分解経路は、ニトリル基の加水分解によるアミド体 (D) の生成であると考えられた。(参照 9)

(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 10)

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。

エチプロールの主要分解経路は、ニトリル基の加水分解によるアミド体 (C) の生成であると考えられた。(参照 11)

(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

pH 5.0 の滅菌クエン酸緩衝液に ^{14}C -エチプロールを約 3 mg/L となるように加え、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ でキセノン光 (光強度: 730 W/m^2 、波長: 290~800 nm) 16 時間照射する水中光分解試験が実施された。

試験終了時に、親化合物が 18.6%TAR、主要分解物として N が 18.5%TAR、P 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。

エチプロールの主要分解経路は、ピラゾール環とフェニル環との間の環形成 (N 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 12)

(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)

滅菌自然水 (池水) に ^{14}C -エチプロールを約 4.4 mg/L となるように加え、 $25 \pm 0.2^\circ\text{C}$ でキセノン光 (光強度: 765 W/m^2 、波長: 300~800 nm) を 96 時間照射する水中光分解試験が実施された。

試験終了時に、親化合物が 2.2%TAR、主要分解物としては N が 1.0%TAR、P が 4.9%TAR 及び $^{14}\text{CO}_2$ が 14.7%TAR 検出された。本試験での半減期は 0.2 日と算出され、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。

エチプロールの主要分解経路は、ピラゾール環とフェニル環との間の環形成 (N 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 13)

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 5 に示されている。(参照 17)

表 5 土壌残留試験成績（推定半減期）

| 試験 | 条件 | 濃度※ | 土壌 | 推定半減期(日) | | |
|-------|----|-------------|------|----------|------------------|----------------------|
| | | | | エチプロール | エチプロール + 分解物 B、E | エチプロール + 分解物 B、E、C、D |
| 容器内試験 | 湛水 | 0.2 mg/kg | 火山灰土 | 3.9 | 231 | — |
| | | | 鉍質土 | 4.6 | 219 | — |
| | 畑地 | 0.8 mg/kg | 火山灰土 | 25 | 109 | 254 |
| | | | 鉍質土 | 9.2 | 82 | 148 |
| 圃場試験 | 水田 | 200 g ai/ha | 火山灰土 | 4.2 | 54 | — |
| | | | 鉍質土 | 3.9 | 5.4 | — |
| | 畑地 | 700 g ai/ha | 火山灰土 | 18 | 32 | 39 |
| | | | 鉍質土 | 28 | 83 | 88 |

※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

—：推定半減期が求められていないことを示す。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻、みかん、なつみかん、かぼす、すだち、りんご、かき、茶、大豆及びえだまめを用いて、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 14、15、72、73、80）

(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 74）

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 6 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の仮定の下に行った。

表6 食品中より摂取されるエチプロールの推定摂取量

| | 国民平均 (体重:53.3 kg) | 小児(1~6歳) (体重:15.8 kg) | 妊婦 (体重:55.6 kg) | 高齢者(65歳以上) (体重:54.2 kg) |
|--|----------------------|--------------------------|--------------------|----------------------------|
| 摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) | 32.2 | 19.2 | 29.8 | 36.1 |

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、又はエチプロールを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16、70、71)

8. 一般薬理試験

ラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表7に示されている。(参照57)

表7 一般薬理試験概要

| 試験の種類 | 動物種 | 動物数/群 | 投与量 (mg/kg 体重) (投与経路) | 最大 無作用量 (mg/kg 体重) | 最小 作用量 (mg/kg 体重) | 結果の概要 |
|-------|------------------|--------|--|--------------------------|-------------------------|---|
| 中枢神経系 | 一般症状 (Irwin法) | ICRマウス | 雄3 50、120、 500、2,000 (経口) | 50 | 120 | 120 mg/kg 体重以上で痙攣、500 mg/kg 体重以上で探索行動、自発運動抑制、2,000 mg/kg 体重以上で体姿勢、歩行異常、振戦、散瞳、1例死亡、生存動物の症状は翌日に消失 |
| | 自発運動量 | ICRマウス | 雄6 10、25、50、 120、500、 2,000 (経口) | 25 | 50 | 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 50、120、 500、2,000 (経口) | 2,000 | — | 影響なし |

| 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 |
|-------|------------------------|-----------------------|-------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 循環器系 | 呼吸 血圧 心拍数 心電図 | 日本白色種 ウサギ (麻酔下) | 雄 4 | 500, 1,000, 2,000 (十二指腸 内) | 2,000 | — | 影響なし |
| 腎機能 | 尿量 電解質排泄 浸透圧 | Wistar ラット | 雄 6 | 50, 120, 500, 2,000 (経口) | 50 | 120 | 120 mg/kg 体重以上 で尿量有意に増加 |

注) 溶媒として 0.5% CMC 水溶液を使用した。

—: 最小作用量が設定できない。

9. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

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

結果は表 8 に示されている。(参照 18~20、61)

表 8 急性毒性試験概要 (原体)

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

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 9 に示されている。(参照 21~28)

表9 急性経口毒性試験概要（代謝物）

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

(2) 急性神経毒性試験（ラット）①

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

各投与群で認められた毒性所見は表 10 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重投与群の雌雄で着地開脚幅の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。神経病理学的変化は最高投与量の 2,000 mg/kg 体重投与でも認められなかった。（参照 78）

表 10 急性神経毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

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

(3) 急性神経毒性試験 (ラット) ②

急性神経毒性試験 (ラット) ①[9. (2)]の 100 mg/kg 体重以上投与群で着地開脚幅の減少等が認められ、無毒性量が設定できなかったことから、より低用量での追加試験が実施された。

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

各投与群で認められた毒性所見は表 11 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、発生数に用量関連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の低下が認められたが、用量相関性が認められなかったため、投与による変化とは考えられなかった。

本試験において、250 mg/kg 体重投与群の雄で身震いの減少等が、35 mg/kg 体重投与群の雌で覚醒程度の低下等が認められたことから、無毒性量は雄で 35 mg/kg 体重、雌で 25 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 79)

表 11 急性神経毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

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

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 29~30)

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 31)

11. 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.: 平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性

試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 13 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 32、59）

表 13 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

(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：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 30 ppm | 90 ppm | 200 ppm |
|-------------------------|---|--------|--------|---------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 1.0 | 3.2 | 7.6 |
| | 雌 | 1.1 | 3.6 | 8.5 |

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

90 ppm 以上投与群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 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

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

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 33、59)

表 15 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------|---|---|
| 200 ppm | <ul style="list-style-type: none"> 肝グリコーゲン枯渇 体重増加抑制 | <ul style="list-style-type: none"> 死亡 (1 例) 肝グリコーゲン枯渇 [体重増加抑制] ALP 増加 |
| 90 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> [体重増加抑制] 肝小葉中心性肝細胞肥大 胸腺萎縮 前立腺未成熟 | 90 ppm 以下毒性所見なし |
| 30 ppm 以下 | 毒性所見なし | |

注) []は有意差が無いことを示す。

(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: 平均検体摂取量は表 16 参照)投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

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

本試験での無毒性量は雄で 20 ppm (1.4 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (8.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 34、59)

1 2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0、9、30 及び 90 ppm : 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 17 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 9 ppm | 30 ppm | 90 ppm |
|-------------------------|---|-------|--------|--------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.27 | 0.70 | 2.73 |
| | 雌 | 0.22 | 0.76 | 2.51 |

本試験において、90 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄: 0.70 mg/kg 体重/日、雌: 0.76 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 35)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (発がん性試験群: 一群雌雄各 60 匹、衛星群: 一群雌雄各 10 匹、回復群: 一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、20、75 及び 250 ppm : 平均検体摂取量は表 18 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 18 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 5 ppm | 20 ppm | 75 ppm | 250 ppm |
|-------------------------|---|-------|--------|--------|---------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.22 | 0.85 | 3.21 | 10.8 |
| | 雌 | 0.29 | 1.17 | 4.40 | 14.7 |

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 19 に、甲状腺腫瘍の発生頻度は表 20 に示されている。

250 ppm 投与群の雌雄において、有意差はないものの甲状腺限局性ろ胞細胞過形成及びろ胞細胞腺腫が認められた。これは、その他の毒性試験 [15. (1)] の結果から、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