

## 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  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[phe- $^{14}\text{C}$ ]エスプロカルブ）及びプロピル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[pro- $^{14}\text{C}$ ]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- $^{14}\text{C}$ ]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  $\mu\text{g/mL}$ 、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  $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$  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	
性別	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (時間)	0.6	0.6	19	6.4
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	4.4	5.7	60.6	79.7
$T_{1/2}$ (時間)	37	45	41	46

#### (2) 排泄

SD ラット（一群雌雄各 11 匹）に [phe- $^{14}\text{C}$ ]エスプロカルブを低用量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

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-<sup>14</sup>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、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-<sup>14</sup>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、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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]エスプロカルブまたは[pro-<sup>14</sup>C]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）

表6 水稻及びヒエの各部位における放射能分布 (%TAR)

植物名	標識体	試料	3時間後	6時間後	24時間後	3日後	7日後
水稻	[phe- <sup>14</sup> C] エスプロカルブ	根	1.3	2.1	8.2	11.0	15.9
		茎葉	0.6	0.9	1.8	4.1	8.9
		水耕液	94.1	96.8	69.7	63.1	38.7
	[pro- <sup>14</sup> C] エスプロカルブ	根	0.8	1.2	6.4	7.9	14.7
		茎葉	0.3	0.5	1.6	4.7	10.6
		水耕液	94.8	92.1	71.1	59.9	36.9
ヒエ	[phe- <sup>14</sup> C] エスプロカルブ	根	3.8	7.5	7.7	23.2	22.7
		茎葉	1.1	1.0	3.4	17.9	36.2
		水耕液	89.1	82.6	71.7	41.9	15.7
	[pro- <sup>14</sup> C] エスプロカルブ	根	3.3	2.4	10.4	10.0	19.3
		茎葉	0.7	0.7	3.1	11.5	29.1
		水耕液	90.3	88.4	63.5	57.6	18.4

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]エスプロカルブを、純水で湛水状態にした壤土（大阪）に乾土あたり 4 mg/kg をアセトニトリル溶液として水面に滴下して添加し、25°Cの暗条件下で 182 日間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

処理当初の表面水中には 42.9%TAR（うち、親化合物が 42.8%）が存在し、182 日後には 2.3%TAR（同、1.0%TAR）に減少した。土壌中放射能は初期の 53.6% TAR（同、53.3%TAR）から 59 日後の 63.7%TAR（同、62.1%TAR）にまで増加した後、182 日までに 52.1%TAR（同、51.4%TAR）に減少した。土壌中の非抽出放射能は 182 日後に 8.1%TAR に達した。揮発性放射能は 182 日間に 33.9%TAR に達し、そのうち 18.5%TAR が親化合物、15.2%TAR が二酸化炭素であった。試験系全体として、親化合物は初期の 96.1%TAR から 182 日後の 70.9%TAR に減少し、このうちの 18.5%TAR は蒸発した。

分解物はいずれも 2%TAR 以下であった。同定された分解物は B（2つのジアステレオマーを含む）及び C で、それぞれ個別に最大で 0.4%TAR が検出された。

エスプロカルブの好氣的湛水土壌における推定半減期は 306 日であった。（参照 11）

#### (2) 好氣的土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]エスプロカルブを沖積・壤土（大阪）及び火山灰・壤土（茨城）の非滅菌土壌及び滅菌土壌に乾土あたり 4 mg/kg となるように添加し、28°Cの暗条件下で、非滅菌土壌では 98 日間（大阪土壌）及び 56 日間（茨城土壌）、滅菌土壌では 77 日間（大阪土壌）及び 56 日間（茨城土壌）、酸素を通気してインキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

非滅菌土壌では、両土壌とも処理直後には親化合物が 90.1~93.4%TAR 検出

されたが、試験終了時には 10.9~44.8%TAR まで減少した。主要分解物は B であり、最大で大阪土壌では 11.3%TAR (処理 28 日後)、茨城土壌では 42.3%TAR (処理 14 日後) 検出されたが、試験終了時にはそれぞれ 2.8%TAR 及び 6.8%TAR まで減少した。二酸化炭素は大阪土壌及び茨城土壌で試験終了時に 40.2%TAR 及び 11.7%TAR であった。非抽出性残留放射能は、処理直後の 3.0~3.8%TAR から試験終了時の 24.2~31.7%TAR まで経時的に増加した。

一方、滅菌土壌では、試験終了時において親化合物が 83.7~86.8%TAR 検出され、分解物としては B が 3.1%TAR (大阪土壌のみ)、その他の分解物が 1.4~3.9%TAR 検出されたのみであり、エスプロカルブの土壌中における分解は主に微生物によるものであることが示された。

好氣的土壌中におけるエスプロカルブの主要分解経路は、S 原子の酸化による B の生成に引き続いて起こるフェニル環の開裂による二酸化炭素の発生であると考えられた。非滅菌及び滅菌土壌における推定半減期はそれぞれ 29~52.8 日及び 366~1,360 日であった。(参照 12)

### (3) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]エスプロカルブを、沖積・壤土 (大阪) 及び火山灰・壤土 (茨城) に乾土あたり 4 mg/kg となるように添加し、初期の 28 日間は 28°C の暗条件下好氣的にインキュベートした後、湛水にして窒素流下で嫌氣状態にし、処理 84 日後までインキュベートする好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

初期の好氣的条件下では、親化合物は速やかに減衰して処理 28 日後には 56.4~57.1%TAR となった。それに伴い分解物 B が 9.2~11.3%TAR に増加し、二酸化炭素が 6.4~7.9%TAR 発生した。

嫌氣条件下では還元反応によって B が親化合物へ還元された。嫌氣条件下では二酸化炭素の発生は観察されないか、減少していた。(参照 13)

### (4) 嫌氣的湛水土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]エスプロカルブを、純水で湛水状態にしてさらに窒素流下で嫌氣状態にした沖積・壤土 (大阪) に乾土あたり 4 mg/kg となるように添加し、28°C の暗条件下で 84 日間インキュベートする嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

水相からは、放射能はほとんど検出されず、全ての分析時点で 1%TAR 未満であった。

土壌からは処理 28 日後に親化合物が 89.8%TAR 検出され、試験終了時 (処理 84 日後) には 83.3%TAR になった。分解物は検出されなかった。二酸化炭素は最大で 1.0%TAR (処理 84 日後) 検出された。

非抽出性残留放射能は、処理直後の 3.2%TAR から処理 56 日後の 10.5%TAR まで経時的に増加し、試験終了時には 5.9%TAR に減少した。

エスプロカルブの嫌氣的湛水土壌条件における推定半減期は 517 日であった。(参照 14)

## (5) 土壌吸着試験

4種類の国内の土壌（軽埴土：宮城、新潟及び茨城、砂壤土：宮崎）を用いた土壌吸着試験が実施された。

- Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 37.2～136、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 1,940～4,040 であった。（参照 15）

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

非標識エスプロカルブを pH 5（フタル酸緩衝液）、7（リン酸緩衝液）及び 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に 2 µg/mL となるように添加した後、25℃及び 40℃で 30 日間、それぞれインキュベートする加水分解試験が実施された。

エスプロカルブは pH 5～9 の各緩衝液中で加水分解に対し安定であった。（参照 16）

### (2) 水中光分解試験（緩衝液）

非標識エスプロカルブを pH 7 の滅菌リン酸緩衝液に 2 mg/L となるように添加した後、25℃で 40 日間ブラックライトランプ照射（光強度：15 W/m<sup>2</sup>、波長：258～485 nm）する水中光分解試験が実施された。また、[phe-<sup>14</sup>C]エスプロカルブを同緩衝液に 2.8 mg/L となるように添加して同条件で 30 日間照射し、分解物同定及び定量に用いた。

推定半減期は 21.1 日（北緯 38 度<sup>1</sup>、夏の太陽光換算で 14 日）であった。主要分解物として G 及び V がそれぞれ 14% TAR 検出され、他に B、C 及び G がそれぞれ 6～8% TAR 検出された。（参照 17）

### (3) 水中光分解試験（自然水）

[phe-<sup>14</sup>C]エスプロカルブを滅菌自然水（英国、湖水）に 2 mg/L となるように添加した後、25℃で 16 日間キセノンランプ照射（光強度：平均 1.29 MJ/m<sup>2</sup>/日、波長：300～400 nm）する水中光分解試験が実施された。

推定半減期は 212 日（北緯 35 度、春の太陽光換算では 405 日）であり、分解物としては B のみが 0.2～0.3% TAR 検出された。

4. (2) で得られた結果との差は、使用した光源の違い（低波長側に吸収が大きいブラックライトランプと太陽光に類似したキセノンランプ）によるものであると考えられた。従って、エスプロカルブは太陽光下では安定であると考えられた。（参照 18）

<sup>1</sup>米国カリフォルニア リッチモンド（参考：東京は北緯 35 度）。

## 5. 土壤残留試験

火山灰・埴土（茨城）及び洪積・埴壤土（大阪）を用いて、エスプロカルブを分析対象化合物とした土壤残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

結果は表 7 に示されている。推定半減期は、容器内で 60～114 日、圃場で 8 日であった。（参照 19）

表 7 土壤残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壤	エスプロカルブ
容器内試験	2.8 mg/kg	火山灰・埴土	114 日
		洪積・埴壤土	60 日
圃場試験	2,800 g ai/ha	火山灰・埴土	8 日
		洪積・埴壤土	8 日

※容器内試験で純品、圃場試験で粒剤を使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻を用いて、エスプロカルブ及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は表 8 に示されている。水稻（玄米）ではいずれの化合物も定量限界未満であり、稲わらでのみエスプロカルブが 0.02 mg/kg 検出された。（参照 21、22）

表 8 作物残留試験成績

作物名 (部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					エスプロカルブ		代謝物B	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 1986年度	3	2,800 <sup>G</sup>	1	102-120	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稻 (稲わら) 1986年度	3	2,800 <sup>G</sup>	1	102-120	<0.02	<0.015	<0.01	<0.01
水稻 (玄米) 1997年度	2	2,100 <sup>SC</sup>	1	82-100	<0.005	<0.005	/	/
水稻 (稲わら) 1997年度	2	2,100 <sup>SC</sup>	1	82-100	0.02	0.01*	/	/

- ・処理方法は灌水散布とし、G：粒剤、SC：フロアブル剤を用いた。
- ・複数の試験機関で定量限界が異なる場合の最高値は、大きい値を示した（例えば A 機関で 0.006 検出され、B 機関で <0.008 の場合、<0.008 とした）。
- ・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値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値の平均に < を付して記載した。



## (2) 魚介類における最大推定残留値

エスプロカルブ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。

エスプロカルブの水産 PEC は 0.23 ppb、BCF は 171（試験魚種:コイ）、魚介類における最大推定残留値は 0.197 ppm であった。（参照 44）

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、エスプロカルブを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 9 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、エスプロカルブが最大の残留を示す使用条件で水稻に使用され、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 9 食品中より摂取されるエスプロカルブの推定摂取量

作物等名	残留値 (mg/kg)	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)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
魚介類	0.197	94.1	18.5	42.8	8.4	94.1	18.5	94.1	18.5
合計			18.5		8.4		18.5		18.5

- ・残留値は最大推定残留値を用いた。
- ・玄米のデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・「ff」：平成 10 年～12 年の国民栄養調査（参照 57～59）の結果に基づく摂取量（g/人/日）。
- ・妊婦及び高齢者の魚介類の ff は国民平均の ff を用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めたエスプロカルブの推定摂取量（μg/人/日）。

## 7. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、イヌ、モルモット及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 10 に示されている。（参照 22）

表 10 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg体重) (投与経路)*	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 5 雌 5	0、250、500、 1,000、2,000、 4,000、8,000 (経口)	—	250	250 mg/kg体重以上で握力低下。 4,000 mg/kg体重以上で警戒性、反応性及び自発運動性の低下、触覚反応や痛覚反応の低下、よろめき歩行、正向反射障害、体温下

							降、立毛、屈筋反射の低下、雄1匹と雌2匹が死亡。 8,000 mg/kg体重ではより顕著に認められ、雌雄ともに全動物が死亡。
	脳波	日本白色種ウサギ	雄 3	20、50、100 (静脈内) (30分間隔で漸増投与)	50	100	皮質脳波の低振幅速波化及び深部脳波の低振幅化の後、死亡
	体温	日本白色種ウサギ	雄 3	0、5、20、50、 100、200 (静脈内)	50	100	低下 200 mg/kg体重では死亡
呼吸・循環器系	呼吸数	ビーグル犬	雄 2	50、100、200 (静脈内) (1時間間隔で漸増投与)	100	200	呼吸興奮の後、抑制投与20分後に死亡
自律神経系	瞳孔径	日本白色種ウサギ	雄 3	0、5、20、50、 100、200 (静脈内)	50	100	縮瞳 200 mg/kg体重では全動物が死亡
	子宮運動	日本白色種ウサギ	雌 3	5、10、20、50、 100、200 (静脈内) (漸増投与)	20	50	律動抑制
	摘出回腸収縮	Hartley モルモット	雄	$2.5 \times 10^{-4} \sim 10^{-3}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	$10^{-3}$ g/mL	—	影響なし
	摘出輸精管収縮	Wistar ラット	雄	$2.5 \times 10^{-4} \sim 10^{-3}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	$10^{-3}$ g/mL	—	影響なし
	小腸輸送能	SD ラット	雄 10	0、250、500、1,000、 2,000、4,000 (皮下)	4,000	—	影響なし
骨格筋系	前脛骨筋収縮	日本白色種ウサギ	雄 3	6、25、50、100 (静脈内) (30分間隔で漸増投与)	100	—	100 mg/kg体重投与後まもなく死亡したが、死亡直前まで収縮反応に影響は認められなかった。
血液系	溶血性	日本白色種ウサギ	雄	$1 \times 10^{-6} \sim 10^{-3}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	$10^{-6}$ g/mL	$10^{-5}$ g/mL	溶血作用
	血液凝固	日本白色種ウサギ	雄 3	0、10、20、50 (静脈内)	50	—	凝固作用無し
腎機能系	腎機能	SD ラット	雄 4	0、250、500、 1,000、2,000 (腹腔内)	1,000	2,000	尿タンパク増加

\* : 検体は全てポリエチレングリコールに懸濁して用いられた。

— : 無作用量または作用量は設定できなかった。

## 8. 急性毒性試験

エスプロカルブのSDラットを用いた急性経口、経皮及び吸入毒性試験及びICRマウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。各試験の結果は表11に示されている。(参照23~25)

表11 急性毒性試験結果概要(原体)

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
SDラット 雌雄各10匹	経口	4,600	3,700	自発運動低下、尿失禁、被毛汚染、鼻周囲の血様物質による汚れ、血様眼脂及び深く遅い呼吸 雄：2,960 mg/kg 体重以上、雌：1,750 mg/kg 体重以上で死亡
ICRマウス 雌雄各10匹	経口	8,000	9,100	うずくまり、自発運動低下、粗毛 雄：4,730 mg/kg 体重以上、雌：6,150 mg/kg 体重以上で死亡
SDラット 雌雄各10匹	経皮	>5,200	>5,200	自発運動低下、血様眼脂、鼻周囲の血様物質による汚れ、被毛汚染及び適用部位の軽度の脱毛 死亡例なし
SDラット 雌雄各5匹	吸入	LC <sub>50</sub> (mg/L)		暴露時には口及び首周囲の被毛湿潤、閉眼。 暴露後は口腔周囲被毛湿潤、粗毛、血涙、着色鼻漏、顔、顎及び前肢に褐色斑。 死亡例なし
		>4.06	>4.06	

エスプロカルブの代謝物及び原体混在物のSDラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。各試験の結果は表12に示されている。(参照26~29)

表12 急性毒性試験結果概要(代謝物及び原体混在物)

検体	動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
B (代謝物)	SDラット 雌雄各5匹	経口	1,510	1,620	運動抑制、眼瞼下垂、円背位 雄：1,500 mg/kg 体重以上、雌：1,260 mg/kg 体重以上で死亡
EspS1 (原体混在物)	SDラット 雌雄各5匹	経口	4,040	2,530	運動抑制または失調、流涎、粗毛、虚脱、徐呼吸または浅呼吸、眼瞼下垂 雄：3,160 mg/kg 体重以上、雌：2,000 mg/kg 体重以上で死亡
EspC (原体混在物)	SDラット 雌雄各5匹	経口	3,000	2,200	運動抑制 雄：3,160 mg/kg 体重以上で死亡、雌はいずれの投与群でも死亡
EspU (原体混在物)	SDラット 雌雄各5匹	経口	2,160	1,330	運動抑制、眼瞼下垂、流涎、円背位姿勢、粗毛、過敏反応 雌雄ともいずれの投与群でも死亡

## 9. 眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験が実施された。眼に対する刺激性は認め

られなかった。(参照 30)

CBA/Ca マウスの局所リンパ節を用いた皮膚感作性試験 (LLNA 法) が実施された結果、皮膚感作性が認められた。(参照 31)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、600、1,800 及び 5,400 ppm : 平均検体摂取量は表 13 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

600 ppm 以上投与群の雄及び 1,800 ppm 以上投与群の雌で摂餌量の低下が認められ、特に投与 1 週で顕著であった。これは検体混入による摂餌忌避のためと考えられ、その後回復が認められたが、全試験期間を通して低下傾向を示した。検体投与群の雌で赤血球 ChE 活性の有意な増加、1,800 ppm 以上投与群の雌で脳 ChE 活性の有意な増加が認められたが、用量相関性はなく、毒性学的な意義は無いものと考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で尿細管上皮過形成 (再生性) 及び硝子滴沈着、600 ppm 以上投与群の雌で肝比重量<sup>2</sup>増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm 未満、雌で 100 ppm (7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 32)

表 14 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1 例死亡</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝細胞壊死、肝細胞好酸性変化及び肝細胞肥大</li> <li>・ 骨髄の炎症、出血、壊死、リンパ系組織でのリンパ球減少 (いずれも死亡例のみ)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2 例死亡</li> <li>・ 肝細胞壊死、肝細胞好酸性変化及び肝細胞肥大</li> <li>・ 骨髄の炎症、出血、壊死、リンパ系組織でのリンパ球減少 (いずれも死亡例のみ)</li> </ul>
1,800 ppm 以上		・ 体重増加抑制及び摂餌量低下
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量低下</li> <li>・ BUN 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。