

II. 安全性に係る試験の概要

JMPR 資料（2004 及び 1999 年）及び米国資料（1999 及び 1998 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～6）

各種運命試験[II. 1～4]は、エトプロホスのエチル基の 1 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[eth- ^{14}C]エトプロホス」という。）及びプロピル基の 1 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pro- ^{14}C]エトプロホス」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エトプロホスに換算した。代謝物/分解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. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[eth- ^{14}C]エトプロホスを 4 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「低用量」という。）若しくは 12.5 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、低用量で反復経口投与（14 日間非標識体を投与後、15 日目に標識体を投与）し、又は低用量で単回静脈内投与して、動物体内運命試験が実施された。なお、血中濃度推移の検討[1. (1)①]のみ、雄の高用量群には 25 mg/kg 体重¹で投与された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

低用量及び高用量単回投与群の血中濃度推移は表 1 に示されている。

性差は認められなかった。投与量の増加に伴って $C_{\max}$ は増加したが、線形性は認められなかった。（参照 3、4）

表 1 血中放射能濃度推移

投与量	4 mg/kg 体重		12.5 mg/kg 体重	25 mg/kg 体重
性別	雄	雌	雌	雄
$T_{\max}$ (時間)	0.5～1		0.5	0.6
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$)	1.5		4.6	3.8
$T_{1/2}$ (時間)	110～120		92	140

b. 吸収率

胆汁中排泄試験が実施されなかったため、吸収率は計算されなかった。しかし、排泄試験[1. (1)④]において、同じ投与量の単回経口投与及び単回静脈内投与の排泄

¹ 血中濃度推移の検討の際、高用量群の投与量を 25 mg/kg 体重と設定されたが、重篤な毒性所見が認められたため、他の試験では高用量群の投与量は 12.5 mg/kg 体重とされた。

率に大きな差が認められなかったことより、本剤の経口投与後の吸収率は高いと考えられた。

② 分布

単回静脈内投与群では、投与 168 時間後の全組織中に存在した放射能は雌雄とも 2.7%TAR（うち 2.0%TAR がカーカス²に、0.5%TAR が肝臓に存在）であった。放射能濃度が比較的高かった組織は、肝臓、肺、腎臓、腹腔内脂肪、精巣及び血液（0.3～0.5 µg/g）で、心臓、脾臓、卵巣及び子宮では 0.1～0.2 µg/g、骨髄等では放射能濃度は 0.1 µg/g 未満であった。

低用量単回経口投与群及び反復投与群では、投与 168 時間後の全組織中に存在した放射能は、それぞれ 2 及び 0.3%TAR であった。放射能濃度は肝臓、腎臓及び肺などで比較的高く、低用量単回経口投与群で 0.2～0.8 µg/g、反復投与群で 0.1～0.2 µg/g であった。

高用量単回経口投与群でも、組織中放射能濃度は肝臓、腎臓及び肺で高く（0.4～0.9 µg/g）、腹腔内脂肪で 0.5 µg/g、他の組織で 0.1～0.4 µg/g であった。（参照 3）

③ 代謝

排泄試験[1. (1)④]で得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定、定量試験が実施された。

尿中には代謝物 mJ 及び mP の存在が認められた。また、mJ 及び mA の抱合体が検出され、これらの合計が尿及び糞中代謝物の 60%以上を占めた。糞中では mJ が主要代謝物であった。

主要代謝経路は、1 カ所又は両方の S-プロピル基の脱アルキル化、それに続く水酸化及び抱合化であると考えられた。（参照 3、4）

④ 排泄

各投与群の標識体投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 2 に示されている。投与量、投与方法及び性別による差は認められず、84.4～92.7%TAR が排泄されたが、その大半は、投与後 48 時間以内に排泄された。

いずれの投与群でも主要排泄経路は尿中であつたが、糞中及び呼気中にも一定の排泄が認められた。（参照 3、4）

² 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）。

表2 投与後168時間における尿、糞及び呼気中排泄率(%TAR)

投与条件	4 mg/kg 体重 (単回静脈内)		4 mg/kg 体重 (単回経口)		4 mg/kg 体重 (反復経口)		12.5 mg/kg 体重 (単回経口)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	57	57	52	50	54	59	58	54
糞	6.6	8.7	16	12	12	10	12	9.9
呼気	17	13	19	12	14	13	13	11
洗浄液*	11	8.6	3.0	13	10	10	4.1	7.8

注) *: ケージ洗浄液

(2) ラット②

ラット(雌雄、系統及び匹数不明)に[eth-¹⁴C]エトプロホス又は[pro-¹⁴C]エトプロホスを単回強制経口(投与量不明)投与する動物体内運命試験が実施された。

主要排泄経路は尿中で、55~65%TAR が尿中に排泄されたが、その大部分は投与後6時間で排泄された。糞中排泄は1%TAR 未満であった。

尿中の主要代謝物は mA であり、約40%TAR 存在した。また、mJ、mK 及び mL が検出された他、[pro-¹⁴C]エトプロホス投与群では mG、mH 及び mI が合計で約2%TAR 存在した。(参照3)

(3) ヤギ

泌乳期アルパイン種ヤギ(投与群2匹、対照群1匹)に[eth-¹⁴C]エトプロホスを7日間カプセル経口(32 ppm 混餌相当量、1日1回)投与する動物体内運命試験が実施された。

最終投与20~21時間後までに、尿中に76%TAR、糞中に2.4%TAR、ケージ洗浄液に2.0%TAR、呼気中に2%TAR、乳汁中に1.7%TAR が排泄された。また、肝臓に3.6%TAR、消化管に1.2%TAR、他の組織(血液及び胆汁を含む。)に0.27%TAR の放射能が存在した。

乳汁中の放射能濃度は、投与開始日からほぼ一定の値であり、平均で0.49 µg/g、最大で0.68 µg/g であった。肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪における放射能濃度はそれぞれ8.8、0.93、0.095 及び0.051 µg/g であり、肝臓で最も放射能濃度が高かった。

乳汁及び組織中に親化合物は存在しなかった。肝臓中の1.1%TRR 程度を占める代謝物は、mA 又は mJ と推定された。また、肝臓及び腎臓組織中の放射能は、大部分が生体成分(脂肪酸及びアミノ酸)と結合して存在したことから、生体内でエトプロホスは広範に代謝されたと考えられた。(参照2)

(4) ニワトリ

産卵期レグホン種ニワトリ(投与群9羽：うち3羽は呼気排泄測定群、対照群3

羽) に[eth-¹⁴C]エトプロホスを7日間カプセル経口(2.1 ppm³混餌相当量)投与する動物体内運命試験が実施された。

最終投与 16~20 時間後までに、排泄物中に 44%TAR、ケージ洗浄液中に 0.31%TAR、呼気中に 3.6%TAR、卵白中に 1.0%TAR、卵黄中に 9.3%TAR が排泄された。また、消化管(組織及び内容物)に 3.6%TAR、肝臓中に 2.6%TAR、他の組織及び血液中に 0.62%TAR の放射能が存在した。

卵白中の放射能は、投与開始3日目からほぼ一定であり、平均で 0.021 µg/g、最大 0.029 µg/g であったが、卵黄中の放射能は投与終了時まで一定しなかった(平均値 0.30 µg/g、最大 0.64 µg/g)。肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び皮膚(皮下脂肪を含む)における放射能濃度はそれぞれ 1.2、0.4、0.010、0.076 及び 0.021 µg/g であった。

卵及び組織中に親化合物は存在しなかった。肝臓の 1.9%TRR を占める代謝物は mA 又は mJ、2.0%TRR を占める代謝物は mN 又は mO と推定された。肝臓及び腎臓組織中の 100%TRR 近くが、生体成分(アミノ酸)と結合して存在したことから、エトプロホスはニワトリ体内で広範に代謝されたと考えられた。

ヤギ及びニワトリにおける主要代謝経路は、生体成分への取り込みであると考えられた。代謝物としては mA、mJ、mN 及び mO が存在すると考えられ、また、中間産物として mP が推定された。(参照 2)

2. 植物体内運命試験

(1) さやいんげん

粒剤に調製した[eth-¹⁴C]エトプロホス又は[pro-¹⁴C]エトプロホスを 14.3 mg ai/kg の用量で処理(混和)した土壤に、さやいんげん(品種: Contender)を植え付け、処理7日後から7日間隔で8回、処理63日後まで採取した植物体及び土壤を試料として、植物体内運命試験が実施された。さやいんげんの放射能は、MeOH/H₂O(1:1)及びジクロロメタン(DCM)で抽出された。

さやいんげん及び土壤試料中放射能分布及びDCM抽出画分中の成分は表3に示されている。土壤中の放射能は経時的に減少する一方、植物体内の総残留放射能(%TARで示した数値)は経時的に増加した。また、処理7日後には、さやいんげん植物体中放射能の60~81%TRRが抽出画分に存在したが、処理63日後には、16.3~27%TRRに減少し、未抽出残渣に73~84%TRR存在した。

DCM画分中の主要成分は親化合物(7日で最大13.4%TRR)及びmD(63日で最大9.2%TRR)であり、mDは親化合物の経時的減少に伴い増加した。(参照2)

³ 投与量は最初 10 ppm 混餌相当量(2 mg ai/個体/日)で投与されたが、顕著な毒性が認められたため、最終的に 2.1 ppm 混餌相当量に設定された。

表3 さやいんげん及び土壌試料中放射能分布及びDCM抽出画分中成分

標識体		[eth- ¹⁴ C]エトプロホス					
処理後日数 (日)		7		42		63	
試料		土壌	植物体	土壌	植物体	土壌	植物体
総残留放射能	%TAR	111	2.2	53	9.0	24	13
DCM抽出画分	%TRR		54		18		15
エトプロホス	%TRR		8.3		12.6*		3.1
mD	%TRR		1.4				9.2
mE(+mH)	%TRR		—		0.5		—
mF(+mI)	%TRR		—		4.2		0.9
未知代謝物	%TRR		4.2		1.1		1.7
MeOH/H ₂ O抽出画分	%TRR		27		2.6		12
未抽出残渣	%TRR		19		79		73
標識体		[pro- ¹⁴ C]エトプロホス					
処理後日数 (日)		7		42		63	
試料		土壌	植物体	土壌	植物体	土壌	植物体
総残留放射能	%TAR	89	0.58	61	5.9	26	8.3
DCM抽出画分	%TRR		29		19		10
エトプロホス	%TRR		13.4		10.4		3.8
mC	%TRR		—		—		0.2
mD	%TRR		—		1.1		1.2
未知代謝物	%TRR		3.9		3.3		3.8
MeOH/H ₂ O抽出画分	%TRR		31		3.2		6.3
未抽出残渣	%TRR		40		78		84

注) 斜線: 分析せず —: 検出されず *: エトプロホスとmDの合計

(2) とうもろこし①

粒剤に調製した[eth-¹⁴C]エトプロホス又は[pro-¹⁴C]エトプロホスを 14.3 mg ai/kg の用量で処理 (混和) した土壌に、とうもろこし (品種不明) を植え付け、処理 18 日後から 10 日間隔 (最終採取時のみ 12 日間隔) で 9 回、処理 100 日まで採取した植物体及び土壌を試料として、植物体内運命試験が実施された。

とうもろこし及び土壌試料中放射能分布及びDCM抽出画分中の成分は表4に示されている。土壌中の放射能はほぼ一定であったが、植物体内の総残留放射能 (%TAR で示した値) は経時的に著しく増加した。

処理 18 日後には、とうもろこし植物体中放射能の 73~94%TRR が抽出画分に存在したが、処理 100 日後には、未抽出残渣に 96~98%TRR 存在した。

DCM 画分中の主要成分は親化合物 (28 日で最大 41.2%TRR) 及び mD (58 日で最大 7.6%TRR) であった。親化合物は経時的に減少し、処理 48 日後以降は、10%TRR 以下となった。[eth-¹⁴C]エトプロホスの未知代謝物画分をさらに分析した結果、画分中の主要代謝物は mJ であった。(参照 2)

表4 とうもろこし及び土壌試料中放射能分布及びDCM抽出画分中の成分

標識体		[eth- ¹⁴ C]エトプロホス					
処理後日数 (日)		18		58		100	
試料		土壌	植物体	土壌	植物体	土壌	植物体
総残留放射能	%TAR	65	0.96	109	11	49	74
DCM抽出画分	%TRR		48		21		2.1
エトプロホス	%TRR		39.7		4.0		1.2
mD	%TRR		1.4		7.6		0.1
mF(+mI)	%TRR		—		1.6		0.3
未知代謝物	%TRR		5.3		7.6		0.5
MeOH/H ₂ O抽出画分	%TRR		46		3.0		1.5
未抽出残渣	%TRR		6.3		76		96

標識体		[pro- ¹⁴ C]エトプロホス					
処理後日数 (日)		18		58		100	
試料		土壌	植物体	土壌	植物体	土壌	植物体
総残留放射能	%TAR	44	0.26	59	8.3	27	34
DCM抽出画分	%TRR		42		5.3		1.2
エトプロホス	%TRR		13.4		3.3		0.3
mC	%TRR		—		—		0.1
mD	%TRR		—		—		0.3*
mF(+mI)	%TRR		—		—		0.1
未知代謝物	%TRR		28.9		2.0		0.4
MeOH/H ₂ O抽出画分	%TRR		31		2.1		1.1
未抽出残渣	%TRR		27		93		98

注) 斜線: 分析せず —: 検出されず *: mD と mG の合計

(3) とうもろこし②

乳剤に調製した[eth-¹⁴C]エトプロホスを 13 kg ai/ha (10 mg ai/kg 土壌) の用量で処理 (土壌混和) し、処理 3 日後にとうもろこし (品種: Early extra sweet) を植え付け、未成熟期 (処理 27 日後)、成熟期 (処理 69 日後) 及び乾燥期 (処理 94 日後) に採取した植物体及び土壌 (処理 69 日後には採取せず) を試料として、植物体内運命試験が実施された。

とうもろこし及び土壌試料中放射能分布及び代謝物は表 5 に示されている。

植物体における残留放射能濃度は低い値であった。成熟期の穀粒及び穂軸、乾燥期の乾燥茎葉では、41~60%TRR が未抽出残渣に存在した。

代謝物を分析したいずれの試料中でも、主要代謝物は mJ であった (8.9~35%TRR)。穀粒中に親化合物は検出されなかった。また、未成熟茎葉及び乾燥茎葉では、親化合物及び mA がそれぞれ 7.8%TRR 以下及び 2.3%TRR 以下存在した。

(参照 2、4)

表5 とうもろこし試料中放射能濃度及び代謝物 (mg/kg)

処理後日数(日)	27		69			94	
試料	土壌	未成熟 茎葉	茎葉	穀粒	穂軸	土壌	乾燥 茎葉
総残留放射能	5.0*	2.2	0.79	0.25	0.27	2.7*	1.4
エトプロホス		0.17(7.8)		—			0.01(0.5)
mA		0.05(2.3)		—			0.01(0.8)
mJ		0.23(10)		0.09(35)			0.13(8.9)
mN		0.02(0.8)		—			0.03(1.8)
mO		0.01(0.3)		—			0.02(1.1)
未知代謝物		0.42(20)		—			0.06(3.1)
未抽出残渣		(13)		(44)	(60)		(41)

注) —: 検出されず 斜線: 分析されず *: 乾燥状態での残留濃度
() 内は%TRR

(4) ばれいしょ①

乳剤に調製した[eth-¹⁴C]エトプロホスを 13 kg ai/ha (15 mg ai/kg 土壌) の用量で処理(土壌混和)し、処理3日後にばれいしょ(品種: Kenebec)を植え付け、処理62(塊茎形成期)及び93日後(成熟期)に採取した土壌及び植物体を試料として、植物体内運命試験が実施された。

ばれいしょ試料中放射能分布及び代謝物は表6に示されている。

処理62日後の茎葉及び処理93日後の塊茎中の主要代謝物はいずれも mJ (12~38%TRR) であった。塊茎中に親化合物は検出されなかった。(参照2)

表6 ばれいしょ試料中放射能濃度及び代謝物 (mg/kg)

処理後日数(日)	62			93		
試料	土壌	茎葉	塊茎	土壌	茎葉	塊茎
総残留放射能	2.4	1.1	0.26	2.2	3.8	0.54
エトプロホス		0.03(2.7)				—
mA		0.02(1.5)				—
mJ		0.14(12)				0.21(38)
mN		0.01(1.0)				—
未知代謝物		0.14(13)				0.01(1.2)
未抽出残渣		(31)				(23)

注) —: 検出されず 斜線: 分析されず () 内は%TRR

(5) ばれいしょ②

乳剤に調製した[eth-¹⁴C]エトプロホスを 13 kg ai/ha (5.9 mg ai/kg 土壌) の用量で処理(土壌混和)し、処理3日後にばれいしょ(品種: Kenebec)を植え付け、処理118(塊茎形成期)及び167日後(成熟期)に採取した植物体を試料として、植物体内運命試験が実施された。

ばれいしょ試料中放射能分布は表 7 に示されている。

処理 118 日後の塊茎においては、45%TRR が抽出画分に存在した。未抽出残渣における放射能は、デンプン、タンパク質等の生体成分と結合して存在した。デンプン中には ^{14}C -グルコースの存在が確認された。(参照 2)

表 7 ばれいしょ試料中放射能濃度及び代謝物 (mg/kg)

処理後日数(日)	118	167	
試料	塊茎	茎葉	塊茎
総残留放射能	0.51	2.2	0.97

(6) キャベツ

乳剤に調製した[eth- ^{14}C]エトプロホスを 11 kg ai/ha (7.6 mg ai/kg 土壌) の用量で処理(土壌混和)し、処理 2 日後にキャベツ(品種: Stonehead)を植え付け、処理 33 及び 87 日後(成熟期)に採取した土壌及び植物体を試料として、植物体内運命試験が実施された。

キャベツ試料中放射能分布及び代謝物は表 8 に示されている。

処理 33 日後の茎葉及び処理 87 日後の葉球中の主要代謝物はいずれも mJ であった。親化合物及び mA は、0.3~4.0%TRR 検出された。

また、成熟期キャベツ葉球の未抽出残渣を分析したところ、リグニンとの結合が最も多く存在することが確認された。(参照 2、4)

表 8 キャベツ試料中放射能濃度及び代謝物 (mg/kg)

処理後日数(日)	33		87		
試料	土壌	茎葉	土壌	葉球	外葉
総残留放射能	5.0	16	3.3	3.1	8.8
エトプロホス		0.60 (4.0)		0.03 (0.8)	
mA		0.5 (2.5)		<0.03 (0.3)	
mJ		3.3 (21)		0.7 (24)	
mN		0.3 (1.7)		0.05 (1.5)	
mO		0.09 (0.6)		0.01 (0.4)	
未知代謝物		4.4 (26)		0.4 (9.6)	
未抽出残渣		(11)		(5.6)	

注) — : 検出されず 斜線 : 分析されず () 内は%TRR

植物におけるエトプロホスの主要代謝経路は、P-S 結合の開裂による mA の加水分解による mJ の生成であると考えられた。また、少量代謝物として、mA、mN 及び mO が検出された。(参照 2、4)

OECD Screening Information Datasets のデータ (1992 年) から、mJ (ethyl phosphate) では経口投与の LD₅₀ はラットで 1,840~2,470 mg/kg 体重であり、毒性が弱いことが確認された。(参照 11)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

[pro-¹⁴C]エトプロホスを砂質埴壌土及び砂壌土に乾土あたり 14 mg/kg となるように添加し、22±2℃で 90 日間又は 10±1.5℃で 110 日間、暗所で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。

22℃における試験では、土壌より抽出された放射能は、試験 0 日に砂質埴壌土及び砂壌土でそれぞれ 100 及び 102% TAR であったが、試験 90 日 (試験終了時) にはそれぞれ 18 及び 14% TAR に減少していた。非抽出性放射能は、試験終了時に、砂質埴壌土及び砂壌土でそれぞれ 11 及び 14% TAR であった。試験終了時まで、¹⁴CO₂ が砂質埴壌土及び砂壌土でそれぞれ 56 及び 60% TAR 発生した。

試験終了時に、土壌抽出物中の主要成分は親化合物であり、砂質埴壌土及び砂壌土でそれぞれ 9.0 及び 7.2% TAR 存在した。また、分解物 mE 及び mF が少量 (0.5 ~ 1.5% TAR) 存在した。

10℃における試験では、土壌より抽出された放射能は、試験 0 日に両土壌とも 93% TAR であったが、試験 110 日 (試験終了時) には約 20% TAR に減少していた。試験終了時まで、¹⁴CO₂ が砂質埴壌土及び砂壌土でそれぞれ 50 及び 43% TAR 発生した。

エトプロホスの推定半減期は、表 9 に示されている。(参照 2)

表 9 エトプロホスの推定半減期 (日)

	22℃	10℃
砂質埴壌土	25	43
砂壌土	24	42

(2) 好氣的土壌中運命試験②

[eth-¹⁴C]エトプロホスを壤質砂土に 11.9 mg/kg となるように添加し、25℃、暗所で 252 日間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。

土壌より抽出された放射能は、試験 0 日に 100% TAR であったが、試験 252 日 (試験終了時) にはそれぞれ 29% TAR に減少していた。非抽出性放射能は、試験終了時に 10% TAR であった。試験終了時まで、¹⁴CO₂ が 54% TAR 発生した。

土壌抽出物中の主要成分は親化合物であり、試験 0 日で 97~99% TAR、試験終了時で 24~25% TAR 存在した。また、分解物 mA (最大 3.6~7.9% TAR)、mO (最大 0.7% TAR) 及び mN (最大 0.3% TAR) が存在した。

エトプロホスの推定半減期は、100 日と算出された（参照 2、4）

（3）好氣的土壤中運命試験③

非標識エトプロホスを有機質砂土（humic sand）、砂質壤土及びシルト質壤土に 10 mg/kg となるように添加し、20℃、暗所で 115 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

土壌中のエトプロホス濃度は、試験 0 日に 8.1～9.4 mg/kg であったが、シルト質壤土では試験 64 日に 0.10 mg/kg、有機質砂土及び砂質壤土では試験 115 日でそれぞれ 0.27 及び 0.35 mg/kg に減少した。

土壌中の推定半減期は、有機質砂土、砂質壤土及びシルト質壤土でそれぞれ 23、25 及び 10 日であった。（参照 2）

（4）嫌氣的湛水土壤中運命試験

[eth-¹⁴C]エトプロホスを壤質砂土に添加し、25℃、暗所条件で 28 日間好氣的条件下でインキュベートした後 56 日間嫌氣的（窒素通気下）湛水条件下で、インキュベートする試験が実施された。

試験開始時に土壌中のエトプロホスは 79.2% TAR 存在したが、試験終了時には 58.2% TAR に減少していた。

56 日間の嫌気条件終了時には、2.25% TAR が揮発性物質として放出され、非抽出性放射能は 10.5% TAR であった。

分解物として mA 及び mN が検出されたが、土壌中、水中いずれも 1% TAR 未満であった。嫌気条件での分解速度は、好気条件と同様に推移し、半減期は約 100 日であった。（参照 6）

（5）土壌表面光分解試験

¹⁴C-エトプロホス（標識位置不明）を土壌に添加し、25℃で 12 時間明、12 時間暗条件下で、30 日間キセノン光を照射する試験が実施された。

試験終了時、土壌抽出物中のエトプロホスは 83.9% TAR であり、発生した揮発性物質（27% TAR）も、エトプロホスであった。

光照射区では土壌抽出物中の分解物は 10% TAR 未満であり、暗所対照区では分解物は検出されなかった。

エトプロホスの光分解に対する推定半減期は 308 日と算出された。また、暗所対照区での推定半減期は 2,090 日と算出された。（参照 6）

（6）土壌吸脱着試験

4 種類の土壌〔砂壤土（2 種類）、シルト質壤土及びシルト質埴土（採取地不明）〕を用いたエトプロホスの土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 1.08（砂壤土）～3.78（シルト質埴土）であった。

4種類の土壌〔シルト質壤土、砂壤土、壤質砂土、埴土及び底質土（採取地不明）〕を用いた分解物 mA の土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.505（砂壤土）～4.12（埴土）、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 43（壤質砂土）～1,650（埴土）、脱着係数 K_{des} は 1.0（シルト質壤土）～11.4（埴土）であった。（参照 6）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験①

pH 3、6 及び 9 の緩衝液（組成不明）に[pro- 14 C]エトプロホスを 2 又は 200 mg/L の濃度で添加し、暗条件下、20 又は 35℃で 6 週間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各 pH 及び温度における推定半減期は表 10 に示されている。

分解物として mP が検出された。また、一部（35℃、pH 9）で最大 40% TAR 揮発性物質が生成された。（参照 2）

表 10 加水分解における推定半減期

	pH 3	pH 6	pH 9
20℃	28～36 週	33～39 週	39～44 日
35℃	16～21 週	14～16 週	10～14 日

（2）加水分解試験②

pH 5、7 及び 9 の滅菌緩衝液（組成不明）に[eth- 14 C]エトプロホスを 10 mg/L となるように添加し、暗条件下、25±1℃で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

添加直後、各緩衝液中のエトプロホスは 92.3～94.0% TAR であったが、添加 30 日後、pH 5、7 及び 9 の各緩衝液中のエトプロホスはそれぞれ 91.9、92.2 及び 73.0% TAR であり、pH 5 及び 7 の緩衝液中で、エトプロホスは安定であった。pH 9 における推定半減期は 83 日と算出された。

分解物として、エチルアルコール及び mK が検出された。エチルアルコールは、試験終了時に pH 5 及び 7 緩衝液中で 4.3% TAR、pH 9 の緩衝液中で 21.2% TAR 存在した。（参照 2、6）

（3）加水分解試験③

pH 4 の緩衝液（組成不明）に[pro- 14 C]エトプロホスを 10 mg/L となるように添加し、暗条件下、60、70 及び 80±1℃で 20 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

60、70 及び 80℃における推定半減期は、それぞれ 10 日、3.5～4.0 日、1.4 日と

算出された。また、この値から外挿によって求めた 20℃、pH 4 における推定半減期は 365 日超と算出された。

分解物として mK が検出された。（参照 2）

（4）水中光分解試験①

緩衝液（pH 7.0：組成不明）に[eth-¹⁴C]エトプロホスを 22 mg/L となるように添加し、25±1℃でキセノン光（詳細不明）を 30 日間連続照射する水中光分解試験が実施された。緩衝液に光増感物質（1%アセトン）を添加した試験も実施された。

光増感物質の存在下、非存在下にかかわらず、エトプロホスは安定であった。推定半減期は算出できなかった。（参照 2）

（5）水中光分解試験②

緩衝液（pH 7.0：組成不明）に[eth-¹⁴C]エトプロホスを 15 mg/L となるように添加し、25±1℃でキセノン光（詳細不明）を 30 日間連続照射する水中光分解試験が実施された。緩衝液に光増感物質（1%アセトン）を添加した試験も実施された。

光増感物質の存在下では、推定半減期は 104 日、暗所対照区で 2,080 日と算出された。光増感物質の非存在下では、推定半減期は 122 日、暗所対照区で 416 日と算出された。（参照 2、6）

5. 土壌残留試験

砂土及び壤土（いずれも米国）にエトプロホスの粒剤又は乳剤を 13.4 kg ai/ha で添加し、土壌残留試験（圃場）が実施された。

剤型にかかわらず、エトプロホスの砂土及び壤土における推定半減期はそれぞれ 40 及び 10 日であった。（参照 6）

6. 作物残留試験

国内において作物残留試験は実施されていない。

7. 後作物残留試験

乳剤に調製した[eth-¹⁴C]エトプロホスを 13.4 kg ai/ha の用量で処理（土壌混和）し、処理 30、120 及び 365 日後にそれぞれ小麦（品種：Anza）、ほうれんそう（品種：Polka）及びはつかだいこん（品種：Cherry Bell）が植え付けられた。土壌及び未成熟期及び成熟期に採取した植物体を試料として、後作物残留試験が実施された。

小麦及びはつかだいこんは正常に生育したが、ほうれんそうは生育が阻害され、エトプロホスの薬害が原因と考えられた。

各試料中放射能分布は表 11 に示されている。

植物体中の放射能濃度は、植付け時期が遅いほど低い値であったが、処理後 365 日後に植付けた作物の可食部にも、0.29～1.2 mg/kg の放射能が存在した。

植付け前の土壌中では親化合物が最も多かったが、処理 426 日後の土壌中及び各植物体中では、mJ が最も多く存在した。（参照 2、6）

表 11 後作物残留試験における各試料中放射能分布

試料	試料採取日 ¹⁾	総残留放射能 (mg/kg)	%TRR				
			エトプロホス	mJ	mA	mO	mN
土壌抽出物 ²⁾	30	7.8	40	—	32	—	—
土壌抽出物	120	1.4	38	1.0	—	0.3	—
土壌抽出物	365	0.88	7.4	4.3	—	0.8	—
土壌抽出物	426	0.78	1.8	7.3	—	—	—
植付け時期：処理後 30 日							
はつかだいこん（全体）	84	4.3	7.6	24	21	0.2	0.3
ほうれんそう（葉）	132	19	0.4	28	—	—	1.8
小麦（麦わら）	169	47	1.3	23	—	—	1.8
小麦（穀粒）	169	14	—	21	—	—	—
植付け時期：処理後 120 日							
はつかだいこん（葉部）	202	3.0	3.7	24	18	—	—
はつかだいこん（根部）	202	1.3	5.1	29	—	—	—
ほうれんそう（葉）	268	3.0	—	21	—	—	—
小麦（麦わら）	268	38	—	42	—	0.4	—
小麦（穀粒）	268	5.0	—	25	0.7	—	—
植付け時期：処理後 365 日							
はつかだいこん（葉部）	406	1.2	—	18	6.2	0.8	1.3
はつかだいこん（根部）	406	0.19	—	31	—	—	—
ほうれんそう（葉）	428	0.92	—	42	—	—	—
小麦（麦わら）	484	0.65	—	31	—	—	—
小麦（穀粒）	484	0.29	—	18	—	—	—

注) 植物試料はすべて成熟期の値を示した。

1) 試料採取日：処理後日数

2) 土壌抽出物：各植え付け時期の土壌抽出物及び処理 365 日後植付け群の処理 426 日後の土壌抽出物中放射能分布を示した。

8. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

9. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（原体）

エトプロホスの急性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 3～5）

表 12 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種 ¹⁾	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット	62 (56.2) ³⁾	33 (30.2) ³⁾	
	SD ラット		56	削瘦、歩行失調、流涎、活動低下、円背位、振戦
	OF1 マウス	31		振戦、痙攣、活動低下、呼吸困難
	NZW ウサギ		33	運動失調、下痢、活動低下
経皮	SD ラット	226		振戦、痙攣、活動低下、呼吸困難
	SD ラット	1,280	424	着色尿、振戦、流涎、活動低下、運動失調、軟便、下痢、努力呼吸、流涙、眼球突出
	ICR マウス	18		
	NZW ウサギ	8.5		立毛、努力呼吸、流涎、自発運動減少、振戦、運動失調、軟便、下痢、流涙、死亡動物で体重減少
	アルビノウサギ ²⁾	26		沈うつ、努力呼吸、振戦、流涎
	ヨークシャー種 ブタ	327		努力呼吸、流涎、よろめき歩行、活動低下、紅斑
吸入	Wistar ラット	LC ₅₀ (mg/L)		感情鈍麻、努力呼吸、流涎
		0.25 (0.123)		

注) 空欄：参照した資料に記載がなかった

1) いずれも匹数不明 2) 品種不明 3) 数値は参照 3 の値、() 内は参照 4 及び 5 の値

(2) 急性毒性試験（代謝物）

エトプロホスの代謝物の急性経口毒性試験が実施された。各試験の結果は表 13 に示されている。観察された症状は、いずれの代謝物でも、エトプロホスと類似していた。（参照 3、5）

表 13 急性毒性試験結果概要（原体）

検体	動物種 ¹⁾	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
代謝物 mA	SD ラット		1,600
代謝物 mN	SD ラット		22
代謝物 mO	SD ラット		50

注) 1) いずれも匹数不明

(3) 急性神経毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた強制経口（原体：雄：0、30 及び 60 mg/kg 体重、雌：0、20 及び 40 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与による急性神経毒性

試験が実施された。

60 mg/kg 体重投与群の雄 1 例が瀕死状態となり、切迫と殺された。高用量群（雄で 60 mg/kg 体重投与群、雌で 40 mg/kg 体重投与群）の雌雄で振戦及び流涎が、同群の雄で円背位、努力呼吸、粗毛、被毛の着色、体の蒼白化、眼の分泌物、活動性低下及び接触時の冷感が認められた。

投与 2 時間後には、赤血球及び脳の各組織の ChE 活性が全投与群で用量相関性に阻害された（43～93%阻害）。投与 15 日後には、雌雄の小脳 ChE 活性、雌の赤血球 ChE 活性は回復したが、全投与群の雌雄の赤血球及び脳前頭皮質、高用量群の雌雄の海馬で、ChE の約 20%又はそれ以上の阻害が認められた。

本試験において、全投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は雄で 30 mg/kg 体重未満、雌で 20 mg/kg 体重未満であると考えられた。（参照 3～5）

（4）急性神経毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 17 匹）を用いた強制経口（原体：雄：0、5、50 及び 75 mg/kg 体重、雌：0、5、25 及び 50 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与による急性神経毒性試験が実施された。

75 mg/kg 体重投与群の雄 2 例及び 50 mg/kg 体重投与群の雌 6 例が検体投与の影響により死亡した。50 mg/kg 体重投与群の雄 1 例及び 5 mg/kg 体重投与群の雌 1 例の死亡は、JMPR では検体投与の影響ではないと評価されている。

各投与群で認められた所見（FOB における所見を含む。）は、表 14 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、50 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 25 mg/kg 体重以上投与群の雌で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）及び行動への影響が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 3）

表 14 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
75 mg/kg 体重	・死亡（2 例） ・腹臥位、嗜眠、扱いやすさの変化、流涙、あえぎ呼吸、よろめき歩行、角膜反射消失、熱に対する反射の遅れ ・体温低下 ・前肢握力減少	
50 mg/kg 体重以上	・円背位、振戦、努力呼吸、眼球突出、活動低下、協調不能（incoordination）、流涎、接触時の冷感 ・体温低下（軽度） ・自発運動低下 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	・死亡（6 例） ・円背位、振戦、眼球突出、協調不能（incoordination）、活動低下、接触時の冷感 ・腹臥位、嗜眠、扱いやすさの変化、流涙、努力呼吸、あえぎ呼吸、よろめき歩行、角膜反射消失、熱に対する反射の遅れ ・体温低下 ・前肢握力減少 ・自発運動低下
25 mg/kg 体重以上		・流涎、口唇鳴らし（lip smacking）、運動失調、瞳孔反射消失、振戦 ・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
5 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

（5）急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）①

卵用交雑種ニワトリ（一群雌 10 羽）を用い、硫酸アトロピン筋肉内（10 mg/kg 体重）投与後にエトプロホスを強制経口（原体：0 及び 6.5 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与する急性遅発性神経毒性試験が実施された。

エトプロホス投与群（4 群 40 羽）で死亡率が高かった（78%）ため、別群（一群 11 及び 12 羽）を設け、硫酸アトロピンに加えプラリドキシム（PAM）を投与したのちにエトプロホスを投与したが、再び 61%の死亡率が認められた。

以上の試験で生存していた個体（雌 18 羽）に、ニワトリに硫酸アトロピン（10 mg/kg 体重）及び PAM（50 mg/kg 体重）を筋肉内投与後、エトプロホスを強制経口（5.2 mg/kg 体重）投与し、さらに 5 時間後及び一部には 24 時間後にもアトロピン及び PAM を投与する試験が実施された。18 羽中、死亡は 2 例であった。

投与群に神経症状は認められず、神経組織学的検査においても検体投与の影響は認められなかった。しかし、エトプロホス投与による死亡率が高かったことを考慮する必要があると考えられた。（参照 3～5）

（6）急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）②

ニワトリ（投与群雌 10 羽、対照群 4 羽）を用い、エトプロホスを強制経口（原体：0 及び 6.2 mg/kg 体重、溶媒不明）投与する急性遅発性神経毒性試験が実施された。

投与群では、4例死亡が認められた。生存個体は、一過性に活動低下又は抑うつを示したが、運動失調等の症状は認められなかった。神経組織学的検査において、脱髄は確認されなかった。（参照3）

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、いずれの試験でも全個体が死亡した。エトプロホスのウサギに対する急性経皮毒性が非常に強かったため、皮膚感作性試験は実施されなかった。（参照3～5）

11. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（系統不明、一群雌雄各25匹）を用いた混餌（原体：0、0.3、1及び100 ppm）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

100 ppm 投与群の雌及び1 ppm 以上投与群の雄で成長抑制が、全投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。全投与群の雌で副腎絶対及び比重量⁴減少が認められた。

本試験において、全投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は雌雄とも0.3 ppm 未満（0.015 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照3）

(2) 5カ月間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各6匹）を用いたカプセル経口（原体：0、0.01、0.025及び1 mg/kg 体重/日）投与による5カ月間亜急性毒性試験が実施された。各群の雌雄各2匹は、投与期間終了後4週間の回復期間が設けられた。

死亡例はなかった。1 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたが、脳 ChE 活性阻害は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも0.025 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照3）

(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各3匹）を用いた混餌（原体：0、1、3及び100 ppm）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

死亡例はなかった。100 ppm 投与群で嘔吐並びにRBC及びHt減少が認められた。

100 ppm 投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。脳 ChE 活性は測定されなかった。

⁴ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

本試験において、100 ppm 投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 ppm (雄: 0.098 mg/kg 体重/日、雌: 0.11 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 27 匹) を用いた混餌 (原体: 0、4、40 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 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が、同群の雄で肛門周囲の着色が認められた。

FOB においては、400 ppm 投与群の雌雄で振戦、流涎、身づくろいの減少、攻撃的行動、瞳孔反射の消失等が認められた。また、400 ppm 投与群の雄で自発運動量低下が認められた。

赤血球 ChE 活性は、40 ppm 以上投与群の雌雄で 20%以上の阻害が認められた。脳 ChE 活性は、40 ppm 以上投与群の雄及び 4 ppm 以上投与群の雌で 20%以上の阻害が認められた。

本試験において、40 ppm 以上投与群の雄及び 4 ppm 以上投与群の雌で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、ChE 活性阻害に関する無毒性量は、雄で 4 ppm (0.26 mg/kg 体重/日)、雌で 4 ppm 未満 (0.31 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。また、400 ppm 以上投与群の雌雄で FOB による所見及び自発運動量の減少が認められたので、神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄: 2.6 mg/kg 体重/日、雌: 3.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3~5)

(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、0.03、0.1 及び 1 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

0.03 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例及び雌 3 例、1 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例は、粘液性腸炎が原因で状態が悪化したため、切迫と殺された。

1 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 並びに腎絶対重量減少が、同群の雌で腎比重量の減少が認められた。また、皮膚の変化 (紅斑及び落屑) は全投与群の雌雄で認められた。

本試験において、1 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。皮膚刺激性に関する無影響量は雌雄とも 0.03 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 3~5)

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 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、0.025、1.0 及

び 10 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢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 15 に示されている。

10 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で AST、ALT、ALP 及び GGT の顕著な増加が認められた。

本試験において、1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞空胞化等が、雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.025 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

表 15 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10 mg/kg 体重/日	・ 摂餌量減少傾向 ・ RBC、Hb、Ht 減少 ・ AST 増加、T.Chol、Alb 減少 ・ 赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・ 肝巣状壊死 ・ 肝線維化 ・ 胆管増生	・ 体重増加抑制傾向、摂餌量減少傾向 ・ 脳 ChE 活性阻害 (20%以上) ・ 肝巣状壊死 ・ 肝色素沈着 ・ 肝線維化 ・ 胆管増生
1.0 mg/kg 体重/日以上	・ 肝細胞空胞化 ・ 肝細胞及びクッパー細胞色素沈着	・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・ 肝細胞空胞化 ・ クッパー細胞色素沈着
0.025 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1、60 及び 400⁵ 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。対照群及び最高用量群は、別に一群 (雌雄各 10 匹) を設け、52 週間混餌投与後、4 週間の回復期間を置いた。

死亡率は、最高用量群で対照群より低い値となった。

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 16 に、増殖性の発生頻度は表 17 に示されている。

ほとんどの所見は、回復期間終了時に対照群とほぼ同等に回復した。赤血球 ChE 活性は、回復期間終了時にも対照群の 80%程度であったが、脳 ChE 活性は対照群と同等であった。

400 ppm 投与群の雄で甲状腺 C 細胞癌及び副腎悪性褐色細胞腫が、雌で子宮内膜間質ポリープが増加した。しかし、これらの甲状腺 C 細胞及び子宮の増殖性病変

⁵ 最高用量群は、最初 600 ppm で投与が開始されたが、雌で振戦、運動失調、死亡等が認められたため、試験 3 週に 400 ppm に引き下げられた。

は、高齢動物によくみられる病変である。本試験においては、これら増殖性病変の発生頻度の増加は高用量群の死亡率が低かったことに関連している可能性が考えられた。

本試験において、60 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20% 以上) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 ppm (雄: 0.04 mg/kg 体重/日、雌: 0.06 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3~5)

表 16 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
400 ppm	・体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少 ・RBC、Hb、Ht 減少 ・TP、Glob 減少 ・甲状腺*絶対重量減少 ・精巣*比重量増加 ・腎、心及び右側副腎絶対及び比重量減少 ・慢性腎症減少	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・RBC、Hb、Ht 減少 ・TP、Glob 減少 ・甲状腺*絶対重量減少 ・腎盂鉍質沈着減少 ・胃潰瘍 ・胃粘膜下浮腫
60 ppm 以上	・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)
1 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注) *: 左側

表 17 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①で認められた増殖性病変発生頻度 (%)

性別	雄				雌			
投与群 (ppm)	0	1	60	400	0	1	60	400
検査動物数	70	70	70	71	71	70	70	71
途中死亡動物数	50	42	42	30	42	47	37	27
最終計画殺数	20	28	28	41	29	23	33	44
甲状腺 C 細胞過形成	31	29	41	39	61	39	63	46
C 細胞腺腫	11	9	13	17	14	11	16	17
C 細胞癌	0	0	1	4	1	1	1	3
副腎 良性褐色細胞腫	20	10	10	7	4	3	1	3
悪性褐色細胞腫	0	3	3	7	0	0	0	0
子宮 内膜間質ポリープ					1	1	4	8

注) 検査動物における発生頻度 (%) を示した。統計学的分析は実施されていない。

斜線: 検査せず

(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②

Fischer ラット (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1、10 及び 100 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。

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

100 ppm 投与群の雌雄で RBC、Hb 及び Ht 減少、MCV 増加、BUN 増加、脾比重増加並びに腎絶対及び比重減少が、同群の雌で肛門生殖器周辺の着色が、同群の雄で甲状腺/上皮小体の絶対及び比重増加が認められた。

赤血球 ChE 活性は、100 ppm 投与群の雌雄で 28～44% 阻害された。脳 ChE 活性は、100 ppm 投与群の雄で 27～35%、雌で 36～48% 阻害された。

甲状腺で認められた腫瘍性病変発生数については、表 18 に示されている。100 ppm 投与群の雄で甲状腺 C 細胞腫瘍が増加した。

本試験において、100 ppm 投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.40 mg/kg 体重/日、雌：0.51 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3～5）

表 18 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腫瘍発生数

性別	雄			
	0	1	10	100
投与群 (ppm)	0	1	10	100
検査動物数	49	46	48	48
甲状腺 C 細胞腺腫	8	5	5	12
C 細胞癌	0	0	1	3

（4）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）③

Fischer ラット（P 世代：一群雄 10 匹、雌 20 匹）に 8 週間混餌（原体：0、60.5、131 及び 262 ppm）投与した後交配、出産させ、離乳後の児動物（F₁ 世代：一群雌雄各 60 匹）に 2 年間混餌投与（原体：0、49、98 及び 196⁶ ppm）する慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

196 ppm 投与群の雄で最初の 7 カ月間の死亡率が上昇したが、試験終了時には、対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

196 ppm 投与群の雌雄で消瘦が、同群の雌で RBC、Hb 及び Ht 減少が、98 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が、同群の雄で RBC、Hb 及び Ht 減少が認められた。

ChE 活性が試験終了時に測定され、全投与群で脳 ChE 活性が阻害（30～68%）されたが、赤血球 ChE 活性阻害は認められなかった。

増殖性病変は表 19 に示されている。196 ppm 投与群の雄で甲状腺 C 細胞腺腫、98 ppm 以上投与群の雌で子宮内膜ポリープの発生増加が認められた。

本試験において、全投与群の雌雄で脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた

⁶ 混餌濃度は、最初の 12 週間は 0、4.5、9 及び 18 ppm、その後試験終了時まで 0、49、98 及び 196 ppm とした。

ので、無毒性量は雌雄とも 4.5 ppm 未満 (2.5 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 3～5)

表 19 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ③で認められた増殖性病変

性別	雄				雌			
投与群 (ppm)	0	49	98	196	0	49	98	196
検査動物数	46	43	41	40	44	45	37	42
甲状腺 C 細胞腺腫	2	4	1	10*	—	—	—	—
子宮 内膜ポリープ					0	4	8*	13*

注) 斜線: 検査せず —: 記載なし

*: 統計学的有意差あり ($p < 0.01$, 分析方法不明)

(5) 2 年間発がん性試験 (マウス)

B6CF1 マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.2、2.0 及び 30 ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

30 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び食餌効率減少が認められた。

赤血球 ChE 活性は、30 ppm 投与群の雌雄で対照群の 19～26%、脳 ChE 活性は 30 ppm 投与群の雄で対照群の 64～82%、雌で対照群の 71～83%であった。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20% 以上) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.0 ppm (雄: 0.25 mg/kg 体重/日、雌: 0.32 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 3)

1 3. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 28 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1、30 及び 300/150 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。300 ppm 投与群の児動物で、高い死亡率が認められたため、最初の交配による児動物 (F_{1a}) は次世代の親動物とせず、300 ppm 投与群の親動物 (P) の混餌濃度を 150 ppm に変更した後、全投与群で 2 回目の交配を行い、得られた児動物 (F_{1b}) を次世代の親動物とした。

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見はそれぞれ表 20 に示されている。

本試験において、親動物では 30 ppm 以上投与群の雌雄で脳 ChE 活性阻害が、児動物では 150 ppm 以上投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物で 1 ppm (雄: 0.04 mg/kg 体重/日、雌: 0.09 mg/kg 体重/日)、児動物で 30 ppm (雄: 1.3 mg/kg 体重/日、雌: 2.6 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 3～5）

表 20 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F _{1a} 、F _{1b}		親：F _{1b} 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	300 ppm (P)	・軟便 ・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・脳 ChE 活性阻害*	・軟便 ・摂餌量減少 ・振戦		
	150 ppm (P、F _{1b})		・体重増加抑制	・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・甲状腺絶対重量減少	
	30 ppm 以上	30 ppm 以下 毒性所見なし	・脳 ChE 活性阻害*	・脳 ChE 活性阻害*	・脳 ChE 活性阻害*
	1 ppm		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	300 ppm (F _{1a})	・体重増加抑制 (F _{1a}) ・死亡率増加 (F _{1a})			
	150 ppm (F _{1b} 、F ₂)	・体重増加抑制 (F _{1b})		・体重増加抑制 ・生後 14 日生存率減少、哺育率減少	
	30 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

注) *: 脳 ChE 活性の阻害率は確認されていないが、参照した資料で明確に毒性所見として示されており、食品安全委員会でも毒性所見と判断した。

(2) 発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、2、9 及び 18 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、18 mg/kg 体重/日投与群で糞による被毛の汚れ及び摂餌量減少が、9 mg/kg 体重/日以上投与群で軟便及び体重増加抑制が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 2 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 18 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 3～5）

(3) 発生毒性試験（ラット）②＜参考データ＞

SD ラット（一群雌 25～35 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、0.16、1.6 及び 16 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、16 mg/kg 体重/日投与群の妊娠個体 30 例中 18 例で死亡又は流産が認められた。また、同群の非妊娠母動物の 3 例が死亡した。同群では体重増加抑制が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 1.6 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用

量 16 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。

なお、ラットを用いた発生毒性試験①[13. (2)]において、試験の詳細が確認されていることから、それより古い時期に実施され、試験内容が不明確な本試験は、参考データとした。(参照 3)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、0.625、1.25 及び 2.5 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児で検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 2.5 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 3~5)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

NZW ウサギ (一群雌 17 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、0.125、0.5 及び 2 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 0.125 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 2 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 3)

1 4. 遺伝毒性試験

エトプロホスの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4) を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4) を用いた SCE 試験、ラットを用いた小核試験並びに優性致死試験が実施された。

結果は表 21 に示されているとおり、染色体異常試験及び SCE 試験で陽性の結果が得られたが、小核試験を含めた *in vivo* の試験ですべて陰性の結果が得られたので、エトプロホスに生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3~5)

表 21 遺伝毒性試験結果概要 (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	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	10~1,000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{レ-ト}$ (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	L5178Y マウスリンパ腫細胞	0.024~0.0032 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+S9) 0.24~0.032 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4) (HGPRT 遺伝子)	0~150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+S9) 0~500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4)	0~60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+S9) 0~300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9)	陽性*
	UDS 試験	ラット肝細胞 (Fischer ラット、雄)	0~333 $\mu\text{g}/\text{well}$	陰性
	SCE 試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4)	0~60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+S9) 0~350 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9)	陽性*
<i>in vivo</i>	小核試験	SD ラット (骨髓細胞) (性別、匹数不明)	0~20 mg/kg 体重/日 (5 日間連続強制経口投与)	陰性
		SD ラット (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	①0~25 mg/kg 体重/日 (単回強制経口投与) ②0~20 mg/kg 体重/日 (5 日間連続強制経口投与)	陰性
	優性致死試験	SD ラット (一群雄 10 匹、雌 120 匹)	0~20 mg/kg 体重/日 (5 日間連続強制経口投与)	判定 不能
		SD ラット (一群雄 10 匹、雌 336 匹)	0~20 mg/kg 体重/日 (5 日間連続強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

* : 代謝活性化系存在下でのみ陽性

15. その他の試験 : ChE 活性阻害試験

SD ラット (一群雌 10 匹) にエトプロホス (0 及び 19 mg/kg 体重)、代謝物 mO (17 mg/kg 体重) 及び代謝物 mN (8 mg/kg 体重) を単回強制経口投与 (溶媒 : いずれもコーン油) し、血漿、赤血球及び脳 ChE 活性への影響が検討された。

いずれの投与群でも、投与後に体重増加抑制が認められたが、試験終了時の体重では、mO を投与した群のみ、対照群に比べ有意に低かった。

mO 投与群では、異常歩行及び振戦が認められたが、エトプロホス及び mN 投与群で認められた臨床症状は軟便のみであった。

各投与群における投与 24 時間後の血漿、赤血球及び脳 ChE 活性は表 22 に示されている。いずれの投与群でも血漿、赤血球及び脳 ChE 活性阻害が認められたが、mO 投与群で阻害作用が最も強く認められた。(参照 3)

表 22 投与 24 時間後に認められた ChE 活性阻害

検体	投与量 (mg/kg 体重)	ChE 活性阻害率 (%) **		
		血漿	赤血球	脳
エトプロホス	19	73*	37*	32*
mO	17	78*	30	71*
mN	8	40*	47*	48*

注) *: 統計学的有意差あり (p<0.05、分析方法不明)

** : $100\% - (\text{投与群の ChE 活性}) / (\text{対照群の ChE 活性}) \times 100\%$