

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「エトプロホス」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したエトプロホスのラットを用いた動物体内運命試験において、血中 $T_{1/2}$ は投与量にかかわらず 92～140 時間と、比較的長かった。主要排泄経路は尿中であり、50～59% TAR であったが、糞及び呼気中にも排泄が認められた。尿中及び糞中の代謝物は mJ 及び mP であった。ヤギ及びニワトリでは、投与されたエトプロホスは代謝され、生体成分に取り込まれると考えられた。

さやいんげん、とうもろこし、ばれいしょ及びキャベツを用いた植物体内運命試験において、植物体内における主要代謝経路は、エトプロホスの加水分解による mJ の生成であると考えられた。

各種毒性試験結果から、エトプロホス投与による影響は、主に赤血球及び脳 (ChE 活性阻害) 並びに肝臓 (肝細胞空胞化、色素沈着等、イヌ) に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットの雄で副腎及び甲状腺の腫瘍、雌で子宮の腫瘍の発生増加が認められたが、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。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をエトプロホス (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量等は表 23 に示されている。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の雌雄で無毒性量が設定できず、最小毒性量で認められた毒性所見は、赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) のみであった。哺乳動物において、有機リン剤の ChE 活性阻害作用には明確な種差がないと考えられるが、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の最小毒性量 0.015 mg/kg 体重/日は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験及び 2 世代繁殖試験、イヌを用いた亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験並びにマウスを用いた 2 年間発がん性試験における ChE 活性阻害に関する最小毒性量 (いずれも 1 mg/kg 体重/日以上) より極めて低い用量であった。ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験が 1967 年に実施された古い試験であり、ChE 活性阻害の測定値は信頼性に乏しいと考えられることを踏まえ、食品安全委員会では本試験を一日摂取許容量 (ADI) の設定根拠とするのは不適切であると考えた。なお、JMPR も本試験を ADI の設定根拠に採用していない。

また、90 日間亜急性神経毒性試験の雌で無毒性量が設定できなかったが、より長期で実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①及び②において、本試験の最小毒性量より低い無毒性量が得られている。さらに、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験③で雌雄とも無毒性量が得られなかったが、これはこの試験が他の試験と比べ高用量で実施されたことが原因と考えられた。

以上のことから、ラットにおける無毒性量を、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①の 0.04 mg/kg 体重/日と設定しても、安全性は十分確保できるものと考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた5カ月間亜急性毒性試験及び1年間慢性毒性試験の0.025 mg/kg 体重/日であった。5カ月間亜急性毒性試験の最小毒性量で認められた所見は赤血球及び脳 ChE 活性阻害であったが、より長期で実施された1年間慢性毒性試験では、最小毒性量で肝臓に肝細胞空胞化等の組織所見が認められた。したがって、食品安全委員会は、1年間慢性毒性試験の無毒性量を根拠とすることが妥当であると判断し、安全係数100で除した0.00025 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

ADI	0.00025 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	0.025 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 23 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会
ラット	90 日間 亜急性 試験	0、0.3、1、100 ppm 雌雄：0、0.015、0.05、5	雌雄：－ 雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性 阻害 (20%以上)		雌雄：－ 雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性 阻害 (20%以上)
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、4、40、400 ppm 雄：0、0.26、2.6、27 雌：0、0.31、3.0、31	ChE 活性 雄：0.26 雌：－ 雌雄：脳 ChE 活性阻害 (20% 以上) 神経毒性 雄：2.6 雌：3.0 雌雄：FOB における所見及び 自発運動量減少	ChE 活性 雄：0.26 雌：－ 雌雄：脳 ChE 活性阻害 (20% 以上) 神経毒性 雄：2.6 雌：3.0 雌雄：FOB における所見及び 自発運動量減少	ChE 活性 雄：0.26 雌：－ 雌雄：脳 ChE 活性阻害 (20% 以上) 神経毒性 雄：2.6 雌：3.0 雌雄：FOB における所見及び 自発運動量減少
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ①	0、1、60、400 ppm 雄：0、0.04、2.44、18.4 雌：0、0.06、3.56、24.0	雄：0.04 雌：0.06 雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性 阻害 (20%以上) 雄で副腎悪性褐色細胞腫発生 増加	一般毒性 雄：2.44 雌：18.4 雌雄：体重増加抑制等 ChE 活性 雄：0.04 雌：0.06 雌雄：血漿、赤血球及び脳 ChE 活性阻害 雄で甲状腺 C 細胞癌及び副腎 悪性褐色細胞腫発生増加	雄：0.04 雌：0.06 雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性 阻害 (20%以上) 雄で甲状腺 C 細胞癌及び副腎 悪性褐色細胞腫発生増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ②	0、1、10、100 ppm 雄：0、0.04、0.40、4.19 雌：0、0.05、0.51、5.12	雌雄：0.5 雌雄：脳 ChE 活性阻害 (20% 以上)、RBC、Hb 及び Ht 減少等	一般毒性 雄：4.19 雌：5.12 雌雄：毒性所見なし ChE 活性 雄：0.041 雌：0.052 雌雄：血漿及び赤血球 ChE 活 性阻害 雄で甲状腺 C 細胞腺腫及び癌 発生増加	雄：0.40 雌：0.51 雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性 阻害 (20%以上) 雄で甲状腺 C 細胞腺腫及び癌 発生増加
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ③	P 世代： 0、60.5、131、262 ppm F ₁ 世代： (0～12 週) 0、4.5、9、18 ppm (13 週以降) 0、49、98、196 ppm (13 週以降) 0、2.5、4.9、9.8	F ₁ 世代 雌雄：－ 雌雄：脳 ChE 活性阻害 (20% 以上) 雄で甲状腺 C 細胞腺腫発生増 加	F ₁ 世代 雌雄：－ 雄で甲状腺 C 細胞腺腫発生増 加、雌で子宮内膜間質ポリープ 増加	F ₁ 世代 雌雄：－ 雌雄：脳 ChE 活性阻害 (20% 以上) 雄で甲状腺 C 細胞腺腫発生増 加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会
	2 世代 繁殖試験	0、1、30、300/150 雄：0、0.04、1.3、23 雌：0、0.09、2.6、27	親動物 雄：0.04 雌：0.09 児動物 雄：1.3 雌：2.6 親動物 雌雄：脳 ChE 活性阻害 児動物 雌雄：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 一般毒性 雌雄：2.3 雌雄：軟便等 血漿及び脳 ChE 雌雄：0.08 赤血球 ChE 雌雄：－ 児動物 雌雄：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 雄：0.04 雌：0.09 児動物 雄：1.3 雌：2.6 親動物 雌雄：脳 ChE 活性阻害 児動物 雌雄：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験①	0、2、9、18	母動物：2 胎児：18 母動物：軟便及び体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：2 胎児：18 母動物：軟便及び体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：2 胎児：18 母動物：軟便及び体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会
マウス	2年間 発がん性 試験	0、0.2、2.0、30 ppm	雄：0.25 雌：0.32	一般毒性 雄：0.25 雌：0.32	雄：0.25 雌：0.32
		雄：0、0.026、0.25、4.0 雌：0、0.032、0.32、4.9	雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性 阻害 (20%以上) (発がん性は認められない)	雌雄：体重増加抑制等 ChE 活性 雄：0.026 雌：0.032 雌雄：血漿及び赤血球 ChE 活 性阻害 (発がん性は認められない)	雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性 阻害 (20%以上) (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、0.625、1.25、2.5	母動物及び胎児：2.5 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：2.5 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：2.5 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	0、0.125、0.5、2	母動物：0.125 胎児：2 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物：0.125 胎児：2 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			JMPR	米国	食品安全委員会
イヌ	5 カ月間 亜急性 毒性試験	0、0.01、0.025、1	雌雄：1 雌雄：毒性所見なし	雌雄：0.01 雌雄：血漿 ChE 活性阻害	雌雄：0.025 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
	90 日間 亜急性 毒性試験	0、1、3、100 ppm 雄：0、0.034、0.098、3.4 雌：0、0.035、0.11、4.0	雄：0.098 雌：0.11 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)	雌雄：0.025 雌雄：血漿 ChE 活性阻害	雄：0.098 雌：0.11 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
	1 年間 慢性毒性 試験	0、0.025、1.0、10	雌雄：0.025 雌雄：肝細胞空胞化等	一般毒性 雌雄：0.025 雌雄：赤血球に関する指標の低下等 血漿 ChE 活性 雌雄：－ 赤血球及び脳 ChE 活性 雌雄：0.025	雌雄：0.025 雌雄：肝細胞空胞化等
ADI (cRfD)			NOAEL：0.04 SF：100 ADI：0.0004	NOAEL：0.01 UF：100 cRfD：0.0001	NOAEL：0.025 SF：100 ADI：0.00025
ADI (cRfD) 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん 性併合試験① ラット 2 世代繁殖試験	イヌ 5 カ月間 亜急性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験

注) 斜線：試験記載なし

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量 ADI：一日摂取許容量

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略号	化学名
mA	M1	<i>O</i> -ethyl <i>S</i> -propyl phosphorothioate (<i>O</i> -ethyl <i>S</i> -propyl phosphorothioate)
mC		dipropyl disulfide
mD		ethyl propyl sulfide
mE		ethyl propyl sulfoxide
mF		ethyl propyl sulfone
mG		methyl propyl sulfide
mH		methyl propyl sulfoxide
mI		methyl propyl sulfone
mJ		ethyl phosphate (ethyl phosphate)
mK		<i>S,S</i> -dipropyl phosphorodithioate (desethyl ethoprophos)
mL		<i>S</i> -propyl phosphorothioate
mN	OME	<i>O</i> -ethyl <i>O</i> -methyl <i>S</i> -propyl phosphorothioate
mO	SME	<i>O</i> -ethyl <i>S</i> -methyl <i>S</i> -propyl phosphorodithioate
mP	SH	<i>O</i> -ethyl <i>S</i> -propyl phosphorodithioate

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
DCM	ジクロロメタン
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCV	平均赤血球容積
RBC	赤血球数
PAM	プラリドキシム
PT	プロトロンビン時間
SCE	姉妹染色分体交換
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 JMPR : Ethoprophos (149) (2004)
- 3 JMPR : 961_Ethoprophos (JMPR Evaluations 1999 Part II Toxicological) (1999)
- 4 US EPA : Human Health Risk Assessment Ethoprop (1999)
- 5 US EPA: Toxicology Chapter for the Reregistration Eligibility Document for ETHOPROP (Chemical 041101) (1998)
- 6 US EPA : Environmental Fate and Effect Division RED Chapter for Ethoprop (1998)
- 7 食品健康影響評価について
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-ethoprophos_k_200708.pdf)
- 8 第 246 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai246/index.html>)
- 9 第 33 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai33/index.html)
- 10 第 58 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai58/index.html)
- 11 OECD : Screening Information Datasets (SIDS) for High Production Volume Chemicals in IUCUD format
(URL : http://www.oecd.org/document/55/0,2340,en_2649_34379_31743223_1_1_1_1,00.html)