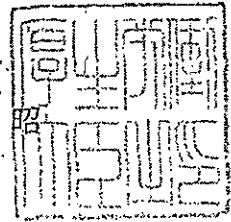




厚生労働省発食安0628第9号
平成22年6月28日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

エトプロホス

平成22年8月18日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成22年6月28日付け厚生労働省発食安0628第9号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくエトプロホスに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

エトプロホス

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：エトプロホス [Ethoprophos (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

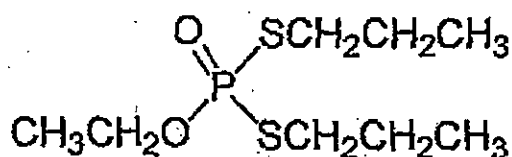
有機リン系殺虫剤である。コリンエステラーゼ活性阻害作用により、殺虫作用を示すものと考えられている。

(3) 化学名：

O-ethyl *S,S*-dipropylphosphorodithioate (IUPAC)

O-ethyl *S,S*-dipropylphosphorodithioate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₈ H ₁₉ O ₂ PS ₂
分子量	242.3
水溶解度	1.3-1.4g/L (pH 4~9、20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow=2.99

(JMPR評価書より)

2. 適用作物及び使用方法

本剤は国内では農薬登録がなされていない。

本剤の海外での適用範囲及び使用方は以下のとおり。

【海外での使用方法（米国）】

6 lb/gal エトプロホス乳剤、15%エトプロホス粒剤

作物名	使用量 (lb ai/A)	使用時期	使用方法	本剤の使用 回数（1年 当たり）
ミント (ペパーミント、 スペアミント)	6.0	収穫前 225 日まで	土壌散布	1 回

3. 作物残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

エトプロホス

② 分析法の概要

試料からメタノールで抽出し、陽イオン交換樹脂等で精製後、ジクロロメタンに転溶する。シリカゲルカラムで精製後、ガスクロマトグラフ（FPD）を用いて定量する。

定量限界：0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき食品安全委員会あて意見を求めたエトプロホスに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.025mg/kg 体重/day

（動物種） イヌ

（投与方法） カプセル経口

（試験の種類） 慢性毒性試験

（期間） 1年間

安全係数：100

ADI : 0.00025 mg/kg 体重/day

5. 諸外国における状況

1999年にJMPRにおいて毒性評価がなされておりADIが設定され、国際基準はばれいしょ、バナナ等に設定されている。米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてペパーミント及びスペアミントに、EUにおいてばれいしょ、ピーマン等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

エトプロホスとする

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、食品中の暴露評価対象物質としてエトプロホス(親化合物のみ)を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までエトプロホスが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量(理論最大摂取量(TMDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	28.7
幼小児(1~6歳)	70.5
妊婦	25.3
高齢者(65歳以上)	25.2

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度(暫定基準)が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

エトプロホス海外作物残留試験一覧表（別紙1）

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ミント	15	6 lb/gal エトプロホス乳剤	6.0 lb ai/A 土壌散布	—	225-280日	<0.01

注) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験結果）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.005				
小麦		0.005				
大麦		0.005				
ライ麦		0.005				
とうもろこし		0.02				
そば		0.005				
その他の穀類		0.005				
大豆		0.02				
小豆類		0.02				
えんどう		0.02				
そらまめ		0.02				
らつかせい		0.02				
その他の豆類		0.02				
ばれいしよ	0.05	0.02		0.05		
さといも類(やつがしらを含む。)		0.005				
かんしよ	0.05	0.02		0.05		
やまいも(長いもをいう。)		0.005				
こんにやくいも		0.005				
その他のいも類		0.005				
てんさい		0.02				
さとうきび	0.02	0.02		0.02		
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.005				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.005				
かぶ類の根	0.02	0.02		0.02		
かぶ類の葉		0.005				
西洋わさび		0.005				
クレンソウ		0.005				
はくさい		0.005				
キャベツ		0.02				
芽キャベツ		0.02				
ケール		0.005				
こまつな		0.005				
きょうな		0.005				
チンゲンサイ		0.005				
カリフラワー		0.005				
ブロッコリー		0.005				
その他のあぶらな科野菜		0.005				
ごぼう		0.005				
サルシフィー		0.005				
アーティチョーク		0.005				
チコリ		0.005				
エンダイブ		0.005				
しゅんぎく		0.005				
レタス(サラダ菜及びらしやを含む。)		0.02				
たまねぎ		0.02				
ねぎ(リーキを含む。)		0.005				
にんにく		0.005				
にら		0.005				
アスパラガス		0.005				
わけぎ		0.005				
その他のゆり科野菜		0.005				
にんじん		0.005				
パースニップ		0.005				
パセリ		0.005				
セロリ		0.005				
みつば		0.005				
その他のせり科野菜		0.005				
トマト	0.01	0.02		0.01		
ピーマン	0.05	0.02		0.05		
なす		0.005				
その他のなす科野菜		0.02				

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.01	0.02		0.01		
かぼちや(スカッシュを含む。)		0.005				
しろうり		0.005				
すいか		0.01				
メロン類果実	0.02	0.02		0.02		
まくわうり		0.02				
その他のうり科野菜		0.02				
ほうれんそう		0.01				
たけのこ		0.005				
オクラ		0.005				
しょうが		0.005				
未成熟えんどう		0.02				
未成熟いんげん		0.01				
えだまめ		0.005				
マッシュルーム		0.005				
しいたけ		0.005				
その他のきのこ類		0.005				
その他の野菜		0.02				
みかん		0.005				
なつみかんの果実全体		0.005				
レモン		0.005				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.005				
グレープフルーツ		0.005				
ライム		0.005				
その他のかんきつ類果実		0.005				
りんご		0.01				
日本なし		0.005				
西洋なし		0.005				
マルメロ		0.005				
びわ		0.01				
もも		0.01				
ネクタリン		0.005				
あんず(アブリコットを含む。)		0.005				
すもも(プルーンを含む。)		0.005				
うめ		0.005				
おうとう(チェリーを含む。)		0.005				
いちご	0.02	0.02		0.02		
ラズベリー		0.005				
ブラックベリー		0.005				
ブルーベリー		0.005				
クランベリー		0.005				
ハuckleベリー		0.005				
その他のベリー類果実		0.005				
ぶどう	0.02					
かき		0.005				
バナナ	0.02	0.02		0.02		
キウイ		0.01				
パパイヤ		0.005				
アボカド		0.005				
パイナップル		0.02				
グアバ		0.005				
マンゴー		0.005				
パッションフルーツ		0.005				
なつめやし		0.005				
その他の果実		0.02				
ひまわりの種子		0.005				
ごまの種子	0.005					
べにはなの種子	0.005					
綿実	0.005					
なたね	0.005					
その他のオイルシード	0.005					

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
ぎんなん くり ペカン アーモンド くるみ その他のナッツ類		0.005				
茶 コーヒー豆 カカオ豆 ホップ		0.005				
その他のスパイス その他のハーブ	0.02	0.02			0.02 アメリカ	[<0.01 (n=15)(米国)](米国)
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.01				
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.01				
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.01				
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.01				
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 乳		0.01				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(別紙3)

エトプロホス推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
ぼれいしよ	0.05	1.8	1.1	2.0	1.4
かんしよ	0.05	0.8	0.9	0.7	0.8
さとうきび	0.02	0.3	0.2	0.2	0.2
かぶ類の根	0.02	0.1	0.0	0.0	0.1
トマト	0.01	0.2	0.2	0.2	0.2
ピーマン	0.05	0.2	0.1	0.1	0.2
きゆうり (ガーキンを含む ₂)	0.01	0.2	0.1	0.1	0.2
メロン類果実	0.02	0.0	0.0	0.00	0.0
いちご	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
バナナ	0.02	0.3	0.2	0.2	0.4
その他のハーブ	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
計		3.8	2.8	3.5	3.4
ADI比 (%)		28.7	70.5	25.3	25.2

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成20年 7月 8日 厚生労働大臣より食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成22年 3月25日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成22年 6月28日 薬事・食品衛生審議会への諮問
平成22年 6月30日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成22年 7月30日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 青木 宙 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子 北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博 財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤 清 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
佐々木 久美子 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武 実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
永山 敏廣 東京都健康安全研究センター医薬品部長
松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
山添 康 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

エトプロホス

食品名	残留基準値
	ppm
ばれいしょ	0.05
かんしょ	0.05
さとうきび	0.02
かぶ類の根	0.02
トマト	0.01
ピーマン	0.05
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.01
メロン類果実	0.02
いちご	0.02
バナナ	0.02
その他のハーブ ^(注1)	0.02

(注1)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

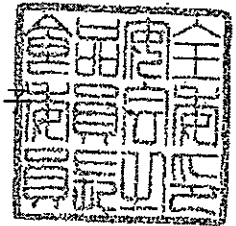
※米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし、そば、その他の穀類、大豆、らっかせい、てんさい、キャベツ、芽キャベツ、レタス、たまねぎ、その他のなす科野菜、まくわうり、未成熟えんどう、ぶどう、パイナップルについては、現行基準が削除される。



府 食 第 237 号
平成 22 年 3 月 25 日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 20 年 7 月 8 日付け厚生労働省発食安第 0708002 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたエトプロホスに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

エトプロホスの一日摂取許容量を 0.00025 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

エトプロホス

2010年3月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	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) ラット①	8
(2) ラット②	10
(3) ヤギ	10
(4) ニワトリ	10
2. 植物体内運命試験	11
(1) さやいんげん	11
(2) とうもろこし①	12
(3) とうもろこし②	13
(4) ばれいしょ①	14
(5) ばれいしょ②	14
(6) キャベツ	15
3. 土壌中運命試験	16
(1) 好氣的土壌中運命試験①	16
(2) 好氣的土壌中運命試験②	16
(3) 好氣的土壌中運命試験③	17
(4) 嫌氣的湛水土壌中運命試験	17
(5) 土壌表面光分解試験	17
(6) 土壌吸脱着試験	17
4. 水中運命試験	18
(1) 加水分解試験①	18

(2) 加水分解試験②	18
(3) 加水分解試験③	18
(4) 水中光分解試験①	19
(5) 水中光分解試験②	19
5. 土壌残留試験	19
6. 作物残留試験	19
7. 後作物残留試験	19
8. 一般薬理試験	20
9. 急性毒性試験	20
(1) 急性毒性試験 (原体)	20
(2) 急性毒性試験 (代謝物)	21
(3) 急性神経毒性試験 (ラット) ①	21
(4) 急性神経毒性試験 (ラット) ②	22
(5) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ①	23
(6) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) ②	23
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
11. 亜急性毒性試験	24
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	24
(2) 5カ月間亜急性毒性試験 (イヌ)	24
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	24
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	25
(5) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	25
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	25
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①	26
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②	27
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ③	28
(5) 2年間発がん性試験 (マウス)	29
13. 生殖発生毒性試験	29
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	29
(2) 発生毒性試験 (ラット) ①	30
(3) 発生毒性試験 (ラット) ②<参考データ>	30
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	31
(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	31
14. 遺伝毒性試験	31
15. その他の試験 : ChE 活性阻害試験	32
III. 食品健康影響評価	34

▪ 別紙 1：代謝物/分解物略称.....	41
▪ 別紙 2：検査値等略称.....	42
▪ 参照.....	43

＜審議の経緯＞

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
2008年 7月 8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0708002号）、関係書類の接受（参照2～6）
2008年 7月 10日 第246回食品安全委員会（要請事項説明）（参照7）
2009年 9月 18日 第33回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照8）
2009年 12月 8日 第58回農薬専門調査会幹事会（参照9）
2010年 2月 4日 第319回食品安全委員会（報告）
2010年 2月 4日より3月5日 国民からの御意見・情報の募集
2010年 3月 23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
2010年 3月 25日 第325回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2009年6月30日まで)	(2009年7月1日から)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)
小泉直子 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常

*: 2009年7月9日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田真理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**

小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

吉田 緑
若栗 忍

*: 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

***: 2009年4月28日から

要 約

有機リン系殺虫剤である「エトプロホス」(CAS No. 13194-48-4)について、各種資料(JMPR 及び米国)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、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(さやいんげん、とうもろこし、ばれいしょ及びキャベツ)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(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。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の0.025 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0.00025 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：エトプロホス

英名：ethoprophos (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：O-エチル *S,S*-ジプロピルホスホロジチオエート

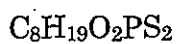
英名：O-ethyl *S,S*-dipropylphosphorodithioate

CAS (No. 13194-48-4)

和名：O-エチル *S,S*-ジプロピルホスホロジチオエート

英名：O-ethyl *S,S*-dipropylphosphorodithioate

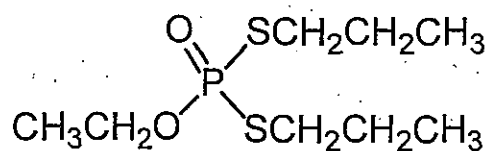
4. 分子式



5. 分子量

242.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

エトプロホスは、有機リン系殺虫剤であり、ChE 活性阻害作用を示す。海外では米国等において登録されている。

我が国での登録はなく、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。

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
	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ったが、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

剤剤に調製した[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¹⁴C-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	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-¹⁴C]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壤土及び砂壤土に乾土あたり 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 日に砂質埴壤土及び砂壤土でそれぞれ 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、砂質埴壤土及び砂壤土でそれぞれ 11 及び 14% TAR であった。試験終了時まで、¹⁴CO₂ が砂質埴壤土及び砂壤土でそれぞれ 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、砂質埴壤土及び砂壤土でそれぞれ 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 が砂質埴壤土及び砂壤土でそれぞれ 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℃
砂質埴壤土	25	43
砂壤土	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。

土壤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。

土壤中の推定半減期は、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。

試験開始時に土壤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、土壤中、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) 土壤表面光分解試験

¹⁴C-エトプロホス（標識位置不明）を土壤に添加し、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、土壤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。

光照射区では土壤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) 土壤吸脱着試験

4 種類の土壤 [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壤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°C 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°C、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°C	28～36 週	33～39 週	39～44 日
35°C	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°C 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°C 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°C 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°C、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°C 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°C 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	消瘦、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	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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） 	<ul style="list-style-type: none"> ・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		<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞空胞化 ・ 肝細胞及びクッパー細胞色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・精巢*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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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			
	0	1	60	400	0	1	60	400
投与群 (ppm)								
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、脾比重量増加並びに腎絶対及び比重量減少が、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量増加が認められた。

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			
	0	49	98	196	0	49	98	196
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)

13. 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

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 µg/プレート (+/-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 µg/mL (+S9) 0.24~0.032 µg/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 µg/mL (+S9) 0~500 µg/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 µg/mL (+S9) 0~300 µg/mL (-S9)	陽性*
	UDS 試験	ラット肝細胞 (Fischer ラット、雄)	0~333 µg/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 µg/mL (+S9) 0~350 µg/mL (-S9)	陽性*
<i>in vivo</i>	小核試験	SD ラット (骨髄細胞) (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 (骨髄細胞) (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)

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

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。

¹⁴C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：－	/	雌雄：－
		雌雄：0、0.015、0.05、5	雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性 阻害 (20%以上)		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	ChE 活性 雄：0.26 雌：－	ChE 活性 雄：0.26 雌：－	ChE 活性 雄：0.26 雌：－
雄：0、0.26、2.6、27 雌：0、0.31、3.0、31		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	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	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：0.04 雌：0.06	一般毒性 雄：2.44 雌：18.4	雄：0.04 雌：0.06	
	雄：0、0.04、2.44、18.4 雌：0、0.06、3.56、24.0	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	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	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	<p>親動物 雄：0.04 雌：0.09</p> <p>児動物 雄：1.3 雌：2.6</p> <p>親動物 雌雄：脳 ChE 活性阻害</p> <p>児動物 雌雄：体重増加抑制等</p> <p>(繁殖能に対する影響は認められない)</p>	<p>親動物 一般毒性 雌雄：2.3</p> <p>雌雄：軟便等</p> <p>血漿及び脳 ChE 雌雄：0.08</p> <p>赤血球 ChE 雌雄：-</p> <p>児動物 雌雄：体重増加抑制等</p> <p>(繁殖能に対する影響は認められない)</p>	<p>親動物 雄：0.04 雌：0.09</p> <p>児動物 雄：1.3 雌：2.6</p> <p>親動物 雌雄：脳 ChE 活性阻害</p> <p>児動物 雌雄：体重増加抑制等</p> <p>(繁殖能に対する影響は認められない)</p>
	発生毒性 試験①	0、2、9、18	<p>母動物：2 胎児：18</p> <p>母動物：軟便及び体重増加抑制 胎児：毒性所見なし</p> <p>(催奇形性は認められない)</p>	<p>母動物：2 胎児：18</p> <p>母動物：軟便及び体重増加抑制 胎児：毒性所見なし</p> <p>(催奇形性は認められない)</p>	<p>母動物：2 胎児：18</p> <p>母動物：軟便及び体重増加抑制 胎児：毒性所見なし</p> <p>(催奇形性は認められない)</p>

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, 0.026, 0.25, 4.0 雌: 0, 0.032, 0.32, 4.9	雄: 0.25 雌: 0.32 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)	一般毒性 雄: 0.25 雌: 0.32 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)	雄: 0.25 雌: 0.32 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)

