

表 13 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、30、90 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

90 ppm 以上投与群で前立腺及び精巣の重量減少、精巣上体の無精子が認められたが、本試験と同月齢（約 6 カ月齢）より開始された慢性毒性試験の解剖時では認められないこと（30、90 ppm 投与群）、前立腺及び精巣の重量減少は背景データの範囲内であること（200 ppm 投与群の 1 例の前立腺を除く）から、投与による体重増加抑制又はそれに起因する性成熟遅延によるものと考えられた。

30 ppm 投与群の雄で前立腺比重量の減少（背景データの範囲内）及び精巣上体の無精子（1 例）が認められたが、病理組織学的変化が認められないこと、本試験における投与期間（開始時 5~6 カ月齢）が動物の生殖器官の成長及び成熟時期と一致することから、偶発的な軽度の性成熟遅延によるものであり毒性

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

学的意義はないものと考えられた。

本試験において、90 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、200 ppm 投与群の雌で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm (1.0 mg/kg 体重/日)、雌で 90 ppm (3.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 33、59)

表 15 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

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

注) []は有意差が無いことを示す。

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0、20、100 及び 400 ppm:平均検体摂取量は表 16 参照)投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

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

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

1.2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

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

表 17 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

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

(2) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

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

表 18 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

250 ppm 投与群の雌雄において、有意差はないものの甲状腺限局性ろ胞細胞過形成及びろ胞細胞腺腫が認められた。これは、その他の毒性試験[15. (1)]の結果から、エチプロール投与によりフェノバルビタールと同様に、β-グルクロニルトランスフェラーゼなどの肝臓薬物代謝酵素の誘導により、T₄の胆汁中排泄が促進されることで血中濃度が減少し、その結果、視床下部-下垂体-甲状腺軸系に変化が生じ血中 TSH 濃度が増加し、甲状腺を持続的かつ過剰に刺激することで生じる間接的な原因によるものと考えられた。

発がん性試験群の 20 ppm 以上投与群の雌の死亡・途中切迫と殺動物において、坐骨神経のミエリン変性が増加したが、最終と殺動物及び全動物では有意差は認められなかった。この増加は、対照群の動物がやや若齢で死亡したため、同病変の発生が少なく、その結果、投与群で有意に増加したものであり、投与

による影響ではないと考えられた。

本試験において 75 ppm 以上投与群の雄で MCV 増加等が、雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄: 0.85 mg/kg 体重/日、雌: 1.17 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 36、53~55)

表 19 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
250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCHC 減少 ・ TP 増加 ・ Hb 及び T₄ 減少 ・ Alb 及び TSH 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大 ・ 甲状腺コロイド鉍質沈着 ・ 肝好塩基性変異細胞巢増加 ・ 限局性好酸性細胞変化 ・ 進行性慢性腎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCHC 減少 ・ TP 増加 ・ MCV 及び MCH 減少 ・ RBC、PLT、T.Chol 及びカルシウム増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 胆管線維化 ・ 甲状腺びまん性濾胞細胞肥大 ・ 肝限局性類洞拡張 ・ 腎動脈炎/動脈周囲炎 ・ 肺胞大食細胞浸潤巣
75 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 増加 ・ PT 延長 ・ 胆管線維化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PT 短縮 ・ T₄ 減少 ・ TSH 増加、 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺コロイド鉍質沈着 ・ 胆管過形成
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 20 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた甲状腺腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
投与群(ppm)	0	5	20	75	250	0	5	20	75	250
検査動物数	60	60	59	60	59	59	59	60	60	60
限局性濾胞細胞過形成	2	1	0	1	5	0	1	0	1	2
濾胞細胞腺腫	0	0	0	0	4	0	0	0	0	2
濾胞細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
限局性増殖性病変合計	2	1	0	1	9	0	1	1	2	4

Fisher の直接確率検定で有意差無し

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

C57BL/6 マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、50、150 及び 300 ppm: 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 21 18 カ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	150 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.7	8.6	25.6	50.8
	雌	1.7	12.5	36.3	73.5

300 ppm 投与群の雄で ALT 増加、肝絶対及び比重量増加、肝淡明性変異細胞巢、肝脂肪変性、雌で肝細胞腺腫が (表 22 参照)、150 ppm 以上投与群の雌で肝比重量増加が認められた。

300 ppm 投与群の雌で認められた肝細胞腺腫は、その他の毒性試験[15. (2)]の結果から、エチプロールがフェノバルビタールと同様な作用機序によって発がんプロモーターとして作用したことが原因と考えられた。

本試験において、300 ppm 投与群の雄で ALT 増加等が、150 ppm 投与群の雌で肝比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 150 ppm (25.6 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (12.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 37、56)

表 22 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた肝腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	10	50	150	300	0	10	50	150	300
投与群 (ppm)	0	10	50	150	300	0	10	50	150	300
検査動物数	49	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	5	5	4	1	1	0	2	1	2	6*
肝細胞癌	0	3	1	0	1	0	0	0	0	0

※: Fisher の直接確率検定、 $p < 0.05$

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 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、75 及び 500 ppm: 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 23 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	75 ppm	500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.66	4.77	32.3
		雌	0.78	5.82	37.4
	F ₁ 世代	雄	0.80	6.03	39.6
		雌	0.91	6.76	45.2

親動物では、500 ppm 投与群の P 雌雄で肝及び甲状腺絶対及び比重量の増加が、P 雌で体重増加抑制、副腎比重量の増加、肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞肥大、肝及び腎臓の暗褐色化が、F₁ 雌雄で肝、甲状腺及び下垂体比重量の減少、甲状腺濾胞細胞肥大が、F₁ 雄で肝細胞肥大が、F₁ 雌で体重増加抑制、脾絶対重量の増加、肝細胞肥大、肝及び腎臓の暗褐色化が認められた。また、500 ppm 投与群の F₁ 雄で包皮分離、F₁ 雌で膈開口の遅延が認められた。

児動物では、500 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 雌雄で低体重、胸腺、脾絶対重量、腎比重量の低下、肝及び脳比重量の増加が認められた。

本試験の親動物及び児動物に対する無毒性量は雌雄で 75 ppm (P 雄 : 4.77 mg/kg 体重/日、P 雌 : 5.82 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 6.03 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 6.76 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 38、59)

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6~21 日に強制経口（原体 : 0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、30 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量減少及び肝の小葉像明瞭化が、10 mg/kg 体重/日以上投与群で肝重量増加が認められた。胎児では、30 mg/kg 体重/日投与群でダンベル状胸椎体及び第 1 中足骨未骨化の発現頻度の上昇が認められた。

本試験における無毒性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で 10 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 39)

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 30 匹）の妊娠 6~28 日に強制経口（原体 : 0、0.25、0.5、2.0 及び 4.0 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、2.0 mg/kg 体重/日以上投与群で、流産、体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。胎児では、2.0 mg/kg 体重/日以上投与群で第 1 中手骨不完

全骨化/未骨化、前肢第 4、5 中節骨未骨化の発現頻度の上昇が認められた。

本試験における無毒性量は母動物及び胎児で 0.5 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 40)

1.4. 遺伝毒性試験

エチプロールの細菌を用いた復帰突然変異性試験、ヒト末梢血リンパ球培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 24 に示されている。試験結果は全て陰性であったことから、エチプロールに遺伝毒性はないものと考えられた。

マウスを用いた小核試験では、操作手順的な疑問はあるものの、全体的には十分な匹数の雌雄のマウスを用いて試験されており、試験結果を陰性と評価することに問題はないと考えられた。(参照 41~44、62)

表 24 遺伝毒性試験概要 (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 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	8~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	39~2,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 ヒト末梢血リンパ球 培養細胞	253~800 µg/mL (-S9) 450~800 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo/in vitro</i>	不定期 DNA 合成試験 Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	800、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

エチプロールの代謝物 B、C、D、E、F、K、N 及び P の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 25 に示されているとおり、全て陰性であった。

代謝物 B の試験では、S9 mix 存在下での陽性対照が全菌株について実施されていない問題点が見られたが、原体に変異原性が認められていないことを考慮すると特に問題ないものと考えられた。(参照 45~52)

表 25 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

代謝物	試験	対象	処理濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	結果
B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	4.10~5,000 (+/-S9)	陰性
C	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2/pKM101、WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	1.6~5,000 (+/-S9)	陰性
D	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2/pKM101、WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	1.6~5,000 (+/-S9)	陰性
E	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0.16~5,000 (-S9) 1~5,000 (+S9)	陰性
F	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、 TA1538 株)	250~5,000 (+/-S9)	陰性
K	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2/pKM101、WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	1.6~5,000 (+/-S9)	陰性
N	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2/pKM101、WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	0.32~1,000 (+/-S9)	陰性
P	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	5~5,000 (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

15. その他の試験

(1) ラットを用いた甲状腺腫瘍発生メカニズム試験

亜急性毒性試験及び慢性毒性/発がん性併合試験において、ラットの甲状腺への影響が認められたことから、メカニズム試験が実施された。

① 過塩素酸塩放出試験による甲状腺影響評価

Wistar ラット(一群雄 24 匹)を用い 14 日間強制経口(原体:0 及び 20 mg/kg 体重/日)投与した後、24 時間後に ^{125}I ヨウ化ナトリウムを尾静脈内に投与し、さらに過塩素酸カリウム (KClO_4) を腹腔内投与することにより、甲状腺におけるヨウ素 (^{125}I) の取り込みを測定する過塩素酸塩放出試験が実施された。

(陽性対照薬物; PTU: 200 mg/kg 体重/日 強制経口投与)

エチプロール投与群では対照群に比べ甲状腺放射能濃度の増加が認められたが、甲状腺重量に差は認められなかった。過塩素酸投与後エチプロール投与群では甲状腺重量及び全血中放射能濃度に変化は認められなかったが、PTU 投与群では甲状腺放射能濃度が減少し、全血中放射能濃度が増加した。エチプロールは陽性対照の PTU と異なり、甲状腺に対して直接影響を及ぼすことはないと考えられた。(参照 53)

② T_4 の血中動態に対する影響試験

Wistar ラット(一群雄 8 匹)を用い 14 日間強制経口(原体:0 及び 20 mg/kg 体重/日)投与後、 $^{125}\text{I}-\text{T}_4$ を尾静脈内に投与し、 T_4 の血中動態に対する影響試験が実施された。(対照薬物; フェノバルビタール: 80 mg/kg 体重/日、腹腔内投与)

エチプロール投与群は、フェノバルビタール投与群と血中動態に類似性が認められ、対照群に比べクリアランス及び定常状態分布容積の上昇が認められたが、その影響はフェノバルビタール投与より少なかった。

エチプロールはフェノバルビタールと同様 β -グルクロニルトランスフェラーゼの誘導物質であるが、作用はフェノバルビタールよりも弱いと考えられた。(参照 54)

③ T_4 の胆汁排泄に対する影響試験

Wistar ラット(一群雄 7 匹)を用い 14 日間強制経口(原体:0 及び 20 mg/kg 体重/日)投与後、 $^{125}\text{I}-\text{T}_4$ を尾静脈内に投与し、 T_4 の胆汁排泄に対する影響試験が実施された。(対照薬物; フェノバルビタール: 80 mg/kg 体重/日、腹腔内投与)

エチプロール投与群及びフェノバルビタール投与群では、対照群と比較して肝臓重量の増加傾向、放射能の胆汁中排泄量及び速度定数の増加が、フェノバルビタール投与群では、対照群と比較して肝臓中の放射能濃度及び総量の増加が認められた。各群とも放射能の 50~60% が $^{125}\text{I}-\text{T}_4$ の抱合体で、約 20% が遊離 ^{125}I 又は同定できない $^{125}\text{I}-\text{T}_4$ 代謝物であった。

エチプロール投与により、 $^{125}\text{I}-\text{T}_4$ の胆汁排泄が促進され、胆汁放射能の約 60% が抱合化した $^{125}\text{I}-\text{T}_4$ であった。したがって、エチプロールは β -D-グルクロニルトランスフェラーゼなどの肝臓薬物代謝酵素の誘導物質であると考えられた。(参照 55)

(2) マウスを用いた薬物代謝酵素、細胞増殖活性検索のための試験

マウスにおける肝細胞腫瘍増加発現のメカニズム解明の一環として以下の試験が実施された。

C57BL/6 マウス（一群雌 15 匹、中間と殺群：一群雌 15 匹）を用い 28 日間混餌（原体：0、100、300 及び 1,000ppm）投与し、肝臓中の薬物代謝酵素、細胞増殖活性が測定された。（対照薬物；フェノバルビタール：80 mg/kg 体重/日、強制経口投与）

1,000 ppm 投与群の中間と殺（8 日）及び最終と殺（29 日）群で肝臓比重量の増加、びまん性全小葉性肝細胞肥大、肝肥大及び暗色化が、中間と殺群で飲水量の減少が、CYP 分子種の酵素活性を測定した肝臓毒性試験で EROD 活性が認められた。BrdU 免疫組織染色による肝細胞標識指数は中間と殺群では有意に増加したが、最終と殺群では対照群と比べ差は認められなかった。

300 ppm 以上投与群で総チトクローム P450 含有量の増加、BROD 及び PROD 活性の増加が認められた。

フェノバルビタール投与群では総チトクローム P450 含有量の増加、BROD、EROD 及び PROD 活性の増加が認められ、BROD 及び PROD は顕著に誘導が認められた。

エチプロールは、フェノバルビタールと同様な薬物代謝酵素活性の誘導や投与初期に一過性の肝細胞増殖促進を示したことから、マウス発がん性試験の 300 ppm 投与群雌で認められた肝細胞腺腫の増加は、エチプロールがフェノバルビタールと同様な作用機序によって発がんプロモーターとして作用した結果と考えられた。（参照 56）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「エチプロール」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物代謝試験において、単回投与後の血中濃度は8時間後（低用量群）及び24～48時間後（高用量群）に最高に達した。吸収率は低用量で79.7～85.5%、高用量で10.4～13.3%と算出された。主な排泄経路は糞中であつた。組織内では肝、腎臓、腎脂肪、甲状腺、副腎及び膵臓から比較的高濃度で検出された。尿中からは代謝物F、I、J、Q、R、S、U及びVが、糞中からはエチプロール並びに代謝物B、D、E、H、I及びJが検出された。主要代謝経路はスルホニル基の酸化又は還元、アルキル基の酸化であつた。

¹⁴Cで標識したエチプロールの稲、わた及びピーマンを用いた植物体内運命試験において、玄米、綿実及びピーマン果実における放射能分布は0.2～1.3%TRRと低かつた。また、エチプロール、代謝物Bなどが検出され、主要代謝経路はスルホキシドの酸化によるスルホン体（B）の生成であつた。

水稻、みかん、りんご、茶等を用いて、エチプロール及び代謝物Bを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。エチプロールの最高値は200 g ai/haで1回散布し、最終散布7日後に収穫した茶の3.18 mg/kgであつたが、14日後、21日後にはそれぞれ2.45 mg/kg、0.35 mg/kgと減衰した。玄米からのエチプロール及び代謝物Bの検出値は全ての条件下で0.05 mg/kg以下であつた。また、魚介類における最大推定残留値は0.087 mg/kgであつた。

ホルスタイン種の泌乳牛を用いて、7日間連続強制経口投与による乳汁移行試験が実施されており、乳汁からエチプロール及び代謝物Bは検出されなかつた。

各種毒性試験結果から、エチプロール投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかつた。

ラットの慢性毒性／発がん性併合毒性試験において甲状腺腫瘍が、マウスの発がん性試験において肝腫瘍が認められたことから、甲状腺腫瘍及び肝腫瘍についてのメカニズム試験が実施された。甲状腺腫瘍は、エチプロールの投与により肝薬物代謝酵素が誘導され、T₄の胆汁排泄及びTSHの増加が確認されたことから、機序としてネガティブフィードバックによりTSHが増加し甲状腺が持続的かつ過剰に刺激されたことによる間接的な原因で生じたと考えられた。肝腫瘍は、エチプロールがフェノバルビタールと同様な作用機序によって発がんプロモーターとして作用したことが原因で生じたと考えられた。遺伝毒性試験においても生体において問題となる遺伝毒性はないことから、これらの腫瘍は非遺伝毒性メカニズムであり、閾値が存在すると考えられた。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をエチプロール（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26に示されている。

表 26 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、5、20、500、 2,500 ppm 雄：0、0.3、1.2、 30.5、155 雌：0、0.4、1.5、 37.6、188	雄：1.2 雌：1.5	雄：30.5 雌：37.6	雌雄：小葉中心性肝 細胞肥大等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、20、100、400 ppm 雄：0、1.4、7.2、 28.7 雌：0、1.7、8.4、 33.0	雄：1.4 雌：8.4	雄：7.2 雌：33.0	雄：甲状腺重量増加 雌：肝及び甲状腺重 量増加 (神経毒性は認めら れない)
	2年間 慢性毒性 /発がん 性 併合試験	0、5、20、75、250 ppm 雄：0、0.22、0.85、 3.21、10.8 雌：0、0.29、1.17、 4.40、14.7	雄：0.85 雌：1.17	雄：3.21 雌：4.40	雄：MCV増加等 雌：肝絶対及び比重 量増加等
	2世代 繁殖試験	0、10、75、500 ppm P雄：0、0.66、 4.77、32.3 P雌：0、0.78、 5.82、37.4 F ₁ 雄：0、0.80、 6.03、39.6 F ₁ 雌：0、0.91、 6.76、45.2	親動物及び児動 物： P雄：4.77 P雌：5.82 F ₁ 雄：6.03 F ₁ 雌：6.76	P雄：32.3 P雌：37.4 F ₁ 雄：39.6 F ₁ 雌：45.2	親動物：肝及び甲状 腺絶対及び比重量増 加等 児動物：低体重等 (繁殖能に対する影 響は認められない)
	発生毒性 試験	0、3、10、30	母動物：3 胎児：10	母動物：10 胎児：30	母動物：肝重量増加 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認めら れない)
マウス	18カ月間 発がん性 試験	0、10、50、150、 300 ppm 雄：0、1.7、8.6、 25.6、50.8 雌：0、1.7、12.5、 36.3、73.5	雄：25.6 雌：12.5	雄：50.8 雌：36.3	雄：ALT増加等 雌：肝比重量増加 (雌：肝細胞腺腫)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ウサギ	発生毒性試験	0、0.25、0.5、2.0、 4.0	母動物及び胎児： 0.5	母動物及び胎児： 2.0	母動物：体重増加抑制等 胎児：不完全骨化の増加 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、30、90、200 ppm 雄：1.0、3.2、7.6 雌：1.1、3.6、8.5	雄：1.0 雌：3.6	雄：3.2 雌：8.5	雄：小葉中心性肝細胞肥大等 雌：ALP 増加等
	1年間慢性毒性試験	0、9、30、90 ppm 雄：0、0.27、0.70、2.73 雌：0、0.22、0.76、2.51	雄：0.70 雌：0.76	雄：2.73 雌：2.51	雌雄：体重増加抑制

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

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

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	23 日間
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルスルフィニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボニトリル
C	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルスルフィニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボキシアミド
D	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルスルホニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボキシアミド
E	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルチオ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボニトリル
F	5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-ピラゾール-4-スルホン酸
H	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(2-ヒドロキシエチルスルホニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボニトリル
I	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(カルボキシメチルスルホニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボニトリル
J	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボニトリル
K	5-アミノ-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルスルホニル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボニトリル
L	5-ホルミルアミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボニトリル
M	5-アミノ-1-[2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(エチルチオ)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボキシアミド
N	8-クロロ-3-エチルスルフィニル-6-トリフルオロメチル-4 <i>H</i> -ピラゾール-[1,5- α]ヘンズイミダゾール-2-カルボニトリル
O	2-シアノ-8-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチル-4 <i>H</i> -ピラゾール-[1,5- α]ヘンズイミダゾール-3-スルホン酸
P	3-エチルスルフィニル-8-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチル-4 <i>H</i> -ピラゾール-[1,5- α]ヘンズイミダゾール-2-カルボニトリル
Q	Jのグルクロン酸抱合体
R	5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール-4-スルフィン酸
S	Jの硫酸抱合体
U	3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ- α, α, α -トリフルオロ- <i>p</i> -トリル)-1,5,6,7-テトラヒドロ-ピラゾール-[4,3- <i>b</i>][1,4]チアジソ -6-オン-4,4-ジオキソ
V	Hの硫酸抱合体
W	5-アミノ-3-シアノ-1-(2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール-4-スルホン酸
X	7-クロロ-5-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -インダゾール-3-カルボキシアミド

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	アルカリホスファターゼ
BrdU	5-ブromo-2-デオキシウリジン
BROD	ベンゾキシレゾルフィン-O-脱ベンジル化酵素
C _{max}	最高濃度
CYP	チトクローム P450
EROD	エトキシレゾルフィン-O-脱エチル化酵素
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン-O-脱ペンチル化酵素
PT	プロトロンビン時間
PTU	プロピルチオウラシル
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TP	総蛋白質
TSH	甲状腺刺激ホルモン
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部 位) 実施年 度	試 験 圃 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					エチプロール		代謝物 B		エチプロール		代謝物 B	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 2000年 度	2	200 P	1	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				21	0.010	0.010	0.006	0.006*	0.005	0.005*	<0.005	<0.005
28	0.009		0.007*	0.007	0.006*	0.007	0.006*	0.007	0.006*			
2	14		0.008	0.007*	0.005	0.005*	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
	21	0.012	0.010	0.008	0.007*	0.008	0.007*	0.005	0.005			
28	0.014	0.011	0.010	0.008*	0.009	0.007*	0.010	0.008*				
水稲 (稲わら) 2000年 度	2	200 SC	1	14	0.13	0.10	0.10	0.08	0.08	0.07	0.09	0.07
				21	0.10	0.09	0.17	0.13	0.07	0.05	0.17	0.09
28	0.10		0.08	0.18	0.13	0.08	0.05*	0.18	0.10			
2	14		0.22	0.17	0.19	0.17	0.17	0.12	0.18	0.13		
	21	0.10	0.08	0.12	0.09	0.08	0.08	0.17	0.16			
28	0.07	0.05	0.14	0.09	0.07	0.05	0.14	0.11				
水稲 (玄米) 2002年 度	2	200 SC	2	14	0.026	0.021	0.016	0.014	0.02	0.020	0.01	0.01
				19	0.025	0.025	0.016	0.016	0.03	0.03	0.01	0.01
				28	0.043	0.039	0.030	0.024	0.05	0.04	0.03	0.02
				42	0.015	0.012	0.017	0.012	0.01	0.01*	0.01	0.01*
56	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
水稲 (稲わら) 2002年 度	2	200 SC	2	14	0.65	0.48	0.75	0.58	0.8	0.5	0.8	0.5
				19	0.48	0.46	0.52	0.52	0.5	0.5	0.4	0.4
				28	0.80	0.55	1.10	0.78	0.7	0.6	1.0	0.7
				42	0.28	0.25	0.55	0.47	0.2	0.2	0.3	0.3
56	0.22	0.17	0.41	0.31	0.2	0.2*	0.4	0.3				
水稲 (玄米) 2004年 度	2	50 SC	2	7	0.02	0.02*	/	/	0.02	0.02*	/	/
				14	0.03	0.03	/	/	0.03	0.02	/	/
				21	0.03	0.03	/	/	0.03	0.02	/	/
				28	0.02	0.02*	/	/	0.02	0.02*	/	/
42	<0.01	<0.01	/	/	<0.01	<0.01	/	/				
水稲 (稲わら) 2004年 度	2	50 SC	2	7	0.16	0.12	/	/	0.17	0.12	/	/
				14	0.15	0.12	/	/	0.14	0.13	/	/
				21	0.13	0.09*	/	/	0.12	0.09*	/	/
				28	0.06	0.06*	/	/	0.05	0.05*	/	/
42	<0.05	<0.05	/	/	<0.05	<0.05	/	/				
水稲 (玄米) 2004年 度	2	600 G	2	14	<0.01	<0.01	/	/	<0.01	<0.01	/	/
				21	0.02	0.02	/	/	0.01	0.01	/	/
				34~37	0.01	0.01	/	/	0.01	0.01*	/	/
				44~48	0.03	0.02*	/	/	0.03	0.02*	/	/
51~55	0.02	0.02*	/	/	0.01	0.01*	/	/				

作物名 (分析部 位) 実施年 度	試 験 圃 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					エチプロール		代謝物 B		エチプロール		代謝物 B	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (稲わら) 2004年 度	2		2	14	0.88	0.67	/	/	0.67	0.59	/	/
				21	1.22	0.73			0.62	0.45		
				34~37	0.49	0.31			0.39	0.28		
				44~48	0.94	0.49			0.48	0.29		
				51~55	0.24	0.22			0.45	0.32		
水稲 (玄米) 2005年 度	2	91~111 SC	2	14	0.034	0.025	/	/	0.026	0.019	/	/
				21	0.039	0.031			0.027	0.022		
				28	0.044	0.043			0.032	0.030		
				42~47	0.007	0.006*			<0.005	<0.005		
水稲 (稲わら) 2005年 度	2		2	14	1.79	1.37	/	/	1.32	1.07	/	/
				21	1.25	0.01			0.81	0.66		
				28	1.06	0.82			0.62	0.58		
				42~47	0.32	0.28			0.26	0.25		
大豆 (乾燥子 実) 2006年 度	2	75~125 SC	2	7	0.05	0.03*	/	/	0.05	0.03*	/	/
				14	0.01	0.01*			0.01	0.01*		
				21	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01		
				34~35	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01		
えだま め (さや) 2006年 度	2	100~15 0 SC	2	7	0.17	0.13	/	/	0.17	0.12	/	/
				14	0.12	0.10			0.11	0.09		
				21	0.04	0.03			0.03	0.03		
みかん (果肉) 2000年 度	2	400 SC	2	21	0.011	0.008	/	/	<0.005	<0.005	/	/
				28	0.010	0.008			<0.005	<0.005		
				42	0.007	0.006*			<0.005	<0.005		
				56	<0.005	<0.005			<0.005	<0.005		
みかん (果皮) 2000年 度	2	400 SC	2	21	0.94	0.83	/	/	1.35	1.07	/	/
				28	1.29	0.90			0.16	0.15		
				42	1.20	0.82			0.19	0.18		
				56	1.04	0.69			0.18	0.16		
なつみ かん (全果実) 2000年 度	2	400 SC	2	20~21	0.146	0.097	/	/	0.126	0.079	/	/
				27~28	0.207	0.152			0.006	0.006*		
				42	0.176	0.106			0.008	0.007		
				56	0.115	0.076			0.010	0.008*		
かぼす (果実全 体) 2000年 度	1	400 SC	2	21	/	/	/	/	0.059	0.058	/	/
				28					0.067	0.064		
				42					0.025	0.022		
				56					<0.005	<0.005		

作物名 (分析部 位) 実施年 度	試 験 圃 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					エチプロール		代謝物 B		エチプロール		代謝物 B	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
すだち (果実全 体) 2000年 度	1	400 SC	2	21	/	/	/	/	0.076	0.075	0.017	0.016
				30	/	/	/	/	0.037	0.036	0.013	0.012
				42	/	/	/	/	0.009	0.009	0.007	0.007
				58	/	/	/	/	0.013	0.012	0.011	0.010
りんご (果実) 2000年 度	2	400 SC	2	14	0.219	0.136	0.019	0.017	0.398	0.235	0.031	0.021
				21	0.093	0.063	0.019	0.016	0.145	0.085	0.020	0.014
				28	0.025	0.021	0.012	0.010	0.031	0.030	0.011	0.009
				42	0.022	0.021	0.011	0.011	0.035	0.030	0.013	0.012
				56	0.012	0.010	0.007	0.007	0.011	0.008	<0.005	<0.005
かき (果実) 2008年 度	2	200 SC	2	7	0.05	0.04	/	/	0.04	0.04	/	/
				14	0.03	0.03	/	/	0.02	0.02	/	/
				21	0.02	0.02	/	/	0.04	0.03	/	/
				28	0.02	0.02	/	/	0.02	0.02*	/	/
茶 (荒茶) 2000年 度	2	200 SC	1	7	3.06	2.13	0.77	0.56	3.18	2.29	0.88	0.63
				14	2.45	1.42	1.05	0.64	2.20	1.30	1.19	0.70
				21	0.35	0.22	0.43	0.25	0.20	0.15	0.28	0.18
茶 (浸出液) 2000年 度	2	200 SC	1	7	/	/	/	/	2.28	1.61	0.51	0.37
				14	/	/	/	/	1.59	0.98	0.72	0.44
				21	/	/	/	/	0.13	0.10	0.12	0.09

注) G: 粒剤、P: 粉剤、SC: フロアブル

- ・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の平均に<を付して記載した。

<別紙 4：推定摂取量>

作物名	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 (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)
米	0.039	185.1	7.22	97.7	3.81	139.7	5.45	188.8	7.36
大豆	0.03	56.1	1.68	33.7	1.01	45.5	1.37	58.8	1.76
えだまめ	0.12	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
みかん	0.011	41.6	0.46	35.4	0.39	45.8	0.50	42.6	0.47
なつみ かんの 果実全 体	0.128	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
その 他 のかん きつ(す だち)	0.075	0.4	0.03	0.1	0.01	0.1	0.01	0.6	0.05
りんご	0.186	35.3	6.57	36.2	6.73	30.0	5.58	35.6	6.62
かき	0.04	31.4	1.26	8	0.32	21.5	0.86	49.6	1.98
茶	2.21	3.0	6.63	1.4	3.09	3.5	7.74	4.3	9.50
みかん の皮	0.95	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10
魚介類	0.087	94.1	8.19	42.8	3.72	94.1	8.19	94.1	8.19
合計			32.2		19.2		29.8		36.1

注) ・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうちエチプロールの最大値 (参照 別紙 3) 及び魚介類の最大推定残留値を用いた。

・「ff」：平成 10 年～12 年の国民栄養調査 (参照 63～65) の結果に基づく農産物摂取量 (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チプロールの推定摂取量 (μ g/人/日)

・その他のかんきつについては、かぼす及びすだちのうち、残留値の高いすだちの値を用いた。

<参照>

- 1 農薬抄録エチプロール（殺虫剤）（平成15年6月19日改訂）：バイエルクロップサイエンス（株）、未公表
- 2 ¹⁴C 標識エチプロールを用いたラット体内における代謝試験（GLP 対応）：Inveresk Research（英）、1999年、未公表
- 3 稲における代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、2000年、未公表
- 4 綿における代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、2000年、未公表
- 5 ピーマンにおける代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、2000年、未公表
- 6 好氣的湛水土壤中運命試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、1999年、未公表
- 7 好気性土壌代謝試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、1999年、未公表
- 8 嫌氣的土壌中運命試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Ag Company（仏）、1999年、未公表
- 9 代謝物 RPA097973[B]の嫌氣的土壌中運命試験（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2001年、未公表
- 10 土壌吸着試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
- 11 加水分解運命試験（GLP 対応）：PTRL West, inc.（米）、1998年、未公表
- 12 水中光分解試験（滅菌緩衝液）（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2000年、未公表
- 13 水中光分解試験（滅菌自然水）（GLP 対応）：RCC Ltd.（スイス）、2002年、未公表
- 14 エチプロールの作物残留試験成績：（財）残留農薬研究所、2003年、未公表
- 15 エチプロールの作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス（株）、2003年、未公表
- 16 エチプロールの乳汁への移行試験成績：（財）畜産生物科学安全研究所、2002年、未公表
- 17 エチプロールの土壌残留試験成績：アベンティスクロップサイエンスシオノギ（株）成東研究所、2001年、未公表
- 18 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1997年、未公表
- 19 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1997年、未公表
- 20 ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Safepfarm Laboratories Limited（英）、1998年、未公表
- 21 動物、植物、土壌中代謝物 RPA097973(代謝物 B)のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1999年、未公表
- 22 動物、植物、土壌中代謝物 RPA107566(代謝物 E)のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc Agro（仏）、1999年、未公表
- 23 動物、植物、土壌中代謝物 RPA112916(代謝物 C)のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Aventis Crop Science（仏）、2001年、未公表

- 24 動物、植物、土壌中代謝物 RPA112917 (代謝物 D) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2001年、未公表
- 25 植物中代謝物 RPA115369 (代謝物 K) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2001年、未公表
- 26 水中光分解代謝物 RPA157925 (代謝物 N) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2002年、未公表
- 27 水中光分解代謝物 AE0764815 (代謝物 P) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2002年、未公表
- 28 動物、植物、土壌中代謝物 RPA104615 (代謝物 F) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agro (仏)、1993年、未公表
- 29 ウサギを用いた眼一次刺激性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agro (仏)、1997年、未公表
- 30 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agro (仏)、1997年、未公表
- 31 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : CIT (仏)、1998年、未公表
- 32 ラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2000年、未公表
- 33 イヌを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2001年、未公表
- 34 ラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science (英)、2001年、未公表
- 35 イヌを用いた混餌投与による 1 年間経口投与毒性試験 (GLP 対応) : CIT (仏)、2001年、未公表
- 36 ラットを用いた混餌投与による 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2001年、未公表
- 37 マウスを用いた 78 週間混餌投与発がん性試験 (GLP 対応) : CIT (仏)、2001年、未公表
- 38 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Research Triangle Institute (米)、2001年、未公表
- 39 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2000年、未公表
- 40 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Aventis Crop Science (仏)、2000年、未公表
- 41 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、1998年、未公表
- 42 培養ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、1998年、未公表
- 43 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、1998年、未公表
- 44 ラット肝培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories

- Limited (英)、2001年、未公表
- 45 動物、植物及び土壌中代謝物 RPA097973 (代謝物 B) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、1999年、未公表
 - 46 動物、植物及び土壌中代謝物 RPA107566 (代謝物 E) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、1999年、未公表
 - 47 動物、植物及び土壌中代謝物 RPA112916 (代謝物 C) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、2001年、未公表
 - 48 動物、植物及び土壌中代謝物 RPA112917 (代謝物 D) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、2001年、未公表
 - 49 植物中代謝物 RPA115369 (代謝物 K) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、2001年、未公表
 - 50 水中光分解代謝物 RPA157925 (代謝物 N) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英)、2001年、未公表
 - 51 水中光分解代謝物 AE0764815 (代謝物 P) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2002年、未公表
 - 52 動物、植物及び土壌中代謝物 RPA104615 (代謝物 F) の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc (仏)、1993年、未公表
 - 53 ラットを用いた過塩素酸塩放出試験による甲状腺影響評価 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2001年、未公表
 - 54 ラットを用いたサイロキシンの血中動態に対する影響試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2001年、未公表
 - 55 ラットを用いたサイロキシン胆汁排泄に対する影響試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2001年、未公表
 - 56 マウスを用いた肝毒性試験 (GLP 対応) : Bayer Crop Science (仏)、2002年、未公表
 - 57 生体機能への影響に関する試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2002年、未公表
 - 58 食品健康影響評価について (平成 15 年 10 月 29 日付、厚生労働省発食安第 1029001 号)
 - 59 エチプロールの食品健康影響評価に係る追加提出資料 : バイエルクロップサイエンス(株)、2004年、未公表
 - 60 農薬抄録エチプロール (殺虫剤) (平成 16 年 5 月 27 日改訂) : バイエルクロップサイエンス (株)、未公表
 - 61 原体のラットを用いた急性経口毒性試験 : バイエルクロップサイエンス (株)、2004年、未公表
 - 62 細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : バイエルクロップサイエンス (株)、2004年、未公表
 - 63 国民栄養の現状—平成 10 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2000年
 - 64 国民栄養の現状—平成 11 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2001年
 - 65 国民栄養の現状—平成 12 年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2002年

- 66 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成 16 年厚生労働省告示第 426 号）
- 67 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、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 68 農薬抄録 エチプロール（殺虫剤）：バイエルクロップサイエンス（株）、2007 年、未公表
- 69 稲における代謝試験（湛水处理）（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（独）、2004 年、未公表
- 70 エチプロール及びその代謝物の搾乳牛における乳汁中残留試験：（有）関東家畜臨床センター、2004 年、未公表
- 71 エチプロールの搾乳牛における乳汁中残留試験：（財）畜産生物科学安全研究所、2003 年、未公表
- 72 エチプロール 作物残留性試験成績：バイエルクロップサイエンス（株）、2006 年、未公表
- 73 エチプロール 作物残留性試験成績：（財）残留農薬研究所、2006 年、未公表
- 74 エチプロールの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 75 食品健康影響評価について（平成 19 年 12 月 4 日付、厚生労働省発食安第 1204001 号）
- 76 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 21 年 6 月 4 日付、平成 21 年厚生労働省告示第 325 号）
- 77 農薬抄録 エチプロール（殺虫剤）（平成 21 年 10 月 1 日改訂）：バイエルクロップサイエンス（株）、未公表
- 78 ラットにおける急性神経毒性試験 RNP 558/982938（GLP 対応）：Huntingdon Life Science Ltd.（英）、2001 年、未公表
- 79 ラットにおける急性神経毒性試験 RNP 608/994084（GLP 対応）：Huntingdon Life Science Ltd.（英）、2001 年、未公表
- 80 エチプロール 作物残留性試験成績：バイエルクロップサイエンス（株）、2000 年、2008 年、未公表
- 81 食品健康影響評価について（平成 21 年 12 月 14 日付、厚生労働省発食安 1214 第 1 号）