

## 8. 急性毒性試験

エスプロカルブ（原体）を用いた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 21~23）

表 12 急性毒性試験結果概要（原体）

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

エスプロカルブの代謝物及び原体混在物を用いた急性経口毒性試験が実施された。各試験の結果は表 13 に示されている。（参照 24~27）

表 13 急性経口毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

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

## 9. 眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験が実施された。眼に対する刺激性は認められなかった。（参照 28）

CBA/Ca マウスの局所リンパ節を用いた皮膚感作性試験（LLNA 法）が実施された結果、皮膚感作性が認められた。（参照 29）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、600、1,800 及び 5,400 ppm：平均検体摂取量は表 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（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

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

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で尿細管上皮過形成（再生性）及び硝子滴沈着、600 ppm 以上投与群の雌で肝比重量<sup>2</sup>増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm（6 mg/kg 体重/日）未満、雌で 100 ppm（7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 30）

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

100 ppm 以上	・尿細管上皮過形成（再生性）及び硝子滴沈着	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）を用いたカプセル経口（原体：0、10、45、200 及び 500 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急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 16 に示されている。

本試験において、45 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞好酸性変化及び肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 31）

表 16 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
500 mg/kg 体重/日*	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺（3 例）</li> <li>・消瘦、自発運動低下、粘膜蒼白及び体温低下</li> <li>・黄疸（切迫と殺例のみ）</li> <li>・体重減少及び摂餌量低下</li> <li>・GGT 増加、Alb、T.Chol 及びカルシウム低下</li> <li>・骨髓低形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺（2 例）</li> <li>・消瘦、自発運動低下、粘膜蒼白、体重減少及び摂餌量低下</li> <li>・脱水症状、前後肢の黄色の着色、黄疸（いずれも切迫と殺例のみ）</li> <li>・GGT 増加、Alb 及びカルシウム低下</li> <li>・骨髓低形成（切迫と殺例のみ）</li> </ul>
200 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎、腹側胸部及び生殖器等の黄色の着色、嘔吐及び下痢</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 低下</li> <li>・TG 及び T.Bil 増加、Glu 低下</li> <li>・肝細胞壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎、腹側胸部及び生殖器等の黄色の着色、嘔吐及び下痢</li> <li>・体重増加抑制傾向</li> <li>・PLT 増加、APTT 延長</li> <li>・ALP 及び T.Bil 増加</li> <li>・肝細胞壊死、胆汁うっ滞</li> </ul>
45 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・PLT 増加、APTT 延長</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞好酸性変化及び肝細胞肥大</li> <li>・腎尿細管変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞好酸性変化及び肝細胞肥大</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

\*：500 mg/kg 体重/日投与群には、生存動物（雄 1 例、雌 2 例）及び死亡動物の生存時に認められた所見を示した。

### (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、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 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 17 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		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14	70	352
	雌	15	72	367

1,000 ppm 以上投与群の雌雄で摂餌量低下及び体重増加抑制が認められ、雌雄とも 5,000 ppm 投与群の投与 1 週で顕著であった。これらは検体の忌避作用に起因するものであり、検体投与による影響ではないと考えられた。また、同群の雄でのみ、投与開始 4 週で前肢握力の低下が認められたが、一過性でかつ用量相関性も認められないことから、神経毒性によるものではなく、摂餌量及び体重変化を反映したものであると考えられた。

本試験において神経毒性は認められなかったことから、神経毒性に対する無毒性量は本試験の最高用量 5,000 ppm（雄：352 mg/kg 体重/日、雌：367 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 32、49）

## 11. 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、1、8 及び 64 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。

死亡例は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

64 mg/kg 体重/日投与群の雌で PLT 増加及び APTT の延長が統計学的に有意な変化として認められたが、PT の延長及び剖検時の出血傾向は認められず、毒性学的意義は低いものと考えられた。また、検体投与群の雌では有核赤血球及び MCHC の増加、MCV 及び MCH の低下が認められたが、Hb、Ht、RBC 及び網状赤血球数に変化は認められず、塗抹血液像にも著変は認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

64 mg/kg 体重/日投与群の雌で皮膚線維乳頭腫及び扁平上皮乳頭腫が各 1 例認められたが、良性かつ偶発的であり、毒性学的意義は特にないものと判断された。

本試験において、8 mg/kg 体重/日以上雄で副腎皮質の過形成及び肥大、64 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 1 mg/kg 体重/日、雌で 8 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 33、49）

表 18 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
64 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食餌効率低下傾向</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝及び副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺絶対重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量及び食餌効率低下傾向</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮過形成</li> </ul>
8 mg/kg 体重/日 以上	・副腎皮質の過形成及び肥大	8 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし
1 mg/kg 体重/日	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）

SD ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、25、125、600 及び 1,800 ppm：平均検体摂取量は表 19 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 19 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		25 ppm	125 ppm	600 ppm	1,800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.1	4.9	24	73
	雌	1.1	5.5	28	85

検体投与による死亡率への影響は認められなかった。1,800 ppm 投与群の雄で Glu 及び中性脂肪の低下、125 ppm 以上投与群の雄及び 600 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。病理組織学的検査において、進行性心筋症、肝の線維化を伴う過形成等が散見されたが、いずれの症状も対照群を含めた全群に見られており、有意差及び用量相関性のある所見は認められなかった。腫瘍性病変についても、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、125 ppm 以上投与群の雄及び 600 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められたことから、無毒性量は雄で 25 ppm (1.1 mg/kg 体重/日)、雌で 125 ppm (5.5 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 34、49）

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、25、250 及び 2,400 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 20 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	250 ppm	2,400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.8	27	274
	雌	3.4	34	342

検体投与による死亡率への影響は認められなかった。2,400 ppm 投与群の雄で肝及び腎の変色、胃粘膜の石灰化、同群雌で肝比重量増加、肺の変色、腎乳頭石灰化の発生頻度増加が認められた。250 ppm 以上投与群の雄では一過性の着色鼻漏が認められた。腫瘍性病変に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雄で着色鼻漏、2,400 ppm 投与群の雌で腎乳頭石灰化の増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 25 ppm (2.8 mg/kg 体重/日)、雌で 250 ppm (34 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 35)

## 1 2. 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 25 匹）を用いた混餌（原体：0、5、25、125 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 21 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	25 ppm	125 ppm	600 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.29	1.45	7.2	34
		雌	0.33	1.69	8.4	38
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.29	1.43	7.2	35
		雌	0.34	1.73	8.7	41

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

親動物では、600 ppm 投与群の雌でも腎比重量の増加が認められたが、雄で認められた腎の組織学的変化は認められなかったことから、体重低下に伴う二次的变化と考えられた。親動物の交尾率及び出産率等の繁殖能に関する指標には検体投与の影響は認められなかった。

児動物の剖検において、検体投与に関連すると思われる外表及び内臓異常は認められなかった。

本試験において、親動物では 125 ppm 以上投与群の雄で腎の病理組織学的変化等、600 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等、児動物では 600 ppm 投与群で低体重が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 25 ppm (P 雄：1.45 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：1.43 mg/kg 体重/日)、雌で 125 ppm (P 雌：8.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：8.7 mg/kg 体重/日)、児動物で 125 ppm (P 雄：7.2 mg/kg 体重/日、P 雌：8.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：7.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：8.7 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 36)

表 22 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 <sub>1</sub>		親: F <sub>1</sub> 、児: F <sub>2</sub>	
	雄	雌	雄	雌
親動物	600 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量低下 ・腎絶対及び比重量増加 ・糸球体腎炎	・体重増加抑制及び摂餌量低下	・体重増加抑制 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・腎の硝子滴沈着
	125 ppm 以上	・腎の病理組織学的変化 (腎盂拡張、硝子滴沈着、尿管の線維化を伴う過形成及び肥大)	125 ppm 以下 毒性所見なし	・腎比重量増加 ・腎の病理組織学的変化 (腎盂拡張、糸球体腎炎、尿管の線維化を伴う過形成)
	25 ppm	25 ppm 以下 毒性所見なし		25 ppm 以下 毒性所見なし
児動物	600 ppm	・低体重		
	125 ppm	125 ppm 以下毒性所見なし		125 ppm 以下毒性所見なし

### (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 27 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (原体: 0、5、50 及び 500 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

胎児の外表面、内臓及び骨格検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下、胎児では 500 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたことから、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 50 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 37)

表 23 発生毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
500 mg/kg 体重/日	・着色鼻漏 ・腎比重量増加 ・肝絶対及び比重量増加	・低体重
50 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制及び摂餌量低下	50 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、20、100 及び 200 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、200 mg/kg 体重/日投与群において、体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。また、妊娠 22 及び 24 日の各 1 例に検体投与に起因するものと考えられる流産が認められた。

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で後期吸収胚数及び着床数に対する死亡胚・胎児の割合に有意な増加が認められた。また、奇形胎児数の割合の増加が認められたが、統計学的に有意な変化ではなかった。外表、内臓及び骨格検査では、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 200 mg/kg 体重/日投与群で流産、体重増加抑制等、胎児では 200 mg/kg 体重/日投与群で後期吸収胚数の増加等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 100 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 38)

### 1.3. 遺伝毒性試験

エスプロカルブの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来肺線維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 24 に示されており、すべて陰性であった。エスプロカルブに遺伝毒性はないと考えられた。(参照 39~42)

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>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	2,000~26,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター由来肺線維芽 (CHL) 細胞	18~72 µg/mL (-S9) 18~288 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 7 匹)	0, 500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

エスプロカルブの代謝物及び原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。試験結果は表 25 に示されており、すべて陰性であった。(参照 43~47)



表 25 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> - <i>trp</i> - 株)	0.0375~0.6 µl/7° レット (-S9)	陰性
			0.15~2.4 µl/7° レット (+S9)	
原体混在物 EspS1			5~80 µg/7° レット (-S9)	陰性
			10~160 µg/7° レット (+S9)	
原体混在物 EspS2			125~2,000 µg/7° レット (-S9)	陰性
	5~80 µg/7° レット (+S9)			
原体混在物 EspC		18.8~300 µg/7° レット (+/-S9)	陰性	
原体混在物 EspU		0.625~10 µl/7° レット (+/-S9)	陰性	

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 1.4. その他の試験—ChE 活性に対する影響

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）に、コーン油に溶解したエスプロカルブを単回強制経口（原体；雄：1,000 及び 3,270 mg/kg 体重、雌：1,260 及び 4,000 mg/kg 体重、高用量はそれぞれ LD<sub>50</sub> 相当量）投与し、投与 4 及び 24 時間後における赤血球、血漿及び脳の ChE 活性について検討された。なお、陽性対照にはパラチオン原体を用いた。

検体投与群で運動抑制、頻尿、下痢等の症状がみられたが、神経毒性によると思われる症状は認められず、また、陽性対照群においてもほぼ同等な症状がみられた。

雄では、検体投与群のいずれの試料においても ChE 活性阻害は認められず、陽性対照群ではいずれの試料でも有意な活性阻害が認められた。一方雌では、陽性対照群では投与 4 時間後の血漿を除くすべての試料で有意な ChE 活性阻害が認められ、検体投与群では投与 24 時間後の血漿でのみ ChE 活性の低下（阻害）が認められた。しかし、血漿 ChE 活性は ChE 活性阻害を検討する上での 1 つの指標にすぎないこと、また、用量相関性がなく阻害率も 25% 以下と低いことから、雌の投与 24 時間後の血漿で認められた ChE 活性阻害は偶発的であると考えられた。

したがって、本剤はラットに対して LD<sub>50</sub> 相当量の投与においても ChE 活性を阻害しないと判断された。（参照 48）

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「エスプロカルブ」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回作物残留試験（大麦）が新たに提出された。

ラットにおける動物体内運命試験の結果、血漿中濃度は低用量群（10 mg/kg 体重投与群）では 0.6 時間、高用量群（500 mg/kg 体重投与群）では 6.4~19 時間後に  $C_{max}$  に到達した。 $T_{1/2}$  は 37~46 時間であった。投与後 192 時間における吸収率は、雄で 71.4~72.0%、雌で 62.8~63.2%と推定された。主に肝臓及び腎臓に分布し、吸収されたエスプロカルブのほとんどは酸化及び側鎖の開裂により代謝され、尿中を主要経路として、投与 72 時間までに約 90%TAR が排泄された。

植物体内運命試験の結果、可食部位における残留のほとんどは抽出残渣中に認められた。

水稲、小麦及び大麦を用いて、エスプロカルブ及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、可食部ではいずれの化合物も定量限界未満であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.197 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、エスプロカルブ投与による影響は主に肝臓（重量増加等）及び腎臓（硝子滴沈着等）に認められた。神経毒性、発がん性、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った。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をエスプロカルブ（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 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 <sup>1)</sup>
ラット	90 日間 亜急性毒性試験	0、100、600、1,800、 5,400 ppm	雄：－ 雌：7	雄：6 雌：41	雄：尿細管上皮過形成（再 生性）及び硝子滴沈着 雌：肝比重量増加等
		雄：0、6、37、105、 328 雌：7、41、117、 356			
	90 日間亜急性 神経毒性試験	0、200、1,000、5,000 ppm	雄：352 雌：367	雄：－ 雌：－	毒性所見なし （神経毒性は認められな い）
		雄：0、14、70、352 雌：0、15、72、367			
2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	0、25、125、600、 1,800 ppm	雄：1.1 雌：5.5	雄：4.9 雌：28	雌雄：体重増加抑制及び摂 餌量低下 （発がん性は認められな い）	
		雄：0、1.1、4.9、 24、73 雌：0、1.1、5.5、 28、85			
2 世代繁殖試験	0、5、25、125、600 ppm	親動物 P 雄：1.45 P 雌：8.4 F <sub>1</sub> 雄：1.43 F <sub>1</sub> 雌：8.7	親動物 P 雄：7.2 P 雌：38 F <sub>1</sub> 雄：7.2 F <sub>1</sub> 雌：41	親動物 雄：腎の病理組織学的変 化等 雌：体重増加抑制等 児動物 雌雄：低体重 （繁殖能に対する影響は 認められない）	
		児動物 P 雄：7.2 P 雌：8.4 F <sub>1</sub> 雄：7.2 F <sub>1</sub> 雌：8.7	児動物 P 雄：34 P 雌：38 F <sub>1</sub> 雄：35 F <sub>1</sub> 雌：41		
	発生毒性試験	0、5、50、500	母動物：5 胎 児：50	母動物：50 胎 児：500	母動物：体重増加抑制及び 摂餌量低下 胎 児：低体重 （催奇形性は認められな い）
マウス	18 か月間 発がん性試験	0、25、250、2,400 ppm 雄：0、2.8、27、274 雌：0、3.4、34、342	雄：2.8 雌：34	雄：27 雌：342	雄：着色鼻漏 雌：腎乳頭石灰化の増加等 （発がん性は認められな い）
ウサギ	発生毒性試験	0、20、100、200	母動物：100 胎 児：100	母動物：200 胎 児：200	母動物：流産及び体重増加 抑制等 胎 児：後期吸収胚数増加 等

					(催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性毒性試験	0、10、45、200、500	雄：10 雌：10	雄：45 雌：45	雌雄：肝細胞好酸性変化及び肝細胞肥大等
	1年間 慢性毒性試験	0、1、8、64	雄：1 雌：8	雄：8 雌：64	雄：副腎皮質の過形成及び肥大 雌：肝絶対及び比重量増加等

1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示した。

—：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

ラットを用いた90日間亜急性毒性試験において、雄の無毒性量が設定できなかったが、この試験での最小毒性量より低用量の無毒性量がより長期の2年間慢性毒性/発がん性併合試験において得られたことから、ラットの無毒性量は1.1 mg/kg 体重/日と考えられた。

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イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1 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0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.01 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)	カプセル経口投与
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

略称	化学名
B	<i>S</i> -ベンジル <i>N</i> (1,2-ジメチルプロピル)- <i>N</i> -エチル-カルバモイル スルホキシド 少なくとも 2 種類のジアステレオマーを含む
C	<i>S</i> -ベンジル <i>N</i> (1,2-ジメチルプロピル)- <i>N</i> -エチル-カルバモイル スルホン
D	<i>S</i> -ベンジル <i>N</i> (1,2-ジメチル-2-ヒドロキシプロピル)- <i>N</i> -エチル -チオカルバマート
E	<i>S</i> -ベンジル <i>N</i> (1,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピル)- <i>N</i> -エチル -チオカルバマート
F	<i>S</i> -ベンジル <i>N</i> (1-メチル-2-カルボキシプロピル)- <i>N</i> -エチル-チオカルバマート
G	ベンジルスルホン酸
H	ベンジルアルコール
I	安息香酸
J	馬尿酸
K	<i>S</i> -(ヒドロキシベンジル) <i>N</i> (1,2-ジメチルプロピル)- <i>N</i> -エチル -チオカルバマート
L	ベンジルメチルスルホン
M	2-ヒドロキシベンジルアルコール
N	4-ヒドロキシ安息香酸
V	<i>N</i> -1,2-ジメチルプロピル- <i>N</i> -エチルアミン
W	3-ヒドロキシ安息香酸
EspS1	(原体混在物)
EspS2	(原体混在物)
EspC	(原体混在物)
EspU	(原体混在物)

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C <sub>max</sub>	最高濃度
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ペプチダーゼ (γ-GTP) )
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
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
PEC	環境中予測濃度
PEG	ポリエチレングリコール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

<参照>

- 1 諮問書（平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号）
- 2 7月1日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第1回食品安全委員会農薬専門調査会資料6及び参考資料1～6
- 3 農薬抄録エスプロカルブ（除草剤）（平成19年7月10日改訂）：日産化学工業株式会社、2007年、一部公表
- 4 エスプロカルブのラットにおける体内運命試験（GLP 対応）：ストーファーケミカルカンパニー、1987年、未公表
- 5 エスプロカルブのイネにおける運命試験（GLP 対応）：ストーファーケミカルカンパニー、1987年、未公表
- 6 エスプロカルブのイネ及びヒエにおける吸収分布比較試験：アーカンソー大学、1987年、未公表
- 7 エスプロカルブの好氣的湛水土壤中運命試験（GLP 対応）：コーヴァンス社、2005年、未公表
- 8 エスプロカルブの好氣的土壤中運命試験 1（GLP 対応）：ストーファーケミカルカンパニー、1987年、未公表
- 9 エスプロカルブの好氣的土壤中運命試験 2（GLP 対応）：ストーファーケミカルカンパニー、1987年、未公表
- 10 エスプロカルブの好氣的/嫌氣的土壤中運命試験 1（GLP 対応）：ストーファーケミカルカンパニー、1987年、未公表
- 11 エスプロカルブの好氣的/嫌氣的土壤中運命試験 2（GLP 対応）：ストーファーケミカルカンパニー、1987年、未公表
- 12 エスプロカルブの嫌氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：ストーファーケミカルカンパニー、1987年、未公表
- 13 エスプロカルブの土壤吸着性試験：化学分析コンサルタント、1991年、未公表
- 14 エスプロカルブの加水分解試験：ストーファーケミカルカンパニー、1987年、未公表
- 15 エスプロカルブの滅菌緩衝液中光分解試験：ストーファーケミカルカンパニー、1987年、未公表
- 16 エスプロカルブの滅菌自然水中光分解試験：コーヴァンス社、2005年、未公表
- 17 土壤残留試験成績：日本農薬株式会社、1987年、未公表
- 18 作物残留試験成績：ストウファー・ジャパン株式会社、1986年、未公表
- 19 作物残留試験成績：ゼネカ株式会社、1997年、未公表
- 20 一般薬理試験：松本歯科大学、1987年、未公表
- 21 ラットを用いた急性経口毒性試験：マック研究所、1984年、未公表
- 22 ラットを用いた急性経皮毒性試験：マック研究所、1984年、未公表
- 23 ラットを用いた急性吸入毒性試験：ストーファーケミカルカンパニー、1986年、未公表
- 24 混在物 A のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：ストーファーケミカルカンパニー、1987年、未公表

- 25 混在物 C のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 26 混在物 D のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 27 代謝物 B のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 28 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : 臨床医科学研究所、1987 年、未公表
- 29 マウス局所リンパ節を用いた皮膚感差性試験 (GLP 対応) : セーフファーム研究所、2005 年、未公表
- 30 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) : ストーフアーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1986 年、未公表
- 31 イヌを用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1986 年、未公表
- 32 ラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : セーフファーム研究所、2006 年、未公表
- 33 イヌを用いたカプセル投与による 52 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1987 年、未公表
- 34 ラットを用いた混餌投与による 2 年間反復経口/発がん性併合試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1987 年、未公表
- 35 マウスを用いた混餌投与による 78 週間発がん性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1986 年、未公表
- 36 ラットを用いた混餌投与による 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1987 年、未公表
- 37 ラットを用いた経口投与による催奇形性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1986 年、未公表
- 38 ウサギを用いた経口投与による催奇形性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー/昭和大学歯学部、1987 年、未公表
- 39 枯草菌を用いた Rec-assay (GLP 対応) : マック研究所、1985 年、未公表
- 40 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : マック研究所、1985 年、未公表
- 41 CHL 細胞を用いた染色体異常試験 (GLP 対応) : マック研究所、1985 年、未公表
- 42 マウス骨髄小核試験 (GLP 対応) : セーフファーム研究所、2005 年、未公表
- 43 混在物 A の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 44 混在物 B の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 45 混在物 C の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 46 混在物 D の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー、1987 年、未公表



年、未公表

- 47 代謝物 B の細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : ストーフアーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 48 コリンエステラーゼ活性影響試験 : ストーフアーケミカルカンパニー、1987 年、未公表
- 49 安全性評価に係る追加提出資料 : アイ・シー・アイ・ジャパン株式会社、1988 年、未公表
- 50 食品健康影響評価について (平成 19 年 9 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0913009 号)
- 51 エスプロカルブの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 52 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 20 年 1 月 17 日付け府食第 59 号)
- 53 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 20 年厚生労働省告示第 529 号)
- 54 農薬抄録エスプロカルブ (除草剤) (平成 20 年 10 月 2 日改訂) : 日産化学工業株式会社、2008 年、一部公表
- 55 小麦における代謝試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd、2007 年、未公表
- 56 エスプロカルブの作物残留試験成績 : 日産化学工業株式会社、2007 年、未公表
- 57 食品健康影響評価について (平成 21 年 1 月 20 日付け厚生労働省発食安第 0120002 号)
- 58 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
- 59 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
- 60 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
- 61 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 22 年厚生労働省告示第 326 号)
- 62 食品健康影響評価について (平成 23 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安 0608 第 1 号)
- 63 農薬抄録エスプロカルブ (除草剤) (平成 23 年 4 月 25 日改訂) : 日産化学工業株式会社、2011 年、一部公表予定
- 64 作物残留試験成績 : 日産化学工業株式会社、非公表