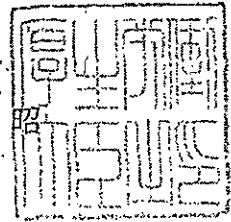




厚生労働省発食安0628第9号  
平成22年6月28日

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

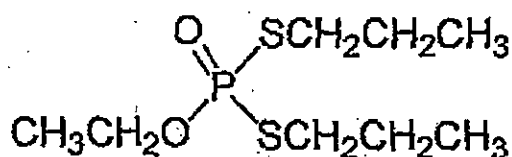
有機リン系殺虫剤である。コリンエステラーゼ活性阻害作用により、殺虫作用を示すものと考えられている。

(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 <sub>8</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> PS <sub>2</sub>
分子量	242.3
水溶解度	1.3-1.4g/L (pH 4~9、20°C)
分配係数	log <sub>10</sub> 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 (%) <sup>注)</sup>
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 <sup>注)</sup> (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		0.05				
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		0.005				
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		0.005				
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		0.005				
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		0.005				
日本なし		0.005				
西洋なし		0.005				
マルメロ		0.005				
びわ		0.005				
もも		0.005				
ネクタリン		0.005				
あんず(アブリコットを含む。)		0.005				
すもも(ブルーンを含む。)		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		0.005				
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						
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 7メカ	[<0.01 (n=15)(セント)](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 <sub>2</sub> )	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 <sup>(注1)</sup>	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。

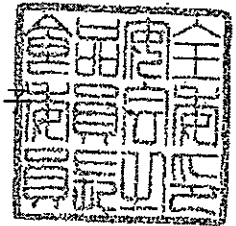
※米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし、そば、その他の穀類、大豆、らっかせい、てんさい、キャベツ、芽キャベツ、レタス、たまねぎ、その他のなす科野菜、まくわうり、未成熟えんどう、ぶどう、パイナップルについては、現行基準が削除される。



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。



## 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  $^{14}\text{C}$  で標識したもの(以下「[eth- $^{14}\text{C}$ ]エトプロホス」という。)及びプロピル基の 1 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの(以下「[pro- $^{14}\text{C}$ ]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- $^{14}\text{C}$ ]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<sup>1</sup>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

<sup>1</sup> 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<sup>2</sup>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)

<sup>2</sup> 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-<sup>14</sup>C]エトプロホス又は[pro-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]エトプロホスを7日間カプセル経口(2.1 ppm<sup>3</sup>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-<sup>14</sup>C]エトプロホス又は[pro-<sup>14</sup>C]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/H<sub>2</sub>O(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)

<sup>3</sup> 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- <sup>14</sup> 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 <sub>2</sub> O抽出画分	%TRR		27		2.6		12
未抽出残渣	%TRR		19		79		73
標識体		[pro- <sup>14</sup> 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 <sub>2</sub> 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-<sup>14</sup>C]エトプロホス又は[pro-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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- <sup>14</sup> 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 <sub>2</sub> 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- <sup>14</sup> 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 <sub>2</sub> 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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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<sup>14</sup>C-グルコースの存在が確認された。(参照2)

表7 ばれいしょ試料中放射能濃度及び代謝物 (mg/kg)

処理後日数(日)	118		167	
試料	塊茎	茎葉	塊茎	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-<sup>14</sup>C]エトプロホスを11 kg ai/ha (7.6 mg ai/kg 土壌)の用量で処理(土壌混和)し、処理2日後にキャベツ(品種: Stonehead)を植え付け、処理33及び87日後(成熟期)に採取した土壌及び植物体を試料として、植物体内運命試験が実施された。

キャベツ試料中放射能分布及び代謝物は表8に示されている。

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

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

表8 キャベツ試料中放射能濃度及び代謝物 (mg/kg)

処理後日数(日)	33		87		
	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 LD<sub>50</sub> 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-<sup>14</sup>C]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、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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-<sup>14</sup>C]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、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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。