

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 とするよう添加し、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 とするよう添加し、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 ・精巣*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)

