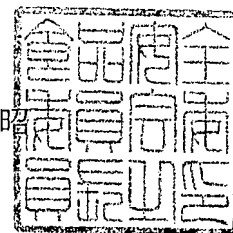


府食第 771 号  
平成 16 年 7 月 22 日

厚生労働大臣  
坂口 力 殿

食品安全委員会  
委員長 寺田 雅昭



エチプロールに係る食品健康影響評価の結果の通知について

平成 15 年 10 月 29 日付け厚生労働省発食安第 1029001 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会委員長に意見を求められたエチプロール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通知します。

なお、農薬専門調査会において各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書を添付します。

記

エチプロールの一日摂取許容量を 0.005mg/kg 体重/日と設定する。

# 農薬評価書

# エチプロール

2004年7月21日

食品安全委員会農薬専門調査会

<検討の経緯>

- 2003年1月15日 農薬登録申請  
2003年10月29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  
2003年11月6日 食品安全委員会（要請事項説明）  
2003年12月3日 農薬専門調査会第3回会合  
2004年6月2日 追加資料受理  
2004年6月9日 農薬専門調査会第12回会合  
2004年6月17日 食品安全委員会第49回会合（報告）  
2004年6月17日より2004年7月14日 国民からの意見聴取  
2004年7月21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

<食品安全委員会委員>

寺田雅昭（委員長）  
寺尾允男（委員長代理）  
小泉直子  
坂本元子  
中村靖彦  
本間清一  
見上彪

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員>

鈴木勝士（座長）  
廣瀬雅雄（座長代理）  
石井康雄  
江馬 眞  
太田敏博  
小澤正吾  
高木篤也  
武田明治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
林 眞  
平塚 明  
吉田 緑

## 要約

フェニルピラゾール系の殺虫剤である「エチプロール」(IUPAC: 5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ- $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*p*-トリル)-4-エチルスルフィニルピラゾール-3-カルボニトリル) について、各種毒性試験成績等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、動物代謝(ラット)、植物代謝(稲、綿、ピーマン)、土壌代謝、水中光分解、作物残留、土壌残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット、イヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性(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、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、遺伝毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び神経毒性は認められなかった。発がん性試験では、ラットで甲状腺腫瘍、マウスで肝腫瘍が認められたが、いずれも発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、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る。

各試験の無毒性量の最小値はウサギを用いた発生毒性試験の 0.5mg/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 0.005mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

# I 評価対象農薬の概要

## 1. 用途

殺虫剤

## 2. 有効成分の一般名

和名：エチプロール

英名：ethiprole (ISO名)

## 3. 化学名

IUPAC

和名：5-アミノ-1-(2,6-ジクロロ- $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*p*-トリル)-4-  
エチルスルフィニルピラゾール-3-カルボニトリル

英名：5-amino-1-(2,6-dichloro- $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-*p*-tolyl)-4-  
ethylsulfinylpyrazole-3-carbonitrile

CAS(No.181587-01-9)

和名：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*H*-ピラゾール-3-カルボニトリル

英名：5-amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-(ethylsulfinyl)-  
1*H*-pyrazole-3-carbonitrile

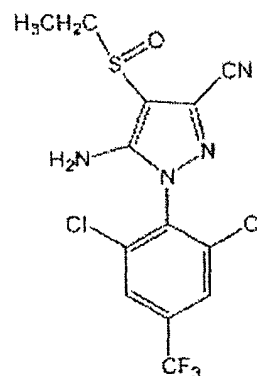
## 4. 分子式

$C_{13}H_9Cl_2F_3N_4OS$

## 5. 分子量

397.2

## 6. 構造式



## 7. 開発の経緯

エチプロールは、1994年ローヌ・プーランアグロ社（現：バイエルクロップサイエンス社）により発見されたフェニルピラゾール系の殺虫剤である。その作用機作は昆虫の $\gamma$ -アミノ酪酸作動性の神経伝達部位に作用することである。

諸外国ではインドネシアにおいて水稲に登録を取得している。

2003年1月、バイエルクロップサイエンス（株）（以下「申請者」とする。）より農薬取締法に基づく登録申請がなされ、参照1～16、20～62の資料が提出されている。（参照1）

## II. 試験結果概要

### 1. 動物体内運命試験（ラット）

エチプロールのフェニル環部分を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ( $^{14}\text{C}$ -エチプロール) を用いて各種試験が実施された。

単回投与群では、 $^{14}\text{C}$ -エチプロール 5mg/kg 体重（低用量）又は 1000mg/kg 体重（高用量）を単回強制経口投与し、反復投与群では、非標識体を 14 日間連続投与した後、 $^{14}\text{C}$ -エチプロール 5mg/kg 体重を単回投与し、エチプロールの SD ラット（雌雄）を用いた動物体内運命試験が実施された。

投与後 168 時間の尿中排泄は投与量の 23.5~36.4%(低用量)、2.96~5.13%(高用量)、糞中排泄は投与量の 54.9~67.3%(低用量)、87.5~88.4%(高用量)であった。主要代謝経路は、低、高用量ともに糞中であり、呼気からはほとんど排泄されないと考えられる。

反復経口投与試験の結果、カーカスに残存した放射能レベルは全動物において 0.9% 未満と僅かであり、単回投与群と同等であったことから、被検物質の蓄積は起こらないと考えられる。

低用量群（雌雄）の投与後 96 時間の糞中放射能（54.5~66.7%）が、胆汁排泄試験における低用量群の胆汁中放射能（51.6~67.2%）とほぼ等しいことから、この糞中の放射能の多くは、一度体内に吸収され肝で代謝を受けた後、胆汁を介して糞中に排泄されたものと考えられる。さらに尿中排泄の低下（雄で 23.3%から 11.0%に減少、雌で 36.2%から 30.4%に減少）は、腸肝循環による再吸収が起こり、再吸収された代謝物は主に尿を介して排泄されていると考えられる。

血中濃度は、低用量群の雌雄で投与 8 時間後に、高用量群の雄で 24 時間後（38.7  $\mu\text{g}$  相当/g）、雌で 48 時間後（29.8  $\mu\text{g}$  相当/g）に最大となった後二相性に低下し、投与後 168 時間では、低用量群及び高用量群の雌雄でそれぞれ 0.09、0.17、2.9、3.0  $\mu\text{g}$  相当/g となった。

半減期は個体間に大きな変動が認められ低用量群の雌（113.8 時間）を除いて、44.3~49.2 時間であり、投与量による一貫した影響は認められなかった。低用量群の雌で認められた血中濃度半減期の遅延は、血中濃度がもともと低い  $\beta$  相において濃度曲線の勾配が他に比べてわずかに小さくなったためと考えられ、 $C_{\text{max}}$  に対する  $T_{1/2}$  で濃度推移を見た場合、試験群間で差が認められなかったことから、実際の血中濃度推移は、全ての試験群でほぼ同じであると考えられる。

エチプロールの低用量及び高用量単回投与群の主な組織の残留放射能は表 1 の通りであった。高用量投与群の雌における組織内放射能の消失が同群の雄と比較して緩慢であったが、投与初期の吸収速度に雌で若干遅れがあったこと、投与 168 時間後においては雌雄の組織内濃度に顕著な差異が認められず、いずれの組織においても雄と同程度の濃度まで減衰していることから、投与 96 時間後までに認められた組織内の緩慢な減衰は、エチプロールの毒性発現に影響を及ぼすものではないと考えられる。

表1 主な組織の残留放射能 (μg相当/g)

投与群	性	8時間後*	48時間後	
低用量 単回	雄	肝臓(14.5)、腎脂肪(11.7)、 副腎(7.92)、膵臓(6.42)、腎 臓(5.36)、甲状腺(5.32)、肺 (4.25)	肝臓(1.61)、血漿(0.81)、腎臓(0.50)	
	雌	肝臓(13.3)、腎脂肪(11.4)、 副腎(9.81)、膵臓(7.56)、腎 臓(5.87)、甲状腺(5.85)、肺 (4.45)、卵巣(5.23)	肝臓(0.77)、腎脂肪(0.37)、腎臓(0.33)、 副腎(0.31)、血漿(0.30)	
投与群	性	48時間後*	96時間後	168時間後
高用量 単回	雄	腎脂肪(208)、甲状腺(192)、 肝臓(161)、副腎(120)、 膵臓(92.9)、腎臓(65.6)	肝臓(14.5)、皮膚・被 毛(11.8)、血漿(7.9)	皮膚・被毛(9.9)、 肝臓(1.8)、甲状腺 (1.8)、腎臓(1.6)
	雌	腎脂肪(138)、肝臓(138)、 副腎(123)、膵臓(86.1)、 脳(68.4)、甲状腺(64.6)	肝臓(56.3)、腎脂肪(30.7)、 副腎(27.6)、卵巣(27.5)、 膵臓(23.7)、甲状腺(20.0)、 腎臓(19.7)、肺(16.2)	甲状腺(3.4)、皮膚・ 被毛(2.3)、肝臓 (1.7)、副腎(1.7) 腎臓(1.3)

※血中最高濃度到達時付近

尿中主要代謝物としてQ<sup>1</sup>、R、I、Jが、その他、代謝物としてF、I、J、Q、R、S、U及びVなどが検出された。代謝物Q、Sは、それぞれJのグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体、UはIの環状アミドと推定され、VはHの硫酸抱合体と推定された。反復投与と単回投与の代謝物に大きな差は認められず、反復投与による代謝経路の変化は起こらないと考えられる。雌雄の尿中代謝物は類似していたが、Iは雄に比べ雌に多く生成され、Vは雌にのみ認められた。

糞中の代謝物は尿に比べて種類は少なく、低用量群での主要代謝物は雌雄ともIであり、尿とは対照的に雌(10%)より雄(22%)で多く、その他の代謝物として、H、B、D(雌のみ)、J及びEが少量認められた。またエチプロールは0.2~0.3%とわずかであった。高用量群では、未吸収のエチプロールが雄で72.2%、雌で77.0%と多く、雄では低用量群と全く同じ代謝物が認められたことから代謝経路に変化が無いと考えられる。また、雌ではエチプロール以外では少量の代謝物J、Eのみが認められ、代謝物の構成が単純化していた。尿と同様、反復投与による代謝経路の変化は起こらないと考えられる。胆汁排泄試験においては、低用量群の胆管カニューレ挿入ラットの糞中に、非挿入ラットで高い割合で見られたIが全く認められておらず、この代謝物が胆汁経路で糞中に排泄されたと考えられる。

エチプロールの主要代謝経路については、①カルボニトリル基の酸化、②スルホキシ

<sup>1</sup> 代謝物の略称は別紙1を参照(以下同じ)

ド基の還元の後、アルキル基の酸化、③スルホキシド基のスルホンへの酸化の後、3通りの代謝経路として、a) アルキル基の水酸化の後、酸化、硫酸抱合又は脱水、環状アミド生成、スルホンの還元、b) 酸化的脱アルキル化、スルホン基の水酸基への置換、還元、硫酸抱合、グルクロン酸抱合又は還元によるスルフィン酸体の生成、c) カルボニトリル基の酸化であると考えられる。(参照 2、3)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 稲における植物体内運命試験

<sup>14</sup>C-エチプロールを収穫 26 日前及び 14 日前の 2 回、合計 0.67kg a.i./ha (1 倍処理区) 又は 3.35kg a.i./ha (5 倍処理区) で稲 (*Oryza sativa*) に散布し、1 回目散布後、2 回目散布前後及び収穫日に検体として茎葉及び稲穂を採取し、エチプロールの稲における植物体内運命試験が実施された。

放射能分布率については、稲わら、もみ、もみ殻及び玄米でそれぞれ 89.3~93.4%、6.6~10.7%、5.6~9.4%、1.0~1.3%であり、稲わらに多く分布し、玄米中の放射能はもみ全体の 10%程度であった。1 倍処理区では、玄米中からエチプロールが総残留放射能 (TRR) の 67%、主要代謝物として代謝物 B が 20%TRR、稲わらからはエチプロールが 75.0%TRR、主要代謝物として B が 34.6%TRR 検出された。

エチプロールの稲における主要代謝経路は、スルホキシド基の酸化によるスルホン体 (B) の生成であると考えられる。(参照 4)

### (2) 綿における植物体内運命試験

<sup>14</sup>C-エチプロールを収穫 61 日前及び 48 日前の 2 回、合計 0.67kg a.i./ha 又は 6.7kg a.i./ha で綿 (*Gossypium hirsutum*) に散布し、1 回目散布後、2 回目散布前後及び収穫日に検体として茎葉及び綿莢 (収穫時のみ) を採取し、エチプロールの綿における植物体内運命試験が実施された。

放射能分布については、綿実莢は全体の 0.2%であった。綿実中からエチプロールが 1.4~7.0%TRR、代謝物としては B が 2.1~2.9%TRR のほか、F、K 及び L がわずかに検出された。

エチプロールの綿における主要代謝経路は、スルホキシド基の酸化によるスルホン体 (B) の生成のほか、さらに酸化が進みスルホン酸体 (F) の生成、又は、スルホン体の脱塩素 (K) であると考えられる。(参照 5)

### (3) ピーマンにおける植物体内運命試験

<sup>14</sup>C-エチプロールを収穫 26 日前及び 14 日前の 2 回、合計 0.67kg a.i./ha 又は 3.35kg a.i./ha でピーマン (*Capsicum annuum*) に散布し、1 回目散布後 (茎葉のみ)、2 回目散布前後及び収穫日に検体として茎葉及び果実を採取し、エチプロールのピーマンにおける植物体内運命試験が実施された。

放射能分布については、ほぼ全ての放射能が茎葉から検出され、果実中からはいずれの時点においても植物体全体の 1%以下であった。収穫時の果実中からは、エチプロールが 60%TRR、代謝物としては B が 16.4%TRR、C が 5.3%TRR、F が 2.6%TRR 検出



された。

エチプロールのピーマンにおける主要代謝経路は、スルホキシド基の酸化によるスルホン体 (B) の生成及びカルボニトリル基の酸化によるアミド体 (C) の生成であると考えられる。(参照 6)

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

砂壤土の乾燥重量 1 に対して 4 の割合(重量比) で水を加えた好氣的湛水土壌に、 $^{14}\text{C}$ -エチプロールを 0.52kg a.i./ha 又は 5.2kg a.i./ha の用量で添加後、 $20\pm 1^\circ\text{C}$  の暗条件下で 12 ヶ月間インキュベーションし、エチプロールの好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

放射能分布については、試験期間を通じて揮発性放射能は検出されず、処理放射能 (TAR) のほとんどが湛水土壌中に分布した。試験終了時では、エチプロールが 11.3% TAR、主な分解物として B が 11.5% TAR、E が 52.3% TAR 検出された。湛水土壌中の半減期は、5 日であった。

主要代謝経路は、スルホキシド基の還元 (嫌気層) (E) 及び酸化 (水中又は表層の酸化層) (B) であると考えられる。(参照 7)

#### (2) 好氣的土壌中運命試験

シルト質壤土及び砂壤土に、 $^{14}\text{C}$ -エチプロールを 0.68kg a.i./ha 又は 6.8kg a.i./ha の用量で添加後、 $25\pm 1^\circ\text{C}$  の暗条件下で 12 ヶ月間インキュベーションし、エチプロールの好氣的土壌中運命試験が実施された。

放射能分布については、シルト質壤土では試験期間を通じて揮発性放射能は検出されず、砂壤土では 365 日後にごく少量 (0.02% TAR) 検出された。試験終了時では、エチプロールが 1.7% TAR、分解物としては B が 34.6% TAR、C が 19.0% TAR、D が 27.3% TAR 及び F が 3.7% TAR 検出された。シルト質壤土及び砂壤土中の半減期は、それぞれ 71 日及び 30 日であった。

主要分解経路は、①スルホキシド基の酸化によるスルホン体 (B) の生成、②カルボニトリル基の酸化によるアミド体 (C) の生成、③B のカルボニトリル基の酸化又は C の酸化による D の生成であると考えられる。(参照 8)

#### (3) 嫌氣的土壌中運命試験

脱イオン水を水深 2cm 以上になるように加えた壤土に、 $^{14}\text{C}$ -エチプロールを 0.59kg a.i./ha の用量で添加後、 $20\pm 1^\circ\text{C}$  の嫌気状態で 118 日間インキュベーションし、エチプロールの嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

放射能分布については、処理 6 時間後から 57 日後まで揮発性放射能がごく少量 (0.04% TAR 以下) 検出された。試験終了時では、エチプロールが 2.21% TAR、分解物としては C が 5.75% TAR、E が 67.0% TAR 及び M が 9.11% TAR 検出された。湛水土壌中の半減期は、11.2 日であった。

主要分解経路は、スルホキシド基の還元 (E) 及びカルボニトリル基の酸化 (C) であ

ると考えられる。(参照 9)

#### (4) 嫌氣的土壤中運命試験(分解物 B)

脱イオン水を加えた砂壤土に、フェニル環を  $^{14}\text{C}$  で標識した分解物 B を  $0.53\text{kg a.i./ha}$  の用量で添加後、 $20\pm 1^\circ\text{C}$  の嫌気状態下で 365 日間インキュベーションし、分解物 B の嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

放射能分布については、試験期間を通じて揮発性放射能は検出されなかった。試験終了時では、分解物 B が 58.1% TAR 及び D が 27.7% TAR 検出された。湛水土壤中の分解物 B の半減期は 535 日であった。

主要分解経路は、B のカルボニトリル基の酸化によるアミド体 (D) の生成であると考えられる。(参照 10)

#### (5) 土壤吸着試験

植壤土 (Hatzenbeler)、シルト質壤土 (Oregon)、火山灰土壤 (栃木) 及び砂土 (宮崎) を用いて、土壤吸着試験が実施された。

吸着平衡時の吸着率は 24~53%、吸着係数 (K) は 1.56~5.56 (有機炭素含有率補正後 ( $K_{oc}$ ) 50.5~163)、Freundlich の吸着等温式による吸着係数 ( $K_F$ ) は 1.48~5.93 (有機炭素含有率補正後 ( $K_{Foc}$ ) 53.9~158) であった。(参照 11)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

$^{14}\text{C}$ -エチプロールを pH4.0、pH5.0、pH7.0 及び pH9.0 の各緩衝液に濃度を約  $3\mu\text{g/L}$  になるように加え、 $25\pm 1^\circ\text{C}$  の暗条件下において 31 日間インキュベーションし、エチプロールの水中加水分解試験が実施された。

エチプロールは pH4.0、pH5.0 及び pH7.0 においては顕著な分解は認められず、加水分解に対して安定であり、pH9.0 においては、徐々に分解 (31 日後に 83% 残存) した。pH9.0 の緩衝液中の半減期は、121 日であった。

主要分解経路は、カルボニトリル基の酸化によるアミド体 (C) の生成であると考えられる。(参照 12)

#### (2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

$^{14}\text{C}$ -エチプロールを滅菌緩衝液 (pH5.0) に濃度が約  $3\mu\text{g/L}$  になるように加え、 $25\pm 1^\circ\text{C}$  で  $730\text{W/m}^2$  (290~800nm) の光照射下において 16 時間インキュベーションし、エチプロールの光分解試験が実施された。

試験終了時では、エチプロールが 18.6% TAR、主要分解物として N が 18.5% TAR、P が 37.2% TAR (推定分解物 X を含む) 及び O が 7.5% TAR 検出された。北緯 35 度、春における自然太陽光下の半減期は、2.0 日と考えられた。

主要分解経路は、ピラゾール環とフェニル環との間の閉環 (N)、その後の水酸化 (P、O) であると考えられる。(参照 13)