

## エスプロカルブ

## I. 農薬の製造に用いられる農薬原体の規格

有効成分			
一般名又は略称	化学名	構造式	含有濃度
エスプロカルブ	<i>S</i> -ベンジル-1,2-ジメチル プロピル(エチル)チオカルバマート		980 g/kg 以上

## 農薬原体の分析法

## 農薬原体中のエスプロカルブの分析法

エスプロカルブの農薬原体を内部標準溶液及びアセトンに溶解後、ガスクロマトグラフ (GC) により分離し、水素炎イオン化検出器 (FID) によりエスプロカルブを検出及び定量する。定量には内部標準法を用いる。

## II. エスプロカルブの農薬原体の組成に係る評価概要

### 1. 申請者

日産化学株式会社

### 2. 有効成分の基本情報

(資料2-1)

2.1 登録名 エスプロカルブ

S-ベンジル-1,2-ジメチルプロピル(エチル)チオカルバマート

2.2 一般名 esprocarb (ISO)

#### 2.3 化学名

IUPAC名 : S-benzyl (RS)-1,2-dimethylpropyl(ethyl)thiocarbamate

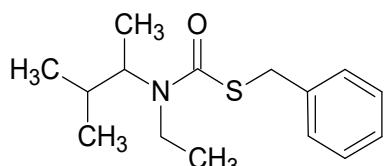
CAS名 : S-(phenylmethyl) (1,2-dimethylpropyl)ethylcarbamothioate  
(CAS No. 85785-20-2)

2.4 コード番号 SC-2957, R-22957, NY-432

#### 2.5 分子式、構造式、分子量

分子式 C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NOS

構造式



分子量

265.42

### 3. 有効成分の物理的・化学的性状

表3-1：有効成分の物理的・化学的性状

試験項目	純度(%)	試験方法	試験結果	資料	
蒸気圧	98.7	OECD 104 気体流動法	0.01 Pa (25 °C)	3-1	
融点		試験省略 (化学構造から < -20 °C と推定される。)		-	
沸点	98.7	OECD 103 蒸留法	131~133 °C (47 Pa)	3-1	
熱安定性	98.7	DSC法	250 °Cまで安定	3-1	
溶 解 度	水	98.7	OECD 105 フラスコ法	4.92 mg/L(室温)	3-1
有 機 溶 媒	エタノール	98.7	フラスコ法	> 1000 g/L(室温)	3-1
	キシレン			> 1000 g/L(室温)	
	アセトン			> 1000 g/L(室温)	
	ヘキサン	95.7	CIPAC MT 157.3 フラスコ法	> 1000 g/L (25 °C)	3-2
	ジクロロメタン			> 1000 g/L (25 °C)	
	酢酸エチル			> 1000 g/L (25 °C)	
解離定数 (pK <sub>a</sub> )			試験省略 (化学構造から解離しないと考えられる。)	3-1	
1-オクタノール／水分配係数 (log P <sub>ow</sub> )	99.0	フラスコ振とう法	4.62 (25 °C)	3-1	
加水分解性	98.7	OECD 111	安定(25及び40 °C、30日間、pH 5、7 及び9)	3-1	
水中光分解性	99.0	EPA 161-2	半減期 21.1 日 (pH 7、25±1 °C、15 ~20 W/m <sup>2</sup> 、285~485 nm)	3-1	
紫外可視吸収 (UV/VIS) スペクトル	99.0		吸収極大波長なし	3-1	

### 4. 農薬原体の組成分析

エスプロカルブの農薬原体の組成分析に用いられた分析法は、エスプロカルブ及び 1 g/kg 以上含有されている不純物について、選択性、検量線の直線性、精確さ及び併行精度が確認されており、科学的に妥当であった。

農薬の製造に用いられる農薬原体の組成分析において、定量された分析対象の含有濃度の合計は 997~1002 g/kg であった。

### 5. 有効成分の毒性

エスプロカルブのフェニル環の <sup>14</sup>C 標識体を用いた動物代謝試験、エスプロカルブの農薬原体を用いた急性毒性試験、短期毒性試験、遺伝毒性試験、長期毒性試験、発がん性試験、生殖・発生毒性試験及びその他（メカニズム等）の結果概要を表5-1に示す。

表5-1：有効成分の毒性試験の結果概要

動物代謝 GLP（資料5-1）			
<p>単回経口投与ラットにおいて、投与192時間後までに、高用量（500mg/kg体重）では総投与放射性物質（TAR）の20～28%が糞中、63～72%が尿中に排泄され、低用量（10mg/kg体重）では、23～34%が糞中、63～71%が尿中に排泄された。</p> <p>尿及び組織中の放射性物質の合計から、投与192時間後におけるエスプロカルブの吸収率は、63～72%であった。</p> <p>臓器及び組織中の残留放射性物質は、低用量群では肝臓及び腎臓、高用量群では肝臓、腎臓及び脂肪、さらに雌の生殖腺で高く認められた。</p> <p>単回経口投与ラットにおいて、尿中に未変化のエスプロカルブは検出されなかった。尿中の主要代謝物はG及びJであり、それぞれ尿中の19%TRR～44%TRR及び29%TRR～36%TRRを占めた。そのほかに代謝物C（低用量群のみ）、I、L、M及びNが同定された。糞中からは未変化のエスプロカルブが検出されたが、3%TAR以下であった。代謝物としてD、E、F、H、I、K、L、N及びWが同定された。</p> <p>エスプロカルブのラット体内における代謝経路は、①一次酸化による代謝物C（S酸化）、K（環の水酸化）、D及びE（側鎖の水酸化）の生成、②側鎖の開裂による代謝物G、H、L及びMの生成、③二次酸化による代謝物I、N及びWの生成、④グリシン抱合による代謝物Jの生成であると考えられた。</p>			
急性毒性			
試験	投与量 (mg/kg体重/日)	LD <sub>50</sub> 又はLC <sub>50</sub>	観察された症状
急性経口毒性 ラット 農薬原体 Lot No. 17A006 純度 99.7% GLP (資料5-2)	雌：2000	LD <sub>50</sub> 雌：>2000mg/kg体重	体重増加抑制(投与1日後) 死亡例なし
急性経口毒性 ラット 農薬原体 Lot No. WCL-2801 純度 98.7% (資料5-3)	雄：2276、2959、3846、 5000、6500、8450、 10985 雌：1347、1751、2276、 2959、3846、5000、 6500	LD <sub>50</sub> 雄：4600mg/kg体重 雌：3700mg/kg体重	3846mg/kg体重以上(雄)及び2959mg/kg体重以上(雌) 流涎(投与15～30分後)、流涙、深く遅い呼吸(投与1時間後)、よろめき歩行(投与2～3時間後) 2276mg/kg体重以上(雄)及び1347mg/kg体重以上(雌) 自発運動低下、眼裂狭小(投与30分～1時間後)、 腹臥位、横臥位(投与3時間後)  雄：2959mg/kg体重以上で死亡例(投与24～72時間後) 雌：1751mg/kg体重以上で死亡例(投与24～96時間後)
急性経口毒性 マウス 農薬原体 Lot No. WCL-2801 純度 98.7% (資料5-4)	雄：3641、4734、6154、 8000、10400、13520、 17576 雌：4734、6154、8000、 10400、13520	LD <sub>50</sub> 雄：8000mg/kg体重 雌：9100mg/kg体重	3641mg/kg体重以上(雄)及び4734mg/kg体重以上(雌) 自発運動低下(投与1時間後)、うずくまり、流涙(投与3時間後)、腹臥位(投与6時間後)、粗毛(投与1日後)  雄：4734mg/kg体重以上で死亡例(投与1～3日後) 雌：6154mg/kg体重以上で死亡例(投与1～3日後)
急性経皮毒性 ラット 農薬原体	雌雄：5200	LD <sub>50</sub> 雌雄：>5200	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

Lot No. WCL-2801 純度 98.7% (資料 5-3)			死亡例なし	
急性吸入毒性 (エアロゾル) ラット 農薬原体 Lot No. 9892-15-02 純度 95.2% GLP (資料 5-5)	雌雄：4.06 (全身暴露)	4 時間 LC <sub>50</sub> 雌雄：>4.06 mg/L	ばく露時には口及び首周囲の被毛湿潤、閉眼 ばく露後は口腔周囲被毛湿潤、粗毛、血涙、着色鼻漏、 顔、頸及び前肢に褐色斑 死亡例なし	
試験	結果			
眼刺激性 ウサギ 農薬原体 Lot No. 10799-41-3 純度 95.2% GLP (資料 5-6)	刺激性は認められなかった。			
皮膚感作性 (LLNA 法) マウス 農薬原体 Lot No. CCR4E03A 純度 97.2% GLP (資料 5-7)	皮膚感作性が認められた。			
短期毒性				
試験	投与量 <sup>1</sup> (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
90 日間 反復経口 投与毒性 ラット 農薬原体 Lot No. EHC-0586- 22 純度 96 % GLP (資料 5-8)	雌雄：0、100、600、1800、 5400 ppm 雄：0、6、37、105、328 雌：0、7、41、117、356	雄：— 雌：7	雄：6 雌：41	5400 ppm 雄： ・死亡(1例) ・T.Chol 増加 ・肝比重量増加 ・肝細胞壊死、肝細胞好酸性変化及び 肝細胞肥大 ・骨髓の炎症、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) 雌： ・死亡(2例) ・肝細胞壊死、肝細胞好酸性変化及び 肝細胞肥大

<sup>1</sup> 混餌投与試験については、混餌濃度を ppm として併記した。投与量は平均検体摂取量として摂餌量と試験動物の体重から以下のように算出された値。

投与量 (mg/kg 体重/日) = 混餌濃度 ppm × 1 日当たりの摂餌量 ÷ 試験動物体重

				<ul style="list-style-type: none"> <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> <p>1800 ppm 以上</p> <p>雌：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与1週以降)</li> </ul> <p>600 ppm 以上</p> <p>雄：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与4週以降)及び摂餌量減少(投与1週以降)</li> <li>・BUN 増加</li> </ul> <p>雌：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul> <p>100 ppm 以上</p> <p>雄：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・尿細管上皮過形成(再生性)及び硝子滴沈着</li> </ul>
90日間 反復経口 投与毒性 イヌ 農薬原体 Lot No. EHC-0586- 37 純度 96.2% GLP (資料 5-9)	雌雄：0、10、45、200、 500	雌雄：10	雌雄：45	<p>500 mg/kg 体重/日以上</p> <p>雄：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺(3例)</li> <li>・削瘦(投与46日以降)、自発運動低下(投与44日以降)、粘膜蒼白(投与14日以降)及び体温低下</li> <li>・黄疸(切迫と殺例のみ)</li> <li>・体重減少(投与1週以降)及び摂餌量減少(投与4~6週)</li> <li>・GGT 増加、Alb、T.Chol 及びカルシウム低下</li> <li>・骨髄低形成</li> </ul> <p>雌：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺(2例)</li> <li>・削瘦(投与46日以降)、自発運動低下(投与46日以降)、粘膜蒼白(投与46日以降)、体重減少(投与1週以降)及び摂餌量減少(投与4~6週)</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>・骨髄低形成(切迫と殺例のみ)</li> </ul> <p>200 mg/kg 体重/日以上</p> <p>雄：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎(投与16日以降)、腹側胸部及び生殖器等の黄色の着色(投与28日以降)、嘔吐及び下痢(投与24日以降)</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 低下</li> <li>・TG 及び T.Bil 増加</li> <li>・Glu 低下</li> <li>・肝細胞壊死</li> </ul> <p>雌：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎(投与24日以降)、腹側胸部及び生殖器等の黄色の着色(投与28日以降)、嘔吐及び下痢(投与24日以降)</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制傾向(投与1週以降)</li> <li>・PLT増加、APTT延長</li> <li>・ALP及びT.Bil増加</li> <li>・肝細胞壞死、胆汁うつ滯</li> </ul> <p>45 mg/kg 体重/日以上</p> <p>雄：</p> <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> <p>雌：</p> <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>
1年間 反復経口 投与毒性 イヌ 農薬原体 Lot No. EHC-0586- 37 純度 96.2% GLP (資料 5-10)	雌雄：0、1、8、64	雄：1 雌：8	雄：8 雌：64	<p>64 mg/kg 体重/日</p> <p>雄：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・食餌効率低下傾向(投与1週以降)</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> <p>雌：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少及び食餌効率低下傾向(投与1週以降)</li> <li>・PLT増加、APTT延長</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> <p>8 mg/kg 体重/日以上</p> <p>雄：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎皮質の過形成及び肥大</li> </ul>
遺伝毒性				
試験	試験系		試験濃度	結果
復帰突然変異(Ames) 農薬原体 Lot No. WCL-2801 純度 98.7% GLP (資料 5-11)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)		50～5000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
復帰突然変異(Ames) 農薬原体 Lot No. 17A006 純度 99.7% GLP (資料 5-12)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)		2.44～78.1 µg/プレート(+S9) 9.77～313 µg/プレート(-S9) (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)  313～5000 µg/プレート(+/-S9) (WP uvrA 株)	陰性
染色体異常	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)	陰性

農薬原体 Lot No. WCL-2801 純度 98.7% GLP (資料 5-13)		18~288 µg/mL(+S9)																
小核 農薬原体 Lot No. CCR4E03A 純度 97.2% GLP (資料 5-14)	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 7匹)	0、500、1000、2000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性															
DNA 修復 農薬原体 Lot No. WCL-2801 純度 98.7% GLP (資料 5-15)	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	2000~26000 µg /ディスク	陰性															
長期毒性及び発がん性																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>試験</th><th>投与量 (mg/kg 体重/日)</th><th>NOAEL (mg/kg 体重/日)</th><th>LOAEL (mg/kg 体重/日)</th><th>所見</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2年間 反復経口 投与毒性/発 がん性併合 ラット 農薬原体 Lot No. EHC-0586-37 純度 96.2% GLP (資料 5-16)</td><td>雌雄 : 0、25、125、600、 1800 ppm 雄 : 0、1.1、4.9、24、73 雌 : 0、1.1、5.5、28、85</td><td>雄 : 1.1 雌 : 5.5</td><td>雄 : 4.9 雌 : 28</td><td> <p>1800 ppm 雄 : ・Glu 及び中性脂肪の低下 600 ppm 以上 雌 : ・体重增加抑制及び摂餌量減少 125 ppm 以上 雄 : ・体重增加抑制及び摂餌量減少</p> <p>発がん性は認められなかった。</p> </td></tr> <tr> <td>18か月間 発がん性 マウス 農薬原体 Lot No. EHC-0586-37 純度 96.2% GLP (資料 5-17)</td><td>雌雄 : 0、25、250、2400 ppm 雄 : 0、2.8、27、274 雌 : 0、3.4、34、342</td><td>雄 : 2.8 雌 : 34</td><td>雄 : 27 雌 : 342</td><td> <p>2400 ppm 雄 : ・胃粘膜の石灰化 雌 : ・腎乳頭石灰化の発生頻度増加 250 ppm 以上 雄 : ・一過性の着色鼻漏</p> <p>発がん性は認められなかった。</p> </td></tr> </tbody> </table>				試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見	2年間 反復経口 投与毒性/発 がん性併合 ラット 農薬原体 Lot No. EHC-0586-37 純度 96.2% GLP (資料 5-16)	雌雄 : 0、25、125、600、 1800 ppm 雄 : 0、1.1、4.9、24、73 雌 : 0、1.1、5.5、28、85	雄 : 1.1 雌 : 5.5	雄 : 4.9 雌 : 28	<p>1800 ppm 雄 : ・Glu 及び中性脂肪の低下 600 ppm 以上 雌 : ・体重增加抑制及び摂餌量減少 125 ppm 以上 雄 : ・体重增加抑制及び摂餌量減少</p> <p>発がん性は認められなかった。</p>	18か月間 発がん性 マウス 農薬原体 Lot No. EHC-0586-37 純度 96.2% GLP (資料 5-17)	雌雄 : 0、25、250、2400 ppm 雄 : 0、2.8、27、274 雌 : 0、3.4、34、342	雄 : 2.8 雌 : 34	雄 : 27 雌 : 342	<p>2400 ppm 雄 : ・胃粘膜の石灰化 雌 : ・腎乳頭石灰化の発生頻度増加 250 ppm 以上 雄 : ・一過性の着色鼻漏</p> <p>発がん性は認められなかった。</p>
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見														
2年間 反復経口 投与毒性/発 がん性併合 ラット 農薬原体 Lot No. EHC-0586-37 純度 96.2% GLP (資料 5-16)	雌雄 : 0、25、125、600、 1800 ppm 雄 : 0、1.1、4.9、24、73 雌 : 0、1.1、5.5、28、85	雄 : 1.1 雌 : 5.5	雄 : 4.9 雌 : 28	<p>1800 ppm 雄 : ・Glu 及び中性脂肪の低下 600 ppm 以上 雌 : ・体重增加抑制及び摂餌量減少 125 ppm 以上 雄 : ・体重增加抑制及び摂餌量減少</p> <p>発がん性は認められなかった。</p>														
18か月間 発がん性 マウス 農薬原体 Lot No. EHC-0586-37 純度 96.2% GLP (資料 5-17)	雌雄 : 0、25、250、2400 ppm 雄 : 0、2.8、27、274 雌 : 0、3.4、34、342	雄 : 2.8 雌 : 34	雄 : 27 雌 : 342	<p>2400 ppm 雄 : ・胃粘膜の石灰化 雌 : ・腎乳頭石灰化の発生頻度増加 250 ppm 以上 雄 : ・一過性の着色鼻漏</p> <p>発がん性は認められなかった。</p>														
生殖・発生毒性																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>試験</th><th>投与量 (mg/kg 体重/日)</th><th>NOAEL (mg/kg 体重/日)</th><th>LOAEL (mg/kg 体重/日)</th><th>所見</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>二世代 繁殖毒性 ラット 農薬原体</td><td>雌雄 : 0、5、25、125、 600 ppm P 雄 : 0、0.29、1.45、7.2、34</td><td>親動物 P 雄 : 1.45 P 雌 : 8.4</td><td>親動物 P 雄 : 7.2 P 雌 : 38</td><td> <p>親動物 600 ppm P 雄 : ・体重增加抑制(投与 4 週以降)及</p> </td></tr> </tbody> </table>				試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見	二世代 繁殖毒性 ラット 農薬原体	雌雄 : 0、5、25、125、 600 ppm P 雄 : 0、0.29、1.45、7.2、34	親動物 P 雄 : 1.45 P 雌 : 8.4	親動物 P 雄 : 7.2 P 雌 : 38	<p>親動物 600 ppm P 雄 : ・体重增加抑制(投与 4 週以降)及</p>					
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見														
二世代 繁殖毒性 ラット 農薬原体	雌雄 : 0、5、25、125、 600 ppm P 雄 : 0、0.29、1.45、7.2、34	親動物 P 雄 : 1.45 P 雌 : 8.4	親動物 P 雄 : 7.2 P 雌 : 38	<p>親動物 600 ppm P 雄 : ・体重增加抑制(投与 4 週以降)及</p>														

Lot No. EHC-0751-6 純度 95.2% GLP (資料 5-18)	P 雌:0,0.33,1.69,8.4,38 F <sub>1</sub> 雄:0,0.29,1.43,7.2,35 F <sub>1</sub> 雌:0,0.34,1.73,8.7,41	F <sub>1</sub> 雄: 1.43 F <sub>1</sub> 雌: 8.7 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	F <sub>1</sub> 雄: 7.2 F <sub>1</sub> 雌: 41 児動物 P 雄: 34 P 雌: 38 F <sub>1</sub> 雄: 35 F <sub>1</sub> 雌: 41	<p>び摂餌量減少(投与1週以降)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・糸球体腎炎</li> </ul> <p>P 雌:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与4週以降)及び摂餌量減少(投与1週以降)</li> </ul> <p>F<sub>1</sub>雄:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与4週以降)</li> <li>・摂餌量減少及び食餌効率低下(投与4週以降)</li> <li>・腎の硝子滴沈着</li> </ul> <p>F<sub>1</sub>雌:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与4週以降)</li> <li>・摂餌量減少及び食餌効率低下(投与4週以降)</li> </ul> <p>125 ppm 以上</p> <p>P 雄:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎の病理組織学的変化(腎孟拡張、硝子滴沈着、尿細管の線維化を伴う過形成及び肥大)</li> <li>・腎比重量増加</li> </ul> <p>F<sub>1</sub>雄:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎比重量増加</li> <li>・腎の病理組織学的変化(腎孟拡張、糸球体腎炎、尿細管の線維化を伴う過形成)</li> </ul> <p>児動物</p> <p>600 ppm</p> <p>F<sub>1</sub>雌雄:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> </ul> <p>F<sub>2</sub>雌雄:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> </ul> <p>繁殖能に対する影響は認められなかった。</p>	
(参考資料) 一世代 繁殖毒性 <sup>2</sup> ラット 農薬原体 Lot No. EHC-586-22 純度 96 % GLP (資料 5-19)	雌雄: 0, 100, 300, 600, 1,200, 2400, 4800 ppm 雄: 0, 7, 21, 42, 84, 170, 318 雌: 0, 8, 24, 45, 91, 176, 355	—	—	親動物 4800 ppm 雌: <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・Chol 増加</li> </ul> 1200 ppm 以上 雌: <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与9週以降(2400 ppm 以上では投与1週以降))及び摂餌量減少(投与1週以降)</li> </ul> 600 ppm 以上 雄: <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与1週以降)及び摂餌量減少(投与1週以降)</li> </ul> 児動物 4800 ppm 雌雄:	

<sup>2</sup> 本試験は二世代繁殖毒性試験（ラット）（資料 5-18）の用量設定試験として実施され、供試動物数が一群各10匹と少ないことから、参考資料とした。

## エスプロカルブの農薬原体の組成に係る評価報告書

令和6年10月10日 農業資材審議会農薬分科会農薬原体部会（第21回）

・低体重				
発生毒性 ラット 農薬原体 Lot No. EHC-0751-6 純度 95.2% GLP (資料 5-20)	0、5、50、500 (妊娠 6~20 日投与)	母動物：5 胎児：50	母動物：50 胎児：500	母動物 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 50 mg/kg 体重/日以上 ・体重減少(妊娠 6~7 日)、体重増加抑制(妊娠 9 日(500mg/kg 体重/日投与群では投与 7 日以降)及び摂餌量減少(妊娠 6~9 日以降) 胎児 500 mg/kg 体重/日 ・低体重  催奇形性は認められなかった。
発生毒性 ウサギ 農薬原体 Lot No. EHC-0751-6 純度 95.2% GLP (資料 5-21)	0、20、100、200 (妊娠 7~19 日投与)	母動物：100 胎児：100	母動物：200 胎児：200	母動物 200 mg/kg 体重/日 ・流産(2 例：妊娠 22 及び 24 日) ・体重減少(妊娠 7~10 日)、体重増加抑制(妊娠 10~13 日)及び摂餌量減少(妊娠 7~10 日以降) 胎児 200 mg/kg 体重/日 ・後期吸収胚数増加 ・着床数に対する死亡胚及び死亡胎児割合増加  催奇形性は認められなかった。
神経毒性				
試験 90 日間 反復経口投与 神経毒性 ラット 農薬原体 Lot No. CCR4E03A 純度 97.2% GLP (資料 5-22)	投与量 (mg/kg 体重/日) 雌雄：0、200、1000、 5000 ppm  雄：0、14、70、352 雌：0、15、72、367	NOAEL (mg/kg 体重/日) 雄：352 雌：367	LOAEL (mg/kg 体重/日) 雄：— 雌：—	所見 毒性所見は認められなかった。 亜急性神経毒性は認められなかった。
生体機能への影響 GLP (資料 5-23)				
試験 中枢 (Irwin 法) 神経 系 神 経 系 Lot No. WCL-	投与量 (mg/kg 体重/日) (投与経路) 雌雄：0、250、500、 1000、2000、4000、 8000 (経口)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日) 雌雄：250	所見 250 mg/kg 体重以上 握力低下(雄：投与 2~24 時間後、 雌：投与 4 時間後) 1000 mg/kg 体重以上 痛覚反応低下(雄：投与 2 時間後、 雌：投与 30 分~1 時間後)

2801 純度 98.7%				4000 mg/kg 体重以上 警戒性、反応性及び自発運動性の低下、触覚反応低下、よろめき歩行、正向反射障害、体温下降、立毛、屈筋反射の低下、雄1匹と雌2匹が死亡 8000 mg/kg 体重 所見が顕著に認められ、雌雄ともに全動物が死亡
	脳波 ウサギ	雄：20、50、100 (静脈内) (30分間隔で漸増投与)	雄：50	雄：100 皮質脳波の低振幅速波化及び深部脳波の低振幅化の後、死亡
体温 ウサギ	雄：0、5、20、50、 100、200 (静脈内)	雄：50	雄：100	低下 200 mg/kg 体重では死亡
呼吸 ・ 循環 器系	呼吸数 イヌ	雄：50、100、200 (静脈内) (1時間間隔で漸増投与)	雄：100	雄：200 呼吸興奮の後、抑制 投与20分後に死亡
自律 神 経 系	瞳孔径 ウサギ	雄：0、5、20、50、 100、200 (静脈内)	雄：50	雄：100 縮瞳 200 mg/kg 体重では全動物が死亡
	子宮運動 ウサギ	雌：5、10、20、50、 100、200 (静脈内) (漸増投与)	雌：20	雌：50 律動抑制
	摘出回腸 収縮 モルモット	雄： $2.5 \times 10^{-4} \sim 10^{-3}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	雄： $10^{-3}$ g/mL	雄：－ 影響なし
	摘出輸精 管収縮 ラット	雄： $2.5 \times 10^{-4} \sim 10^{-3}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	雄： $10^{-3}$ g/mL	雄：－ 影響なし
骨 格 筋 系	小腸輸送 能 ラット	雄：0、250、500、 1000、2000、4000 (皮下)	雄：4000	雄：－ 影響なし
	前脛骨筋 収縮 ウサギ	雄：6、25、50、100 (静脈内) (30分間隔で漸増投与)	雄：100	雄：－ 100 mg/kg 体重投与後まもなく死亡した が、死亡直前まで収縮反応に影響は認め られなかった。
血 液 系	溶血性 ウサギ	雄： $1 \times 10^{-6} \sim 10^{-3}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	雄： $10^{-6}$ g/mL	雄： $10^{-5}$ g/mL 溶血作用
	血液凝固 ウサギ	雄：0、10、20、50 (静脈内)	雄：50	雄：－ 凝固作用なし
腎 機 能 系	腎機能 ラット	雄：0、250、500、 1000、2000 (腹腔内)	雄：1000	雄：2000 尿タンパク增加
その他（メカニズム等）				

試験	概要
ChE活性に対する影響 ラット 農薬原体 Lot No. JHC-8340-48- 2 純度 97.6% GLP (資料 5-24)	<p>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投与（原体；雄：1000 及び 3270 mg/kg 体重、雌：1260 及び 4000 mg/kg 体重、高用量はそれぞれ LD<sub>50</sub> 相当量）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ニン原体（LD<sub>16</sub> 相当量、雄：16 mg/kg 体重、雌：7 mg/kg 体重）を用いた。</p> <p>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。</p> <p>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全ての試料で有意な 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り、ChE 活性阻害を評価する上での毒性的意義はないと考えられた。</p> <p>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。</p>

エスプロカルブは、食品安全委員会において評価（資料 5-25）がなされており、イヌ 1 年間反復経口投与毒性試験の無毒性量（NOAEL）1 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日が許容一日摂取量（ADI）として設定されている。

また、ラットを用いた発生毒性試験の NOAEL 5 mg/kg 体重を安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重が急性参考用量（ARfD）として設定されている。

#### 食品安全委員会による評価

(URL : <https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20230322043>)

#### 6. 不純物の毒性

農薬の製造に用いられるエスプロカルブの農薬原体中に含有されている不純物には、考慮すべき毒性を有する不純物は認められなかった。

#### 7. 農薬原体の同等性

農薬の製造に用いられるエスプロカルブの農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体は、その組成及び毒性を比較した結果、同等であった。

## 評価資料

資料番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
—	2024	農薬原体の組成に係る審査報告書 エスプロカルブ 農林水産省消費・安全局農産安全管理課、独立行政法人農林水産消費安全技術センター 未公表	
2-1	2022	エスプロカルブ原体中の成分の種類及びその含有濃度に関する報告書 日産化学株式会社 未公表	日産化学株式会社
3-1	1987	PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF SC-2957 Stauffer Chemical Company, Richmond Research Center, RRC 87-36 未公表	日産化学株式会社
3-2	2001	Solubility in Organic Solvents of Espocarb Syngenta Crop Protection Münchwilen AG, 108255 GLP、未公表	日産化学株式会社
4-1	2005	エスプロカルブ原体のバッチ分析 日産化学工業（株）、NCI-2005-012 GLP、未公表	日産化学株式会社
4-2	2022	Five Batch Analysis of Espocarb (Commercial Batch) 日産化学（株）、NCI-2021-140 GLP、未公表	日産化学株式会社
5-1	1987	SC-2957: PHARMACOKINETICS/METABOLISM STUDY IN RATS GLP、未公表	日産化学株式会社
5-2	2022	エスプロカルブ：ラットを用いた急性経口毒性試験 GLP、未公表	日産化学株式会社
5-3	1984	SC-2957原体のラットにおける急性経口および経皮毒性試験報告書 未公表	日産化学株式会社
5-4	1984	SC-2957原体のマウスにおける急性経口毒性試験報告書 未公表	日産化学株式会社
5-5	1986	EPA Acute Inhalation Study with SC-2957 Technical in Rats GLP、未公表	日産化学株式会社
5-6	1987	SC-2957 原体の眼一次刺激性試験報告書 GLP、未公表	日産化学株式会社
5-7	2005	ESPROCARB: LOCAL LYMPH NODE ASSAY IN THE MOUSE GLP、未公表	日産化学株式会社
5-8	1986	SC-2957のラットにおける混餌投与による3カ月間亜急性経口毒性試験 GLP、未公表	日産化学株式会社
5-9	1986	SC-2957のイヌにおける3カ月亜急性経口毒性試験 GLP、未公表	日産化学株式会社
5-10	1987	SC-2957のイヌにおける1年間経口投与による慢性毒性試験 GLP、未公表	日産化学株式会社
5-11	1985	SC-2957の微生物を用いる遺伝子復帰突然変異試験報告書 GLP、未公表	日産化学株式会社
5-12	2022	エスプロカルブ：細菌を用いる復帰突然変異試験 GLP、未公表	日産化学株式会社

エスプロカルブの農薬原体の組成に係る評価報告書

令和6年10月10日 農業資材審議会農薬分科会農薬原体部会（第21回）

5-13	1985	SC-2957の染色体異常試験報告書 GLP、未公表	日産化学株式会社
5-14	2005	Esprocarb: MICRONUCLEUS TEST IN THE MOUSE GLP、未公表	日産化学株式会社
5-15	1985	SC-2957の微生物を用いるDNA修復試験報告書 GLP、未公表	日産化学株式会社
5-16	1987	SC-2957のラットにおける慢性毒性/発癌性併合試験 GLP、未公表	日産化学株式会社
5-17	1987	SC-2957のマウスにおける飼料混入投与による発癌性試験 GLP、未公表	日産化学株式会社
5-18	1987	SC-2957のラットにおける次世代繁殖試験 GLP、未公表	日産化学株式会社
5-19	1987	FERTILITY SCREEN WITH SC-2957 IN RATS GLP、未公表	日産化学株式会社
5-20	1986	SC-2957のラットにおける催奇形性試験 GLP、未公表	日産化学株式会社
5-21	1987	SC-2957のウサギにおける催奇形性試験 GLP、未公表	日産化学株式会社
5-22	2006	ESPROCARB: NINETY DAY REPEATED DOSE ORAL (DIETARY) NEUROTOXICITY STUDY IN THE RAT GLP、未公表	日産化学株式会社
5-23	1987	エスプロカルブ（SC-2957）原体の一般薬理試験（生体の機能に及ぼす影響） 未公表	日産化学株式会社
5-24	1987	IN VIVO CHOLINESTERASE EFFECTS OF SC-2957 TECHNICAL GLP、未公表	日産化学株式会社
5-25	2024	農薬評価書 エスプロカルブ 食品安全委員会	—