

(案)

## 農薬評価書

# エトキサゾール

2007年12月5日

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目 次

審議の経緯.....	3
食品安全委員会委員名簿.....	3
食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
要約.....	5
評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) 薬物動態.....	7
(2) 排泄.....	8
(3) 胆汁排泄.....	8
(4) 体内分布.....	9
(5) 代謝物同定・定量.....	9
2. 植物体内運命試験.....	10
(1) ナス.....	10
(2) りんご.....	11
(3) オレンジ.....	12
3. 土壌中運命試験.....	13
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	13
(2) ガラス表面光分解試験.....	14
4. 水中運命試験.....	14
(1) 加水分解試験.....	14
(2) 水中光分解試験.....	15
(3) 水中光分解試験.....	15
5. 土壌残留試験.....	15
6. 作物残留試験.....	16
7. 一般薬理試験.....	16
8. 急性毒性試験.....	17

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	18
10. 亜急性毒性試験	18
(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)	18
(2) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)	19
(3) 90 日間亜急性毒性試験(マウス)	19
(4) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)	20
(5) 28 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	20
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	20
(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)	20
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	21
(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	22
(4) 18 カ月間発がん性試験(マウス)	23
(5) 18 カ月間発がん性試験(マウス)	24
12. 生殖発生毒性試験	24
(1) 2 世代繁殖試験(ラット)	24
(2) 発生毒性試験(ラット)	24
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	25
13. 遺伝毒性試験	25
14. その他の試験	27
(1) ラット精巣間細胞の増殖活性に及ぼす影響に関する試験	27
PCNA 抗原を指標とした精巣間細胞の増殖活性の測定	27
ラットを用いた混餌投与による 4 週間追加試験	27
(2) ラットを用いた肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響に関する試験	28
・食品健康影響評価	29
・別紙 1: 代謝物/分解物等略称	32
・別紙 2: 検査値等略称	33
・別紙 3: 作物残留試験成績	34
・参照	39

< 審議の経緯 >

- 1998年 4月 24日 初回農薬登録  
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）  
2007年 3月 5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 0305008 号）  
（参照 2~9）  
2007年 3月 6日 関係書類接受  
2007年 3月 8日 第 181 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 10）  
2007年 10月 29日 第 8 回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照 11）  
2007年 12月 5日 第 32 回農薬専門調査会幹事会（参照 12）

< 食品安全委員会委員名簿 >

見上 彪（委員長）  
小泉直子（委員長代理）  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄\*  
本間清一

\*：2007年 4月 1日から

< 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 >

（2007年 3月 31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2007年4月1日から)

鈴木勝士(座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真(座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗 忍

\* : 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

## 要 約

オキサゾリン環を有する殺虫剤(殺ダニ剤)である「エトキサゾール」(CAS No.153233-91-1)について、各種評価書等(農薬抄録、米国 EPA Federal Register、米国 EPA 及び豪州 APVMA 評価書)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)、植物体内運命(ナス、りんご及びオレンジ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、マウス及びウサギ)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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、エトキサゾール投与による影響は主に肝臓に認められた。発がん性、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。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 の 1.83 mg/kg 体重/日であったが、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 の無毒性量が 4.01 mg/kg 体重/日であり、この差は用量設定の違いによると考えられ、4.01 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.04 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

## ．評価対象農薬の概要

### 1．用途

殺虫剤（殺ダニ剤）

### 2．有効成分の一般名

和名：エトキサゾール

英名：etoxazole（ISO 名）

### 3．化学名

IUPAC

和名：(RS)-5-tert-ブチル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル]フェネトール

英名：(RS)-5-tert-butyl-2-[2-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl]phenetole

CAS（No.153233-91-1）

和名：2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-[4-(1,1-ジメチルエチル)-2-エトキシフェニル]-4,5-ジヒドロオキサゾール

英名：2-(2,6-difluorophenyl)-4-[4-(1,1-dimethylethyl)-2-ethoxyphenyl]-4,5-dihydrooxazole

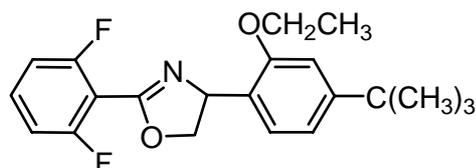
### 4．分子式

$C_{21}H_{23}F_2NO_2$

### 5．分子量

359.4

### 6．構造式



### 7．開発の経緯

エトキサゾールは、八洲化学工業株式会社（現：協友アグリ株式会社）により開発されたオキサゾリン環を有する殺虫剤（殺ダニ剤）である。作用機構はキチン合成の阻害であり、ハダニ類の卵に対する孵化阻止作用及び幼若虫に対する脱皮阻害作用を有する。我が国では1998年4月に初回農薬登録がなされ、2006年12月現在、米国、EU、アジア等の多くの国で登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

## ．安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2006 年）、米国 EPA Federal Register（2003、2005 年）、米国 EPA 評価書（HED Risk Assessment）（2003、2005 年）及び豪州 APVMA 評価書（2003 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2~8）

各種運命試験（.1~5）は、エトキサゾールのフェネトール骨格のフェニル環の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[phe- $^{14}\text{C}$ ]エトキサゾール）、4,5-ジヒドロオキサゾール環の 2 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[oxa- $^{14}\text{C}$ ]エトキサゾール）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エトキサゾールに換算した。代謝物/分解物等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）薬物動態

SD ラット（一群雌雄各 9 匹）に、[phe- $^{14}\text{C}$ ]エトキサゾールまたは[oxa- $^{14}\text{C}$ ]エトキサゾールを 5 mg/kg 体重（低用量）または 500 mg/kg 体重（高用量）の用量で単回経口投与、SD ラット（一群雌雄各 12 匹）に、両標識体の等量混合物を低用量で反復経口投与（1 日 1 回 14 日間投与）して、薬物動態試験が実施された。

血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

雌雄ラットの血漿中放射能の最高濃度到達時間（ $T_{\max}$ ）は、低用量投与群では標識体及び投与方法の違いにかかわらず 2~4 時間、高用量投与群では 4~6 時間であった。最高濃度（ $C_{\max}$ ）はいずれの投与群においても雌より雄の方が高く、[oxa- $^{14}\text{C}$ ]エトキサゾール投与においては、高用量投与群での性差が低用量投与群と比較して顕著であった。消失半減期（ $T_{1/2}$ ）には雌雄間、用量間で明確な差はみられなかった。（参照 2）

表 1 血漿中放射能濃度推移

標識体	[phe- $^{14}\text{C}$ ]エトキサゾール				[oxa- $^{14}\text{C}$ ]エトキサゾール				両標識体等量混合	
	低用量（単回）		高用量（単回）		低用量（単回）		高用量（単回）		低用量（反復）	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ （時間）	3	4	6	6	2	3	6	4	2	3
$C_{\max}$ （ $\mu\text{g/g}$ ）	1.51	0.63	16.4	5.3	0.96	0.65	15.8	5.6	3.46	1.02
$T_{1/2}$ （時間）	56	63	41	58	77	97	70	82	51 <sup>a</sup>	77 <sup>a</sup>

a：最終相半減期

## （２）排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe-<sup>14</sup>C]エトキサゾールまたは [oxa-<sup>14</sup>C]エトキサゾールを 5 mg/kg 体重（低用量）または 500 mg/kg 体重（高用量）の用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の糞及び尿中排泄率は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても排泄は速やかであり、投与後 48 時間で総投与放射能（TAR）の大部分（87~94%）が糞尿中に排泄された。主要排泄経路は糞中であり、投与後 168 時間で 77~94%TAR が糞中に排泄され、尿中への排泄は 2~17%TAR であった。呼気中への排泄は、[oxa-<sup>14</sup>C]エトキサゾールの低用量投与群で微量（0.05%TAR 以下）認められたが、その他の投与群では検出されなかった。

両標識体とも高用量では尿中に排泄される割合が低下し、低用量では [phe-<sup>14</sup>C]エトキサゾールよりも [oxa-<sup>14</sup>C]エトキサゾールの方が尿中排泄されやすかった。排泄に関して顕著な性差は認められなかった。（参照 2）

表 2 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[phe- <sup>14</sup> C]エトキサゾール								[oxa- <sup>14</sup> C]エトキサゾール							
	低用量（単回）				高用量（単回）				低用量（単回）				高用量（単回）			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 168時間	8.5	88.3	7.6	86.9	1.6	91.6	1.6	93.8	14.2	77.1	16.6	77.6	3.2	91.0	1.9	90.9

## （３）胆汁排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[phe-<sup>14</sup>C]エトキサゾールまたは [oxa-<sup>14</sup>C]エトキサゾールを 5 mg/kg 体重（低用量）または 500 mg/kg 体重（高用量）の用量で単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

胆汁への排泄率は、[oxa-<sup>14</sup>C]エトキサゾールよりも [phe-<sup>14</sup>C]エトキサゾールの方が、また高用量よりも低用量の方が高い傾向にあった。

投与後 48 時間の尿及び胆汁中排泄率から算定した消化管吸収率は、低用量投与群の雄で 50%、雌で 64%、高用量投与群の雄で 16%、雌で 19%であり、雄よりも雌の吸収率の方がやや高い傾向にあった。（参照 2）

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体 投与量	[phe- <sup>14</sup> C]エトキサゾール				[oxa- <sup>14</sup> C]エトキサゾール			
	低用量		高用量		低用量		高用量	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	40.3	54.0	12.5	11.9	29.8	36.8	9.8	10.9
尿	12.1	13.5	4.3	6.0	18.4	24.1	5.4	8.2
糞	46.6	34.0	80.3	71.0	50.5	39.1	79.4	74.3

#### （４）体内分布

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）に、[phe-<sup>14</sup>C]エトキサゾールまたは[oxa-<sup>14</sup>C]エトキサゾールを 5 mg/kg 体重（低用量）または 500 mg/kg 体重（高用量）の用量で単回経口投与、SD ラット（一群雌雄各 12 匹）に、両標識体の等量混合物を低用量で反復経口投与（1 日 1 回 14 日間投与）して、体内分布試験が実施された。

単回投与群では、 $T_{max}$  付近（低用量で投与 3 時間後、高用量で投与 6 時間後）で血漿中放射能濃度を有意に（2 倍以上）上回る濃度で分布したのは、内容物を含む消化管（低用量：55.9~78.6  $\mu\text{g/g}$ 、高用量：5,580~8,190  $\mu\text{g/g}$ ）と肝臓（低用量：2.87~5.47  $\mu\text{g/g}$ 、高用量：26.3~53.4  $\mu\text{g/g}$ ）であった。次いで放射能濃度が高かったのはリンパ節、腎臓、甲状腺及び副腎であった。脂肪を除くすべての臓器・組織中放射能濃度は  $T_{max}$  以降経時的に減衰し、投与 168 時間後には大部分の組織中濃度が血漿中濃度未満となった。試験期間を通じて臓器・組織中濃度は、雌よりも雄の方が高く、標識体間では類似していた。

反復投与群では、最終投与 2 時間後において 90%TAR 以上が排泄されており、168 時間後の体内総残留放射能は 0.1~0.4%TAR であった。体内分布パターンは単回投与後と同様であった。（参照 2）

#### （５）代謝物同定・定量

排泄試験及び体内分布試験で得られたラットの尿、糞、胆汁、血漿及び肝臓を試料として、代謝物の同定及び定量が行われた。

尿中の主要代謝物は、[phe-<sup>14</sup>C]エトキサゾール投与群の雄では Met1（0.5~5.4%TAR）、雌では R24（0.9~4.1%TAR）であり、[oxa-<sup>14</sup>C]エトキサゾール投与群では雌雄とも R11（1.7~14.6%TAR）であった。その他に、胆汁排泄試験の雌雄の尿からは微量の R12 及び R15 も検出された。

糞中の主要残留成分は親化合物（低用量で 17.8~29.1%TAR、高用量で 74.7~80.2%TAR）であり、他に微量の R3、R7 及び R13 が同定された。

胆汁中の主要代謝物は、Met4（雄で 1.4~6.9%TAR、雌で 3.4~16.3%TAR）及び Met4 のジヒドロオキサゾール環の水酸化体の位置異性体（雄で 2.3~8.1%TAR、雌で 1.9~10.1%TAR）であり、他に微量の R2 が同定された。

血漿及び肝臓中では、親化合物は  $T_{max}$  時点においても組織中放射能の 2~9%

を占めたのみで、主要代謝物として血漿中では R2 が、肝臓中では R2、R4、R6、R16、R24 及び Met1 が検出された。

主要代謝経路は、エトキサゾールの 4,5-ジヒドロオキサゾール環の加水分解による環開裂体 R4 と R7 の生成、4,5-ジヒドロオキサゾール環の水酸化による Met4 の生成、*tert*-ブチル側鎖の水酸化による R2 の生成であり、この初期反応で生じたオキサゾール環開裂体のアミドまたはエステル結合の加水分解ならびに *tert*-ブチル側鎖の水酸基の酸化を経て、最終的にエトキサゾールのオキサゾール部位は R11 に、*tert*-ブチル部位は Met1 にまで代謝されると推定された。(参照 2)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) ナス

[phe-<sup>14</sup>C]エトキサゾールまたは[oxa-<sup>14</sup>C]エトキサゾールを、200~220 g ai/ha の用量で室内栽培のナス(品種: Aubergine Purple-Black) にスプレーガンで全面散布し、植物体内運命試験が実施された。ほかに果実をポリエチレン袋で覆って、[phe-<sup>14</sup>C]エトキサゾールを葉に散布し、葉から果実への移行性が調査された。試料は、全面散布区では散布 2 時間後、1 日後、14~15 日後、27~28 日後に果実を、27~28 日後に葉を採取し、被覆散布区では散布 2 時間後及び 27~28 日後に葉を、1 日後及び 27 日後に葉と果実を採取した。

各試料における残留放射能濃度と放射能分布は表 4 に示されている。

果実及び葉の散布 27~28 日後の残留放射能濃度は 0.096~0.195 mg/kg 及び 4.44~6.47 mg/kg であった。放射能の果実及び葉内部への浸透性は低く、散布 27~28 日後においても果実で総残留放射能 (TRR) の約 70%、葉で 80%TRR 以上が表面洗浄液から回収された。果実表面から浸透した放射能の多くは果皮部にとどまり、果肉中の放射能はわずかであった。被覆散布区における果実の TRR は、散布 27 日後においても 0.002 mg/kg (非被覆果実の約 2%) にすぎず、処理部から非処理部への放射能の移行性は低かった。

果実及び葉のいずれにおいても主要残留成分は親化合物であり、散布 27~28 日後の残存量は果実で 69~74%TRR (0.07~0.14 mg/kg)、葉で 70~75%TRR (3.32~4.54 mg/kg) であった。主な代謝物として、散布 27~28 日後の果実及び葉において R2、R3、R7 及び R13 が検出されたが、いずれも 2%TRR 未満 (<0.01 mg/kg) であった。

主要代謝経路は、*tert*-ブチル側鎖の酸化(水酸化)(R2 の生成)、ジヒドロオキサゾール環の酸化(R13 の生成)とそれに続く開環(R3 の生成)、ジヒドロオキサゾール環の加水分解(R7 の生成)であった。さらに R3 及び R7 は R11 若しくは R12 を経て最終的には抱合体にまで代謝されると考えられた。R13 を経る R3 の生成には主に光が関与(光酸化)していたと推定された。(参照 2)

表 4 ナス果実及び葉における残留放射能濃度と放射能分布

部位等	[phe- <sup>14</sup> C]エトキサゾール		[oxa- <sup>14</sup> C]エトキサゾール	
	散布当日 (散布2時間後 +1日後)	散布27日後	散布当日 (散布2時間後 +1日後)	散布28日後
果実中残留放射能濃度 (mg/kg)	0.203	0.096	0.161	0.195
表面洗浄液 (%TRR)	95.7	70.2	87.4	68.3
果皮部抽出液 + 抽出残渣 (%TRR)	4.1	20.8	5.5	28.6
果肉部抽出液 + 抽出残渣 (%TRR)	0.8	9.0	7.3	3.3
葉中残留放射能濃度 (mg/kg)	17.2 <sup>1)</sup>	4.44	/	6.47
表面洗浄液 (%TRR)	/	88.1	/	82.3
葉抽出液 + 抽出残渣 (%TRR)	/	11.9	/	17.6

<sup>1)</sup>: 被覆散布区試料、/ : 試料採取せず

## (2) りんご

[phe-<sup>14</sup>C]エトキサゾールまたは[oxa-<sup>14</sup>C]エトキサゾールを、150 g ai/ha の用量で屋外栽培のりんご樹（品種：Lord Lambourne）にスプレーガンで全面散布し、植物体内運命試験が実施された。散布中（散布開始から2時間後まで）各標識体あたり1本のりんご樹において、着果した枝のうちの1本をポリエチレン袋で覆って薬液の付着を防ぎ、葉から果実への移行性が調査された。試料は散布2時間後、14~15日後、21日後、30日後に果実及び葉を採取した。

各試料における残留放射能濃度と放射能分布は表5に示されている。

果実及び葉の30日後の残留放射能濃度は0.09~0.13 mg/kg 及び0.69~2.52 mg/kg であった。放射能の果実及び葉内部への浸透性は低く、散布30日後においても果実及び葉の約60%TRRが表面洗浄液から回収された。果実表面から浸透した放射能の多くは果皮部にとどまり、果肉中の放射能はわずかであった。被覆散布区における果実のTRRは、散布30日後においても0.004~0.01 mg/kg（非被覆果実の4~8%）にすぎず、処理部から非処理部への放射能の移行性は低かった。

果実及び葉のいずれにおいても主要残留成分は親化合物であり、散布30日後の残存量は果実で41~42%TRR（0.04~0.05 mg/kg）、葉で23~38%TRR（0.16~0.96 mg/kg）であった。主な代謝物としてR7が最大で散布30日後の果実に8.8%TRR（0.01 mg/kg）、葉に7.8%TRR（0.05 mg/kg）検出された。その他、抽出液から極微量のR10、R11、R13、R15が検出され、また果皮の抽出残渣のアルカリ加水分解物からR11あるいはR12が痕跡程度検出された。

主要代謝経路は、ジヒドロオキサゾール環の加水分解（R7の生成）、ジヒドロオキサゾール環の酸化（R13の生成）の2つの初期反応、さらにR7のエス

テル加水分解、R13 の酸化( R3 の生成 )と加水分解による R11、R12 及び R15 の生成であった。R11 と R12 はさらに糖抱合体を生成するとともに多糖化して抽出残渣となったと考えられた。R3 は光酸化で R13 を経て生成されたと推定された。( 参照 2 )

表 5 りんご果実及び葉における残留放射能濃度と放射能分布

部位等	[phe- <sup>14</sup> C]エトキサゾール		[oxa- <sup>14</sup> C]エトキサゾール	
	散布2時間後	散布30日後	散布2時間後	散布30日後
果実中残留放射能濃度 ( mg/kg )	0.46	0.13	0.18	0.09
表面洗浄液 ( %TRR )	99.4	59.5	98.8	61.1
果皮部抽出液 + 抽出残渣 ( %TRR )	0.6	41.4	1.3	36.6
果肉部抽出液 + 抽出残渣 ( %TRR )	<0.2	6.2	<1.7	11.5
葉中残留放射能濃度 ( mg/kg )	14.9	2.52	11.8	0.69
表面洗浄液 ( %TRR )	98.8	64.3	99.1	55.7
葉抽出液 + 抽出残渣 ( %TRR )	0.4	35.7	1.0	44.3

### ( 3 ) オレンジ

[phe-<sup>14</sup>C]エトキサゾールまたは [oxa-<sup>14</sup>C]エトキサゾールを、400 g ai/ha の用量で屋外栽培のオレンジ樹( 品種 : Valencia )にスプレーガンで全面散布し、植物体内運命試験が実施された。散布中 ( 散布開始から 2 時間後まで ) 各標識体あたり樹体の約半分に相当する数枝とその果実をプラスチックシートと袋で覆って薬液の付着を防ぎ、処理部から果実への移行性が調査された。試料は散布 2 時間後、21 日後、30 日後、60 日後、90 日後 ( 収穫期 ) に果実及び葉を採取した。

各試料における総残留放射能と放射能分布は表 6 に示されている。

果実及び葉の残留放射能濃度は 0.07~0.11 mg/kg 及び 0.81~2.74 mg/kg であった。放射能の果実及び葉内部への浸透性は低く、散布 90 日後においても果実で約 40~70%TRR、葉で約 60~80%TRR が表面洗浄液から回収された。果実表面から浸透した放射能の多くは果皮部にとどまり、果肉中の放射能はわずかであった。被覆散布区における果実の TRR は、散布 90 日後においても 0.005~0.009 mg/kg ( 非被覆果実の 5~13%) にすぎず、処理部から非処理部への放射能の移行性は低かった。

果実及び葉のいずれにおいても主要残留成分は親化合物であり、散布 90 日後の残存量は果実で 36~59%TRR( 0.02~0.06 mg/kg ) 葉で 43~60%TRR( 0.49~1.18 mg/kg ) であった。主な代謝物として、R7 が最大で [oxa-<sup>14</sup>C]エトキサゾール散布 30 日後の果実に 9.1%TRR( 0.01 mg/kg )、1B が最大で [oxa-<sup>14</sup>C]エトキサゾール散布 90 日後の果実に 19.6%TRR ( 0.01 mg/kg ) 検出された。ほかに微量代謝物として、R3、R11、R13、R14 及び R15 が同定された。なお、

1B の酵素、酸及びアルカリ加水分解により複数の未同定分解物を生成した。アルカリ加水分解により 5%TRR の R11 が検出されたことから、1B は R11 を含む未同定の抱合体群と考えられる。

主要代謝経路は、ジヒドロオキサゾール環の酸化 (R13 の生成) とそれに続く開環 (R3 の生成)、ジヒドロオキサゾール環の加水分解 (R7 の生成) であり、さらに R7 は R14 と R11 を経て、R3 は R11 と R15 を経て、最終的には抱合体にまで代謝されると考えられた。R3 は光酸化で R13 を経て生成されたと推定された。(参照 2)

表 6 オレンジ果実及び葉における残留放射能濃度と放射能分布

部位等	[phe- <sup>14</sup> C]エトキサゾール		[oxa- <sup>14</sup> C]エトキサゾール	
	散布2時間後	散布90日後	散布2時間後	散布90日後
果実中残留放射能濃度 (mg/kg)	0.25	0.11	0.27	0.07
表面洗浄液 (%TRR)	99.1	69.0	98.5	37.5
果皮部抽出液 + 抽出残渣 (%TRR)	1.0	28.1	1.6	50.0
果肉部抽出液 + 抽出残渣 (%TRR)	<0.4	2.9	0.2	12.6
葉中残留放射能濃度 (mg/kg)	9.35	0.81	17.9	2.74
表面洗浄液 (%TRR)	99.4	77.9	99.6	64.4
葉抽出液 + 抽出残渣 (%TRR)	0.7	22.2	0.5	35.7

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]エトキサゾールまたは[oxa-<sup>14</sup>C]エトキサゾールを、非滅菌及び滅菌培養土(畑土壌:長野)に、乾土あたり 1 mg/kg(最大有効成分投下量 1,020 g ai/ha 相当量)で添加し、25 °C の暗所で最長 359 日間インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。

非滅菌土壌中でエトキサゾールは急速に分解され、処理 359 日後の残留量は 2%TRR 以下となった。推定半減期は 18.6 日と算出された。主要分解物は R7、R8 及び R13 であり、R7 は 16 日後に 13.1~14.6%TRR、R8 は 64 日後に 16.1%TRR、R13 は 100 日後に 13~14.3%TRR の最大値に達し、その後減少した。また、二酸化炭素が処理 359 日後で 19.8~61%TRR 生成した。その他に R3、R4、R5、R9、R12、R14、R15 も検出されたが、いずれも 10%TRR 未満の微量成分であった。

主要分解経路は、4,5-ジヒドロオキサゾール環の加水分解による開環 (R7 の生成) 及び同環の酸化 (R13 の生成) であった。さらに R7 はエステルの加水分解により R8 と R11 に分解され、R13 はさらに酸化分解されて環開裂体 R3 となった後加水分解され、いずれも最終的には二酸化炭素にまで無機化されたと考えられた。

滅菌土壌では試験途中で滅菌が破れ、エトキサゾールは 35~37 日の半減期で分解した。しかし、二酸化炭素の発生量は処理 90 日後で最大 2.9% TAR と非滅菌土壌に比べて顕著に低かった。（参照 2）

## （2）ガラス表面光分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]エトキサゾールまたは[oxa-<sup>14</sup>C]エトキサゾールを、3.1~3.5 µg/cm<sup>2</sup> の用量でガラス表面に処理し、10 月の自然太陽光（光強度：10.0 W/m<sup>2</sup>、測定波長：290~400 nm）下に 48 時間置いた後、以降は 24 時間あたり明期 15 時間、暗期 9 時間の作物栽培室内で人工光（光強度：3.4 W/m<sup>2</sup>、測定波長：290~400 nm）に 40 日間間欠暴露して、ガラス表面光分解試験が実施された。

ガラス表面上の固体状態のエトキサゾールは、自然太陽光処理開始 48 時間後では 74.9~77.5% TAR に、その後の人工光間欠照射 40 日後では 1.3~1.6% TAR にまで減少した。光が関与した分解物の中には揮発性の未知物質（42 日間で約 60% TAR）も含まれていた。照射区の子揮発性の主要分解物は R3 であり、最大で 15.2~19.9% TAR（人工光照射 24 日後）となった後減少した。他に R11 と R13 が微量検出された。

エトキサゾールはガラス表面でまず R13 に酸化され、次いで光酸化によって R3 に光分解され、更に R11 に分解されると考えられた。（参照 2）

## 4. 水中運命試験

### （1）加水分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]エトキサゾールを pH 1.2（0.1M 希塩酸）、pH 5.0（0.1M 酢酸緩衝液）、pH 7.0（0.1M リン酸塩緩衝液）及び pH 9.0（0.1M ホウ酸緩衝液）の各水溶液に 0.037 mg/L の用量で添加し、pH 1.2 の希塩酸は 37、pH 5.0 の緩衝液は 20、pH 7.0 及び 9.0 の緩衝液は 20、25、50、60 及び 70 の暗所で最長 192 時間インキュベートして加水分解試験が実施された。

推定半減期は表 7 に示されている。エトキサゾールは pH 1.2 で加水分解を受けやすく、また、20 で中性（pH 7.0）及び弱アルカリ性（pH 9.0）条件下では安定であったが、弱酸性（pH 5.0）条件下では比較的加水分解され易かった。主要分解物は、中性及び弱アルカリ性条件下では R4、弱酸性条件下では R7 であった。（参照 2）

表 7 加水分解推定半減期

温度（ ）	pH 1.2	pH 5.0	pH 7.0	pH 9.0
37	0.73 時間	-	-	-
20	-	9.6 日	161 日(147 日)	165 日(217 日)
25	-	-	(88 日)	(124 日)
50	-	-	8.0 日	9.5 日
60	-	-	3.2 日	3.9 日

70	-	-	1.5 日	1.6 日
----	---	---	-------	-------

- : データなし、( ): 計算値

## (2) 水中光分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]エトキサゾールまたは[oxa-<sup>14</sup>C]エトキサゾールを、pH 9 の滅菌ホウ酸緩衝液及び自然水（河川水：英国）に 0.005 mg/L の用量で添加し、20 でキセノン アーク光を最長 30 日間照射（光強度：261 W/m<sup>2</sup>、測定波長：290~800 nm）して、水中光分解試験が実施された。

水中におけるエトキサゾールは直接的光分解により速やかに分解され、北緯 35 度における太陽光換算の推定半減期は、河川水で 28.6~59.7 日、緩衝液で 15.9~17.4 日であった。主要分解物として DFB、R3、R11、R12、R15 が同定された。エトキサゾールはまず、直接的光分解による酸化（水酸化）反応によりオキサゾリン環が開裂した R3 となり、次いで加水分解反応により極性の高いカルボン酸（R11、R12）及びベンズアミド（DFB、R15）に分解すると考えられた。（参照 2）

## (3) 水中光分解試験

非標識エトキサゾールを pH 7.0 の滅菌リン酸緩衝液及び滅菌自然水（河川水：長野）に 0.005 mg/L の用量で添加し、28 でキセノン ショートアーク光を最長 41 日間照射（光強度：145 W/m<sup>2</sup>、測定波長：290~800 nm）して、水中光分解試験が実施された。

エトキサゾールは pH 7 の滅菌緩衝液での直接的光分解に対して安定であり、推定半減期は 94.5 日（太陽光換算半減期：169 日）であった。河川水中では、環境水中の光増感成分による光増感効果を受け分解が促進され、推定半減期は 66.3 日（太陽光換算半減期：119 日）であった。（参照 2）

## 5. 土壌残留試験

火山灰・砂壤土（群馬）及び洪積・埴壤土（和歌山）を用いて、エトキサゾール、分解物 R3、R7、R8 及び R13 を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。推定半減期は表 8 に示されている。（参照 2）

表 8 土壌残留試験成績

試験	濃度 <sup>1)</sup>	土壌	推定半減期	
			エトキサゾール	エトキサゾール +R3+R7+R8+R13
圃場試験	500 g ai/ha	火山灰・砂壤土	5.6 日	36.5 日
		洪積・埴壤土	4.4 日	19.5 日
容器内試験	0.6 mg/kg	火山灰・砂壤土	25.8 日	54.2 日
		洪積・埴壤土	6.7 日	27.9 日

- 1) 容器内試験では原体、圃場試験では 10%フロアブル剤を使用。

## 6. 作物残留試験

エトキサゾール、R3 及び R7 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

エトキサゾール、R3 及び R7 の最高値は、いずれも最終散布 8 日後に収穫したホップ(乾花)で認められ、それぞれ 6.68、0.25 及び 2.19 mg/kg であった。(参照 2)

## 7. 一般薬理試験

エトキサゾールのマウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 9 に示されている。(参照 2)

表 9 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)*	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 雌 3	0、19.5、78.1、 313、1,250、5,000 (腹腔内)	19.5	78.1	軽度抑制性症状
	一般状態	日本白色種 ウサギ	雄 5	0、5,000 (経口)	5,000	-	影響なし
	ヘキソバルピタール睡眠	ICR マウス	雄 10	0、19.5、78.1、 313、1,250、 5,000 (腹腔内)	78.1	313	1,250 mg/kg 体重で 投与 1 時間後に睡眠時間の有意な延長、投与 2,3 日後に有意な短縮、投与 7 日後に回復、313 mg/kg 体重以上で投与 1 時間後に有意な延長、投与 3 日後に有意な短縮
呼吸・循環器系	呼吸 血圧 心拍数、 心電図	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、5,000 (経口)	5,000	-	影響なし
消化器	小腸炭末 輸送能	ICR マウス	雄 10	0、19.5、78.1、 313、1,250、 5,000 (腹腔内)	19.5	78.1	78.1 mg/kg 体重 以上で炭末輸送能抑制
血液	Hb、PT、 APTT	ICR マウス	雄 5	0、313、1,250、 5,000 (腹腔内)	5,000	-	影響なし

肝薬物代謝酵素活性	ICR マウス	雄 5	0, 1,250 (腹腔内)	-	1,250	投与 3 日後に体重減少、肝重量に変化なし、投与 1 時間後にヘキサバルビタール酸化酵素活性減少傾向、3 日後に増加、アニリン水酸化酵素活性減少
-----------	------------	-----	-------------------	---	-------	--

\* : 溶媒として 1% Tween 80 水溶液を用いた。

- : 作用量または無作用量が設定できない。

## 8 . 急性毒性試験

エトキサゾールのラット及びマウスを用いた経口投与による急性毒性試験、ラットを用いた経皮及び吸入投与による急性毒性試験、原体混在物 (2,5-YI) 及び代謝物 (R3、R7、R8、R10、R11 及び R14) のラットを用いた経口投与による急性毒性試験が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 2、4、7、8)

表 10 急性毒性試験概要

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、円背位、異常歩行、嗜眠、呼吸数減少、体重増加抑制、死亡例なし
	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、円背位、異常歩行 死亡例なし
	経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L) ----- >1.09      >1.09		鼻吻部周囲に赤色付着物 死亡例なし
2,5-YI	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、喘鳴、流涎、円背位、異常歩行、四肢退色、呼吸数減少、軟便、脱毛、鼻部及び口吻周辺部の赤色または褐色汚れ、嗜眠、尿量増加、落ち着きの無さ、死亡例なし
R3	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、円背位 死亡例なし
R7	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、異常歩行、四肢退色、落ち着きの無さ、呼吸量増加、喘ぎ、排便障害、眼球突出、脱毛、鼻部及び口吻部の赤色及び褐色汚れ、嗜眠、尿量増加、過敏、体重増加抑制、死亡例なし
R8	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	943	791	自発運動低下、流涎、振戦、立毛、呼吸緩徐、散瞳、外

					陰部及び腹部被毛汚れ、歩行困難、痙攣、口周囲被毛汚れ、 625 mg/kg 体重以上の雄、 391 mg/kg 体重以上の雌で死亡例あり
R10	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
R11	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	3,450	3,020	自発運動低下、異常歩行、振戦、うずくまり姿勢、昏睡、呼吸緩徐、 3,570 mg/kg 体重以上の雌雄で死亡例あり
R14	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

## 9 . 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。

眼刺激性試験において、適用 1 時間後に軽度の結膜発赤、浮腫及び分泌物が認められたが、1 日後には消失し、ウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと考えられた。皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験( Maximization 法 )が実施され、結果は陰性であった。( 参照 2、4、7 )

## 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 12 匹 ) を用いた混餌 ( 原体 : 0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm ) 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 11 に示されている。

3,000 ppm 投与群では、雌においても AST、T.Chol、CPK の増加傾向が認められ、投与に関連した変化と考えられた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄に肝絶対・比重量<sup>1)</sup>増加が、1,000 ppm 以上投与群の雌に肝比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm ( 6.12 mg/kg 体重/日 )、雌で 300 ppm ( 20.5 mg/kg 体重/日 ) であると考えられた。( 参照 2、8 )

表 11 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
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ AST、GGT、T.Chol、CPK、カリウム増加</li> <li>・ 肝腫大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ 肝絶対重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>

<sup>1)</sup> 体重比重量を比重量という ( 以下同じ )。

1,000 ppm 以上	・ Ht、Hb 減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ 肝比重量増加 ・ 肝腫大
300 ppm 以上	・ 肝絶対・比重量増加	300 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

## (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

最大耐量を求めるために、SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、5,000 及び 10,000 ppm）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 12 に示されている。本試験は最小用量にも毒性が認められたため、無毒性量は雌雄とも求められなかった。（参照 7、8）

表 12 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
10,000 ppm	・ 切歯伸長 ・ Hb 減少、PLT 増加 ・ T.Chol、CPK 増加	・ 切歯伸長 ・ Hb 減少
5,000 ppm 以上	・ Ht 減少 ・ TP、Glob 増加 ・ 肝絶対・比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ Ht 減少、PLT 増加 ・ Glob 増加 ・ 肝絶対・比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大

## (3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、100、400、1,600 及び 6,400 ppm）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 13 に示されている。

本試験において、1,600 ppm 以上投与群の雄及び 6,400 ppm 投与群の雌に肝絶対・比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 400 ppm（55.1 mg/kg 体重/日）、雌で 1,600 ppm（251 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、4、8）

表 13 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,400 ppm	・ ALP 増加 ・ 小葉周辺性肝細胞壊死	・ ALP 増加 ・ 肝絶対・比重量増加 ・ 肝腫大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 小葉周辺性肝細胞壊死
1,600 ppm 以上	・ 肝絶対・比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	1,600 ppm 以下 毒性所見なし
400 ppm 以下	毒性所見なし	

**(4) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)**

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた混餌(原体:0、200、2,000 及び 10,000 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 14 に示されている。

10,000 ppm 投与群では、雄 1 匹に近傍リンパ節での炎症性細胞反応を伴った中等度の大腸炎が認められた。この変化は、血液学的検査で Ht、Hb 及び RBC の減少と分葉核好中球数の増加及び臨床観察で認められた粘液便と対応しており、検体投与に関連したものと考えられた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄に肝絶対・比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄:5.33 mg/kg 体重/日、雌:5.42 mg/kg 体重/日)と考えられた。(参照 2、4、7、8)

表 14 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・粘液便</li> <li>・ALP 増加、Alb 減少</li> <li>[・ALT、AST 増加]</li> <li>・前立腺比重量減少</li> <li>[・大腸炎]</li> <li>[・前立腺腺上皮萎縮]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 増加、Alb 減少</li> <li>・Glob 増加、A/G 比低下</li> <li>・TG 増加</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>[・粘液便]</li> <li>[・ALP 増加]</li> <li>・肝絶対・比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>[・前立腺腺上皮萎縮]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>[・ALP 増加]</li> <li>・肝絶対・比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[ ]有意差が認められない所見

**(5) 28 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)**

SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた経皮(原体:0、30、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日)投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄に、肝比重量の軽度の増加(6%)が認められたが、組織学的病変は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 8)

**1.1 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)を用いた混餌(原体:0、200、1,000 及び 5,000

ppm) 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。

組織学的検査では、5,000 ppm 投与群の雄 1 匹に前立腺の腺上皮萎縮が認められた。この変化は 90 日間亜急性毒性試験[10.(4)]でも観察されていることから、検体投与に関連する変化と考えられた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄に肝絶対・比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄：4.62 mg/kg 体重/日、雌：4.79 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2、4、7、8)

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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 粘液便</li> <li>・ Hb、RBC 減少</li> <li>・ ALP、TG 増加</li> <li>・ 肝腫大</li> <li>[・ 前立腺腺上皮萎縮]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb、[RBC]減少</li> <li>・ ALP、TG 増加</li> <li>・ 肝腫大</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>[・ ALP 増加]</li> <li>・ 肝絶対・比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>[・ ALP 増加]</li> <li>・ 肝絶対・比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[ ]有意差が認められない所見

## (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 35 匹）を用いた混餌（原体：0、4、16 及び 64 mg/kg 体重/日）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。

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表 16 に、精巣間細胞腫、膵臓のラ氏島細胞腺腫及びラ氏島細胞癌の発生頻度は表 17 に示されている。

16 及び 64 mg/kg 体重/日投与群の雄で、最終と殺動物における精細管萎縮の発生頻度が有意に増加し、64 mg/kg 体重/日投与群では全動物における発生頻度にも有意な増加がみられた。しかし、両投与群におけるこの病変の発生頻度（22~36%）は背景データの範囲内（10~40%）にあったのに対して、対照群では 8%しか認められなかったため、今回観察された有意差は対照群における低い発生頻度に起因しており、偶発的に生じたものであると考えられた。

腫瘍性病変として、全投与群の雄において精巣間細胞腫の発生頻度の増加が認められた。しかし、各投与群に認められた同腫瘍の組織像及び発生時期は自然発生のもとの差がなく、両側性に同腫瘍を発生した動物の数も各群で差がなかった。また、間細胞腫の発生増加に伴う間細胞過形成の増加も観察されなかった。精巣間細胞腫は、SD ラットにおいて通常 1~10%前後の範囲で発生する。各投与群における発生頻度はやや高い傾向にあったが、むしろ対照群における

発生頻度(1/80)が著しく低い値であったことから、投与群のこの発生頻度は特に異常ではないと判断された。従って、観察された有意差は対照群における低い発生頻度によって偶発的に生じたものであると考えられた。

64 mg/kg 体重/日投与群の雌では、最終と殺動物において膵臓のラ氏島細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。しかし、腺腫と癌の合計では対照群との間に有意差はみられず、ラ氏島細胞過形成の増加も認められなかったことから、このラ氏島細胞腺腫のみの増加には毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、16 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に肝絶対・比重量増加等が、64 mg/kg 体重/日投与群の雌に LDH の増加が認められたので、無毒性量は雄で 4.01 mg/kg 体重/日、雌で 16.1 mg/kg 体重/日と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、4、8)

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
64 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb 減少</li> <li>・ T.Bil 増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ LDH 増加</li> </ul>
16 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対・比重量増加</li> <li>・ 肝腫大</li> </ul>	16 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
4 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

表 17 精巣間細胞腫、膵臓のラ氏島細胞腺腫及びラ氏島細胞癌の発生頻度

性別		雄				雌			
投与群 (mg/kg 体重/日)		0	4	16	64	0	4	16	64
最終と殺動物	検査動物数	31	25	23	28	20	24	19	23
	精巣間細胞腫	1	5	5*	8**				
	膵臓のラ氏島細胞腺腫	5	2	0	6	0	1	0	5*
	膵臓のラ氏島細胞癌	0	0	0	0	1	0	0	0
	ラ氏島細胞腺腫 + ラ氏島細胞癌	5	2	0	6	1	1	0	5
全動物	検査動物数	80	80	80	78(79) <sup>1)</sup>	80	80	80	80
	精巣間細胞腫	1	10**	10**	11**				
	膵臓のラ氏島細胞腺腫	5	2	1	6	1	1	0	5
	膵臓のラ氏島細胞癌	0	0	0	0	2	1	1	0
	ラ氏島細胞腺腫 + ラ氏島細胞癌	5	2	1	6	3	2	1	5

Fisher の直接確率計算法、\* : p<0.05、\*\* : p<0.01

<sup>1)</sup> : 検査動物数は、精巣で 78、膵臓で 79 であった。

### (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

最大耐量を求めるために、SD ラット(主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一

群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、5,000 及び 10,000 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

10,000 ppm 投与群では、雄においても試験期間を通じて体重増加抑制傾向が認められた。本試験では、前述の試験[11.(2)]において認められた精巣間細胞腫の発生頻度の増加はみられなかった。

本試験において、5,000 ppm 以上の投与群の雌雄に肝絶対・比重量増加、切歯エナメル形成異常等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄 : 1.83 mg/kg 体重/日、雌 : 2.07 mg/kg 体重/日) と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 4、7、8)

表 18 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

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ Ht、Hb 減少</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 生存率低下</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ MCV 減少</li> <li>・ TP、T.Chol 増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCV 減少</li> <li>・ TP、GGT 増加</li> <li>・ 肝絶対・比重量増加</li> <li>・ 甲状腺比重量増加</li> <li>・ 頭頂部骨組織肥厚</li> <li>・ 切歯白色化、伸長、剥離、エナメル形成異常</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、Hb 減少</li> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ 肝絶対・比重量増加</li> <li>・ 頭頂部骨組織肥厚</li> <li>・ 切歯白色化、伸長、剥離、エナメル形成異常</li> </ul>
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (主群 : 一群雌雄各 52 匹、12 カ月中間解剖用衛星群 : 一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、15、60 及び 240 mg/kg 体重/日) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

240 mg/kg 体重/日投与群で、雄に体重増加抑制及び小葉中心性肝細胞脂肪化が、雌に体重増加抑制傾向及び肝比重量増加が認められた。同群雄では CPK が 18 カ月時に有意に増加したが、CPK の上昇をもたらすような心筋または骨格筋などの筋肉における崩壊性変化や高度の消耗性疾患が認められないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。また、検体投与に関連する腫瘍性病変の増加はみられなかった。

本試験において、240 mg/kg 体重/日投与群で雄に小葉中心性肝細胞脂肪化等、雌に肝比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 60.1 mg/kg 体重/日、雌で 60.5 mg/kg 体重/日と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、

4、8）

#### （5）18 カ月間発がん性試験（マウス）

最大耐量を求めるために、ICR マウス（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、2,250 及び 4,500 ppm）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

本試験において、4,500 ppm 投与群で雄に小葉中心性肝細胞脂肪化が、雌に肝比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,250 ppm（雄：242 mg/kg 体重/日、雌：243 mg/kg 体重/日）と考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 4、7、8）

### 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 24 匹）を用いた混餌（原体：0、80、400 及び 2,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、2,000 ppm 投与群で P 及び F<sub>1</sub> 世代の雄に肝比重量の増加が認められた。肝臓に病理組織学的変化は認められなかったが、ラット 90 日間亜急性毒性試験[11. (1)]では、1,000 ppm 以上の用量で小葉中心性肝細胞肥大が認められており、本試験の用量設定試験においても 300 ppm 以上の用量で肝重量増加が、3,000 ppm の用量で肝腫大がみられたことから、雄の肝比重量増加は検体投与によるものと考えられた。2,000 ppm 投与群では、P 世代の雌に副腎の比重量及び対脳重量比増加が認められたが、副腎の病理組織学的検査で検体投与による変化はみられなかったことから、この重量増加は毒性学的に意味のあるものとは考えられなかった。

児動物では、2,000 ppm 投与群で F<sub>1</sub> 児動物に哺育 4 日の生存率低下が、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 児動物に哺育期間後半の低体重が認められた。

本試験において、2,000 ppm 投与群で親動物の雄に肝比重量増加が、児動物に生存率低下等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 400 ppm（P 雄：28.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：31.7 mg/kg 体重/日）、雌で 2,000 ppm（P 雌：159 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 172 mg/kg 体重/日）、児動物で 400 ppm（P 雄：28.2 mg/kg 体重/日、P 雌：33.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：31.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：35.6 mg/kg 体重/日）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 2）

#### （2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体：0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物に摂餌量減少（投与期

間中)が認められたが、胎児にはいずれの投与群でも投与の影響は認められなかった。無毒性量は母動物で 200 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、4、8)

### (3) 発生毒性試験(ウサギ)

日本白色種ウサギ(一群雌 18 匹)の妊娠 6~18 日に強制経口(原体:0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒:1%CMC 水溶液)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制(妊娠 24 日以降)及び摂餌量の減少(妊娠 6~8 日及び 22~24 日)が認められ、2 例に肝腫大が認められた。同群では母動物 1 匹が妊娠 15 日に死亡したが、この死亡が検体投与に関連したものであるか否かは不明である。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で、13 肋骨を伴う仙椎前椎骨数 27 の出現頻度が増加した。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制等が、胎児に骨格変異の出現頻度の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 200 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、4、7、8)

### 13. 遺伝毒性試験

エトキサゾール(原体)の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成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 19 に示されている。マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、代謝活性化系存在下で陽性の結果が得られたが、*in vivo* におけるマウス小核試験を含め、その他の試験ではすべて陰性であったことから、エトキサゾールには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、4、7、8)

表 19 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)	50~2,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA102、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y (TK <sup>+/-</sup> )	1~100 µg/mL (+/-S9)	+S9 で陽性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL)	15.6~125 µg/mL (24 時間処理、-S9) 12.5~100 µg/mL (48 時間処理、-S9) 22.5~180 µg/mL (6-18 時間、6-24 時間処理、+S9)	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	不定期 DNA 合成試験	SD ラット (肝細胞)	2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250~5,000 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

原体混在物 (2,5-YI) 及び代謝物 (R3、R7、R8、R10、R11、R14) について、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 20 に示されている。代謝物 R8 において、純度 95.6% の検体では、TA100 株のみが代謝活性化系存在下で陽性を示したが、純度 100% の検体では陰性であった。それ以外の試験結果はすべて陰性であった。(参照 2)

表 20 遺伝毒性試験概要 (原体混在物及び代謝物)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
2,5-YI	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
R3	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
R7	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	78.1~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98 株)	39.1~5,000 µg/プレート (+/-S9)	
		<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	4.88~5,000 µg/プレート (+/-S9)	
R8 <sup>1)</sup>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i>	20~1,250 µg/プレート (+/-S9)	+S9 で TA100 のみが陽性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
		( WP2 <i>uvrA</i> 株 )		
R8 <sup>2)</sup>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> ( WP2 <i>uvrA</i> 株 )	78~1,250 µg/プレート (+/-S9)	陰性
R10	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> ( WP2 <i>uvrA</i> 株 )	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
R11	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> ( WP2 <i>uvrA</i> 株 )	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
R14	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> ( WP2 <i>uvrA</i> 株 )	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

1)：純度 95.6%、2)：純度 100%

#### 14. その他の試験

##### (1) ラット精巣間細胞の増殖活性に及ぼす影響に関する試験

SD ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において精巣間細胞腫及び精細管萎縮の発生頻度が増加したため、本試験はこれらの病変が検体投与によるものか否かを検討する目的で実施された。まず、90 日間亜急性毒性試験[10. (1)]における精巣間細胞の増殖活性を測定し、次に 4 週間追加試験を行って、血清中のホルモン濃度分析を含め精巣機能全般にわたる検体投与の影響を検索した。

##### PCNA 抗原を指標とした精巣間細胞の増殖活性の測定

SD ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)]における 0 及び 3,000 ppm 投与群の最終計画殺時の精巣（一群 8 匹）から薄切標本を作製し、増殖細胞核抗原（PCNA）に対する免疫染色が実施された。

PCNA 標識率には検体投与に関連した影響は認められず、PCNA 抗原を指標としたラット精巣間細胞の細胞増殖活性に影響は認められなかった。（参照 2、7、8）

##### ラットを用いた混餌投与による 4 週間追加試験

SD ラット（一群雄 14 匹）に、原体を 0、4、16 及び 64 mg/kg 体重/日の用量で 4 週間混餌投与し、投与終了後に血清中のホルモン（エストラジオール、黄体化ホルモン（LH）、プロラクチン、テストステロン）の濃度分析、精巣の Stage VII の精細管における精祖細胞、プレレプトテン期精母細胞、パキテン期精母細胞、及び円形精子細胞に関する生殖細胞指数の算出、精巣間細胞の BrdU 標識率の算出が行われた。

精巣及び精巣上体に組織学的病変は認められず、血清中の各ホルモン濃度、Stage VII の精細管の生殖細胞指数及び精巣間細胞の BrdU 標識率にも、検体投与に関連する影響は認められなかった。従って、本剤を 64 mg/kg 体重/日の用量で 4 週間混餌投与しても、ラットの精巣機能に関連するホルモンの血中濃度、精巣間細胞の BrdU 標識率を指標とした細胞増殖活性及び精子形成能に影響はないと考えられた。（参照 2、8）

## （2）ラットを用いた肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響に関する試験

SD ラット（一群雄 12 匹）に、原体を 0、1,000、及び 2,000 ppm の用量で 4 週間または 13 週間混餌投与し、投与終了後に肝ミクロソームの蛋白量、チトクローム P-450 量、ECOD 及び PROD 活性が測定された。

2,000 ppm 投与群では、雄全例に肝比重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められた。雌では、1,000 及び 2,000 ppm の 4 週間投与で肝絶対・比重量増加が認められたが、13 週間投与では肝重量の増加は認められず、肝細胞肥大も認められなかった。いずれの投与群においても、チトクローム P-450 量及び肝薬物代謝酵素活性には検体投与による影響は認められなかった。（参照 8）

## ・食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「エトキサゾール」の食品健康影響評価を実施した。

ラットに投与されたエトキサゾールの吸収及び主として糞中への排泄は速やかであった。臓器・組織への蓄積は認められないものの、肝臓に高濃度に分布することが明らかとなった。この特徴はエトキサゾール投与により、供試動物に共通して認められた肝臓に対する毒性の発現に關与していることが示唆された。

エトキサゾールの供試作物における残留性は低く、果実（または可食部）への浸透移行性は極めて小さいと考えられた。また、作物体内における代謝試験の結果から、農産物中の暴露評価対象物質をエトキサゾール（親化合物のみ）と設定した。

各種毒性試験結果から、エトキサゾール投与による影響は主に肝臓に認められた。発がん性、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。

評価に用いた各試験の無毒性量等は表 21 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.83 mg/kg 体重/日であったが、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量が4.01 mg/kg 体重/日であり、この差は用量設定の違いによると考えられ、4.01 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.04 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.04 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	4.01 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 21 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) <sup>1)</sup>		
			農薬抄録	米国 <sup>2)</sup>	豪州
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 100, 300, 1,000, 3,000 ppm ----- 雄: 0, 6.12, 18.3, 61.8, 184 雌: 0, 6.74, 20.5, 69.0, 205	雄: 6.12 雌: 20.5  雄: 肝絶対・比重量増加 雌: 肝比重量増加等	雄: 6.12 雌: 20.5  雌雄: 肝臓明瞭大	雄: 6.12 雌: 20.6  雌雄: 肝重量増加
	90日間 亜急性 毒性試験	0, 5,000, 10,000 ppm ----- 雄: 0, 300, 610 雌: 0, 337, 692	/	無毒性量は設定されない	無毒性量は設定されない
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 4, 16, 64 ----- 雄: 0, 4.01, 16.1, 64.4 雌: 0, 4.03, 16.1, 64.5	雄: 4.01 雌: 16.1  雄: 肝絶対・比重量増加等 雌: LDH 増加  (発がん性は認められない)	雄: 4.01 雌: 16.1  (発がん性は認められない)	雄: 4 雌: 16  雌雄: 肝毒性(肝重量増加及び血漿コレステロール増加) (発がん性は認められない)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 50, 5,000, 10,000 ppm ----- 雄: 0, 1.83, 187, 386 雌: 0, 2.07, 216, 445	/	雄: 1.83 雌: 2.07  雌雄: 切歯エナメル形成異常 (発がん性は認められない)	雄: 1.83 雌: 2.07  雌雄: 肝重量増加 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0, 80, 400, 2,000 ppm ----- P 雄: 0, 5.59, 282, 139 P 雌: 0, 6.59, 33.4, 159 F <sub>1</sub> 雄: 0, 6.29, 31.7, 157 F <sub>1</sub> 雌: 0, 6.78, 35.6, 172	新種加物 P 雄: 28.2 F <sub>1</sub> 雄: 31.7 P 雌: 159 F <sub>1</sub> 雌: 172 旧種加物 P 雄: 28.2 F <sub>1</sub> 雄: 31.7 P 雌: 33.4 F <sub>1</sub> 雌: 35.6  新種加物: 肝比重量増加 旧種加物: 生存率低下等 (繁殖能に対する影響は認められない)	新種加物: 17.0 旧種加物: 37.9  新種加物: 肝比重量増加(雄) 旧種加物: 生存率低下等 (繁殖能に対する影響は認められない)	新種加物: 20 旧種加物: 20  新種加物: 肝比重量増加 旧種加物: 生存率低下等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	0, 40, 200, 1,000	母種加物: 200 胎児: 1,000  母種加物: 摂食量減少 胎児: 毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母種加物: 200 胎児: 1,000  母種加物: 摂食量減少 胎児: 毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母種加物: 200 胎児: 1,000  母種加物: 摂食量減少 胎児: 毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0, 100, 400, 1,600, 6,400 ppm ----- 雄: 0, 13.4, 55.1, 214, 878 雌: 0, 15.2, 62.0, 251, 995	雄: 55.1 雌: 251  雌雄: 肝絶対・比重量増加等	雄: 55.1 雌: 251  雌雄: 肝絶対・比重量増加等	雄: 55 雌: 250  雌雄: 肝絶対・比重量増加等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>		
			農薬抄録	米国 <sup>2)</sup>	豪州
	18 カ月間 発がん性 試験	0, 15, 60, 240	雄: 60.1 雌: 60.5	雄: 60.1 雌: 60.5	60
		雄: 0, 15.1, 60.1, 241 雌: 0, 15.1, 60.5, 243	雄: 小葉中心性肝細胞脂肪化等 雌: 肝比重量増加  (発がん性は認められない)	雄: 小葉中心性肝細胞 脂肪化等 雌: 肝比重量増加  (発がん性は認め られない)	雄: 小葉中心性肝細胞 脂肪化等 雌: 肝比重量増加  (発がん性は認め られない)
	18 カ月間 発がん性 試験	0, 2, 250, 4, 500 ppm	/	雄: 242 雌: 243	雄: 242 雌: 243
		雄: 0, 242, 484 雌: 0, 243, 482		雄: 小葉中心性肝細胞 脂肪化 雌: 肝比重量増加  (発がん性は認めら れない)	雄: 小葉中心性肝細胞 脂肪化 雌: 肝比重量増加  (発がん性は認めら れない)
ウサギ	発生毒性 試験	0, 40, 200, 1,000	母動物: 200 胎児: 200  母動物: 体重増加抑制等 胎児: 骨格変異増加  (催奇形性は認められない)	母動物: 200 胎児: 200  母動物: 体重増加抑制等 胎児: 骨格変異増加  (催奇形性は認め られない)	母動物: 200 胎児: 200  母動物: 体重増加抑制等 胎児: 骨格変異増加  (催奇形性は認め られない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0, 200, 2,000, 10,000 ppm	雄: 5.33 雌: 5.42  雌雄: 肝絶対・比重量増加等	雄: 5.33 雌: 5.42  雌雄: 肝重量増加等	雄: 5.33 雌: 5.42  雌雄: 肝重量増加等
	1 年間 慢性毒性 試験	0, 200, 1,000, 5,000 ppm	雄: 4.62 雌: 4.79  雌雄: 肝絶対・比重量増加等	雄: 4.62 雌: 4.79  雌雄: ALP 増加等	雄: 4.6 雌: 4.8  雌雄: 肝重量増加等
ADI (cRfD)			NOAEL: 4.01 SF: 100 ADI: 0.04	NOAEL: 4.62 UF: 100 cRfD: 0.046	NOAEL: 4 SF: 100 ADI: 0.04
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	イヌ 1 年間慢性毒 性試験	・ラット 2 年間慢性 毒性発がん性併合 試験 ・イヌ 1 年間慢性毒 性試験

NNOAEL: 無毒性量 SF: 安全係数 ADI: 一日摂取許容量 UF: 不確実係数 cRfD: 慢性参照用量  
/: 試験記載なし。

1): 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

2): Federal Register Vol.70, No.70 (参照 4) に基づいた。

## &lt;別紙1:代謝物/分解物等略称&gt;

記号	略称	化学名
2,5-YI	2,5-オキサゾリン	(原体混在物)
R2	酸化オキサゾリン	2-(2,6-difluorophenyl)-4-[2-ethoxy-4-(1-hydroxymethyl-1-methylethyl)phenyl]-4,5-dihydro-oxazole
R3	ジベンズアミド	<i>N</i> -(2,6-difluorobenzoyl)-4- <i>tert</i> -butyl-2-ethoxybenzamide
R4	アミドアルコール	<i>N</i> -(2,6-difluorobenzoyl)-2-amino-2-(4- <i>tert</i> -butyl-2-ethoxyphenyl)ethanol
R5	酸化エトキシアミドアルコール	<i>N</i> -(2,6-difluorobenzoyl)-2-amino-2-[4- <i>tert</i> -butyl-2-(2-hydroxyethoxy)phenyl]ethanol
R6	酸化アミドアルコール	<i>N</i> -(2,6-difluorobenzoyl)-2-amino-2-[2-ethoxy-4-(1-hydroxymethyl-1-methylethyl)phenyl]ethanol
R7	アミノエステル	2-amino-2-(4- <i>tert</i> -butyl-2-ethoxy-phenyl)ethyl 2,6-difluorobenzoate
R8	フェニルグリシノール	2-amino-2-(4- <i>tert</i> -butyl-2-ethoxy-phenyl)ethanol
R9	フェニルグリシン	4- <i>tert</i> -butyl-2-ethoxyphenyl-glycine
R10	ベンゾイルグリシン	<i>N</i> -(2,6-difluorobenzoyl)glycine
R11	ジフルオロ安息香酸	2,6-difluorobenzoic acid
R12	エトキシ安息香酸	4- <i>tert</i> -butyl-2-ethoxybenzoic acid
R13	オキサゾール	4-(4- <i>tert</i> -butyl-2-ethoxyphenyl)-2-(2,6-difluorophenyl)oxazole
R14	<i>N</i> -ホルミルアミノエステル	<i>N</i> -formyl-2-amino-2-(4- <i>tert</i> -butyl-2-ethoxyphenyl)ethyl 2,6-difluorobenzoate
R15	ベンズアミド	4- <i>tert</i> -butyl-2-ethoxybenzamide
R16	オキサゾリンカルボン酸	2-(2,6-difluorophenyl)-4-[2-ethoxy-4-(1-hydroxycarbonyl-1-methylethyl)phenyl]-4,5-dihydro-oxazole
R24	酸化フェニルグリシノール	2-amino-2-[2-ethoxy-4-(1-hydroxy-methyl-1-methylethyl)phenyl]-ethanol
DFB	DFB	2,6-difluorobenzamide
Met1	フェニルグリシノールカルボン酸	2-amino-2-[2-ethoxy-4-(1-hydroxy-carbonyl-1-methylethyl)phenyl]-ethanol
Met4	水酸化オキサゾリン	4-(4- <i>tert</i> -butyl-2-ethoxyphenyl)-2-(2,6-difluorophenyl)-4 または 5-hydroxy-4,5-dihydrooxazole
1B	極性成分	(R11の抱合体を含む3種の代謝物から成る極性代謝物群)

## &lt; 別紙 2 : 検査値等略称 &gt;

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
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))
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
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))
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CPK	クレアチンホスホキナーゼ
ECOD	エトキシクマリン-O-デエチラーゼ
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 <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCV	平均赤血球容積
PCNA	増殖性細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン-O-デペンチラーゼ
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
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

## &lt; 別紙 3 : 作物残留試験成績 &gt;

作物名 (栽培態) (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (gai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					エトキサゾール		R3		R7	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
あずき (露地) (乾燥子実) 1997年度	2	100 <sup>S</sup>	2	7	0.06	0.04*	0.01	0.01*	0.03	0.02*
				14	0.04	0.02*	0.01	0.01*	0.02	0.01*
				21	0.02	0.01*	<0.01	<0.01	0.01	0.01*
ナス (施設) (果実) 1995年度	2	100 <sup>S</sup>	1	1	0.14	0.12	0.02	0.01*	0.01	0.01*
				3	0.14	0.10	0.01	0.01*	0.01	0.01*
				7	0.06	0.04	0.01	0.01*	0.02	0.01*
ナス (施設) (果実) 1995年度	2	67 <sup>W</sup>	1	1	0.07	0.04*	<0.01	<0.01	0.02	0.01*
				3	0.05	0.03*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.02	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
きゅうり (施設) (果実) 1995年度	2	100 <sup>S</sup>	1	1	0.07	0.06	0.02	0.01*	0.02	0.01*
				3	0.10	0.06	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				7	0.04	0.02	0.02	0.01*	0.01	0.01*
スイカ (施設) (果実) 1995年度	2	100 <sup>S</sup>	2	1	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	0.01	0.01*
				7	0.02	0.01*	<0.01	<0.01	0.01	0.01*
スイカ (施設) (果実) 2000年度	2	125 <sup>W</sup>	2	1	0.02	0.02*	<0.01	<0.01	/	/
				3	0.03	0.02*	<0.01	<0.01		
				7	0.03	0.02*	<0.01	<0.01		
スイカ (施設) (果実) 2000年度	2	125 <sup>W</sup>	2	1	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	/	/
				3	0.02	0.02*	<0.01	<0.01		
				7	0.03	0.02*	<0.01	<0.01		
メロン (施設) (果実) 1995年度	2	100 <sup>S</sup>	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
とうがん (施設) (果実) 2006年度	2	150 <sup>S</sup>	2	1	0.02	0.02	/	/	/	/
				3	0.04	0.02*				
				7	0.03	0.02*				
みかん (施設) (果肉) 1994年度	2	250 <sup>S</sup>	2	21	0.02	0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.01*
				30	0.02	0.02	0.01	0.01*	0.02	0.01*
				45	0.02	0.01*	<0.01	<0.01	0.01	0.01*
みかん (施設) (果皮) 1994年度	2	250 <sup>S</sup>	2	21	1.91	1.32	0.09	0.06	1.47	0.99
				30	2.20	1.44	0.16	0.08	1.78	0.98
				45	2.03	1.07	0.06	0.06	1.53	0.72

作物名 (栽培態) (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					エトキサゾール		R3		R7	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
みかん (施設) (果肉) 1995年度	2	250 ~400 <sup>W</sup>	2	21 30-31 45-46	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
みかん (施設) (果皮) 1995年度	2	250 ~400 <sup>W</sup>	2	21 30-31 45-46	0.54 0.52 0.28	0.42 0.36 0.23	0.07 0.04 0.04	0.04 0.03 0.03	0.20 0.18 0.15	0.17 0.11 0.09
みかん (施設) (果肉) 2004年度	2	250 ~300 <sup>S</sup>	2	1 3 7 10-14 17-21	0.20 0.16 0.10 0.08 0.03	0.06* 0.06* 0.03* 0.03* 0.02*				
みかん (施設) (果皮) 2004年度	2	250 ~300 <sup>S</sup>	2	1 3 7 10-14 17-21	3.84 3.71 3.48 2.89 2.43	1.94 2.03 1.70 1.69 1.25				
なつみかん (露地) (果肉) 1994年度	2	250 <sup>S</sup>	2	21 30 45	0.01 0.02 <0.01	0.01* 0.01* <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
なつみかん (露地) (果皮) 1994年度	2	250 <sup>S</sup>	2	21 30 45	0.38 0.41 0.32	0.31 0.26 0.27	0.02 0.03 0.02	0.01* 0.01* 0.02	0.33 0.20 0.40	0.22 0.17 0.23
なつみかん (露地) (果肉) 1995年度	2	250 <sup>W</sup>	2	21 30 45	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
なつみかん (露地) (果皮) 1995年度	2	250 <sup>W</sup>	2	21 30 45	0.63 0.41 0.22	0.44 0.26 0.15	0.05 0.05 0.04	0.03* 0.03 0.02	0.29 0.16 0.20	0.12 0.09 0.08
なつみかん (露地) (果実) 1995年度	2	250 <sup>W</sup>	2	21 30 45	0.16 0.07 0.05	0.13 0.08 0.04	<0.01 <0.01 0.02	0.01* 0.01* 0.01*	0.09 0.05 0.07	0.04 0.03* 0.03*

作物名 (栽培態) (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					エトキサゾール		R3		R7	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
なつみかん (露地) (果実) 2003年度	2	250 <sup>S</sup>	1	14	0.07	0.05	/	/	/	/
				21	0.06	0.04				
				28	0.05	0.04				
			42	0.05	0.03*					
			2	14	0.10	0.08				
				21	0.09	0.07				
28	0.08	0.06								
42	0.06	0.05								
ゆず (露地) (果実) 1994年度	1	250 <sup>S</sup>	2	21	0.12	0.12	0.01	0.01	0.01	0.01
				30	0.06	0.06	0.01	0.01	0.01	0.01
				45	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
ゆず (露地) (果実) 1995年度	1	250 <sup>W</sup>	2	21	0.07	0.06	0.03	0.03	0.10	0.08
				30	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.09	0.07
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.06	0.05
ゆず (露地) (果実) 2004年度	1	250 <sup>S</sup>	2	14	0.10	0.10	/	/	/	/
				21	0.07	0.07				
すだち (露地) (果実) 1994年度	1	250 <sup>S</sup>	2	21	0.09	0.08	0.01	0.01	0.01	0.01
				30	0.05	0.04	0.01	0.01	0.01	0.01
				45	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
すだち (露地) (果実) 1995年度	1	250 <sup>W</sup>	2	21	0.05	0.05	0.04	0.04	<0.01	<0.01
				30	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
すだち (露地) (果実) 2004年度	1	250 <sup>S</sup>	2	14	0.22	0.22	/	/	/	/
				21	0.17	0.16				
りんご (露地) (果実) 1994年度	2	250 <sup>S</sup>	2	13~14	0.12	0.07	<0.01	<0.01	0.06	0.02
				20~21	0.05	0.03	<0.01	<0.01	0.02	0.01*
				30	0.04	0.02	<0.01	<0.01	0.03	0.02*
りんご (露地) (果実) 1999年度	2	250 ~312 <sup>W</sup>	2	13~14	0.07	0.04	<0.01	<0.01	/	/
				20~21	0.05	0.03	<0.01	<0.01		
				28	0.05	0.02	<0.01	<0.01		
				13~14	0.11	0.05	/	/		
				20~21	0.10	0.04				
				28	0.05	0.03				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					エトキサゾール		R3		R7	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
なし (露地) (果実) 1994年度	2	250 <sup>S</sup>	2	14	0.12	0.10	0.05	0.02	0.01	0.01*
				21	0.08	0.04	0.06	0.03*	0.05	0.02
				30	0.04	0.03	0.06	0.03*	0.02	0.01*
なし (露地) (果実) 1995年度	2	225 ~250 <sup>W</sup>	2	14	0.08	0.04	0.03	0.02	0.02	0.02
				21	0.04	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01*
				30	0.01	0.01*	0.02	0.01*	0.02	0.01
びわ (露地)(施設) (果実) 1997年度	2	300 <sup>S</sup>	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
もも (露地) (果肉) 1995年度	2	250 <sup>S</sup>	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ネクタリン (露地) (果実) 2005年度	2	200 ~250 <sup>S</sup>	2	7	0.18	0.16				
				14	0.11	0.09				
				21	0.08	0.08				
スモモ (露地) (果実) 2005年度	2	150 ~200 <sup>S</sup>	2	7	0.19	0.10				
				14	0.13	0.08				
				21	0.08	0.05				
おうとう (施設) (果実) 1995年度	2	250 <sup>S</sup>	1	14	0.18	0.12	0.03	0.02*	0.10	0.06
				21	0.11	0.05	0.03	0.02*	0.17	0.08*
				29-30	0.07	0.03	0.03	0.02*	0.10	0.05*
イチゴ (施設) (果実) 1995年度	2	100 <sup>S</sup>	1	1	0.16	0.11	<0.01	<0.01	0.10	0.07
				3	0.19	0.12	<0.01	<0.01	0.12	0.07
				7	0.07	0.06	<0.01	<0.01	0.09	0.05
イチゴ (施設) (果実) 1999年度	2	7.5 <sup>SM</sup> (µg/L)	1	1	0.11	0.08	<0.01	<0.01		
				3	0.09	0.06	<0.01	<0.01		
				7	0.06	0.05	<0.01	<0.01		
ブドウ (施設) (果実) 1998年度	2	175 <sup>S</sup>	1	7	0.17	0.09	<0.01	<0.01	0.10	0.05
				14	0.15	0.08	0.01	0.01*	0.10	0.07
				21	0.07	0.04*	<0.01	<0.01	0.07	0.04

作物名 (栽培態 /分析部位 /実施年度)	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					エトキサゾール		R3		R7	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
マンゴー (施設) (果実) 2005年度	2	200 <sup>S</sup>	2	7 14 21	0.10 0.05 0.03	0.06 0.03 0.02*				
いちじく (施設) (果実) 2001、2002 年度	1	175 ~200 <sup>S</sup>	1	1 3 7	0.13 0.11 <0.09	0.11 0.08 0.03*	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
茶 (露地) (荒茶) 1995年度	2	400 <sup>S</sup>	1	14 21	6.40 3.09	3.92 1.50	0.09 0.06	0.06* 0.04*	1.39 0.69	0.86 0.32
茶 (露地) (浸出液) 1995年度	2	400 <sup>S</sup>	1	14 21	0.06 0.03	0.04 0.02*	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	0.02 0.02	0.02* 0.02*
ホップ (露地) (乾花) 1997年度	2	350 <sup>S</sup>	1	7~8 14~15 21~22	6.68 3.99 2.21	4.84 3.04 1.72	0.25 0.15 0.12	0.18 0.12 0.08	2.19 2.10 0.72	1.30 0.92 0.34

注)・使用欄にS印はフロアブル剤、W印は水和剤、SM印はくん煙剤を用いた。

- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計算し、\*印を付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

< 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、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録 エトキサゾール（殺ダニ剤）（平成 18 年 12 月 19 日改訂）：協友アグリ株式会社
- 3 U.S. EPA: Federal Register/Vol.68, No.187, 55485-55493 (2003)
- 4 U.S. EPA: Federal Register/Vol.70, No.70, 19446-19452 (2005)
- 5 U.S. EPA: Federal Register/Vol.70, No.138, 41619-41625 (2005)
- 6 U.S. EPA: Health Effects Division (HED) Risk Assessment, PC Code: 107091, DP Barcode: D292548 (2003)
- 7 U.S. EPA: Health Effects Division (HED) Risk Assessment, PC Code: 107091, DP#: 314515, Decision# 330258 (2005)
- 8 Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (APVMA): Toxicological Evaluation Report on Etoxazole (2003)
- 9 食品健康影響評価について：第 181 回食品安全委員会資料 1-1  
（URL;<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/dai181kai-siryou1-1.pdf>）
- 10 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第 24 条第 2 項の規定に基づく食品健康影響評価について：第 181 回食品安全委員会資料 1-4  
（URL;<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/dai181kai-siryou1-4.pdf>）
- 11 第 8 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価二部会  
（URL;[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2\\_dai8/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai8/index.html)[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin\\_dai2/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin_dai2/index.html)）
- 12 第 32 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\\_dai32/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai32/index.html)[http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin\\_dai2/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin_dai2/index.html)）