

③代謝物同定・定量

a. 代謝物同定・定量-1

排泄試験[1. (1)④a.]、胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]及び体内分布試験（反復経口投与）[1. (1)②b.]で得られた尿、糞、胆汁、肝臓及び脂肪、乳汁移行試験[1. (1)⑤]で得られた児動物の胃内容物を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

親化合物は、尿及び胆汁中には検出されなかった。糞中では、低用量群で総投与放射能（TAR）の 6.6～14.0%、高用量群で 22.6～29.0%TAR 存在した。肝臓では総残留放射能（TRR）の 22.5～30.3%、脂肪では 93.2～94.6%TRR が親化合物であり、また、児動物胃内容物の分析結果から、乳汁に移行した放射能の約 95%が親化合物であった。

児動物の胃内容物を除くいずれの試料からも、代謝物Ⅱ及びⅢが検出された。糞中には、低用量群でⅡ及びⅢがそれぞれ 19.5～25.1 及び 13.2～13.8%TAR、高用量群でそれぞれ 20.6～23.2 及び 7.2～8.1%TAR 存在した。胆汁中には、Ⅱ及びⅢがグルクロン酸または硫酸抱合体として存在し、Ⅱ及びⅢの合計で 68.9～70.8%TRR を占めた。肝臓には、Ⅱ及びⅢが遊離体及び抱合体の合計でそれぞれ 16.4～24.8 及び 3.4～6.1%TRR 存在した。尿中にはⅡ及びⅢが合計で 0.6～1.7%TAR 存在し、脂肪では合計が 2.5%TRR であった。（参照 8、9）

b. 代謝物同定・定量-2

SD ラット（一匹）に、[ben-¹⁴C]エトフェンプロックスを低用量で単回経口投与し、投与後 1 日の尿及び投与後 2 日の糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 23 時間の尿中及び糞中の排泄率は、それぞれ 11.2 及び 65.6%TAR であった。

尿及び糞中からは、代謝物Ⅳがそれぞれ 0.0009 及び 0.0018%TAR 同定された。また、代謝物ⅩⅡが尿及び糞中に微量に存在した。糞中には代謝物Ⅷも 4.0%TAR 存在した。（参照 8）

④排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に ¹⁴C-1-エトフェンプロックスを低用量または高用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 48 及び 120 時間の尿及び糞中排泄率は、表 2 に示されている。

投与量にかかわらず、投与後 120 時間に、94.4～98.8%TAR が尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は、いずれの投与群も糞中であつた。

（参照 8、9）

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15**(7) ニワトリ**

産卵期白色レグホン種ニワトリ(投与群一群5羽、対照群3羽)に、¹⁴C-2-エトフェンプロックスを14日間カプセル経口(0.075または0.75 mg/kg 体重/日、1日1回)投与する動物体内運命試験が実施された。

最終投与24時間後までに、排泄物中に排泄された放射能は、0.075及び0.75 mg/kg 体重/日投与群で、それぞれ81.6及び90.2% TARであった。いずれの投与群も、最終投与24時間後までの卵黄中には0.5% TAR、卵白中には0.1% TAR以下の放射能が存在した。

最終投与24時間後の各組織中放射能濃度は、表9に示されている。

排泄物、卵黄、肝臓、筋肉、脂肪及び皮膚いずれも親化合物が主要成分であった。代謝物は、排泄物中にⅢ、Ⅹ、ⅦまたはⅨ(あるいはその両方)が検出されたが、それ以外の試料中の代謝物は、いずれも未知の物質であった。(参照8)

表9 最終投与24時間後の各組織中放射能濃度(μg/g)

投与量	0.075 mg/kg 体重/日	0.75 mg/kg 体重/日
脂肪	0.22	1.79
皮膚	0.071	0.48
肝臓	0.035	0.34
血漿	0.005	0.018
血液	0.004	0.018
筋肉	0.004	0.016

16
17
18
19
20
21
22
23
24

エトフェンプロックスの動物体内における主要代謝経路は、エトキシフェニル部の脱エチル化によるⅡの生成及びフェノキシベンジル部の4'位の水酸化によるⅢの生成であると考えられた。また、Ⅷ及びⅩⅡが検出されたことから、中間代謝物としてⅣが生成されることが考えられた。また、代謝物Ⅳはほとんど検出されないことから動物体内における生成過程は明らかではないものの、Ⅷ及びⅩⅡが検出されたことから、Ⅳを経由する代謝経路が存在すると考えられた。

(8) ラット(代謝物Ⅳ)

Wistar ラット(雄4匹)に、¹⁴C-Ⅳ(代謝物Ⅳは植物における主要代謝物)を30 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与48時間後に、血漿中(0.30 μg/g)より放射能濃度が高かった組織は、腸管(1.30 μg/g)、腎臓(0.48 μg/g)及び肝臓(0.34 μg/g)であった。

投与後24時間の糞中には、未変化の代謝物Ⅳが3.86% TAR 存在したが、投与24

30

・赤血球系指標の減少 → 貧血等

【吉田委員より】

統一が必要ですが、腎、貧血はラットの一般毒性では明らかではないので、この所見を用いるのは適切ではないと思います。標的臓器にとどめるのが今回はよいと思います。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

発がん性試験において、ラットの雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫が認められたが、遺伝毒性試験がすべて陰性であったこと及びメカニズム試験の結果より、腫瘍の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。

植物における主要代謝物IVの動物体内での生成や体内動態については、十分に解明されていない。しかしながら、ラットを用いた動物体内運命試験及び 90 日間亜急性毒性試験の結果から、代謝物IVの動物体内における代謝及び排泄は速やかであり、蓄積性は極めて低く、また、毒性は親化合物と同等あるいはそれ以下であると判断された。このため、食品中の暴露評価対象物質をエトフェンプロックス（親化合物）及び代謝物IVと設定することにより、食品を介したヒトへの安全性は確保されることが考えられた。

各試験の無毒性量等は表 31 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が、マウスを用いた 2 年間発がん性試験の 3.1 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.031 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.031 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	3.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

18
19
20
21
22
23
24

なお、今回の食品健康影響評価の対象は、魚介類及び畜産物についてであり、適用拡大にあたり食品健康影響評価を要請する場合は、代謝物IVに関する作物残留試験、動物体内における生成を示す試験等の追加資料が必要である。

暴露量については、暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。