

動物用医薬品評価書

エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤及びエトキサゾール(原薬)の食品健康影響評価について(案)

2006年4月

食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会

<目次>

	頁
1. エトキサゾールについて	3
2. エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤について	3
2. 安全性に関する知見等について	3
3. 食品健康影響評価について	4

<別添目次>

1. 薬剤の概要	1
2. 毒性試験の概要	1
2-1. 吸収・分布・代謝・排泄	2
2-2. 毒性試験	2
(1) 急性毒性試験	2
(2) 亜急性毒性試験	3
(3) 慢性毒性/発がん性併合試験	5
(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験	5
(5) 遺伝毒性試験	6
(6) 一般薬理試験	7
(7) その他	8
3. 食品健康影響評価について	9
4. 出典	10

〈審議の経緯〉

平成15年 8月 5日

平成15年 8月 7日

平成15年10月 8日

平成15年12月 5日

平成16年 5月21日

平成17年 6月21日

平成18年 2月24日

平成18年 3月29日

平成18年 4月13日

—5月12日

農林水産大臣及び厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受

第6回食品安全委員会（要望事項説明）

第1回動物用医薬品専門調査会

第2回動物用医薬品専門調査会

第11回動物用医薬品専門調査会

第30回動物用医薬品専門調査会

第47回動物用医薬品専門調査会

第50回動物用医薬品専門調査会

国民からの意見情報の募集

〈食品安全委員会委員〉

委員長	寺田	雅昭
委員長代理	寺尾	允男
	小泉	直子
	坂本	元子
	中村	靖彦
	本間	清一
	見上	彪

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

H17. 9. 30まで

座長	三森	国敏
座長代理	井上	松久
	青木	宙
	明石	博臣
	江馬	眞
	大野	泰雄
	菅野	純
	嶋田	甚五郎
	鈴木	勝士

津田	洋幸
寺本	昭二
長尾	美奈子
中村	政幸
林	眞
藤田	正一

H17. 10. 1から

座長	三森	国敏
座長代理	井上	松久
	青木	宙
	明石	博臣
	江馬	眞
	大野	泰雄
	小川	久美子
	渋谷	淳
	嶋田	甚五郎
	鈴木	勝士

津田	修治
寺本	昭二
長尾	美奈子
中村	政幸
林	眞
藤田	正一
吉田	緑

エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤及びエトキサゾール(原薬)の食品健康影響評価について(案)

食品安全委員会は食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条1項第8号の規定に基づき農林水産大臣から「エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤」及び「エトキサゾール(原薬)」、同法第24条1項第1号の規定に基づき厚生労働大臣から「エトキサゾール」について、意見を求められた。(平成15年8月5日、関係書類を接受)

1. エトキサゾールについて⁽¹⁾

エトキサゾールは、オキサゾリン環を有するオキサゾリン系薬剤に分類され、節足動物の脱皮や卵からの孵化を阻害し、殺虫効果を示すとされている。国内においてはハダニ類に対する防除薬として当薬剤を主成分とする農薬が1998年に登録されている。米国、カナダ、EUその他、オーストラリア、アジア、アフリカ等においても同様の目的で使用されているが、動物用医薬品としての使用歴はない。

2. エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤について^{(2),(3)}

製剤の内容については次の通りである。

①主剤

主剤はエトキサゾールである。

②効能・効果

効能・効果は牛に寄生するマダニ卵の孵化阻害及び幼・若ダニの脱皮の阻害である。

③用法・用量

牛体重100kg当たり10mLを背中線に沿って、牛の頸部から尾根部までの皮膚に、注射筒又はピペットなど計量できる器具又は容器を用い滴下して使用する。休薬期間は7日であり、搾乳牛には使用しない。

④その他

安定剤、溶解補助剤が使用されているが、いずれも食品添加物、化粧品、あるいは医薬品における使用歴があり、製剤中の含有量もごく微量であるか、使用条件下における無残留が確認されている。

2. 安全性に関する知見等について

エトキサゾールを主剤とする製剤は上記の通り国内外でハダニ類に対する防除薬として使用されている。エトキサゾールは国内で0.04mg/kg体重/日のADIが設定されている⁽⁴⁾。また、米国EPAではcPAD¹を0.046mg/kg体重/日と評価している⁽⁵⁾。JMPR、JECFA等国际機関における評価は行われていない。また動物薬としての使用歴はなく、日本において畜産物に対するMRLの設定はされていない。

本製剤は牛体に滴下して投与されるが多くは皮膚上に留まり、使用条件下では皮膚透過性が推定される溶解補助剤、エトキサゾールともに牛の肉、脂肪等の食用部からは検出されないことが確認されている。

¹ Chronic population adjust dose = chronic Rfd / FQPA SF。Chronic Rfd は慢性毒性を評価するのに適切な NOAEL を UF で除したもので、EPA はイヌの1年間慢性毒性試験の NOAEL(4.62mg/kg 体重/日)を使用。UF は通常の100を使用。

3. 食品健康影響評価について

本製剤は牛体に滴下して投与されるが、日本において畜産物に対するMRLの設定はなされておらず、動物用医薬品としての使用歴もないことから、エトキサゾールのADI設定について別添の通り評価を実施した。

エトキサゾールの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適切と考えられる。

エトキサゾール 0.04mg/kg体重/日

<出典>

- (1)エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤製造承認申請書添付資料:起源又は開発の経緯(未公表)
- (2)エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤製造承認申請書(未公表)
- (3)牛に対する吸収確認試験(未公表)
- (4)残留農薬安全性評価委員会議事要旨;平成9年9月17日
- (5) Federal Register: September 26, 2003 (Volume 68, Number 187)

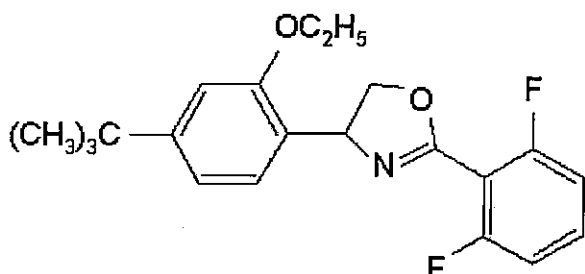
(別添)

エトキサゾールの食品健康影響評価について(案)

1. 薬剤の概要^{(1), (2), (3)}

(1)物質名

エトキサゾール(etoxazole)



分子式 : C₂₁H₂₃F₂NO₂

分子量 : 359.4

溶解度 : 7.04×10⁻⁵ g/L(水、20°C)

分配係数 : 5.52±0.58(20°C) (オクタノール/水)

蒸気圧 : 7.0×10⁻⁶ Pa(25°C)

(2)効能・効果

エトキサゾールはオキサゾリン環を有するオキサゾリン系薬剤に分類され、その作用は牛体に寄生するマダニの脱皮阻害及びマダニ卵の孵化阻害である。

(3)その他

エトキサゾールは我が国ではハダニ類に対する防除薬として 1998 年に農薬登録されている。また、EPA において農薬としての cPAD 及び残留基準値が設定されている。

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄^{(4), (5), (6), (7)}

【ラットを用いた ¹⁴C エトキサゾール強制単回経口投与試験】

(1)吸収・排泄

SDラットを用いた2種類の¹⁴Cエトキサゾールの強制単回経口(5、500mg/kg体重)投与試験において、放射性標識体は投与168時間以内に糞を主排泄経路として排出されていた。

低用量群(5mg/kg体重)では72時間以内に87%以上が、高用量群(500mg/kg体重)では48時間以内に92%以上が排泄され、168時間後には体内残留率が低用量群で0.2-0.8%、高用量群で0.1%以下となった。排泄経路別では低用量群で糞中が77-88%、尿中が8-17%、高用量群で糞中が91-94%、尿中が2-3%であった。

血漿中濃度のT_{max}は低用量群で2-4時間、高用量群で4-6時間後であった。その時のC_{max}(最高血中濃度)は低用量群で0.63~1.51μg eq/g、高用量群で5.3~16.4μg eq/gであった。T_{1/2}は低用量群で56-97時間、高用量群で41-82時間であった。AUCは雌よりも雄の方が高く、その差は高用量でより顕著であった。

(2)体内分布

被検物質の単回強制経口投与後3、12、48、168時間の4時点で¹⁴Cの体内分布を調査したところ、¹⁴Cの分布パターンは性、用量、標識体に係わりなく類似しており、3時間後の時点で組織中の濃度が血漿中濃度より2倍以上高かったのは消化管(内容物込み)と肝臓であった。その後、組織中の濃度はほぼ経時的に低下し、168時間後に雌雄とも有意に放射活性が検出されたのは肝臓と脂肪のみであった。残存放射活性は肝臓が最も高かったが、最大でも全投与量の0.6%であった。調査した全ての時点において組織中濃度は雌雄間の比較では雄の方が雌よりも有意に高く、2種類の標識体間では類似していた。

(3)代謝物

尿、糞、胆汁、血漿及び肝臓中代謝物の同定から、エトキサゾールの主要な初発代謝反応は、4,5-ジヒドロオキサゾール環の加水分解又は水酸化、tert-ブチル側鎖の水酸化であった。また、エ

トキサゾールの代謝は速やかで、 T_{max} 時点でも血漿中、肝臓中の大部分は代謝物となったが、特定の代謝物の蓄積は認められず、168時間後にはいずれもほとんど消失した。

【ラットを用いた ^{14}C エトキサゾール14日間経口投与試験】

(1)吸収・排泄

8-9週齢のSDラットを用いた ^{14}C エトキサゾールの懸濁液による;強制経口投与試験(5mg/kg 体重:1日1回14日間)において、各組織中 ^{14}C の体内推移及び分布は単回投与時と概ね類似していた。

最終投与後2及び168時間後の組織中濃度は単回投与後よりも有意に高かったが経時的な低下がみられ、最終投与の2時間後までに総投与量の90%以上が排出され、168時間後の体内総残留量は総投与量の0.1(雌)-0.4%(雄)であった。また、最終相の $T_{1/2}$ は51-77時間であった。

(2)体内分布

体内分布パターンは単回投与と同様であった。

【製剤の牛体における薬剤の吸収試験】

指定された用法の最大用量を指定された用法に準じて牛体に単回投与し、4、24時間後にそれぞれ血液を採取し、血漿中のエトキサゾールを測定したところ、エトキサゾールは検出されなかった。また、投与7日後に滴下部位の皮膚を拭き取った脱脂綿からは、0.43-1.00mgが検出されたことから、投与された薬剤のほとんどは牛体の腹側部及び下部に移動したと推測された。さらに同様の用法・用量で牛体に単回投与した時の、1、3、7日目の血漿、及び7日目の投与部直下の筋肉、脂肪、対照としての大腿筋の筋肉、腎周囲の脂肪が採取されているが、いずれからもエトキサゾールは検出されなかった。

また、ホルスタイン種を用いたエトキサゾール含有製剤の滴下投与(10mL/100kg体重、20mL/100kg体重)によるエトキサゾールの組織中への残留確認試験において、いずれの投与群においても、投与後経時的(12、24、36、48時間後)に採取した血漿及び乳汁中に被験物質は検出されなかった。

これらのことから、経皮投与されたエトキサゾールは牛体中には残留しないと考えられた。

2-2. 毒性試験

(1)急性毒性(単回投与試験)

(1)-a. 急性経口毒性試験⁽⁸⁾

急性経口投与による LD_{50} はマウス、ラットともに5000mg/kg体重超であった。

【マウスを用いた強制単回経口投与試験】

ICR系マウスを用いた強制経口投与(5000mg/kg体重)による単回投与試験において、投与直後(5分以内)に立毛が観察され、その後異常体位、異常歩行が認められたが、投与2日目には回復した。試験期間中に死亡例は認められなかった。また、14日間の観察後に行われた剖検では肉眼的異常は認められなかった。

【ラットを用いた強制単回経口投与試験】

SDラットを用いた強制経口投与(5000mg/kg体重)による単回投与試験において、投与直後(5分以内)に雌雄ともに立毛が観察され、その後異常体位、異常歩行及び嗜眠が認められ、雌では呼吸数の減少も認められたが投与2日目には回復した。試験期間中に死亡例は認められなかった。また、14日間の観察後に行われた剖検では、肉眼的異常は認められなかった。

(1)-b. 急性経皮毒性試験

急性経皮投与による LD_{50} はマウス、ラットともに2000mg/kg体重超であった。

【マウスを用いた単回経皮投与試験】

ICR系マウスを用いた皮膚へのパッチ貼付(2000mg/kg体重)による単回経皮投与試験において、投与後、雌雄、対照群とも1日目に貼付処置による影響と思われる体重減少が認められたが、その後は正常な増加推移を示した。他に異常は認められず、皮膚反応は陰性であった。14日間の観察後に行われた剖検でも特記すべき変化は認められなかった。また、試験期間中に死亡例は認められなかった。

【ラットを用いた単回経皮投与試験】

SDラットを用いた皮膚への懸濁液塗布(2000mg/kg体重)による単回経皮投与試験において、処理部位に刺激性、特に紅斑及び浮腫等の皮膚変化は認められなかった。14日間の観察後に行われた剖検においても肉眼的異常は認められなかった。また、試験期間中に死亡例は認められなかった。

(2) 亜急性毒性試験^{(9), (10), (11), (12)}

【マウスを用いた亜急性毒性試験】

90日間試験に先立ち、投与量を決定する目的で28日間の試験が実施されている。

ICR系マウスを用いた混餌(0、80、400、2000及び10000ppm)投与による4週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、試験期間中を通じ死亡例は認められなかった。

臨床症状観察、飼料摂取量では、特に被験物質投与に関連した異常は認められなかった。

体重変化では10000ppm投与群の雄で、対照群と比較して有意ではないが低値での推移が認められた。雌ではこれらの差は認められなかった。

血液生化学的検査において、10000ppm投与群の雌雄にAST及びALTの増加傾向が認められ、更に雄ではAPの増加、雌ではBUNの増加、TGの増加傾向が認められた。雌でのBUNの増加は80ppm投与群でも認められたが、用量相関性はなかった。

臓器重量では、10000ppm投与群の雌で肝臓の相対及び絶対重量、雄で肝臓の相対重量が増加した。雄では腎臓の絶対重量減少が認められた。2000ppm投与群の雌雄で肝臓の相対重量の増加が認められた。400ppm投与群の雄では肝臓の相対重量の増加傾向が認められた。

剖検では、10000ppm投与群の雌雄に肝臓の暗調化が認められた。

上記試験の結果から、投与量を100～6400ppmに設定した13週間の亜急性毒性試験が実施されている。

ICR系マウス(雌雄各12匹/群)を用いた混餌(0、100、400、1600及び6400ppm)投与による13週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、試験期間中を通じ死亡例は認められなかった。

臨床症状観察、体重変化、飼料摂取量および血液生化学的検査では、被験物質投与に関連した異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、6400ppm投与群の雌雄にAPの増加が認められた。また、100、1600、6400ppm投与群の雄で血糖値の増加が認められたが、用量との明確な関連性がないことから、偶発性のものと判断された。

臓器重量では、6400ppm投与群の雌雄及び1600ppm投与群の雄に肝臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。その他、100、1600、6400ppm投与群の雄で脳重量の減少が認められたが、用量との明確な関連性が確認されなかった。

剖検では6400ppm群の雌に肝臓の肥大が認められた。

病理組織学的検査で6400ppm投与群の雌雄に小葉中心性肝細胞肥大、更に一部に小葉周辺性肝細胞壊死も認められた。1600ppm投与群の雄に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。この他の臓器には特に異常は認められなかった。

以上の結果から、本試験におけるNOAELは400ppm(55.13mg/kg体重/日)と考えられる。

【ラットを用いた亜急性毒性試験】

90日間試験に先立ち、投与量を決定する目的で28日間の試験が実施されている。

SD系ラットを用いた混餌(0、80、400、2000及び10000ppm)投与による4週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、試験期間中を通じ死亡例は認められなかった。

臨床症状観察では、特に被験物質投与に関連した異常は認められなかった。

体重変化では、10000ppm投与群の雌で対照群と比較して低値な推移が認められた。雄ではこれらの差は認められなかった。また、飼料摂取量は10000ppm投与群の雌で減少傾向が認められた。

血液学的検査において、10000ppm投与群では雌雄にHt、Hb、RBCの低下が認められた。加えて、雄ではMCVも低下が認められ、PLTは増加が認められた。雌ではPLTの増加傾向が認められた。2000ppm投与群では雌でHtの低下、雄でMCVの低下とPLTの増加傾向が認められた。400ppm投与群では、雌にHtの低下が認められた。

血液生化学的検査において、10000ppm投与群では雄にアルブミン(Alb)／グロブリン(Glob)比の低下を伴う血漿中の総たん白質(TP)、Alb及びGlob、カルシウム(Ca)、BUNの増加、AP値の低下が認められた。雌でTP、Glob、Tcho、TG、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(γ -GTP)の増加が認められた。2000ppm投与群では雌雄でTP、Globの増加が認められた。また雄でAlb、BUNの増加、AP値の低下が認められた。雌では、Tcho、TG、及び γ -GTPの増加が認められた。

臓器重量では、10000ppm投与群の全てに肝臓の絶対及び相対重量に顕著な増加が認められた。また、雄で副腎の絶対及び相対重量、雌で相対重量の増加が認められた。2000ppm投与群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。また雄では副腎の絶対及び相対重量の増加が認められた。400ppm投与群では雌で肝臓の相対重量の増加、雄で副腎の相対重量の増加が認められた。

剖検では、10000ppm投与群の全てに肝臓の肥大、2000ppm投与群の雄(5/6)、雌(3/6)で肝臓の肥大が認められた。

病理組織学的検査では、10000ppm及び2000ppm投与群で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が観察された。

上記試験の結果から、投与量を100～3000ppmに設定した13週間の亜急性毒性試験が実施されている。

SD系ラット(雌雄各12匹/群)を用いた混餌(0、100、300、1000及び3000ppm)投与による13週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

臨床症状観察、飼料摂取量、体重変化では、特に被験物質投与に関連した異常は認められなかった。

血液学的検査で3000及び1000ppm投与群の雄にHt、Hbの有意な低下が認められた。これらの貧血兆候は4週間亜急性毒性試験でも観察されていた。

血液生化学的検査では、3000ppm投与群の雌雄でAST、 γ -GTPの増加及びCPK、GOTの増加あるいは増加傾向が認められ、雄でTcho、Kの増加、Naの減少が認められた。

眼検査が対照群と3000ppm投与群について実施されたが、特に被験物質投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量では3000ppm投与群の雌雄で肝臓の絶対重量及び相対重量の増加が認められた。1000ppm投与群の雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加、雌では肝臓の相対重量の増加が認められた。300ppm投与群の雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。雌では300ppm及び100ppm投与群でも肝臓の絶対重量の増加が認められたが、この群は体重そのものが高値で相対重量には有意差がないことから、この所見は単にこれらの群の高体重を反映したものと判断された。

剖検では3000ppm投与群の雌雄及び1000ppm投与群の雌に肝臓の肥大が認められ、病理組織

学的検査では3000ppm投与群の雌雄及び1000ppm投与群の雄に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

以上の結果から、本試験におけるNOAELは100ppm(6.12mg/kg体重/日)と考えられる。

(3) 慢性毒性/発がん性併合試験

【ラットを用いた24ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験】

SDラット(雌雄各85匹/群)を用いた混餌(雄;0, 4.01, 16.1, 64.5、雌;0, 4.03, 16.1, 64.5 mg/kg体重/日)投与による24ヶ月間の慢性毒性/発がん性併合試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

血液生化学的検査では、64.5mg投与群の雄でTBILの増加、TGの低下、Tcho上昇、雌で乳酸脱水素酵素及びCPKの増加が認められた。16.1mg投与群の雄で、Tcho上昇が認められた。

臓器重量では16.1mg以上投与群の雄で、肝臓の重量増加が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、64.5mg投与群の雄で精細管萎縮、小葉中心性肝細胞肥大、16.1mg以上投与群の雄で、肝臓の肥大が認められた。

以上の結果から、本試験におけるNOAELは4.01mg/kg体重/日と考えられる。なお、発がん性は認められなかった。

【マウスを用いた18ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験】

ICR系マウス(雌雄各64匹/群)を用いた混餌(0, 15, 60, 240mg/kg体重/日)投与による18ヶ月間の慢性毒性/発がん性併合試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

体重変化では、240mg投与群に体重増加抑制が認められた。

臓器重量では、240mg投与群の雄で精巣の絶対重量増加、雌で肝臓の絶対重量増加が認められた。

病理組織学的検査では240mg投与群の雄で小葉中心性肝細胞脂肪化が認められた。

以上の結果から、本試験におけるNOAELは60mg/kg体重/日と考えられる。なお、発がん性は認められなかった。

【イヌを用いた52週間慢性毒性試験】

ビーグル犬(雌雄各4匹/群)を用いた混餌(0, 200, 1000, 5000ppm)投与による52週間の慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

一般症状として5000ppm投与群の雄で粘液便が観察された。

血液学的検査では、5000ppm投与群でHb及びRBCの低下が認められた。また、血液生化学的検査では5000ppm投与群でAP、TGの増加が認められた。

臓器重量では1000ppm以上投与群の雌雄に肝臓重量増加が認められた。剖検及び病理組織学的検査では5000ppm投与群で肝臓の肥大、1000ppm以上投与群の雌雄に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

以上の結果から、本試験におけるNOAELは200ppm(4.62mg/kg体重/日)と考えられる。

(4) 繁殖毒性及び催奇形性試験⁽¹³⁾

【ラットを用いた2世代繁殖試験】

SD系ラットを用いた混餌(0, 80, 400, 2000ppm)投与による2世代繁殖試験が実施されている。被験物質は、F₀では投与開始からF₁離乳時までの18~19週間、F₁では離乳時からF₂離乳時までの18~19週間、F₂では離乳時まで投与した。

F₁世代の雄親動物で、2000ppm投与群で摂餌量減少、400ppm投与群及び80ppm投与群で摂餌量増大が認められたが、散発的なものであり、被験物質の投与とは無関係であると判断された。

臓器重量では、2000ppm投与群のF₀、F₁世代の雄の肝臓相対重量、F₀雌の脳相対重量の増加が認められた。肝臓の病理組織学的検査では異常は観察されなかったが、ラットを用いた用量設定試験において肝臓の毒性所見が認められていることから、肝臓相対重量増加は被験物質の投

与に起因すると考えられた。

精子数がF₀でF₁に比べ高い傾向があり、F₀では2000ppm投与群で精子数の高値が観察されたが、原因の特定はできなかった。しかし、交尾率、妊娠率等の繁殖成績には被験物質の投与の影響は認められなかった。

児動物では、2000ppm投与群のF₁世代で生後4日の生存率の低下と哺育期間後半のF₁及びF₂で体重の低下が認められた。

以上の結果から、本試験における親動物及び児動物に対するNOAELは400ppm(28.2mg/kg体重/日)、繁殖能に対するNOAELは2000ppm(139.1mg/kg体重/日)と考えられる。

【ラットを用いた催奇形性試験】

SD系ラット(24匹/群)の妊娠6-15日に強制経口(0、40、200、1000mg/kg体重/日)投与して催奇形性試験を実施した。

母動物では、1000mg投与群で摂餌量低下が認められた他は被験物質の投与による毒性影響は認められなかった。

胎児では、外表、内臓、または骨格奇形や変異が各群に散見されたが、投与量間の発生頻度に有意差はなく、また背景データ^aの範囲内であった。

以上の結果から、本試験における母動物に対するNOAELは200mg/kg体重/日、胎児に対するNOAELは1000mg/kg体重/日と考えられる。また、催奇形性は認められなかった。

【ウサギを用いた催奇形性試験】

日本白色種ウサギ(18匹/群)の妊娠6-18日に強制経口(0、40、200、1000mg/kg体重/日)投与して催奇形性試験を実施した。なお、妊娠15日に1例が死亡したが、この死亡が被験物質の投与に関連したものかは不明であった。

母動物では、1000mg投与群で、体重増加抑制、摂餌量低下が認められた。また、帝王切開時の剖検で肝臓の肥大が認められた。

胎児では、1000mg投与群で13肋骨を伴う仙椎前椎骨数の変化等の骨格変異を持つ胎児の出現頻度の増加が認められた。

対照群を含む各群で奇形が散見されたが、いずれの発生頻度も低く、用量依存性も認められなかった。

以上の結果から、本試験における母動物及び胎児に対するNOAELは200mg/kg体重/日と考えられる。また、催奇形性は認められなかった。

(5) 遺伝毒性試験⁽¹³⁾

Ames試験、DNA修復試験(Rec Assay)、CHLを用いた染色体異常試験が実施されているが、これらの試験においては遺伝毒性を示す結果は認められなかった。

in vitro

試験	対象	濃度	結果
Ames試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100, <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate(±S9)	陰性
DNA修復試験 (Rec assay)	<i>B. subtilis</i> H17(Rec ⁺), M45(Rec ⁻)	50, 100, 200, 500, 1000, 2000 µg/disk	陰性
染色体異常試験	CHL	15.6, 31.3, 62.5, 125µg/mL ¹ (-S9; 24h)	陰性
		12.5, 25, 50, 100µg/mL ² (-S9; 48h)	陰性

^a背景データ: 試験機関の過去の実績もしくは文献(Cong.Anom. 37:47-138,1997)にまとめられた対照群における奇形・変異の発現率。

	22.5, 45, 90, 180 μ g/mL ³ (-S9; 6+18h)	陰性
	22.5, 45, 90, 180 μ g/mL ⁴ (-S9; 6+42h)	陰性

- 1) 予備試験において250 μ g/mLでは細胞増殖抑制試験において著しい細胞毒性が認められた。
- 2) 予備試験において125 μ g/mLでは細胞増殖抑制試験において著しい細胞毒性が認められた。
- 3) 予備試験において250 μ g/mLでは細胞増殖抑制試験において著しい細胞毒性が認められた。
- 4) 予備試験において250 μ g/mLでは細胞増殖抑制試験において著しい細胞毒性が認められた。

この他、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、姉妹染色体交換試験、小核試験が公表論文で報告されている。純度が10%程度の製剤が用いられており、信頼性は定かでないがヒトリンパ球の試験で陽性とする報告である⁽¹⁴⁾。

in vitro

試験	対象	投与量	結果
染色体異常試験	ヒトリンパ球初代培養細胞	5,10,20 μ L/mL ¹ 、24h	不明瞭 ²
		5,10,20 μ L/mL ¹ 、48h	陽性 (20 μ L)
姉妹染色体交換試験	ヒトリンパ球初代培養細胞	5,10,20 μ L/mL ¹ 、24h	不明瞭 ³
		5,10,20 μ L/mL ¹ 、48h	不明瞭 ³
小核試験	ヒトリンパ球初代培養細胞	5,10,20 μ L/mL ¹ 、24h	陽性
		5,10,20 μ L/mL ¹ 、48h	陽性 (10 μ L以上)

- 1) 製剤純度10%。
- 2) 異常を認めた細胞数に統計学的有意差有り記載されているが、用量相関性が認められていない。
- 3) 姉妹染色体交換の頻度に統計学的有意差有り記載されているが、差は小さく、生物学的、毒性学的意義は不明瞭。

この他、詳細なデータは入手できなかったが、マウスリンパ球を用いた染色体異常試験では+S9条件下で陽性とする報告がある^{(3), (15)}。また、同様に詳細なデータは入手できなかったが、*in vivo*の小核試験の結果は陰性であるという報告がある^{(3), (15)}。

げっ歯類を用いた発がん性試験で発がん性は認められていないことから、エトキサゾールは遺伝毒性発がん物質ではないと判断された。

(6) 一般薬理試験⁽¹⁶⁾

【中枢神経系に対する作用】

中枢神経系への作用はIrwinの多次元観察法(マウス、ウサギ)及びヘキサバルビタール睡眠(マウス)について実施された。

①Irwinの多次元観察法

ICR系マウスに被験物質を腹腔内投与(0、19.5、78.1、313、1250、5000mg/kg体重)し、Irwin法に従って行動を観察した。5000mg投与群の雄で極軽微な反射の低下、1250mg以上の投与群で姿勢の異常、313mg以上の投与群で運動失調、筋緊張低下、78.1mg以上の投与群で運動性の低下、自律神経系の異常が認められた。これらの症状は投与後30分以降に発現し、4日以降に消失した。

ウサギ(日本白色種)においては経口投与(5000mg/kg体重)後の観察で行動異常は認められなかった。

②ヘキサバルビタール睡眠

ICR系マウスに被験物質を腹腔内投与(0、19.5、78.1、313、1250、5000mg/kg体重)し、ヘキサバルビタール睡眠時間に対する作用を確認した。1250mgの投与群で投与1時間後に睡眠時間の延長(平均193%)、投与2日及び3日目に睡眠時間の短縮(平均44%、50%)が認められた。延長期、短縮期とも313mg以上の投与群で効果は用量依存的であった。睡眠時間が延長、又は短縮された時期においても、78.1mg投与群では、被検物質投与によると考えられる変化は認められなかった。

【呼吸及び循環器系に対する作用】

呼吸及び循環器系に対する作用については、呼吸、血圧、心拍数及び心電図(ウサギ;日本白色種を用いた経口投与(5000mg/kg体重))が実施されたが、被検物質投与によると考えられる異常は認められなかった。

【消化器に対する作用】

消化器に対する作用については、小腸炭末輸送能^b(ICR系マウス;0、19.5、78.1、313、1250、5000mg/kg体重腹腔内投与)について実施され、78.1mg以上の投与群で小腸炭末輸送能^{a)}の抑制が認められた。

【血液に対する作用】

血液に対する作用については、血漿ヘモグロビン濃度、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間(ICR系マウス;0、313、1250、5000mg/kg体重腹腔内投与)について実施されたが、被検物質投与によると考えられる影響は認められなかった。

【肝臓薬物代謝酵素活性に対する作用】

肝臓薬物代謝酵素活性に対する作用については、肝臓重量、ヘキサバルビタール酸化酵素活性、アニリン水酸化酵素活性(ICR系マウス;1250mg/kg体重腹腔内投与)について実施された。肝臓重量に変化は認められなかったが、投与1時間後にヘキサバルビタール酸化酵素活性低下傾向、投与1時間から14日後までアニリン水酸化酵素活性低下、投与3日後にヘキサバルビタール酸化酵素活性増大が認められた。

(7)その他⁽¹³⁾

【ウサギの眼に対する刺激性】

ウサギ6匹(ニュージーランドホワイト種;雄1、雌5)にエトキサゾール粉末53mgを点眼し、1時間、1、2、3、4及び7日後の角膜、虹彩及び結膜の炎症の有無、程度が観察されたが、初回の観察で軽度の結膜の反応が見られた他には特に異常は認められなかった。

また、ウサギ6匹(ニュージーランドホワイト種雌)にエトキサゾールの油状エマルジョン製剤0.1mLを点眼し、3匹はそのまま、3匹は点眼30秒後に洗眼して1、24、48、72時間後の角膜、虹彩及び結膜の炎症の有無、程度が観察されたが、初回の観察で結膜の反応(充血、浮腫)が見られた他には特に異常は認められなかった。またこれらの反応は24時間後の観察では消失した。

【ウサギの皮膚に対する刺激性】

ウサギ6匹(ニュージーランドホワイト種;雄5、雌1)にエトキサゾール粉末0.5gを除毛した皮膚に塗布し、湿らせたガーゼパッチで4時間貼付処理後、温水で洗浄し、30分、24、48及び72時間後の皮膚の変化が観察されている。いずれの時点においても被験物質処理による影響は認められなかった。

ウサギ3匹(ニュージーランドホワイト種雌)にエトキサゾールの油状エマルジョン製剤を含ませた布を除毛した皮膚に4時間閉塞貼付した後、貼付部位を拭き取り、1、24、48及び72時間後の皮膚の変化が観察されている。いずれの時点においても被験物質処理による影響は認められなかった。

^b小腸炭末輸送能:被検物質投与の1時間後に、炭末懸濁液を経口投与し、30分後の炭末の腸内移動率(全小腸の長さに対する小腸起始部から炭末先端までの長さの百分率)を測定

3. 食品健康影響評価について

【繁殖毒性及び催奇形性について】

繁殖毒性及び催奇形性については、ラットの2世代の繁殖毒性試験、ラット、ウサギを用いた催奇形性試験が実施されている。ラットの2世代繁殖毒性試験においては、親動物で高投与量群の雄の肝臓に相対重量の増加が認められ、本試験に先立つ用量設定試験においても肝臓の毒性が認められていたことから被験物質投与の影響と判断された。児動物では、高投与量群のF₁世代で生後4日の生存率の低下と哺育期間後半のF₁及びF₂で体重の低下が認められた。これらのNOAELはともに28.2mg/kg体重/日であった。交尾率、妊娠率等の繁殖成績には被験物質の投与の影響は認められず、またラット及びウサギにおいて催奇形性は認められなかった。

【遺伝毒性／発がん性について】

エトキサゾールは提出された*in vitro* のAmes試験、DNA修復試験(Rec assay)、染色体異常試験(CHL)ではすべてで陰性であった。一方、同じく*in vitro* のマウスのリンパ球を用いた染色体異常試験では+S9条件下で陽性とする報告があり⁽³⁾、⁽¹⁵⁾、農薬製剤を用いており、信頼性は定かでないがヒトリンパ球の試験で陽性とする報告がある⁽¹⁴⁾。*In vivo* の試験については、詳細なデータは入手できなかったが、EPAおよびEUでは、*in vitro*で陽性所見が認められた指標と同じ染色体異常をげっ歯類を用いる小核試験で検討した結果を陰性であると評価し、これらのことから生体にとって特段問題となる遺伝毒性の懸念はないものと評価している。

今般、*in vivo* の小核試験結果の詳細な報告は入手できていないが、発がん性についてマウスの18ヶ月、ラットの24ヶ月試験が実施されており、いずれの試験でも、いずれの臓器にも発がん性は認められていないことから、エトキサゾールは遺伝毒性発がん物質ではないと判断された。従って、ADIの設定が可能であると考えられる。

【毒性学的影響のエンドポイントについて】

亜急性毒性、慢性毒性/発がん性併合、繁殖毒性、催奇形性試験等の各種試験結果を比較した結果、最も低い用量で被験物質投与に関連した毒性影響が認められたのは、ラットを用いた24ヶ月間慢性毒性/発がん併合試験における、肝臓肥大、肝臓重量増加、総コレステロール上昇であり、NOAELは4.01mg/kg体重/日であった。

【一日摂取許容量(ADI)の設定について】

エトキサゾールについては、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、ADIを設定することが可能である。

亜急性毒性、慢性毒性/発がん性併合、繁殖毒性、催奇形性試験等の各種試験結果を比較した結果、最も低い用量で被験物質投与に関連した毒性影響が認められたのは、ラットを用いた24ヶ月間慢性毒性/発がん併合試験における、肝臓肥大、肝臓重量増加、総コレステロール上昇であり、この所見が最も感受性が高い毒性指標であると考えられた。

これより、エトキサゾールのADIは上記試験のNOAEL、4.01mg/kg体重/日に種差10個体差10の安全係数100を考慮して、0.04mg/kg体重/日と設定できると考えられる。

【食品健康影響評価について】

以上より、エトキサゾールの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えられる。

エトキサゾール 0.04 mg/kg体重/日

<出典>

- 1) 動物用医薬品製造承認申請書(エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤);
物理化学的性質に関する資料(未公表)
- 2) 動物用医薬品製造承認申請書(同上) ;起源又は開発の経緯(未公表)
- 3) Etoxazole; tolerance for residues; Federal Register, Vol.68, No.187, p.55485. 2003.
- 4) 動物用医薬品承認申請書(同上) ;吸収等試験成績に関する資料(未公表)
- 5) ¹⁴C-YI-5301 METABOLISM IN THE RAT Volume I,II(未公表)
- 6) ダニレスの牛に対する体内吸収確認試験(未公表)
- 7) 動物用医薬品承認申請書(同上) ;残留試験成績に関する資料(未公表)
- 8) 動物用医薬品承認申請書(同上) ;急性毒性試験成績に関する資料(未公表)
- 9) 動物用医薬品承認申請書(同上) ;亜急性・慢性毒性試験成績に関する資料(未公表)
- 10) エトキサゾール併合試験最終報告書 I, II(未公表)
- 11) エトキサゾールの毒性試験の概要
- 12) 食品規格設定に係る毒性部会・残留農薬部会合同部会報告について(平成12年7月6日付 食調第54号)
- 13) 動物用医薬品承認申請書(同上) ;特殊試験成績に関する資料(未公表)
- 14) E. Rencüzoğullari, et. al. (2004); The genotoxic effect of the new acaricide etoxazole
Genetika. 2004 Nov;40 (11):1571-5
- 15) COMMISSION WORKING DOCUMENT - DOES NOT NECESSARILY REPRESENT THE VIEWS OF
THE COMMISSION SERVICES Review report for the active substance etoxazole(29 November 2004)
- 16) 動物用医薬品承認申請書(同上) ;一般薬理試験成績に関する資料(未公表)