

(案)

飼料添加物評価書

エトキシキン

2012年10月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 薬物動態試験	6
(1) 薬物動態試験 (マウス、ラット)	6
(2) 薬物動態試験 (ラット)	8
(3) 薬物動態試験 (イヌ)	8
(4) 薬物動態試験 (鶏)	9
(5) 代謝試験 (ラット)	9
2. 残留試験	10
(1) 残留試験 (牛、乳汁)	10
(2) 残留試験 (牛)	11
(3) 残留試験 (豚①)	11
(4) 残留試験 (豚②)	12
(5) 残留試験 (鶏)	13
(6) 残留試験 (鶏卵)	14
(7) 残留試験 (仔牛、豚、仔羊)	15
(8) 残留試験 (魚介類)	15
3. 遺伝毒性試験	19
4. 急性毒性試験	21
(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット)	21
(2) 急性毒性試験 (イヌ)	23
(3) 急性毒性試験 (イヌ、代謝物)〈参考データ〉	23
5. 亜急性毒性試験	25
(1) 28日間亜急性毒性試験 (ラット、強制経口投与)	25

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、強制経口投与)	26
(3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)	27
(4) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)	28
(5) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)	29
(6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)	30
(7) 6 か月間亜急性毒性試験 (豚、混餌投与①)	31
(8) 6 か月間亜急性毒性試験 (豚、混餌投与②)	31
6. 慢性毒性及び発がん性試験	32
(1) 53 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス、皮下投与)	32
(2) 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、混餌投与)	32
(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、混餌投与)	33
(4) 5 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (イヌ、混餌投与)	34
(5) 33 週間発がん性試験 (ラット、混餌投与)	34
(6) 24 週間発がん性試験 (ラット、混餌投与)	34
7. 生殖発生毒性試験	35
(1) 多世代繁殖毒性試験 (ラット①、混餌投与)	35
(2) 多世代繁殖毒性試験 (ラット②、混餌投与)	35
(3) 多世代繁殖毒性試験 (イヌ、混餌投与)	35
(4) 発生毒性試験 (ラット①、強制経口投与)	38
(5) 発生毒性試験 (ラット②、強制経口投与)	38
(6) 発生毒性試験 (ラット③、強制経口投与)	39
(7) 発生毒性試験 (ウサギ、強制経口投与)	40
8. その他の試験	40
(1) 腎毒性について (ラット)	40
(2) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)	41
(3) 眼刺激性試験 (ウサギ)	41
(4) 皮膚感作性試験 (モルモット)	42
9. ヒトに関する知見	42
III. 食品健康影響評価	
1. 国際機関等における評価について	
(1) JMPR における評価	
(2) EPA における評価	
2. ADI の設定について	
・ 別紙：検査値等略称	43
・ 参照	45

1 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照 1）

2012年 9月 12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 0905 第 1 号）、関係資料の
接受

2012年 9月 24日 第 447 回食品安全委員会（要請事項説明）

2012年 10月 9日 第 60 回肥料・飼料等専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

（2012年 7月 1日から）

熊谷 進 （委員長）

佐藤 洋 （委員長代理）

山添 康 （委員長代理）

三森 国敏（委員長代理）

上安平 冽子

石井 克枝

村田 容常

4

5 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

（2011年 10月 1日から）

唐木 英明（座長）

津田 修治（座長代理）

青木 宙 館田 一博

秋葉 征夫 戸塚 恭一

池 康嘉 細川 正清

今井 俊夫 宮島 敦子

江馬 眞 山中 典子

桑形 麻樹子 吉田 敏則

下位 香代子

高橋 和彦

6

7

1
2
3
4
5
6
7
8

要 約

抗酸化剤である「エトキシキン」(CAS No. 91-53-2) について、各種評価書等 (JMPR の評価書等) を用いて食品健康影響評価を実施した。

[以下、調査会終了後作成。]

DRAFT

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 抗酸化剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：エトキシキン

7 英名：Ethoxyquin

8

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 6-ethoxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinolineCAS (No. 91-53-2)

12

13 4. 分子式

14 $C_{14}H_{19}NO$

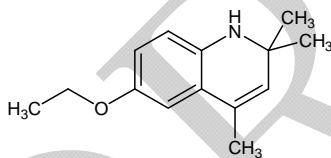
15

16 5. 分子量

17 217.31

18

19 6. 構造式



20

(参照 2) [\[The Merck Index\]](#)

21

22 7. 使用目的及び使用状況

23 エトキシキンは、抗酸化剤で、飼料の品質維持を目的に、油脂や脂溶性ビ
24 タミン（ビタミン A 及び E など）等の有効成分の酸化を防止し安定化するた
25 めに使用される。

26

27 エトキシキンは、海外で抗酸化剤（酸化防止剤）として広く使用されてい
28 る。

29 香辛料、魚粉、家きん飼料及びその他の動物用飼料等に用いられ、アルフ
30 アルファやクローバーなどの飼料作物においてはカロテンやビタミン E の酸
31 化防止に、チリパウダーやパプリカなどの製造に際しては色の保持のための
32 酸化防止に用いられる。また、ゴムの安定剤や抗劣化剤として使用される。

33 また、りんごやなしの焼け病防止のために農薬として使用されている。

1 (参照 3、4) [JMPR 1969、p1 (p369、p383)、EPA 2004、p17]

2 日本では、抗酸化剤の飼料添加物として指定されている。

3 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。

4 今回、甲殻類への基準値設定のため評価要請があつている。 (参照 1)

6 II. 安全性に係る知見の概要

7 本評価書では、JMPR の評価書等をもとに、エトキシキンの毒性に関する
8 主な知見を整理した。

9 検査値等略称は別紙に記載した。

11 1. 薬物動態試験

12 (1) 薬物動態試験 (マウス、ラット)

13 雄ラット (Fischer 344、約 8 週齢、3 匹/群) 及び雄マウス (B6C3F1、約
14 8 週齢、3 匹/群) に、[3-¹⁴C]エトキシキンを単回強制経口投与 (2.5 (ラット
15 のみ)、25 及び 250 mg/kg 体重) 又は単回静脈内投与 (25 mg/kg 体重) し、
16 エトキシキンの薬物動態試験が実施された。放射標識は LSC で測定し、サン
17 プル中の未変化体エトキシキン濃度は HPLC で測定した。

18 エトキシキンの ~~動態吸収、分布及び排泄~~ は、経口投与と静脈内投与で ~~同様~~
19 ~~であつた~~ 類似していた。吸収は速やかで、1 時間以内に血中及び組織中 C_{max} に
20 達した。2.5 及び 25 mg/kg 体重で経口投与した時の排泄はかなり多く (24
21 時間以内に 85% 以上)、尿中への排泄は糞便への約 1.5 倍であった。投与後
22 24 時間の組織中濃度は、投与量の 2 % 以下であった (表 1)。ラットでは、
23 高用量の方が低用量よりも排泄が遅かったが、投与量による違いはほとんど
24 みられなかった。著者はこれを 胃内容物排出速度 からの排出遅延によるもの
25 として、~~考えられ、また有意な明らかな脂肪沈着の証拠とみなされたが認め~~
26 られた。250 mg/kg 体重/日での 3~ 4 回反復投与後の結果は、25 mg/kg
27 体重/日での反復又は単回投与後の結果と同様であったと報告され、これは代
28 謝酵素の誘導及び/又は通常 胃内容物排出速度 ~~胃内容物排出~~ への回復を示す
29 ものとされている (データ未公表)。マウスにおける排泄速度は、ラットより
30 わずかに速かった。未変化体のエトキシキンは、ほとんどの時間で血漿中に
31 検出されなかったため、全体的な生物学的利用率は計算されていない。血液
32 中の放射性標識の約 60 % は血漿中に存在し、8 % は沈殿した血漿蛋白質に関
33 わるものであった。ラットへの 25 mg/kg 体重/日 反復投与 と、より少ない程
34 度ではあるが ~~(25 及び 250 mg/kg 体重/日)~~ ~~では~~、生体内蓄積があるとの結
35 果 (データ未公表) がいくつか示されたが、筋肉には認められなかった。

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

1 静脈内投与後、最初に組織中 C_{max} に達したのは肝臓及び腎臓であったが、
 2 マウスの脂肪組織では投与後 2 時間に C_{max} となった (表 2)。静脈内投与の
 3 ある程度の部分 (20 %以上) が両動物種で糞中に排泄され (表 1)、また投
 4 与量の 40 %が胆管カニューレ装着ラットの胆汁中に認められた。これは、胆
 5 汁排泄及び腸肝循環がエトキシキンの薬物動態に重要な役割を果たしている
 6 ことを示している。未変化体のエトキシキンは、尿中からは検出されず、糞
 7 便、肝臓、腎臓及び脂肪組織中にわずかに存在するのみであった。未変化体
 8 エトキシキンの血漿における消失半減期は 23 分と算出された。(参照 5)
 9 [JMPR 1998, p31~32 (p399~401、p421~p423)]

10
 11 専門委員コメント

12 「腸肝循環」の部分に関しましても、この結果から腸肝循環のエビデンス
 13 は得られないと思います。胆汁排泄に関しては問題無いのですが、どのデー
 14 タから腸肝循環を示しているのか不明です。

15
 16 表 1 [3-¹⁴C]エトキシキンの経口及び静脈内投与後 24 時間における組織分
 17 布及び 0~24 時間の排泄の割合 (%)

動物種	用量 (mg/kg 体 重)	血液	肝臓	腎臓	筋肉	皮膚	脂肪 組織	尿	糞便
ラット	2.5 (経口)	0.7	1.4	0.3	0.4	0.3	0.9	57	31
	25 (経口)	1	1.3	0.2	0.7	0.4	1.7	64	26
	250 (経口)	0.9	1.6	0.2	1.8	1.2	12	41	11
	25 (静脈 内)	1	1.5	0.2	1	0.7	6.4	57	23
マウス	2.5 (経口)	0.4	1.2	0.1	0.4	0.7	0.6	60	42
	250 (経口)	0.3	1	0.2	1.2	1.2	2.2	43	16
	25 (静脈 内)	0.5	1.1	0.2	0.9	1.2	0.9	58	33

18 (各 3~6 匹の平均値)

19
 20 表 2 [3-¹⁴C]エトキシキンの静脈内投与 (25 mg / kg 体重) 後における各時
 21 点の組織中濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)

動物種	時間(h)	血液	肝臓	腎臓	筋肉	皮膚	脂肪組 織
ラット	0.25	6	66	51	9	15	29
	2	5	27	21	2	10	29
	12	2	12	11	< 1	3	24
	24	3	9	10	< 1	1	15

マウス	0.25	10	45	40	11	27	40
	2	4	27	17	3	16	67
	12	2	9	8	< 1	3	22
	24	2	5	3	< 1	2	2

(各 3 匹の平均値)

(2) 薬物動態試験 (ラット)

ラットにエトキシキン を 10 日間混餌投与 (50 ppm) した。肝臓及び腎臓で蓄積が認められ、それぞれ 2.1~4.8 及び 2.1~2.7 ppm であった。脂肪及び骨格筋では 1 ppm 未満であった。(参照 3) [JMPR 1969, Absorption, distribution and excretion p2 (p370, p384)]

非標識エトキシキンを数週間混餌投与 (50 ppm) して前処理したラットを用い、複素環の 2 及び 4 の位置に ¹⁴C 標識したエトキシキンを単回経口投与 (1.5 mg) した。2 日間で放射活性の 30% が尿中に、34 % が糞便中に排泄された。4 日間及び 7 日間では、それぞれ 40~60 % 及び 58 % が尿中に、30~40 % 及び 36 % が糞便中に排泄された。呼気中の ¹⁴C 標識 CO₂ は、投与後 1 日のみに検出され、投与量の 0.7% であった。(参照 3) [JMPR 1969, Absorption, distribution and excretion p2 (p370, p384)]

ラットへのエトキシキンの反復投与では、脂肪及び肝臓と同様に腎臓への残留が認められた。ラットでは、投与された ¹⁴C の約 1 % が ¹⁴C 標識 CO₂ として呼気中に排出されるのに対し、鶏では 0.2% であるため、代謝分解度はラットの方が鶏よりも大きいと考えられた。(参照 3) [JMPR 1969, Absorption, distribution and excretion p2 (p370, p384)]

非標識エトキシキンを数週間混餌投与 (50 ppm) し前処理した妊娠ラットに、標識エトキシキンを分娩前 9 日間投与した。新生児の組織中に 0.12~0.21 ppm のエトキシキンが含まれていたことから、エトキシキンの胎盤移行が示された。エトキシキンを 10 日間混餌投与 (50 ppm) した雌ラット 2 匹の乳汁サンプルでは、0.12 及び 0.19 ppm の残留が認められた。(参照 3) [JMPR 1969, Absorption, distribution and excretion p2 (p370, p384)]

(3) 薬物動態試験 (イヌ)

犬を用いた代謝試験において、エトキシキンは、それ自体は尿中に排泄されず (定量限界以下)、4 種類の未同定代謝物 (おそらくグルクロニド) として排泄されることが示された。代謝過程でエトキシ基が分子から分かれたという証拠は認められなかった。排泄は主に腎臓経由で行われ、糞便からはわ

1 ずかであることが示された。(参照 3) [JMPR 1969, Absorption, distribution and
2 excretion p2 (p370, p384)]

3 4 (4) 薬物動態試験 (鶏)

5 鶏への ^{14}C 標識エトキシキンの単回投与試験では、48 時間以内に 99 %が
6 回収された。エトキシキンの連続混餌投与 (125~137 ppm) 試験では、最
7 初の 12 週間に、肝臓及び脂肪に約 0.1 ppm/週のエトキシキン及びその代謝
8 物の蓄積がみられた。筋肉及び他の食用組織では、蓄積はほとんど検出され
9 なかった。投与終了後 6~18 時間で、組織残留は 79~90 %減少した。排泄
10 された物質は、15 %が未変化体のエトキシキンで、残りは N-グルクロニド
11 と N-アセチル誘導体と考えられた。(参照 3) [JMPR 1969, Absorption,
12 distribution and excretion p1~2 (p370, p384)]

13 14 (5) 代謝試験 (ラット)

15 上記 (1) 薬物動態試験において [^{14}C]エトキシキンを投与 (経口; 25 及
16 び 250 mg/kg 体重、静脈内; 25 mg/kg 体重) したラット及びマウスから得
17 られた尿、糞便及び各組織のサンプルを用いてエトキシキンの代謝試験が実
18 施された。代謝物は HPLC、 ^1H -核磁気共鳴分光法及び質量分析法を用いて
19 検討した。

20 8種類の代謝物が尿中から検出され、4種類のみが同定された(表 3, 図 1)。
21 未変化体エトキシキンは検出されなかった。ラット及びマウスにおける主要
22 代謝経路は、C-6 位での O-脱エチル化に続いて硫酸 (代謝物 G) 又はグルク
23 ロン酸 (代謝物 F) との抱合を含むと考えられた。副次経路として、C-8 位
24 での水酸化及びグルクロン酸抱合 (代謝物 H)、あるいは C-6 位での O-脱エ
25 チル化及び硫酸化を伴う C-3,4 間のエポキシ化も示された。ラットとマウス
26 の主な違いは、マウスの方がグルクロン酸抱合の割合が高かったことである。
27 25 mg/kg 体重で投与したラットにおける代謝物プロフィールは、経口投与と
28 静脈内投与で有意な差がみられなかった。

29 エトキシキンを 250 mg/kg 体重で投与した場合は、25 mg/kg 体重で投与
30 した場合より C-6 硫酸抱合体 (代謝物 G) の放射標識の割合が高かった。(表
31 3)。25 mg/kg 体重で 6 回投与後の尿中代謝物プロフィールは、単回投与後
32 と同様であった。250 mg/kg 体重 6 回投与後では、単回投与後より、グルク
33 ロニド代謝物 F 及び H の割合が高く、代謝物 G 及び E の割合が低かった。
34 これは、硫酸化が飽和したか、あるいはグルクロン酸抱合化が誘導されたこ
35 とを示している。

36 腎臓及び肝臓においては、主要代謝物は G であった。糞便サンプルは抽出
37 不十分で (回収率 30%以下)、信頼できる結果は得られなかった。胆汁中か
38 らは、3 種類のグルタチオン抱合体が検出され、未変化体は放射標識の 5%
39 以下であった。この知見は、胆汁中の大部分の放射標識はエトキシキンとし
40 て存在するとしている他の研究グループの結果と対照的であるとし、反応性

1 求電子中間体（エポキシド）の産生を含む胆汁代謝物の反応スキームが提示
 2 された（図1）。（参照5）[JMPR 1998, p33~34 (p401~403, p423~p425)]

3

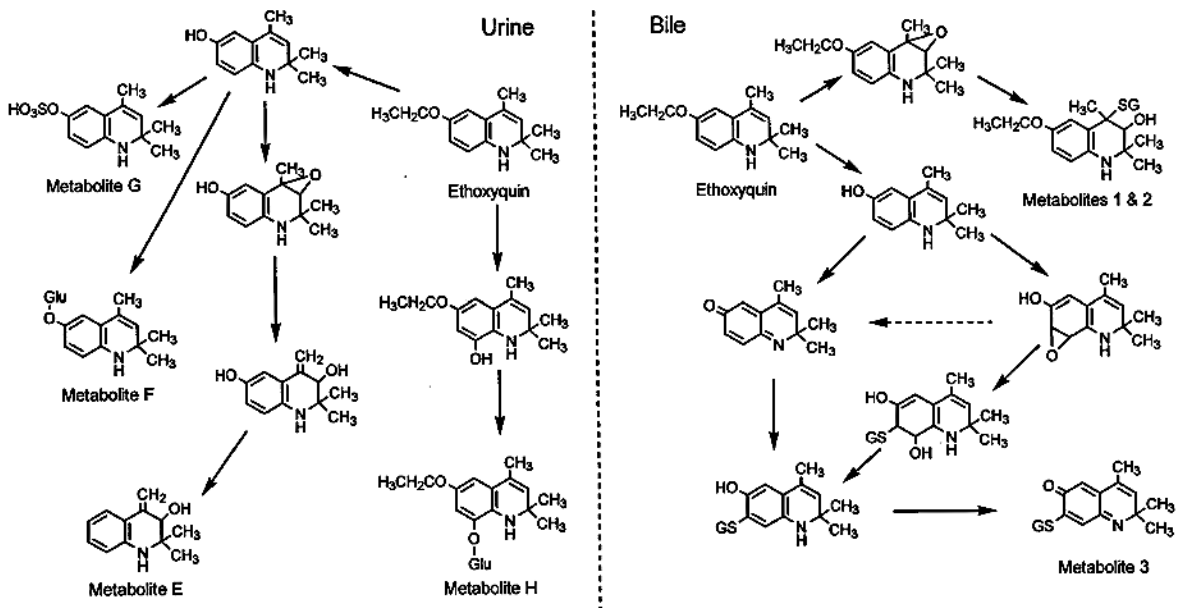
4 表3 ラットへの[3-¹⁴C]エトキシキン強制経口投与後の代謝プロフィール
 5 (24時間尿サンプル中の総放射活性に対する割合(%))

代謝物 ^a	投与量 (mg/kg 体重)			
	1 × 25	6 × 25	1 × 250	6 × 250
A	6	7	4	9
B	6	5	4	7
C	9	8	5	3
D	7	6	2	< 1
E	17	12	10	6
F	5	6	3	15
G	34	42	59	30
H	3	4	4	14
未変化体	< 1	< 1	< 1	< 1

6

a 構造式は図1参照

7



8

9 図1 ラットにおけるエトキシキンの推定代謝経路

10 G:glutathione、Glu:glucuronide

11

12 2. 残留試験

13

13 (1) 残留試験 (牛、乳汁)

14

14 泌乳牛 (ホルスタイン種、36~105 か月齢、3頭/群) にエトキシキンが 28
 15 日間混餌投与 (50、150 及び 500 ppm) された。投与開始前並びに投与開始

1 1、3、7、14、21及び28日後の乳汁、投与期間終了後の肝臓、腎臓、筋肉
2 (背最長筋)及び脂肪(腎臓周囲脂肪)について、蛍光検出器付HPLCに
3 より乳汁及び組織中のエトキシキン濃度が測定された。(定量限界:0.01
4 mg/kg)

5 乳汁中からは、50及び150 ppm投与群のいずれの時点においても検出さ
6 れなかった。500 ppm投与群では、投与開始1及び7日後にそれぞれ1及び
7 2例(0.01~0.02 mg/L)から検出され、投与開始14日以降ではそれぞれ3
8 例(0.02~0.03 mg/L)から検出された。組織については、50 ppm投与群の
9 肝臓、腎臓及び筋肉からは検出されなかったが、脂肪からは3例(0.04~0.05
10 mg/kg)検出された。150 ppm投与群では、肝臓、腎臓、筋肉のそれぞれ1
11 例(0.01 mg/kg)から検出され、脂肪からは3例(0.11~0.18 mg/kg)検出
12 された。500 ppm投与群では、筋肉の2例(0.01~0.03 mg/kg)並びに肝臓、
13 腎臓及び脂肪のそれぞれ3例から、0.04~0.06、0.01~0.02及び0.60~0.82
14 mg/kgが検出された。(参照5) [エトキシキンの牛への移行調査報告書]

15 (2) 残留試験(牛)

16 子牛(去勢雄:2~8頭/群、未經産雌:12頭)を用いた2~8か月間混餌
17 投与試験(雄:0、150、300及び900 ppm、雌:150 ppm)が実施された。
18 0(無投与群)及び150 ppm投与群では、可食部筋肉及び肝臓並びにその他
19 のタンパク質含有可食部組織において、有意なレベルのエトキシキンは認め
20 られなかった(無投与群:肝臓0.29、腎臓0.48及び筋肉0.16 mg/kg、150 ppm
21 投与群:それぞれ0.21、0.10及び0.27 mg/kg)。また、300及び900 ppm
22 投与群並びに未經産雌150 ppm投与群の肝臓中エトキシキン濃度は、無投与
23 群と比較して有意に異なるものではなかった(それぞれ0.4、0.53及び0.0
24 mg/kg)。しかし、300及び900 ppm投与群(推奨投与濃度の2~6倍)の脂
25 肪からは、明確な量のエトキシキンが検出された(それぞれ5.15及び10.75
26 mg/kg)。(参照4) [エトキシキンの概要、P23、資料6 Monsanto社資料 Effect of Feeding
27 Graded Levels of Ethoxyquin to Cattle]

28 (3) 残留試験(豚①)

29 子豚(LW種、雄6頭/群)を用いたエトキシキンの6か月間混餌投与(10
30 及び30 ppm)試験が実施された。対照群(雌雄各2頭/群)には、無添加飼
31 料を給与した。投与開始後3か月並びに最終投与後0、1、3、5及び7日に
32 各群1頭の肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸から検体を採取した。残留分析
33 は、2施設で実施された。

34 各投与群の中間時及び最終投与後0日では、肝臓及び小腸に微量の残留が
35 認められたが、それ以外では全て検出限界未満であった。

36 結果を表4に示した。(参照6) [エトキシキンの概要、p70~71、資料1 エトキ
37 シキンの豚における残留試験、p81~92]

1 表 4 豚の各組織におけるエトキシキンの残留分析結果 (ppm)

投与区分	組織	中間時	最終投与後日数				
			0日	1日	3日	5日	7日
10 ppm	肝臓	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
小腸	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	0.01	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
脂肪	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	
	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	
30 ppm	肝臓	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
小腸	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
脂肪	0.56	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	
		<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	

2 2 施設の分析値をそれぞれ上下 2 段に記載した。

3 検出限界：0.01 ppm (肝臓、腎臓、筋肉、小腸)、0.03 ppm (脂肪)

4

5 (4) 残留試験 (豚②)

6 子豚 (LWH 系、雄 6 頭/群) を用いたエトキシキンの 9 週間混餌投与 (10、
7 30、60 及び 150 ppm) 試験が実施された。投与開始後 35 日並びに最終投与
8 後 0、1、3、5 及び 7 日に各群 1 頭の肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸から
9 検体を採取した。対照群は、雄 2 頭を用い、投与開始後 14 日及び最終投与
10 後 5 日に検体を採取した。

11 エトキシキン 10 ppm 投与群では、中間時及び最終投与後 0~7 日の全て
12 の検体で残留は検出限界未満であった。中間時では 30ppm 以上投与群の肝
13 臓及び小腸並びに 150ppm 投与群の脂肪に、最終投与後 0 日では、30ppm
14 以上投与群の肝臓、50ppm 以上投与群の小腸並びに 150 ppm 投与群の脂肪
15 に残留が認められたが、残留の減衰は速やかで、最終投与後 1 日では、全て
16 検出限界未満となった。

1 結果を表5に示した。(参照6) [エトキシキンの概要、P71~72、資料2 エトキ
2 シキンの残留試験報告書(ブロイラー及びブタ)、p95~115]

3
4 表5 豚の各組織におけるエトキシキンの残留分析結果(ppm)

投与区分	組織	中間時	最終投与後日数				
			0日	1日	3日	5日	7日
10 ppm	肝臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	小腸	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
30 ppm	肝臓	0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	小腸	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
60 ppm	肝臓	0.04	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	小腸	0.05	0.14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
150 ppm	肝臓	0.12	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	小腸	0.03	0.24	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	0.04	0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03

5 検出限界：0.01 ppm (肝臓、腎臓、筋肉、小腸)、0.03 ppm (脂肪)

6
7 (5) 残留試験(鶏)

8 肉用鶏(ハバード種、5週齢、雌雄各14羽/群)を用いたエトキシキンの4
9 週間混餌投与(10、25、55、75及び150 ppm)試験が実施された。投与開
10 始後14日並びに最終投与後0、1、2、3及び4日に、各群3羽(雌雄無差別)
11 の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪から検体を採取した。対照群は、投与開始後14
12 日及び最終投与後0日に各3羽(雌雄無差別)を測定した。

13 エトキシキン10 ppm投与群では、中間時の腎臓(0.02 ppm)並びに最終
14 投与後0及び1日の脂肪(それぞれ0.08、0.04 ppm)に残留が認められた。
15 25 ppm群では中間時の肝臓、腎臓及び脂肪並びに最終投与後0日の腎臓及
16 び0~3日の脂肪に残留がみられ、その他の部位及び時点では検出限界未満

1 であつた。55 及び 75 ppm 群は、ほぼ同様の残留傾向で、肝臓及び腎臓にお
 2 いて最終投与後 0 日まで残留がみられ、脂肪では 4 日についても残留がみら
 3 れた。筋肉では、中間時のみに残留がみられ、最終投与後 0 日以降は検出限
 4 界未満であつた。150 ppm 群では、肝臓及び腎臓で最終投与後 1 日、筋肉で
 5 最終投与 0 日、脂肪では最終投与 4 日まで残留が認められた。

6 結果を表 6 に示した。(参照 6) [エトキシキンの概要、P68~70、資料 2 エトキ
 7 シキンの残留試験報告書(ブロイラー及びブタ)、p95~115]

8
 9 表 6 鶏の各組織におけるエトキシキンの残留分析結果 (ppm)

投与区分	組織	中間 時	最終投与後日数				
			0 日	1 日	2 日	3 日	4 日
10 ppm	肝臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	<0.03	0.08	0.04	<0.03	<0.03	<0.03
25 ppm	肝臓	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	0.09	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	0.28	0.18	0.14	0.10	0.05	<0.03
55 ppm	肝臓	0.15	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	0.15	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	0.61	0.43	0.31	0.29	0.14	0.07
75 ppm	肝臓	0.18	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	0.43	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	0.87	0.48	0.34	0.23	0.20	0.13
150 ppm	肝臓	0.59	0.07	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	0.81	0.09	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	0.04	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	2.95	1.33	1.53	0.78	0.36	0.30

10 検出限界：0.01 ppm (肝臓、腎臓、筋肉、小腸)、0.03 ppm (脂肪)

11
 12 (6) 残留試験 (鶏卵)

13 卵用鶏 (ノーリン 101、10 羽/群) にエトキシキンを 28 日間混餌投与 (0、
 14 7.5、15、30、60 及び 150 ppm) し、投与開始後 7 及び 14 日並びに最終投
 15 与後 0、1 及び 2 日に、採卵し、鶏卵中の残留を調べた。

16 結果を表 7 に示した。

1 卵白では、全投与群について、いずれの時点においても検出限界（0.03
2 ppm）未満で残留は認められなかった。

3 卵黄では、7.5、15 及び 30 ppm 投与群の全ての時点で検出限界未満で
4 あり、残留は認められなかったが、60 及び 150 ppm 投与群では、最終投与
5 後 2 日まで全ての時点で残留が認められた（それぞれ 0.03～0.06、0.09～0.12
6 ppm）。（参照 6）[エトキシキンの概要、P70、資料 3 エトキシキンの残留試験報告書
7 （鶏卵への移行）、p119～128]

8
9 表 7 鶏卵中のエトキシキンの残留分析結果（ppm）

試験 材料	投与量 (ppm)	投与開始後日数		最終投与後日数		
		7 日	14 日	0 日	1 日	2 日
卵白	7.5	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	15	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	30	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	60	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	150	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
卵黄	7.5	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	15	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	30	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	60	0.06	0.04	0.04	0.04	0.03
	150	0.12	0.11	0.10	0.12	0.09

10
11 (7) 残留試験（仔牛、豚、仔羊）

12 仔牛、豚及び仔羊（離乳後 1 か月以内、各 2 匹）に ¹⁴C 標識エトキシキン
13 が 10 日間経口投与（30 ppm、0.25～1.92 mg/kg/日相当）され、最終投与
14 12～16 時間後の残留が検討されされた。標識エトキシキンは、いずれの動物
15 においても筋肉（可食部）では検出されなかったが、豚及び仔羊の肝臓から
16 は検出された（0.14～0.28 ppm）。（検出限界：0.15 mg/kg）（参照）[(5)
17 Monsanto 社資料 Lack of Residue in Pigs, Lambs and Calves Eating Santoquin Treated
18 Forages]

19
20 (8) 残留試験（魚介類）

21 ①あゆの混餌投与試験

22 あゆを用いたエトキシキンの 63 日間混餌投与（150 及び 450 ppm）試験
23 を実施し、投与開始時、中間時、並びに最終投与後 24、48、72 時間及び 7
24 日の筋肉及び内臓中のエトキシキン濃度が測定された（10 尾以上/検体、検
25 出限界：0.05 mg/kg）。

1 150 ppm 投与群では、最終投与後 48 時間の内臓でエトキシキンが検出
2 (0.07 mg/kg) されたが、中間時を含めその他の時点では検出されなかった。
3 筋肉については、いずれの時点においても検出されなかった。

4 450 ppm 投与群では、最終投与後 24 時間の筋肉及び内臓で検出 (0.06～
5 0.09 mg/kg) されたが、中間時を含めその他の時点では検出されなかった。
6

7 あゆにエトキシキンを混餌投与 (0、200、400、800 及び 1,600 ppm) し、
8 投与 24 時間後の筋肉及び内臓中のエトキシキン濃度が測定された (10 尾以
9 上/検体、検出限界: 0.05 mg/kg)。

10 筋肉では、800 ppm 投与群でエトキシキンが検出 (0.08 mg/kg) されたが、
11 その他の投与群からは検出されなかった。内臓では、400 ppm 以上投与群か
12 ら検出された (0.11～0.26 mg/kg)。 (参照 6) [エトキシキンの概要、P74、資料
13 7 養魚飼料添加物使用基準検討試験事業 (アユ) p201～210]

14 ②くるまえびの混餌投与試験

15 くるまえび (当歳えび) を用いたエトキシキンの 12 日間混餌投与 (150
16 及び 450 ppm) 試験を実施し、投与開始時並びに最終投与後 6、12 及び 24
17 時間の可食部 (腸管付き) 中のエトキシキン濃度が HPLC により測定された
18 (投与開始時: 20 尾/検体、最終投与後 6～24 時間: 15 尾/検体、定量限界: 0.01
19 mg/kg)。
20

21 150 ppm 投与群では、最終投与後 6 及び 12 時間の検体からそれぞれ 0.09
22 及び 0.02 mg/kg のエトキシキンが検出されたが、最終投与後 24 時間の検体
23 では定量限界以下となった。

24 450 ppm 投与群では、最終投与後 6 及び 12 時間の検体からそれぞれ 0.14
25 及び 0.07 mg/kg のエトキシキンが検出され、最終投与後 24 時間では定量限
26 界以下となった。 (参照 6) [エトキシキンの概要、P76、資料 13 養殖クルマエビ酸
27 化防止剤残留試験報告書、p329～366]
28

29 ③こいの混餌投与試験

30 こい (1 年魚) を用いたエトキシキンの 76 日間混餌投与 (150 及び 450 ppm)
31 試験が実施され、投与開始時、中間時 (投与開始後 43 日、前日の最終投与
32 から約 16 時間経過した当日の投与直後)、並びに最終投与後 24、48、72 時
33 間及び 7 日の筋肉及び内臓中のエトキシキン濃度が測定された (10 尾以上/
34 検体、検出限界: 0.05 mg/kg)。

35 両投与群の内臓で、最終投与後 48 時間までエトキシキンが検出 (150 ppm
36 群: 中間時 0.14、最終投与後 48 時間 0.20、450 ppm 群: 中間時 2.1、投与
37 終了後 24 時間 0.19、48 時間 0.14 mg/kg) されたが、72 時間後以降は検出
38 されなかった。筋肉では、両投与群のいずれの時点においても検出されな
39 かった。
40

1 こい（1年魚）にエトキシキンを混餌投与（0、200、400、800及び1,600
2 ppm）し、投与24時間後の筋肉及び内臓中のエトキシキン濃度が測定され
3 た（10尾以上/検体、検出限界：0.05 mg/kg）。

4 筋肉では、いずれの濃度の投与群からもエトキシキンは検出されなかつ
5 た。内臓では、800 ppm 及び 1,600 ppm 投与群で検出され、それぞれ 0.08
6 及び 0.22 mg/kg であった。（参照 6） [エトキシキンの概要 p74～75、資料 8 養魚
7 飼料添加物使用基準検討試験委託事業報告書（コイ）211～231]

9 ④うなぎの混餌投与試験

10 うなぎを用いたエトキシキンの2か月間混餌投与（150及び450 ppm）試
11 験が実施され、投与開始時、中間時（投与開始後30日）、並びに最終投与後
12 24、48、72時間及び7日の筋肉中のエトキシキン濃度が測定された（10尾/
13 検体、検出限界：0.05 mg/kg）。

14 150 ppm 投与群では、いずれの時点においてもエトキシキンは検出されな
15 かった。

16 450 ppm 投与群では、最終投与後72時間まで検出（中間時0.22、投与終
17 了後24時間0.65及び0.45*、48時間0.22、72時間0.15 mg/kg）され、7
18 日後では検出されなかつた。（*別の検査機関クロスチェック値）（参照 6）[エ
19 トキシキンの概要 p74～75、資料 9 養魚飼料添加物使用基準検討試験委託事業報告書（ウ
20 ナギ）p233～252]

21
22 うなぎ（ニホンウナギ、2年魚）を用いたエトキシキンの4か月間混餌投
23 与（150及び750 ppm）試験が実施された。750 ppm 投与群は、試験途中に
24 摂餌不良となり、投与開始後24日より対照群飼料に切り替え、59日から3
25 日間について再度試験飼料を給餌し投与試験を終了した。投与開始時、投与
26 終了時、投与終了後1、2及び4週間における筋肉及び内臓中のエトキシキ
27 ン濃度を測定し残留を調べた（検出限界：0.05 mg/kg）。

28 150 ppm 投与群では、投与終了時の内臓で検出（0.40 mg/kg）され、投与
29 終了後1週間以降は検出されなかつた。筋肉については、いずれの時点にお
30 いても検出されなかつた。

31 750 ppm 投与群では、投与終了時までの3日間における1尾あたりのエト
32 キシキン摂取量が3.4mgで、投与終了時の筋肉から平均0.72 mg/kg（0.58、
33 0.87 mg/kg）、内臓から平均0.92 mg/kg（0.85、0.99 mg/kg）のエトキシキ
34 ンが検出された。投与終了後1週間以降は、筋肉及び内臓のいずれからも検
35 出されなかつた。（参照 6）[エトキシキンの概要 p74～75、資料 11 養魚飼料添加物
36 使用基準検討試験事業受託報告 ウナギ p281～295]

37 38 ⑤にじますの混餌投与試験

39 にじますを用いたエトキシキンの2か月間混餌投与（150及び450 ppm）
40 試験が実施され、投与開始時、中間時（投与開始後30日）、並びに最終投与

1 後 24、48、72 時間及び 7 日の筋肉及び内臓中のエトキシキンが測定された
2 (10 尾/検体、検出限界: 0.05 mg/kg)。

3 150 ppm 投与群では、最終投与後 24 時間までの内臓でエトキシキンが検
4 出 (中間時: 0.31、最終投与後 24 時間: 0.27 mg/kg) され、最終投与後 48 時
5 間以降は検出されなかった。

6 450 ppm 投与群では、最終投与後 72 時間までの内臓で検出 (中間時 1.0、
7 最終投与後 24 時間 1.4、48 時間 0.35、72 時間 0.1 mg/kg) され、最終投与
8 後 7 日では検出されなかった。

9 両投与群ともに、筋肉ではいずれの時点においても検出されなかった。

10
11 にじますにエトキシキンを混餌投与 (0、200、400、800 及び 1,600 ppm、
12 0、14、28、56 及び 101.1 mg/kg 相当) し、投与 24 時間後の筋肉及び内臓
13 中のエトキシキン濃度が測定された (10 尾以上/検体、検出限界: 0.05 mg/kg)。

14 筋肉では、800 ppm 及び 1,600 ppm 投与群で検出され、それぞれ 0.09 及
15 び 0.19 mg/kg であった。内臓では、全投与群から検出され、投与量の順に
16 それぞれ 0.18、0.6、1.4、及び 11 mg/kg であった。(参照 6) [エトキシキン
17 の概要 p74~75、資料 10 養魚飼料添加物使用基準検討試験委託事業報告書 (ニジマス)
18 p255~279]

19
20 にじますを用いたエトキシキンの 16 週間混餌投与 (150 及び 750 ppm)
21 試験が実施され、投与開始時、中間時 (投与開始後 60 日)、並びに最終投与
22 後 24 時間、1、2 及び 4 週間後における筋肉及び内臓中のエトキシキンが測
23 定された (10 尾以上/検体、検出限界: 0.05 mg/kg)。

24 150 ppm 投与群では、最終投与 24 時間後の内臓からエトキシキンが検出
25 (0.19 mg/kg) されたが、その他の時点では検出されなかった。

26 750 ppm 投与群では、最終投与 24 時間後までの内臓で検出 (中間時 0.37、
27 最終投与後 24 時間 2.02 及び 2.10 mg/kg) されたが、その他の時点では検出
28 されなかった。

29 両投与群ともに、筋肉ではいずれの時点においても検出されなかった。

30
31 にじますにエトキシキンを 7 日間混餌投与 (0、200、800、3,200 及び 12,800
32 ppm、実際の摂餌量: 0、15.56、62.22、133.33 及び 258.33 mg/kg) し、最
33 終投与 24 時間後の筋肉及び内臓中のエトキシキンが測定された (10 尾以上/
34 検体、検出限界: 0.05 mg/kg)。

35 筋肉では、全ての群でエトキシキンは検出されなかった。内臓では、対照
36 群を含む全ての群から検出され、投与量の順にそれぞれ 0.29、0.50、1.30、
37 3.48 及び 2.56 mg/kg であった。(参照 6) [エトキシキンの概要 p74~75、資料
38 12 養魚飼料添加物使用基準検討試験委託事業報告書 (ニジマス) p299~327]

39 40 ⑥まだいの混餌投与試験

1 まだい(0年魚)を用いたエトキシキンの60日混餌投与(150及び450 ppm)
 2 試験が実施され、投与開始時、最終投与後24、48、72時間及び7日におけ
 3 る筋肉及び内臓中のエトキシキンを測定した(20尾以上/検体、検出限界:
 4 0.01 mg/kg)。

5 150 ppm 投与群では、最終投与24時間後の内臓からエトキシキンが検出
 6 (0.04 mg/kg)されたが、48時間後以降は検出されなかった。

7 7450 ppm 投与群では、最終投与72時間後までの内臓で検出(最終投与
 8 24時間後:0.51 mg/kg 及び0.46mg/kg、48時間後:0.23 mg/kg、72時間後:
 9 0.14 mg/kg)され、7日後では検出されなかった。

10 両投与群ともに、筋肉ではいずれの時点においても検出されなかった。

11
 12 まだい(0年魚)にエトキシキンを7日間混餌投与(0、200、400、800
 13 及び1,600 ppm)し、最終投与24時間後の筋肉及び内臓中のエトキシキン
 14 が測定された(20尾以上/検体、検出限界:0.01 mg/kg)。

15 筋肉では、800 ppm 及び1,600 ppm 投与群で検出され、それぞれ0.06 及
 16 び0.09 mg/kg であった。内臓では、全投与群から検出され、投与量の順に
 17 それぞれ0.06、0.15、3.01 及び5.19 mg/kg であった。(参照6) [エトキシ
 18 キンの概要 p73、資料4 養魚飼料添加物使用基準検討試験委託事業報告書(マダイ) p131
 19 ~169]

21 3. 遺伝毒性試験

22 エトキシキンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表8
 23 に示した。

24
 25 表8 エトキシキンの遺伝毒性試験結果

	試験	対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 [JMPR 1998, p169] [JMPR 2005, p245]	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100 TA1535、TA1537、TA1538	10~1,000 µg/plate (±S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100 TA1535、TA1537、TA1538 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>hcr trp</i>	≥5,000 µg/plate (±S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100 TA1535、TA1537	10.0~5,000 µg/plate (DMSO 含む) (±S9)	陰性
		<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	33.3~5,000 µg/plate (DMSO 含む)	陰性

	遺伝子突然変異試験 [JMPR 1998, p169]	<i>B.subtilis</i> H17 rec+及び M45 rec-	0.2 mL	陰性
	染色体異常試験 [JMPR 2005, p245]	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO 細胞)	6.78~1,000 µg/mL (DMSO 含む) (±S9)	陽性
	染色体異常試験 [JMPR 2005, p244]	ヒト末梢血リンパ球 (健常人 3 名)	0.01~0.5 mmol/L	陽性
<i>in vivo</i>	小核試験 [JMPR 2005, p245]	CD-1 系雄マウス (6 匹/群) 骨髄細胞	375、750、1,500 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性

1
2 エトキシキンを用いた *in vitro* の復帰突然変異試験及び遺伝子突然変異試験
3 の結果は、いずれも陰性であったが、染色体異常試験の結果は陽性であった。
4 しかし、*in vivo* の小核試験の結果は陰性であり、染色体異常試験及び姉妹染色
5 分体交換試験の結果についても陰性であるという報告もあることから、エトキ
6 シキンは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないものと考えられた。(参照
7 3、6) [JMPR 1998, p169、JMPR 2005, p245]

8
9 エトキシキンの植物における 3 種類の代謝物/分解産物 (メチルエトキシキン
10 (MEQ)、デヒドロエトキシキン (DHEQ) 及びデヒドロデメチルエトキシキ
11 ン (DHMEQ)) の遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表
12 9 に示した。

13
14 表 99 MEQ、DHEQ 及び DHMEQ の遺伝毒性試験結果

15 (a) MEQ

	試験	対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 [JMPR 2005, p249]	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100 TA1535、TA1537	3.33~5,000 µg/plate (DMSO 含む) (±S9)	陰性
	復帰突然変異試験 [JMPR 2005, p249]	<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	33.3~5,000 µg/plate (DMSO 含む) (±S9)	陰性
	染色体異常試験 [JMPR 2005, p249]	チャイニーズハムスタ ー卵巣由来細胞 (CHO 細胞)	5.43~800 µg/mL (DMSO 含む) (±S9)	陽性
<i>in vivo</i>	小核試験 [JMPR 2005, p249]	CD-1 系雄マウス (6 匹 /群)	375、750、1,500 mg/kg 体重	陰性

		骨髓細胞	単回経口投与	
--	--	------	--------	--

1
2

(b) DHEQ

	試験	対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 [JMPR 2005, p249]	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100 TA1535、TA1537	10.0~5,000 µg/plate (DMSO 含む) (±S9)	陰性
	復帰突然変異試験 [JMPR 2005, p249]	<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	33.3~5,000 µg/plate (DMSO 含む) (±S9)	陰性
	染色体異常試験 [JMPR 2005, p249]	チャイニーズハムスタ ー卵巣由来細胞 (CHO 細胞)	6.78~1,000 µg/mL (DMSO 含む) (±S9)	陽性
<i>in vivo</i>	小核試験 [JMPR 2005, p249]	CD-1 系雄マウス (6 匹 /群) 骨髓細胞	250、500、1,000 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性

3
4

(c) DHMEQ

	試験	対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 [JMPR 2005, p250]	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100 TA1535、TA1537	3.33~2,500 µg/plate (DMSO 含む) (±S9)	陰性
	復帰突然変異試験 [JMPR 2005, p250]	<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	10.0~3,330 µg/plate (DMSO 含む) (±S9)	陰性
	染色体異常試験 [JMPR 2005, p250]	チャイニーズハムスタ ー卵巣由来細胞 (CHO 細胞)	5.43~800 µg/mL (DMSO 含む) (±S9)	陽性
<i>in vivo</i>	小核試験 [JMPR 2005, p250]	CD-1 系雄マウス (6 匹 /群) 骨髓細胞	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性

5
6
7
8
9
10
11
12

エトキシキンの植物における代謝物/分解産物である MEQ、DHEQ 及び DHMEQ についても、*in vitro* 復帰突然変異及び遺伝子突然変異試験の結果は陰性で、*in vitro* 染色体異常試験では陽性であったが、*in vivo* 小核試験の結果は陰性であった。

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット)

1 マウス及びラットにおけるエトキシキンの急性毒性試験の結果を表 10 に
2 示した。

3

4 表 10 マウス及びラットにおけるエトキシキンの急性毒性試験結果

動物種	投与経路	LD ₅₀ あるいは LC ₅₀ (mg/kg 体重あるいは mg/L 空 気)	参照
マウス	経口	雄：1,693 (1,476～1,951)	[エトキシキ ン概要, p10]
		雌：1,775 (1,590～1,981)	
	腹腔内	680	[エトキシキ ン概要, p10]
	腹腔内	～900	[JMPR 1998, p163]
	静脈内	～180	[JMPR 1998, p163]
ラット	経口	雄：1,393 (1,197～1,620)	[エトキシキ ン概要, p10]
		雌：1,238 (1,062～1,445)	
	経口	1,700	[JMPR 1998, p163]、
	静脈内	178	[エトキシキ ン概要, p10]
	経皮(24時間)	>2,000	[JMPR 1998, p163]
	吸入(全身)	>2.0	[JMPR 1998, p163]

5 () 内の数値は、信頼限界
6 (mg/kg)

7

8 非経口的に投与する場合を除き、エトキシキンには、ほとんど急性毒性が
9 認められなかった。エトキシキン暴露後の毒性徴候は、振戦、運動失調、活
10 動性低下、低体温及び毛皮の赤黄色着色であった。剖検及び組織病理学的検
11 査では、消化管への刺激作用を示す変化がみられた。(参照 3) [JMPR 1998,
12 p163]

13

14 エトキシキンは、過去に、ラットの経口 (LD₅₀: 1700 mg/kg 体重)、経皮
15 (LD₅₀: 2,000 mg/kg 体重以上) 及び吸入 (LC₅₀: 2 mg/L 以上) 試験で急性
16 毒性が低いことが報告されている。(参照 6) [JMPR 2005, p248]

17

18 ラット、マウスともにエトキシキン投与後 5～10 分で立毛がみられ、皮毛
19 の光沢及び自発運動の低下がみられた。高投与群においては、うずくまり姿

1 勢、反射能の低下などの中枢神経の抑制がみられた。死亡したラット及びマ
2 ウスは、いずれも小腸粘膜の充血、肥厚及び広範な斑状出血巣が顕著な変化
3 であり、次いで腎臓の腫大、肝臓の退色、肺の充血などがみられた。(参照 4)
4 [エトキシキン概要, p10]、

6 (2) 急性毒性試験 (イヌ)

7 イヌ(ビーグル、雌雄各 6 匹/群)を用いたエトキシキンの単回経口投与(50、
8 100 及び 200 mg/kg 体重、カプセル)試験が実施された。対照群のイヌには、
9 空のカプセルを与えた。投与後 24 時間の最初の剖検に雌雄各 4 匹/群のイヌ
10 を用い、残りの雌雄各 2 匹/群には 14 日間の非投与回復期間を設定した。被
11 験動物は全て剖検に供した。

12 全動物が剖検時まで生存した。体重、摂餌量、血液学的検査、眼検査、剖
13 検における肉眼所見及び臓器重量には、投与による影響は認められなかった。

14 血液生化学検査では、回復期間を設定した全投与群の雄並びに 100 及び
15 200 mg/kg 体重投与群の雌において、ALP 及び ALT の上昇がみられた。(但
16 し、この試験段階の被験動物数は、2 匹/群であった。) 投与後 1 日の検査で
17 は、血清中 T.Bil が全投与群の雌雄で高く、BUN は全投与群の雌で低かった。
18 顕微鏡所見では腎疾患の徴候がみられなかったため、BUN の低下は軽微な
19 肝機能不全に起因していた。T.Bil の増加は、回復期間終了までに正常値に戻
20 った。また、投与後 1 日の全投与群で尿中 Bil 及び褐色尿の検出頻度が上昇
21 した。

22 最初の剖検では、顕微鏡的所見が肝臓に限られ、全投与群の全ての動物で
23 極わずか～軽度の胆汁うっ滞が認められた。胆汁うっ滞は、肝内毛細胆管で
24 の胆汁の球状集積により特徴付けられ、血液生化学検査における T.Bil の増
25 加と顕微鏡観察との相関性が示された。また、200 mg/kg 体重投与群の全動
26 物で、胆汁うっ滞に加え肝細胞中のグリコーゲン蓄積が減少した。雄(1例)
27 では、肝内血管における白血球の増加及び肝細胞中における泡状～網状形態
28 を示す細胞質変性がみられた。

29 回復時の剖検では、顕微鏡的所見は肝臓に限られ、雄の全投与群並びに雌
30 の 100 及び 200 mg/kg 体重投与群で極わずかな胆汁うっ滞が認められた。

31 50 mg/kg 投与群における肝臓への影響を示す血清生化学パラメータの変
32 化は、極わずか～軽度で毒性学的な意味は不明であった。そのため、これを
33 毒性学的に重要なものとは判断せず、イヌにおけるエトキシキンの NOAEL
34 を 50 mg/kg 体重と結論づけた。(参照 6) [JMPR 2005, p242]

36 (3) 急性毒性試験 (イヌ、代謝物) (参考データ)

37 過去の試験において、イヌがエトキシキンの毒性作用に対してより敏感で
38 あることが示されたため、イヌが使用された。

39 イヌ(ビーグル、雌雄各 6 頭/群)に、植物における 3 種類のエトキシキン
40 代謝物 (MEQ、DHEQ 及び DHMEQ) をそれぞれ単回経口投与 (50、100

1 及び 200 mg/kg 体重、カプセル) し、急性毒性試験を実施した。対照群のイ
 2 ヌには、空のカプセルを与えた。投与後 24 時間の最初の剖検に雌雄各 4 匹/
 3 群のイヌを用い、残りの雄雌各 2 匹/群には 14 日間の非投与回復期間を設定
 4 した。被験動物は全て剖検に供した。

5 結果は、上記エトキシキンのデータを含めて表 11 に示した。(参照) [JMPR
 6 2005, p242]

7
 8 イヌを用いたエトキシキン及びその植物代謝物 (3 種) の単回経口投与試
 9 験では、4 種類の化合物ともに標的臓器は肝臓であった。得られた情報から、
 10 4 種類の化合物は、毒性の低い方から順番に MEQ、エトキシキン、DHEQ、
 11 DHMEQ であった。

12 50 mg/kg 体重投与群にみられた影響は、極めてわずから軽度なものであ
 13 り、毒性学的な意味は不明であった。褐色尿は、化合物又はその誘導体中の
 14 発色団の存在によるものであった。JMPR では、これらは毒性学的に重要な
 15 ものではないとし、4 種類の化合物全てについて NOAEL は 50 mg/kg 体重
 16 であると結論付けた。(参照) [JMPR 2005, p245-250]

17
 18 表 11 イヌにおけるエトキシキン、MEQ、DHEQ 及び DHMEQ のカプセ
 19 ル経口投与 (50、100 及び 200 mg/kg 体重) による急性毒性試験結果

被験物質名	所見
エトキシキン	<ul style="list-style-type: none"> ・剖検時まで全動物生存。 ・体重、摂餌量、血液学的パラメータに影響なし。 ・眼検査、剖検で影響なし ・臓器重量に影響なし。 ・病理組織学的検査では、肝臓で極軽度～軽度の胆汁うっ滞 (全投与群の雌雄) ・血清中 Bil (全投与群の雌雄) 並びに ALP 及び ALT (投与後 2 週的全投与群の雄、100 及び 200 mg/kg 体重投与群の雌) の上昇 ・尿中 Bil. 上昇及び褐色尿 (投与後 1 日の全投与群の雌雄) ・50 mg 投与群では血清生化学パラメータへの影響は極わずか～軽度 (JMPR では投与による毒性影響ではないとし、NOAEL を 50mg/kg 体重/日としている)。
MEQ	<ul style="list-style-type: none"> ・剖検時まで全動物生存。 ・体重、摂餌量、血液学的パラメータに影響なし。 ・眼検査、剖検で影響なし ・臓器重量に影響なし ・病理組織学的検査では、肝臓で極軽度～軽度の胆汁色素の蓄積 (全投与群の雌雄)

	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐（100 及び 200 mg/kg 体重投与後 4 時間の雌 1～2 匹） ・血清中 Bil（全投与群の雌雄）並びに ALP、ALT、AST 及び γ-GTP（投与後 2 週の全投与群の雄又は雌）の上昇 ・尿中 Bil. 上昇及び褐色尿（全投与群の雌雄） ・50 mg 投与群では血清生化学パラメータへの影響は極微程度～軽度（JMPR では投与による毒性影響ではないとし、NOAEL を 50mg/kg 体重/日としている）。
DHEQ	<ul style="list-style-type: none"> ・剖検時まで全動物生存。 ・体重、摂餌量、血液学的及び血清生化学的パラメータに影響なし。 ・眼検査、剖検、病理組織学的検査で影響なし。 ・嘔吐（100 及び 200 mg/kg 体重投与後 4 時間の雌雄） ・血清中 Bil. 上昇（投与後 1 日の 100 mg/kg 体重投与群の雌及び 100 並びに 200 mg/kg 体重投与群の雌雄） ・尿中 Bil. 上昇及び褐色尿（全投与群の雌雄） ・50 mg 投与群では血清生化学パラメータへの影響は極軽度～軽度（JMPR では投与による毒性影響ではないとし、NOAEL を 50mg/kg 体重/日としている）。
DHMEQ	<ul style="list-style-type: none"> ・剖検時まで全動物生存。 ・体重、摂餌量、血液学的パラメータに影響なし。 ・眼検査、剖検、病理組織学的検査で影響なし。 ・嘔吐（100 及び 200 mg/kg 体重投与群の雌雄） ・目やに（200 mg/kg 体重投与群の雄（5/6 例）） ・褐色尿（全投与群の雌雄） <p>（試験報告者は、投与による毒性影響ではないとし、NOAEL を 50mg/kg 体重/日としている）。</p>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

5. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与）

ラット（SD 系、雌雄各 5 匹/群）を用いたエトキシキン（純度：97.6%）の 28 日間強制経口投与（0、50、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日）試験が実施された。病理組織学的検査は、50、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の肝臓、肺、腎臓、胃、及び肉眼的病変部分について実施した。

1,000 mg/kg 体重/日投与群では、全ての動物が多臓器障害で投与開始後 3 日までに死亡した。2 匹の死亡原因は、前胃部の壊死及び潰瘍であるとされた。

1 250 mg/kg 体重/日以上投与群では、流涎、被毛湿潤及び褐色尿の有症率が
2 増加した。

3 増体重は、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で試験の最初に 50 %の抑制がみ
4 られた。

5 RBC、Ht 及び Hb は、250 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 500 mg/kg 体重
6 /日投与群の雌雄で約 10%減少した。

7 血液生化学的検査では、雌雄ともに変化 (TP、T.Bil、Chol、P、K、Ca
8 及び γ -GTP の増加並びに Glu の減少) がみられ、250 及び 500 mg/kg 体重/
9 日投与群の雄でその頻度が高かった。

10 250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、肝臓の絶対及び比重量の増加 (>
11 40%) がみられた。腎臓の比重量は、用量相関的に増加 (<10%) した。1,000
12 mg/kg 体重/日以下の投与群では、肉眼的病変は認められなかった。

13 病理組織学的検査では、50 及び 250 mg/kg 体重/日投与群の雄並びに 500
14 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、腎臓病変 (間質性浸潤、尿細管上皮の再生及
15 び尿細管拡張) が認められた。500 mg/kg 体重/日投与群では、肺の出血及び
16 浮腫並びに肝細胞腫大の発生頻度が上昇した。(参照) [JMPR 1998, p164]

17 本試験における NOAEL は設定されなかった。

18 19 (2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、強制経口投与)

20 ラット (SD 系、6 週齢、雌雄各 10 匹/群) にエトキシキン (純度: 97.6 %、
21 コーンオイル溶解) を 13 週間強制経口投与 (0、20、40、200 及び 400 mg/kg
22 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

23
24 200 mg/kg 体重/日投与群では、67 日目にわずかな過剰投与 (2~14%)
25 があったが、本試験の結果を損なうものではないと判断された。

26 投与前と投与後 12 週間に眼科的検査を実施した。全動物について全身の
27 剖検を行い、肺、肝臓、腎臓及び肉眼的病変について病理組織学的検査を行
28 った。対照群及び最高用量投与群については 30 以上の組織について検査を
29 行った。

30 試験期間中に死亡例は認められなかった。

31 一般状態では、種々の組織部位 (特に肛門生殖器部位) の着色、流涎、及
32 び褐色尿が 200 及び 400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でみられ、雌で頻度が
33 高かった。

34 眼検査では、投与による影響は認められなかった。

35 増体重については、200 及び 400 mg/kg 体重/日投与群の雄で明らかな減少
36 がみられ、40 mg/kg 体重/日投与群では、減少は軽微 (10 %) であった。摂
37 餌量は、投与群と対照群でほぼ同じであった。

38 血液学及び血液生化学的検査では、400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で変
39 化 (RET、T.Bil、BUN、 γ -GTP、Chol 及び TSH の増加、並びに RBC、WBC、

1 PT 及び Glu の減少) がみられ、そのうちの多くは 200 mg/kg 体重/日投与群
2 でも有意差がみられた。

3 尿については、200 及び 400 mg/kg 体重/日投与群で濃く着色し、最高用量
4 投与群では尿量が増加した。比重の変化は認められなかった。

5 剖検での主な所見は、200 及び 400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄における
6 甲状腺の赤色化であった。肝臓の絶対及び比重量は、用量相関的に 15~70%
7 まで増加し、腎臓については、200 及び 400 mg/kg 体重/日投与群の雄雌で
8 4~20%まで増加した。脳及び精巣の比重量の変化は、体重減少に伴う二次的
9 なものと考えられた。

10 組織学的検査により、雄雌ともに腎臓が主要な標的臓器であることが明ら
11 かにされた。高用量投与群の雄では、尿細管の石灰化、乳頭壊死及び細胞質
12 空胞化の発生頻度が上昇し、高用量投与群の雌では石灰化、乳頭壊死及び腎
13 障害の頻度が上昇した。腎障害の頻度は、200 mg/kg 体重/日投与群の雌にお
14 いても上昇した。甲状腺の鰓嚢 (ultimobranchial cysts) の発生頻度は、200
15 及び 400 mg/kg 体重/日投与群の雄、並びに 200 mg/kg 体重/日投与群の雌で
16 上昇がみられた。

17 また、高用量投与群の雄では、副腎の細胞質内空胞化、精巣上体の化膿性
18 炎症、前立腺の非化膿性炎症、肺の石灰化及び肺胞の組織球症の発生頻度が
19 上昇し、同投与群の雌では、食道炎症及び胸腺の上皮過形成の頻度が上昇し
20 た。

21 (参照) [JMPR 1998, p164-165]

22 40 mg/kg 体重/日投与群の雄において増体重の減少がみられ、これは部分
23 的に用量依存性を示し、摂餌量の減少とは関連していなかったもので、この試
24 験での NOAEL を 20 mg/kg 体重/日と考えられる。

25 事務局：JMPR 評価書では「低用量投与群では、肉眼的病変、肝臓、肺及び腎臓のみを
26 検査していることに注意すべきである。」とされている。

27 28 29 (3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

30 ラット (SD 系、5 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたエトキシキンの 13 週
31 間混餌投与 (0、2,000、3,500、6,000 及び 10,000 ppm) 試験が実施された。

32 試験期間中に死亡例は認められなかった。

33 投与開始後 2 週から 6,000 ppm (2/10 例) 及び 10,000 ppm 投与群 (5/10
34 例) で腹部の脱毛がみられた。投与開始後 9 週頃から 10,000 ppm 投与群で
35 は雌雄ともに尿の色調が暗褐色化した。

36 体重は、2,000 ppm 投与群の雄では投与後 2 週から、雌では投与開始後 1
37 週から、対照群に比べて有意な減少がみられた。3,500 ppm 以上投与群では
38 雌雄ともに投与後 1 週から減少し、10,000 ppm 投与群では顕著な減少であ
39 った。

1 飼料摂取量は、投与濃度が高くなるに従い減少した。飲水量も、同様の減
2 少傾向を示した。

3 血液学的検査では、2,000 ppm 以上投与群の雌及び 10,000 ppm 投与群の
4 雄で、Ht、Hb 及び RBC の減少が認められた。また、2,000、3,500 及び 6,000
5 ppm 投与群の雌で WBC の減少がみられたが、雄では認められなかった。

6 血液生化学的検査では、全投与群の雌雄ともに LDH 及び AST が減少し、
7 Chol が増加した。また、高用量群では、BUN の増加及び Alb 並びに TP の
8 減少が認められた。

9 尿検査では、10,000 ppm 投与群のほとんどの検体で、色調の暗褐色化が
10 みられ、6,000 ppm 以下の投与群よりもウロビリノーゲン及びタンパク質の
11 反応が強かった。

12 剖検では、6,000 及び 1,000 ppm 投与群のほぼ全例で甲状腺の黒赤色化が
13 みられた。

14 臓器重量では、全投与群の雌雄で肝臓及び腎臓の比重量の増加が顕著であ
15 った。

16 病理組織学的検査では、甲状腺におけるコロイド非分泌性の腺過形成
17 (2,000~10,000 ppm 群の雄 4~10/10 例、雌 3~10/10 例)、肝細胞の腫大
18 (6,000~10,000 ppm 群の雄 3~10/10 例、雌 7~10/10 例) 及び脂肪変性
19 (10,000 ppm 群の雄 8/10 例、雌 7/10 例)、骨髄の低形成(6,000~10,000 ppm
20 群の雄 3/10 例、雌 3~7/10 例)、脾臓のうっ血(6,000~10,000 ppm 群の雄
21 3~6/10 例、2,000~10,000 ppm 群の雌 9~10/10 例) 及びヘモジデリン沈着
22 (6,000 ppm 群の雄 3/10 例、2,000~10,000 ppm 群の雌 5~9/10 例) 並び
23 に腎臓の尿細管拡張(6,000~10,000 ppm 群の雄 4~5/10 例、雌 2~3/10 例)
24 等が認められた。(参照) [\[飼料添加物 エトキシキンの概要、p11\]](#)、[\[エトキシキンの
25 安全性に関する資料 No.2、昭和 55 年度飼料の安全性及び有用性確認調査委託事業実施報
26 告書\]](#)

27 最低用量の 2,000 ppm 投与群で体重増加の抑制がみられたため、本試験に
28 おける NOAEL は設定できなかった。

30 (4) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

31 ラット (SD 系、5 週齢、雌雄各 15 匹/群) を用いたエトキシキンの 26 週
32 間混餌投与 (150、300、600 及び 1,200 ppm) 試験が実施された。

33 試験期間中に死亡例はなく、投与によると考えられる一般状態への影響は
34 認められなかった。

35 体重、飼料摂取量及び飼料効率については、投与に起因する影響は認めら
36 れなかった。

37 血液学的検査では、雌の全投与群及び雄の 300 ppm 以上投与群で WBC の
38 減少、雌の全投与群で PLT の減少及び雄の 1,200 ppm 群で Ht 並びに Hb の
39 減少がみられたが、いずれも軽度で正常範囲の変動であった。

1 血液生化学的検査では、300 ppm 以上投与群の雄で LDH、AST 及び BUN
2 の減少、雌で A/G 比の低下及び TP の増加がみられ、300 及び 600 ppm 群の
3 雌で LDH の増加がみられたが、いずれも軽度で正常範囲の変動であった。

4 尿検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

5 臓器の絶対重量では、600 及び 1,200 ppm 投与群の雄の腎臓、1,200 ppm
6 群の雌雄の肝臓で軽度の増加が認められ、比重量についても同様の傾向であ
7 った。

8 剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

9 (参照) [\[飼料添加物 エトキシキンの概要、p10-11\]](#)、[\[エトキシキンの安全性に関する](#)
10 [資料 No.1、昭和 54 年度飼料の安全性及び有用性確認調査委託事業実施報告書\]](#)

11 600 ppm 投与群の雄で、腎臓の絶対重量の増加がみられたことから、本試験
12 における NOAEL は混餌濃度 300 ppm と考えられた (1,200 ppm : 雄 72.7
13 mg/kg/日、雌 91.0 mg/kg/日に相当)。

14 事務局[エトキシキンの安全性に関する資料 No.1]では、「検体投与群では、平均体重の推
15 移に差がなく、組織学的な対応が認められない点から、本試験での最大投与量である 1,200
16 ppm は NOAEL に近いものである」とされています。

17 18 (5) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)

19 イヌ (ビーグル種、雄雌各 1 匹/群) に、エトキシキン (純度 97.6%) を
20 経口投与 (0、25、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日、カプセル) し、28 日
21 間亜急性毒性試験が実施された。

22 100 及び 200 mg/kg 体重/日投与群の全ての動物は、それぞれ投与後 17 日
23 及び 7 日までに死亡又は剖検された。50 mg/kg 体重/日投与群の雌 (1 例)
24 は 21 日目に剖検された。

25 死亡又は生存したイヌの一般状態は、活動性の低下、排便の減少、褐色尿
26 及び歯茎の蒼白などであった。

27 試験開始時の動物数及び死亡例が少ないため、主要な一貫性のある変化の
28 みの記載である。

29 増体重及び摂餌量の減少は、全投与群でみられた。

30 肝臓の損傷を示す酵素の血清中活性は、測定した全ての群 (25 及び 50
31 mg/kg 体重/日) で投与後 4 週に増加した。また、活性化部分トロンボプラ
32 スチン時間² (Activated partial thromboplastin time (APTT)) の減少もみ
33 られた。

34 肝臓及び腎臓の比重量は、25 及び 50 mg/kg 体重/日投与群で増加した。

35 剖検では、消化管の発赤及び肝臓の暗色化が共通して認められた。

² 血液の内因性凝固に関する検査法

1 病理組織学的検査では、全投与群の動物で肝臓に色素沈着がみられたが、
2 対照群には認められなかった。（参照）[JMPR 1998, p165-166]
3 本試験における NOAEL は得られなかった。

4 5 (6) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ、経口投与）

6 イヌ（ビーグル種、雌雄各 5 匹/群）を用いた、エトキシキン（純度 97.6%）
7 の 90 日間経口投与（0、2、4、20 及び 40 mg/kg 体重/日、カプセル）試験
8 が実施された。

9 40 mg/kg 体重/日投与群では、試験当初の 7 週間に明瞭な毒性徴候（体重
10 の減少、体表面の着色、褐色尿、強膜の褐色化、暗色粘性便及び嘔吐）がみ
11 られ、これらの群には、試験最後の 6 週間に空のカプセルを与えて非投与回
12 復試験とした。

13 最高用量群の雌（1 例）が、投与後 13 日に瀕死状態で剖検された。他の所
14 見は雌雄で同様であった。

15 一般状態では、腹部及び泌尿生殖器周辺での褐色化、褐色尿、糞便の減少
16 及び嘔吐などの所見が、20 及び 40mg/kg 体重/日投与群で定常的にみられ、
17 4 mg/kg 体重/日群では投与後 4 時間に時々みられた。これらの所見は、最高
18 用量群の 7～13 週（回復期間）でもみられた。

19 体重減少は、40mg/kg 体重/日投与群の投与後 1～7 週でみられ、投与を中
20 止すると回復した。しかし、試験終了時における雌の平均体重は、対照群よ
21 り少なかった（12%）。20 mg/kg 体重/日投与群では、試験期間中を通して増
22 体重が減少した（60%）。

23 摂餌量は、20 mg/kg 体重/日投与群で 20%、40 mg/kg 体重/日投与群で最
24 大 50%まで減少した。

25 血液学的検査では、APTT の用量依存的な減少が唯一の顕著な変化で、4
26 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び最高用量投与群の雌に認められた。

27 血液生化学検査では、肝機能障害の指標である T.Bil、ALP、ALT、AST
28 及び γ -GTP の顕著な増加が、20 mg/kg 体重/日投与群の投与後 4 及び 12（又
29 は 13）週、並びに 40 mg/kg 体重/日投与群の投与後 4 週で認められた。ま
30 た、ALT 及び ALP は、4 mg/kg 体重/日投与群でもわずかな増加が認められ
31 た。40 mg/kg 体重/日投与群（投与期間 7 週間、回復期間 6 週間）では、投
32 与後 13 週までに、血清中の値がほぼ対照値に回復した。

33 臓器の絶対及び比重量では、有意な変化は認められなかった。

34 剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する変化は肝臓に限定されて
35 いた。20 及び 40 mg/kg 体重/日投与群での暗色化の所見は、顕微鏡的には、
36 色素沈着の増加、肝細胞壊死、細胞質空胞化及び胆管過形成と関連していた。
37 4 mg/kg 体重/日投与群では、時々、軽度～中程度の色素沈着、極軽微な肝細
38 胞壊死及び空胞化が認められた。色素は、ほとんどの場合、ポルフィリン及
39 びビリルビンで、ヘモシデリンも時折認められた。（参照）[JMPR 1998, p166]

1 4 mg/kg 体重/日投与群で一般状態の変化及び肝臓への影響がみられたこと
2 から、NOAEL は、2 mg/kg 体重/日と設定された。

3 事務局：本評価書における NOAEL の最小値になります。

4 5 (7) 6 か月間亜急性毒性試験 (豚、混餌投与①)

6 子豚 (LW 種、雌雄各 2 頭/群) を用いたエトキシキンの 6 か月間混餌投与
7 (0、150、300、500、800、1,000 及び 1,500 ppm) 試験が実施された。

8 試験期間中に死亡例はなく、一般状態、体重、摂餌量及び飼料要求率につ
9 いては、対照群と比較して著しい差はみられなかった。

10 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、検査値に若干の変動が
11 みられたが、正常範囲内の変動であり、投与に起因する変化は認められな
12 かった。

13 剖検においても、投与に起因する変化は認められなかった。

14 臓器重量では、150 ppm 以上投与群の雌及び 300 ppm 以上投与群の雄で
15 肝臓の絶対重量及び比重量の増加傾向がみられ、150 ppm 以上投与群の雌で
16 は、生殖腺の絶対及び比重量の減少傾向が認められた。

17 病理組織学的検査では、肝臓に小円形細胞及び多形核白血球の浸潤が散発
18 的に認められ、腎臓で小円形細胞の浸潤が散見されたが、いずれも軽度で炎
19 症につながるものではなく、対照群の動物においても認められたことから、
20 投与に起因するものとは判断されなかった。(参照) 【飼料添加物 エトキシキン
21 の概要、p11-12】、【昭和 54 年度飼料の安全性及び有用性確認調査委託事業 エトキシキン
22 のブタにおける短期毒性試験】

23 24 (8) 6 か月間亜急性毒性試験 (豚、混餌投与②)

25 子豚 (LW 種、雌雄各 2 頭/群) を用いた 50 %プレミックス製剤によるエ
26 トキシキンの 6 か月間混餌投与 (0、2,400、3,800、6,200 及び 10,000 ppm、
27 0、93、136、170 及び 188 mg/kg/日に相当) 試験が実施された。50 %プレ
28 ミックスの基質として天然ケイ酸をが含まれているため、対照群 0 ppm の他
29 に 1 %天然ケイ酸投与群 (雌雄各 1 頭) が設定された。血液学的検査、血液
30 生化学的検査及び尿検査は、試験開始前、試験開始後 13 週及び試験終了時
31 に実施された。

32 試験期間中に、6,200 ppm 投与群の雌 2 頭 (投与開始後 15 及び 22 週) 及
33 び 10,000 ppm 投与群の雌雄各 2 頭 (雄：投与開始後 10 及び 13 週、雌：投
34 与開始後 7 及び 9 週) が死亡又は衰弱のため剖検された。

35 平均体重及び摂餌量は、3,800 ppm 以上 投与群で、対照群に比較して少
36 なかった。

37 一般状態では、試験開始直後から 6,200 ppm 以上 投与群の雌雄で摂餌量
38 が極めて少なく、徐々に体重が減少した。それに伴い貧血、歩行困難さらに
39 起立不能となり死亡する動物がみられた。エトキシキン濃度の増加に伴い、
40 飼料摂取の忌避がみられた。糞の排泄量は極端に少なく、黄緑色を呈した。

1 血液学的検査では、6,200 ppm 以上投与群で Ht 及び Hb の低下が認めら
2 れた。

3 血液生化学的検査では、6,200 ppm 以上投与群で AST 及び ALT の増加並
4 びに ALP、総タンパク及び Alb の低下傾向が認められた。

5 尿検査では、著変は認められなかった。

6 臓器重量では、2,400 及び 3,800 ppm 投与群で肝臓の重量が対照群と比較
7 して大きかった。

8 剖検及び病理組織学的検査では、3,800 ppm 以上 投与群で、肝臓及び脾
9 臓におけるヘモジリデン沈着、諸臓器における水腫、膵臓の腺細胞分泌顆粒
10 の減少等がみられ、6,200 ppm 以上投与群では、骨髄の血球系細胞の低形成、
11 膠様髄並びに一部の動物に肝細胞の腫大及び脂肪変性が認められた。(参照)
12 [\[飼料添加物 エトキシキンの概要、p12-13\]](#) [\[昭和 55 年度飼料の安全性及び有用性確認調](#)
13 [査委託事業 エトキシキンのブタにおける短期毒性試験\]](#)

14 最低用量の 2,400 ppm 投与群で肝重量の増加が認められたため、本試験に
15 おける NOAEL は設定できなかった。

16 17 6. 慢性毒性及び発がん性試験

18 (1) 53 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス、皮下投与)

19 新生児マウス (Swiss ICR/Ha、低用量群: 57 匹、中用量群: 53 匹、高用量
20 群: 28 匹) を用いて、エトキシキン溶液を 1、7、14 及び 21 日齢時に皮下投
21 与 (10、50 及び 100 (1 日齢時のみ) mg/mL) した。それぞれ 1 日齢時で
22 500、2,500 及び 5,000 mg/kg 体重、21 日齢時で 250 及び 1,250 mg/kg 体重
23 に相当した。

24 離乳するまでに、高用量群で 100%、中用量群で 74%及び低用量群で 2%
25 のマウスが死亡した。対照群では 15%が死亡した。53 週目の試験終了まで
26 に各時点で、数匹のマウスを剖検した。

27 組織及び病変の限定部位について、主に腫瘍に関する検査を実施した。肺
28 腫瘍及び肝癌の発生頻度は、投与群と対照群ではほぼ同じであった。なお、悪
29 性リンパ腫の発生頻度にわずかな上昇 (低用量群: 雌 4 例、中用量群: 2 例、
30 対照群: 0) がみられたが、この結果は信頼性が低いと考えられた。

31 以上の結果から、新生児マウスに致死量近傍のエトキシキンを 4 回皮下投
32 与した場合において、1 歳齢までは腫瘍の発生頻度に有意な増加がみられな
33 いことが示された。(参照) [\[JMPR 1998, p166\]](#)

34 35 (2) 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、混餌投与)

36 ラット (Fischer 344、3 週齢、雄雌各 6~19 匹/群) を用いたエトキシキ
37 ン (純度不明) の 18 か月間混餌投与 (0 及び 5,000 ppm) による慢性毒性/
38 発がん性併合試験が実施された。

1 そのうちの1群には、エトキシキン[®]を24週間混餌投与した後、対照飼料
2 を34週間与え、腎臓病変の進行を調べるため、試験開始後4、12(又は14)、
3 24、58及び78週に剖検した。

4 投与群の雌の増体重は1~5週に減少し、雄では3週以降に減少した。摂
5 餌量は、投与開始から最初の4週間の雌雄で減少した。

6 腎臓の病理学的検査では、雌雄で明らかな違いが認められた。雄では、4
7 及び14週後に明確な乳頭の間質性変性がみられ、それは24週までに皮質の
8 腎盂腎炎を伴う壊死及び腎盂の尿路上皮過形成に進行した。雌では、乳頭
9 の間質性変性は極わずかで14週にみられたのみで、一貫した進行はみられな
10 かった。

11 Fischer344ラットで一般に見られる慢性進行性腎症は、エトキシキン投与
12 群で加速された。

13 Schmorl染色により、リポフスチンの黄金色の色素沈着が、投与群、特に
14 雌の近位尿細管に認められた。

15 24週後でみられた病変については、引き続き対照飼料を34週間給与した
16 後の検査で回復は認められなかった。

17 本試験により、エトキシキン(混餌濃度5,000 ppm、250 mg/kg体重/日相
18 当)の若齢ラットに対する強い腎毒性が示された。(参照) [\[JMPR 1998, p168\]](#)
19

20 (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット、混餌投与)

21 ラット(雌雄各約10匹/群)を用いた、エトキシキンの2年間混餌投与(0、
22 62、125、250、500、1,000、2,000及び4,000 ppm)による慢性毒性/発がん
23 性併合試験が実施された。被験動物は、投与開始200、400、600及び715
24 日後に剖検された。

25 死亡率は、投与群と対照群の間で有意な差は認められなかった。

26 増体重の有意な減少が、2,000 ppm投与群の雄で投与開始225日後に、雌
27 では21日後に認められた。

28 肝臓及び腎臓の比重量は、250 ppm投与群の雄及び1,000 ppm投与群の雌
29 で投与開始200日後に増加した。

30 Hbは、2,000及び4,000 ppm投与群の雌雄ともに、試験開始後100及び
31 300日で正常であった。

32 腎皮質における組織学的変化が、2,000及び4,000 ppm投与群の雄で投与
33 開始200日後にみられたが、雌では認められなかった。他の全ての臓器は、
34 雄雌ともに200日後では正常であった。400日後では、雄にのみ腎臓(腎盂
35 腎炎)、肝臓及び甲状腺に病変がみられた。同様の病変が雌雄ともに717日
36 までの期間にみられたが、雄で顕著であった。700日後に偶発的に腫瘍の発
37 生がみられたが、発生頻度に用量相関性はみられず、対照群にも発生がみら
38 れた。62 ppm群では、投与による影響はみられなかったが、500 ppm群の
39 雄(2例)では腎臓にわずかな病変が認められた。700日後に検査した群の

1 異常とその時点における加齢による病理学的症状とを区別するのは困難であ
2 った。

3 この試験では1群あたりの動物数が少なかったため、背景レベルが低い腫
4 瘍のような稀な事象の変化を検出するには感度に限度があるが、投与量の用
5 量範囲が広いこと及び経時的なサンプリングにより、報告された所見はある
6 程度の信頼性があると考えられた。(参照) [JMPR 1998, p167]、originalは[JMPR
7 1969]

8 250 ppm 投与群の雄で肝臓及び腎臓の比重量の増がみられたことから、こ
9 の試験における NOAEL は 125 ppm (6 mg/kg 体重/日) と考えられた。

10 11 (4) 5年間慢性毒性/発がん性併合試験(イヌ、混餌投与)

12 イヌ(雌雄各14頭/群)にエトキシキン(0及び300 ppm)を混餌投与し、
13 5年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

14 血液学的検査、尿検査、血液生化学的検査(AST、BUN、プロモスルホフ
15 タレイン(BSP)試験)、臓器重量、比重量、体重、並びに肉眼的及び組織病
16 理的検査において投与による影響は認められなかった。

17 (参照) [JMPR 1998, p169]

18 この試験における NOAEL は 300 ppm (7.5 mg/kg 体重/日) と考えられた。

19 20 (5) 33週間発がん性試験(ラット、混餌投与)

21 N-nitrosoethyl-N-ethanolamine で誘発した腎及び肝腫瘍の研究の一部と
22 して、ラットの対照群の1つ(Fischer 344、8週齢、雄25匹)に、試験終
23 了時(41週齢)までエトキシキンが混餌投与(8,000 ppm)され、肝臓、腎
24 臓及び肉眼的病変部分が組織学的に調べられた。

25 肝臓では、 γ -GTP 陽性病巣、過形成結節及び肝細胞癌はみられなかった。
26 腎臓病変については、所見はなかった。(参照) [JMPR 1998, p167]

27
28 N-nitrosoethyl-N-ethanolamine 誘発による膀胱がん研究の一部として、
29 対照群ラット(Fischer 344、雄25匹)にエトキシキンが混餌投与(8,000 ppm)
30 された。

31 32週後での膀胱における単純過形成並びに乳頭状及び結節性過形成の発
32 生頻度は、アスコルビン酸投与群及びエリソルビン酸ナトリウム投与群より
33 も高く、単純過形成の発生頻度は N-nitrosobutyl-N-hydroxybutylamine 単
34 独投与群よりも高かった。無処理の対照群は用いられなかった。エトキシ
35 キン投与群では、膀胱の乳頭腫及び癌腫は認められなかった。(参照) [JMPR 1998,
36 p167]

37 38 (6) 24週間発がん性試験(ラット、混餌投与)

1 上記と同様の膀胱癌の研究が実施され、ラット (Fischer 344、雄 15 匹/
2 群) にエトキシキンが 24 週間混餌投与 (8,000 ppm、400 mg/kg 体重/日相
3 当) された。

4 膀胱の乳頭状及び結節性過形成並びに乳頭腫の誘発は認められなかった。
5 (参照) [JMPR 1998, p167]
6

7 7. 生殖発生毒性試験

8 (1) 多世代繁殖毒性試験 (ラット①、混餌投与)

9 ラットに、エトキシキンを 40 日間混餌投与 (0、250、500 及び 1,000 ppm、
10 トコフェロール微減飼料使用) した後、連続して 3 回同腹児を出産させた。

11 第 2 世代同腹児の生成には、1 番目の同腹児の児動物を用いた。同腹児 1
12 匹の出産後、最高用量は投与中止となった (理由不明)。

13 受胎能、同腹胎児数及び児動物の生存率に反映するような繁殖への影響は
14 認められなかった。

15 投与群は対照群よりも出産/養育の成績が良く、500 ppm 投与群の方が 250
16 ppm 投与群より成績が良かった。

17 交配前の投与期間が短く、純度及び 1 群あたりの動物数が不明であること
18 から、この報告の評価はやや落ちるが、エトキシキンは、500 ppm (25 mg/kg
19 体重/日相当) の混餌投与では、繁殖成績に顕著な影響を及ぼさないと結論付
20 けられた。(参照) [JMPR 1998, p170]
21

22 (2) 多世代繁殖毒性試験 (ラット②、混餌投与)

23 ラット (雌、8~9 匹/群) を用い、交配日にエトキシキンを混餌投与 (0、
24 125、375 及び 1,125 ppm) した。

25 妊娠期間は全ての群でほぼ同じであったが、同腹児数は 375 ppm 以上投
26 与群でわずかに減少がみられた。また、1,125 ppm 投与群では死産の発生率
27 が増加し、離乳時の生存率が減少した。

28 また、妊娠 1~10 日にエトキシキンを混餌投与 (1,125 ppm まで) した試
29 験では、同腹児数、死産数、離乳時生存数及び離乳時体重に影響はみられな
30 かった。(参照) [JMPR 1998, p170]

31 この試験における NOAEL は、125 ppm (6 mg/kg 体重/日) と考えられた。
32

33 (3) 多世代繁殖毒性試験 (イヌ、混餌投与)

34 エトキシキンは、酸化劣化防止のために市販のドッグフードに添加され
35 ていることから、エトキシキンの 2 世代繁殖試験にはイヌが用いられた。

36 最初の交配 (F0) では、イヌ (ビーグル種、雄 5 匹及び雌 10 匹/群) を
37 用い、交配前に少なくとも 82 日間のエトキシキン混餌投与 (0、100 及び
38 225 ppm) を行った。次の F1 交配に用いる児動物 (雄 8 匹及び雌 13 匹)
39 には、離乳時から 10~30 か月 (雌では第 2 発情周期) の繁殖までの期間に
40 エトキシキンを混餌投与 (0、100 及び 225 ppm) した。

1
2 F0の交配に関しては、同一群内の体重にかなりのばらつきがみられたが、
3 225 ppm 投与群の成体 (F0) で、投与開始から 17 週まで及び妊娠後期に体
4 重減少の傾向がみられた。雄は、ほとんどの試験期間中で摂餌量が減少した。
5 妊娠が確認された高用量投与群の雌 2 匹からは産仔がなかった。

6 交尾行動、分娩、出産及び離乳の指標、精液パラメータ並びに一般状態に
7 ついては、群間で有意な差は認められなかった。

8 同腹児数、児動物の生存率並びに児動物の体重及び成育は、全ての群でほ
9 ぼ同じであった。

10 225 ppm 投与群の児動物では、肛門の表皮剥離及び発赤、脱水、鼻汁並び
11 に流涙の症状を示すものが雌雄ともに増加した。後の 2 つの症状は、100 ppm
12 投与群でも増加した。

13 全投与群の親動物の雌及び高用量群の親動物の雄で、統計的に有意な ALP
14 の増加がみられた。また、雌雄ともに高用量群で、正常範囲内の値であった
15 が、単球数及び部分トロンボプラスチン時間 (PTT) の減少がみられた。尿
16 パラメータへの影響は認められなかった。

17 最初の段階で交配に失敗した雌 (対照群 3 匹、225 ppm 投与群 2 匹) は、
18 再交配では成功した。

19
20 F1 動物では、低用量群の雄 (1 例) と高用量群の雌 (2 例) が死亡又は瀕
21 死状態で剖検された。雄は、神経学的症状が疑われたため剖検された。雌 1
22 例は心臓病の疑いで死亡し、もう 1 例は肺炎のため剖検された。

23 一般状態では、過度の流涙、脱水症状、削瘦及び歯肉の蒼白などがみられ、
24 徴候を示す雌雄の各動物数及び発生数ともに用量依存的に増加した。

25 高用量群の雄の平均体重は、試験 48 週まで対照群より少なかった。

26 摂餌量は、試験当初、高用量群が対照群より多かったが、雄の 8~18 週、
27 雌の 8~30 週では少なくなった。

28 血液学的検査では、投与群及び対照群ともに試験期間を通してかなりの変
29 動がみられた。RBC、Ht 及び Hb に投与に起因する影響がみられ、投与群の
30 雌雄 (10 及び 23 週) で対照群に比べ 11%まで減少した。また、PTT への
31 影響もみられ、高用量群の雌 (23 及び 62 週) 及び低用量群の雌 (23、36
32 週及び最終分析時点) で減少がみられた。

33 血液生化学的検査では、高用量群 (10、23 及び 36 週) で血清中 ALP、 γ -GTP
34 及び ALT の増加、並びに A/G 比の減少がみられ、低用量群では変化が少な
35 かった。これらの変化は、肝機能障害を示すものである。

36 尿検査では、顕著な変化は認められなかった。

37
38 F1 の交配において、精液の分析や交配、妊娠、出産、離乳に関して対照群
39 と投与群の間に明白な違いは認められなかった。成犬において、唯一みられ
40 た投与に関連する臨床症状は過剰な流涙であり、これは対照群より低用量群

1 及び高用量群の雄でより頻繁に見られた。血液学的検査は、すべての群で同
2 様の結果であった。血液生化学検査では、雌で用量相関性のある変化がみら
3 れ、高用量群では統計学的に有意差 ($p<0.05$) が認められた。変化が認め
4 られたものは、Glu、Cho、TP、Alb 及び A/G 比の減少と、T.Bil、 γ -GTP、
5 ALP、ALT の増加であった。雄では、ALP、 γ -GTP 及び ALT の用量相関的
6 増加がみられたが、統計学的に有意差は認められなかった。肉眼的検査では、
7 高用量群の 1 匹の雄と 2 匹の雌で肝臓の暗紫色の変色が見られ、低用量群と
8 高用量群の 2 匹の雌では頸部リンパ節に出血がみられた。これらの病変は対
9 照群にはみられず、おそらく投与に関連するものと思われた。投与群の雄に
10 において、脾臓と精巣の絶対重量及び脳重量比が、体重の増加に比例して統計
11 学的に有意に増加していた。雌では、肝臓 (10%)、腎臓 (10%) 及び脾臓
12 (40%) の絶対及び相対的重量の増加が報告されたが、統計学的な差は認め
13 られなかった。病理組織学的検査において、肝臓、下垂体及び脾臓が標的器
14 官であることが示唆された。雌でみられた頸部リンパ節の出血は確認されな
15 かった。後にプロトポルフィリンと同定された暗赤褐色の色素沈着は、対照
16 群や低用量群の雄の肝臓にはみられなかったが、低用量群の雌に 7 例、高用
17 量群の雄に 2 例及び高用量群の雌に 10 例みられ、重症度は用量相関的に増
18 加した。高用量群の雌で脾臓の線維症と出血の頻度が増加し (対照群の 0/13
19 に対し 3/11)、高用量群で下垂体嚢胞の頻度が対照群と比較して増加した (雄
20 で 0/8 対 2/6、雌で 2/12 対 4/10)。投与群の雄の子犬で、灰白色または蒼白
21 色の歯茎、過剰な流涙及び脱水症状の発生が増加し、雌の子犬では脱水症状
22 の発生が増加した。雌において出産時及び妊娠 6 週までの子犬の体重は用量
23 相関的にわずかに減少した (10%)。低用量群での子犬の死亡率の増加は、高
24 用量群ではみられず、低用量群の産仔数の多さによるものと思われた。死亡
25 率は、対照群 7/62、低用量群 24/91 及び高用量群 10/77 であった。

26 試験期間中、100ppm 群の雄 4 匹と雌 1 匹及び 225ppm 群の雌 2 匹で神経
27 障害がみられた。発症例では、後肢の機能障害、起立不全、及びミエリン変
28 性と関係する頭と体の不安定性がみられる。同腹の正常な子犬では、神経的
29 欠損はみられなかった。影響を受けた犬のすべてが、対照群の犬にはない雄
30 の系統であった。影響を受けた子犬の両親がエトキシキン添加飼料を非投与
31 下で交配したとき、神経障害を示した子犬の発生率は、17%/腹及び 25%/腹
32 あった。これらの結果は、遺伝学的に指示されるものである。この試験にお
33 けるエトキシキンの実際の摂取量の推定は、開始時の平均値が 100 及び
34 225ppm となった。実際に摂取した飼料の量は試験期間により変化するが、
35 平均で 25 g/kg 体重/日と考えられ、100ppm では 2.5 mg/kg 体重/日、225ppm
36 では 6 mg/kg 体重/日に相当するという結果になった。試験の結果から、
37 225ppm 以上投与群では生殖に関しては影響を及ぼさないことが示された。

38 (参照) [JMPR 1998, p170-172]

1 過剰な流涙や脱水症状の臨床症状、血液生化学検査結果及び肝臓の色素沈
2 着がみられたことからなどから、最小用量の 100ppm、2.5 mg/kg 体重/日が
3 LOAEL と考えられた。

4 事務局：本評価書における LOAEL の最小値になります。

5 JMPR ではこの値を ADI の根拠としています。

6 JMPR 2005 年には以下の記述があります。

8 1998 年の JMPR で、イヌを用いたエトキシキンの混餌投与（0、100 及び
9 225ppm）による 2 世代繁殖毒性試験について評価された。

10 試験の最高用量（5.6 mg/kg 体重/日相当）まで、繁殖パラメータへの影響
11 は認められなかった。

12 一般状態では、脱水症状及び過度の流涙などがみられた。

13 肝毒性が認められ、特に雌に顕著であった。影響は最小用量の 100 ppm で
14 認められ、イヌを用いた亜急性毒性試験でみられたものと一致した。

15 最小用量の 100 ppm（2.5 mg/kg 体重/日相当）は、一般毒性徴候及び肝臓
16 への影響により、LOAEL と考えられた。（参照）[JMPR 2005, p251]

17 18 (4) 発生毒性試験（ラット①、強制経口投与）

19 妊娠ラット（SD 系、8 匹/群）を用いて、エトキシキン（純度 97.6%）を
20 妊娠 6～19 日に強制経口投与（0、62、125、250、500、1,000 mg/kg 体重/
21 日、コーンオイル溶解）し、催奇形性を調べるための用量設定試験が実施さ
22 れた。

23 1,000 mg/kg 体重/日投与群は妊娠 9 日までに全て死亡又は剖検され、500
24 mg/kg 体重/日投与群の 3 例は妊娠 10～11 日に死亡した。剖検では、毒性影
25 響はみられなかった。

26 一般状態では、全投与群で排便の減少、暗色尿及び被毛の褐色化が認めら
27 れ、用量依存的であった。

28 摂餌量の減少及び体重減少は、125 mg/kg 体重/日以上投与群の投与開始時
29 にみられ、妊娠 9 日以降では、増体重は 500 mg/kg 体重/日以下の全ての群
30 で同等であった。これらの動物では、対照群と比べて妊娠 20 日まで体重が
31 20 %低下した。

32 胎児の体重は、500 mg/kg 体重/日投与群で減少したが、外表奇形、性比及
33 び頭殿長の検査では投与による影響は認められなかった。（参照）[JMPR 1998,
34 p172]

35 36 (5) 発生毒性試験（ラット②、強制経口投与）

37 妊娠ラット（SD 系、25 匹/群）を用い、エトキシキン（純度 97.6%）の強
38 制経口投与（0、50、150 及び 350 mg/kg 体重/日、コーンオイル溶解）によ
39 る発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 6～19 日に行い、妊娠 20 日に剖
40 検し、子宮及び卵巣の検査を行った。

1 また、全胎児の体重、性別並びに外表及び内臓奇形について調べた。胎児
2 の半数の頭部はウィルソン切片法で調べ、残りの半数の頭部は中央冠状切片
3 で調べた。全胎児について、アリザリンレッド S 染色により骨格検査を行っ
4 た。

5 試験期間中に母動物の死亡例は認められなかった。

6 350 mg/kg 体重/日投与群の母動物で泌尿生殖器の着色がみられ、またこれ
7 ら最高用量群の動物及び 150 mg/kg 体重/日投与群の数例では、その他の部
8 分で着色がみられた。

9 350 mg/kg 体重/日投与群では、母動物の体重は妊娠 6~7 日に減少し、増
10 体重は 6~20 日において対照群に比べ 13 %の減少であった。150 mg/kg 体
11 重/日投与群では、増体重の減少は 5 %であった。

12 摂餌量は、150 mg/kg 体重/日投与群で 9 %減少し、350 mg/kg 体重/日投
13 与群では 13%減少した。

14 剖検では、母動物に特筆すべき所見はなかった。子宮重量、同腹児数、吸
15 収胚数、着床前及び着床後胚損失数、性比及び胎児重量は、全ての群で同等
16 であった。

17 児動物における奇形及び異常に関する個々の所見は、正常範囲内であり、
18 投与との関連は認められなかった。全体的な変異の発生率は対照群で最も高
19 かったが、個々の変異については有意な増加は認められなかった。

20 この試験全体における NOAEL は、高用量投与群での一般状態（被毛の着
21 色）及び母動物の体重減少に基づいて、50 mg/kg 体重/日とされ、胎児に対
22 する NOAEL は、試験の最高用量である 350 mg/kg 体重/日とされた。（参
23 照） [JMPR 1998, p172]

24 JMPR 2005 年には以下の記述があります。

25
26
27
28
29 1998 年の JMPR において、ラットを用いた強制経口投与（最高用量
30 350mg/kg 体重/日まで）による発生毒性試験が評価された。

31 エトキシキンには、最高用量まで胎児毒性を示さず、催奇形性は認められな
32 かった。

33 母動物に対する NOAEL は、高用量群における増体重の減少に基づき、50
34 mg/kg 体重/日とされた。他の動物種では、発生毒性試験は実施されなかった。
35 （参照） [JMPR 2005, p251]

36 37 (6) 発生毒性試験（ラット③、強制経口投与）

38 妊娠ラット（CD/CRJ、20~22 匹/群）を用いて、エトキシキンを妊娠 7
39 ~17 日に強制経口投与（0、45、130 及び 400 µL/kg 体重/日、溶媒：オリ
40 ーブ油（10 mL/kg 体重））した。

1 妊娠ラットの一般状態では、全投与群で暗緑青色の糞の排泄がみられ、130
2 $\mu\text{L}/\text{kg}$ 体重/日以上投与群では、暗緑青色又は暗青色の尿を排泄した。

3 体重増加の抑制及び摂餌量の減少が $400 \mu\text{L}/\text{kg}$ 体重/日投与群で認められ
4 た。排卵、着床並びに胎児の発育及び外形には、投与の影響は認められな
5 かった。

6 投与群の胎児に水腎症及び輸尿管異常が 1.3~2.5%の割合で出現した。頸
7 椎椎弓低形成、肋骨短小、腰椎化及び仙椎化等の骨格異常が、投与群におい
8 て 0.4~1.3%、対照群では 0.6%出現した。これらの異常は出現状況及び使
9 用した SD ラットの特性から、偶発的な変化と判定された。

10 これらの結果から、エトキシキン、胎児毒性あるいは催奇形性を示さな
11 いと考えられた。(参照) [\[飼料添加物 エトキシキンの概要、p13\]](#)、[\[エトキシキンの](#)
12 [安全性に関する資料 No.3、昭和 54 年度飼料の安全性及び有用性確認調査委託事業実施報](#)
13 [告書\]](#)

14 15 (7) 発生毒性試験 (ウサギ、強制経口投与)

16 妊娠ウサギ (JW-Nibs、8~9 匹/群) を用いて、エトキシキンを妊娠 6~18
17 日に強制経口投与 (0、5、24 及び $120 \mu\text{L}/\text{kg}$ 体重/日、懸濁用液: 1%CMC
18 (carboxymethyl cellulose) 液 ($5 \text{ mL}/\text{kg}$ 体重)) した。

19 $120 \mu\text{L}/\text{kg}$ 体重/日投与群 (9 匹) の全例で、投与開始後に体重、摂餌量及
20 び飲水量がの減少がみられ、うち 5 例が死亡、1 例が流産、他の 1 例が早産
21 した。 $24 \mu\text{L}/\text{kg}$ 体重/日投与群の 1 例は、流産し、 $5 \mu\text{L}/\text{kg}$ 体重/日投与群の 1
22 例は流産後に死亡した。対照群では、1 例が早産であった。1%CMC 液の投
23 与により消化器障害が起こり、流産及び早産の一因となった可能性が考えら
24 れた。排卵、着床及び胎児の発育には、投与による影響は認められなかった。

25 胎児の外形及び内部異常については、 $5 \mu\text{L}/\text{kg}$ 体重/日投与群の胎児 1 例に
26 小眼球症及び水腎症の合併が認められ、対照群では、小体症、頭蓋欠損、短
27 頭症並びに腹水及び心嚢水の増量がそれぞれ胎児 1 例に認められた。

28 骨格異常では、6 腰椎が $5 \mu\text{L}/\text{kg}$ 体重/日投与群の胎児 1 例にみられ、軟骨
29 異栄養症及び環椎の椎弓形成不全が、対照群の胎児 1 例にみられた。胸骨の
30 部分的癒合、腰椎化、仙椎化及び尾椎骨の側方移動が、対照群及び各投与群
31 に低率に認められた。

32 これらの異常の型及び出現頻度と投与量には関連が認められず、偶発性の
33 変化と判断された。(参照) [\[飼料添加物 エトキシキンの概要、p13\]](#)、[\[エトキシキン](#)
34 [の安全性に関する資料 No.3、昭和 54 年度飼料の安全性及び有用性確認調査委託事業実施](#)
35 [報告書\]](#)

36 37 8. その他の試験

38 (1) 腎毒性について (ラット)

39 ラット (Fischer 344、雄: 3~8 週齢、4~8 匹/群、雌: 8 週齢、8 匹) に、
40 エトキシキン (純度 90%) を混餌投与 ($5,000 \text{ ppm}$ 、雄: 20、26 及び 30 週

1 間、雌：30 週間）し、エトキシキンにより生じた腎臓病変の年齢及び性別へ
2 の依存性が調べられた。

3 腎臓の病理組織学的検査として、ブロモデオキシウリジン (BrdU) 標識、
4 γ -GTP 組織化学検出、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色、アリザリン
5 レッド染色並びに免疫ブロット法による尿中 Alb 及び α_{2u} グロブリンの検査
6 を行った。

7 増体重は、投与群で 10～15 %減少した。雄では、腎臓の絶対重量が 5～50%
8 増加し、結果として比重量が増加した。雌では、腎臓の比重量が 12 %増加し
9 た。

10 全投与群の雄で腎皮質の変化（尿細管上皮細胞内のエオジン染色性細胞質
11 内封入体、尿細管薄膜内のタンパク質蓄積）がみられた。

12 3 週齢時から投与された雄では、乳頭壊死、わずかな Ca 沈着及び腎盂の
13 移行性上皮の過形成がみられた。

14 投与群の雌の腎臓の組織学的所見は、高濃度のリポフスチン沈着を除いて、
15 対照群と同様であった。

16 雄における BrdU 標識は、好塩基性の尿細管再生像及び通常の HE 染色像
17 でともに、投与後 30 週間で増加がみられたが、投与後 20 週間では増加は認
18 められなかった。雌での BrdU 標識については記載がなかった。

19 尿中の α_{2u} グロブリン濃度は、投与群の雄でわずかに低下したが、Alb 濃
20 度は有意に増加した。

21 以上のように、最初の暴露の時期により、エトキシキン混餌投与（5,000
22 ppm、250 mg/kg 体重/日相当）によるラットの腎臓病変のパターンが変化し、
23 3 週齢から暴露した場合は、8 週齢からの暴露でみられた皮質病変に加えて
24 乳頭壊死が発生した。（参照）[JMPR 1998, p167-168]

25 26 (2) 皮膚刺激性試験（ウサギ）

27 ウサギ（3 匹）を用いて、エトキシキン（原液乳剤（70 %））を塗布（露出
28 皮膚）し、24 時間後に除去された。

29 24 時間後には、全ての動物でわずかな紅斑がみられ、48 時間後では、1
30 匹に極わずかの赤みが残っていた

31 エトキシキンは、上記の条件下において軽度の皮膚刺激性物質であると分
32 類された。（参照）[JMPR 1969, Short-term studies, Rabbit]

33
34 エトキシキンは、ウサギ皮膚への半閉塞塗布（4 時間）により、一過性の
35 軽微な紅斑を生じた。浮腫はなかったが、落屑（desquamation）が暴露後 7
36 日までみられた。（参照）[JMPR 1998, p164]

37 38 (3) 眼刺激性試験（ウサギ）

1 エトキシキン、ウサギの結膜に一過性の軽微～軽度の発赤及び浮腫を生
2 じた。これらの全ての影響は、4日以内に完全に消失した。(参照) [JMPR 1998,
3 p164]

5 (4) 皮膚感作性試験 (モルモット)

6 モルモット (雌雄各 6 匹) を用いた皮膚感作性試験において、エトキシキ
7 ンは非常に弱い紅斑反応を示した。

8 (参照) [JMPR 1998, p164]

10 9. ヒトに関する知見

11 20年間のエトキシキンの流通、使用で、皮膚刺激性及び感受性を示す症状
12 の報告はみられなかった。しかし、皮膚炎が、エトキシキン 70%溶液で噴霧
13 され濡れた状態のリンゴを取り扱う従業員の間によく発生した。

14 ボランティアによるパッチ試験から、これらの皮膚反応は直接の刺激によ
15 るものではなく、感作の結果であることが示された。(参照) [JMPR 1969,
16 OBSERVATION IN MAN]

17
18 いくつかの報告で、エトキシキンを含む動物用飼料を取り扱う作業者に多
19 く見られる重度の皮膚炎の原因が、エトキシキンである可能性が示された。
20 ワセリン中 0.01%程度の低い濃度のエトキシキンで惹起された作業場で、パ
21 ッチテスト陽性と記録された。報告書の著者らは、空気汚染及び光感受性の
22 関与を指摘した。(参照) [JMPR 1998, p173]

〈別紙：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
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)]
Bil	ビリルビン
BUN	血中尿素窒素
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品庁
EPA	米国環境保護庁
Glu	グルコース (血糖)
γ-GTP	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-LC	
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LSC	液体シンチレーション係数管
MIC	最小発育阻止濃度
MRL	最大残留基準値
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
RET	網状赤血球数
T.Bil	総ビリルビン
TP	総タンパク質
TSH	甲状腺刺激ホルモン

Vd	分布容積
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議
WBC	白血球数

DRAFT

〈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. The Merck Index, 14th Edition, 2006
3. FAO/ WHO: 1969 EVALUATIONS OF SOME PESTICIDE RESIDUES IN FOOD, THE MONOGRAPHS Issued jointly by FAO and WHO, ETHOXYQUIN
4. EPA: Reregistration Eligibility Decision (RED) for Ethoxyquin, CASE 0003, 2004
5. Jmpr: ETHOXYQUIN 159-177, 1998.
6. 厚生労働省, 食品健康影響評価に係る資料（飼料添加物エトキシキンの概要）
7. （社）日本科学飼料協会、エトキシキンの牛への移行調査 報告書
8. Jmpr: ETHOXYQUIN (addendum) 241-253, 2005.
9. 飼料添加物エトキシキンの安全性に関する資料

DRAFT