



府食第658号

平成25年8月21日

食品安全委員会

委員長 熊谷 進 殿

動物用医薬品専門調査会

座長 山手 丈至

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成25年1月30日付け24消安第4889号をもって農林水産省から食品安全委員会に意見を求められたエトキサゾールを有効成分とする鶏舎のワクモ駆除剤(ゴッシュ)に係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

動物用医薬品評価書

エトキサゾールを有効成分とする鶏舎
のワクモ駆除剤（ゴッシュ）

2013年8月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
○要約	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯及び使用状況	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. ヒトに対する安全性	5
2. 残留試験	5
(1) 残留試験（添加剤改良前製剤①）	5
(2) 残留試験（添加剤改良前製剤②）	6
(3) 残留試験（比較試験）	7
3. 鶏に対する安全性試験	7
(1) 添加剤改良前製剤及び本製剤の急性毒性試験（比較試験）	7
(2) 鶏における安全性試験	8
(3) 鶏における臨床試験	8
III. 食品健康影響評価	8
・別紙：検査値等略称	10
・参照	10

〈別添〉農薬・動物用医薬品評価書 エトキサゾール（第3版）

〈審議の経緯〉

- 2013年 1月 30日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について
要請（24消安第4889号）、関係資料の接受
- 2013年 2月 4日 第462回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 4月 19日 第151回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 6月 24日 第479回食品安全委員会（報告）
- 2013年 6月 25日 から 7月 24日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2013年 8月 21日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

〈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）
石井 克枝
上安平 洌子
村田 容常

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2012年7月1日から）

山手 丈至（座長*）
小川 久美子（座長代理*）
石川 さと子 舞田 正志
石川 整 松尾 三郎
寺本 昭二 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 吉田 敏則**
能美 健彦 渡邊 敏明
福所 秋雄

*: 2012年8月22日から

**：2012年10月1日から

要 約

エトキサゾールを有効成分とする鶏舎のワクモ駆除剤（ゴッシュ）について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤であるエトキサゾールは、動物用医薬品及び農薬として使用されており、食品安全委員会により ADI として 0.04 mg/kg 体重/日が設定されている。

本製剤は鶏舎内のワクモの駆除を目的として、ケージ等のワクモが生息する場所に散布するもので、鶏体に直接適用する用法はないが、使用実態上鶏が暴露される可能性があることから、製剤を直接鶏に噴霧投与する条件下で残留試験が実施された。その結果、エトキサゾールは皮膚及び脂肪において、投与 20 日後に定量限界未満～0.02 µg/g 及び 0.03～0.04 µg/g に減少した。卵黄では、投与 20 日後に定量限界近傍まで減少した。筋肉及び腎臓では投与 3 日後に、また、卵白では投与 1 日後に定量限界未満であった。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は、エトキサゾールである。本製剤 100 g 中にエトキサゾールが 2.5 g 含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

効能・効果は、鶏舎内のワクモの駆除である。(参照 1)

3. 用法・用量

本剤を 100 倍に水で希釈し、ケージ底面積 1 m²あたり 400 mL となるように、ワクモの生息する場所(ケージ、卵受け、餌受け、壁、天井など)に散布する¹。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤には、乳化剤、安定剤及び溶剤が含まれている²。(参照 1)

5. 開発の経緯及び使用状況

エトキサゾールは、オキサゾリン環を有する化合物で、脱皮及び孵化の阻止により殺ダニ活性を示す。ワクモは、ダニ目、ワクモ科、ワクモ属に分類される鶏の外部寄生虫である。通常、昼間は鶏舎やケージ支持台等の物陰や割れ目、生乾きの鶏糞の中等に生息し、夜間に鶏体に移動し吸血する。ワクモの吸血により鶏は貧血状態となる他、ヒナの発育低下、成鶏の産卵低下等を招き、死に至る場合もある。また、ワクモが寄生した鶏が産んだ卵では卵重の減少、卵質の低下等商品としての品質低下をもたらすことが知られている。近年、断熱性の高い鶏舎構造及び高い鶏の収容密度により、年間を通じて鶏舎内気温がワクモの生息に適した状態となっており、地域を問わず年間を通じてワクモの発生が認められるようになってきた。平成 18 年度の国内での調査では、採卵鶏飼養農場の 85.2%、採卵育成鶏飼養農場の 55.1%、採卵種鶏飼養農場の 56.3%でワクモの発生が認められた。ワクモの産卵は吸血 24 時間後から可能であり、卵から成虫に要する期間は、適温下で約 7 日間と非常に短いのが特徴である。このように鶏舎内で、季節を問わず短期間に増殖するワクモに対し、既存の殺虫剤(有機リン系、カーバメイト系等)の使用回数の増加及び同種薬剤の連続使用の結果ワクモが薬剤耐性を獲得しやすい状況となり、既存の殺虫剤が効きにくい薬剤抵抗性を示すワクモの出現も報告されている。このため、既存の殺虫剤と作用が全く異なるワクモの駆除剤として本製剤が開発された。(参照 2、3)

日本では、動物用医薬品としてエトキサゾールを有効成分とする牛のマダニ駆除剤が

¹ 本製剤については、鶏に直接適用する用法はないが、使用実態上鶏が暴露される可能性があることから評価要請がなされた。なお、使用上の注意では、鶏体への直接散布はしないこととされている。

² 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」(平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定)に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名を記載していない。

承認されている。(参照 2、3)

II. 安全性に係る知見の概要

本製剤に使用されている添加剤（乳化剤及び溶剤）については、より安全な製剤となるよう選択・検討され、開発当初（以下「添加剤改良前製剤」という。）から添加剤が変更されている。以下に示す残留試験、安全性試験、臨床試験等の多くは添加剤改良前製剤を用いて実施されている。(参照 3)

1. ヒトに対する安全性

本製剤の主剤であるエトキサゾールは、殺ダニ剤として動物用医薬品及び農薬に使用されており、日本では 2006 年に食品安全委員会により ADI (0.04 mg/kg 体重/日) が、EPA で cPAD³ (0.046 mg/kg 体重/日) が設定されている。(参照 4、5)

本製剤に使用されている添加剤のうち、溶剤は食品として摂取されている。安定剤はヒト用医薬品、食品添加物等に使用されており、食品安全委員会において過去に動物用医薬品の添加剤として評価されている。乳化剤は 2 種類使用されているが、一方はヒト用医薬品、食品添加物等に使用されており、食品安全委員会で過去に動物用医薬品の添加剤として評価されている。他方は、塩の異なるものが医薬部外品に使用されており、ラットを用いた経口投与による急性毒性試験で、LD₅₀ (1,900 mg/kg 体重) が確認されている。以上のことから、本製剤に使用されている添加剤は、当該物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

2. 残留試験

本製剤については、鶏体に直接適用する用法はないが、使用実態上鶏が暴露される可能性があることから、鶏体及び鶏卵への暴露量を推定するために、鶏体に直接噴霧する過酷な条件下で、残留試験が実施された。

(1) 残留試験（添加剤改良前製剤^①）

採卵鶏（ポリスブラウン、173 日齢、雌、64 羽/投与群及び 8 羽/対照群）に添加剤改良前製剤を常水で 100 倍に希釈し、鶏を収容しているケージ床の 1 m 上方から噴霧器を用いてケージ床面積 1 m² 当たり 400 mL を噴霧した。投与 1、3、5、7、10、15 及び 20 日後の各組織及び鶏卵⁴中のエトキサゾールの残留濃度についてガスクロマトグラフィー (GC) により測定した (定量限界 : 0.01 µg/g)。なお、1 ケージに 1 羽を収容しており、1 ケージ (床面積 0.108 m²) 当たりの投与量は、43~44 mL の範囲であった。

結果を表 1 に示した。組織中の濃度は、腎臓、筋肉及び卵白では、いずれの時点においても定量限界未満であった。肝臓では、投与 5 日後の 4 例中 1 例に 0.01 µg/g が検出

³ 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 (4.62 mg/kg 体重/日) を使用。UF は通常の 100 を使用。

⁴ 前日の午前 9 時から当日の午前 9 時までに産卵されたものを採取した。

されたのみであった。皮膚及び脂肪では、それぞれ投与 3 及び 5 日後に最高値 (0.04 µg/g 及び 0.09 µg/g) の残留がみられたが、投与 20 日後に 0.01 µg/g 及び 0.04 µg/g に減少した。卵黄では、投与 1 日後は定量限界未満であったが、投与 3 日後以降に検出された。投与 7 日後に最高値 (0.03 µg/g) の残留がみられ、投与 20 日後に定量限界近傍まで減少した。(参照 2)

表 1 採卵鶏における添加剤改良前製剤の噴霧投与 (400 mL/m²) における組織及び鶏卵中のエトキサゾール残留濃度 (µg/g)

試料	投与後日数 (日)						
	1	3	5	7	10	15	20
肝臓	—	ND	ND~0.01	ND	ND	ND	ND
腎臓	—	ND	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	—	ND	ND	ND	ND	ND	ND
皮膚	—	0.04	0.03	0.03	0.03	0.02	0.01
脂肪	—	0.07	0.09	0.08	0.06	0.05	0.04
卵黄	ND	0.01	0.02	0.03	0.02	ND~0.02	ND~0.01
卵白	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND : 定量限界 (0.01 µg/g) 未満 — : 実施せず

n=4

(2) 残留試験 (添加剤改良前製剤②)

採卵鶏 (ハイラインマリア、253 日齢、雌、64 羽/投与群及び 8 羽/対照群) に添加剤改良前製剤を井水で 100 倍に希釈し、鶏を収容しているケージ床の 1 m 上方から噴霧器を用いてケージ床面積 1 m² 当たり 400 mL を噴霧した。投与 1、3、5、7、10、15 及び 20 日後の各組織及び鶏卵中のエトキサゾールの残留濃度について GC により測定した (定量限界 : 0.01 µg/g)。

結果を表 2 に示した。組織中の濃度は、腎臓、筋肉及び卵白では、いずれの時点においても定量限界未満であった。肝臓では、投与 3 及び 5 日後の一部試料で検出されたが、それ以外の時点ではいずれも定量限界未満であった。皮膚及び脂肪では、投与 5 日後に最高値 (0.05 µg/g 及び 0.11 µg/g) の残留がみられたが、投与 20 日後に定量限界未満~0.02 µg/g 及び 0.03 µg/g に減少した。卵黄では、投与 1 日後は定量限界未満であったが、投与 3 日後以降に検出された。投与 5 日後に最高値 (0.04 µg/g) の残留がみられ、投与 20 日後に定量限界近傍まで減少した。(参照 2)

表 2 採卵鶏における添加剤改良前製剤の噴霧投与 (400 mL/m²) における組織及び鶏卵中のエトキサゾール残留濃度 (µg/g)

試料	投与後日数 (日)						
	1	3	5	7	10	15	20
肝臓	—	ND~0.01	ND~0.02	ND	ND	ND	ND

⁵ 前日の午前 11 時から当日の午前 11 時までに産卵されたものを採取した。

腎臓	—	ND	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	—	ND	ND	ND	ND	ND	ND
皮膚	—	0.04	0.05	0.04	0.03	0.02	ND~0.02
脂肪	—	0.10	0.11	0.08	0.06	0.04	0.03
卵黄	ND	0.02	0.04	0.03	0.02	0.01	ND~0.01
卵白	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND：定量限界（0.01 µg/g）未満　—：実施せず

n=4

（3）残留試験（比較試験）

採卵鶏（ジュリア、264日齢、雌、14羽/投与群及び8羽/対照群）に添加剤改良前製剤及び本製剤を井水で100倍に希釈し、鶏を収容しているケージ床の1m上方から噴霧器を用いてケージ床面積1m²当たり400mLを噴霧した。投与前、投与1、5、10及び20日後の血漿及び鶏卵中のエトキサゾールの残留についてGCにより測定した（定量限界：0.01 µg/g）。

結果を表3に示した。添加剤改良前製剤及び本製剤の残留量はほぼ同等と考えられた。（参照2）

表3 採卵鶏における添加剤改良前製剤及び本製剤の噴霧投与（400 mL/m²）における血漿及び鶏卵中のエトキサゾール残留濃度（µg/g）

試料	被験薬	投与後日数（日）				
		投与前	1	5	10	20
血漿	無投与	ND	—	—	—	—
	改良前製剤	—	ND	ND	ND	ND
	本製剤	—	ND	ND	ND	ND
卵黄	無投与	ND	—	—	—	—
	改良前製剤	—	ND	0.038	ND~0.022	ND~0.014
	本製剤	—	ND	0.028	0.023	ND~0.013
卵白	無投与	ND	—	—	—	—
	改良前製剤	—	ND	ND	ND	ND
	本製剤	—	ND	ND	ND	ND

ND：定量限界（0.01 µg/g）未満　—：実施せず

n=3

3. 鶏に対する安全性試験

残留試験【Ⅱ. 2. (1)及び(2)】と同様に、添加剤改良前製剤を用いて安全性試験が実施された。

（1）添加剤改良前製剤及び本製剤の急性毒性試験（比較試験）

ラット（雌雄）による添加剤改良前製剤及び本製剤を用いた急性毒性試験では、LD₅₀は両製剤共に2,000 mg/kg体重超であった（表4）こと（参照2）、また、残留試験【Ⅱ. 2. (1)~(3)】においては、薬剤処理後の鶏の一般状態（体重、活力、食欲及び便秘状）

に、両製剤で異常が観察されなかったことから、添加剤改良前製剤を用いた安全性試験により、本製剤の安全性を評価できると判断された。

表 4 添加剤改良前製剤及び本製剤を用いたラットにおける急性毒性試験

動物種	投与製剤	投与経路及び 観察期間	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
			雄	雌
ラット	添加剤改良前製剤	強制経口 14 日間観察	>2,000	
	本製剤	強制経口 14 日間観察	>2,000	

(2) 鶏における安全性試験

採卵鶏（ジュリア、266 日齢、雌 10 羽/群）に添加剤改良前製剤を井水で希釈（希釈率: 0、100 倍（常用量）、20 倍（5 倍量））し、鶏体の 1 m 上方の位置から噴霧器を用いて飼育ケージ床面積 1 m² 当たり 400 mL の割合で、1 日 1 回、3 日連続で噴霧した。なお、給水器及び給餌器は噴霧前に各ケージから取り外し、噴霧後に再度取り付けた。

その結果、体重、摂餌量、産卵率、血液学的検査及び血液生化学的検査のいずれにおいても、各群間に有意差が認められなかったことから、鶏に対する安全性に問題はないと考えられた。（参照 2）

(3) 鶏における臨床試験

採卵鶏を飼養する養鶏場 2 施設（A 農場：ポリスブラウン、雌、約 8,960 羽、B 農場：ジュリア、雌、約 29,440 羽）の計約 38,400 羽を用いた添加剤改良前製剤の臨床試験が実施された。添加剤改良前製剤を水道水で 100 倍に希釈し、ケージ面積 1 m² 当たり 400 mL となるようワクモの生息する場所（鶏舎の床面、壁面、配管、ケージ、卵受け、餌受けの下側等）に溝や隙間にいるワクモに薬剤が十分にかかるよう散布した。

その結果、いずれの施設においても飼養鶏に有害事象は観察されず、被験薬の散布によると考えられる異常の発現及び副作用は認められなかった。（参照 2）

III. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるエトキサゾールは、動物用医薬品及び農薬として使用されており、食品安全委員会により ADI として 0.04 mg/kg 体重/日が設定されている。

残留試験が製剤を直接鶏に噴霧投与する条件下で実施されており、皮膚及び脂肪において、それぞれ投与 3 又は 5 日後に最高値（0.04～0.05 µg/g 及び 0.09～0.11 µg/g）のエトキサゾールの残留がみられたが、投与 20 日後には定量限界未満～0.02 µg/g 及び 0.03～0.04 µg/g に減少した。卵黄では投与 5 又は 7 日後に最高値（0.03～0.04 µg/g）の残留にみられたが、投与 20 日後には定量限界近傍まで減少した。筋肉及び腎臓では投与 3 日後に、また、卵白では投与 1 日後に定量限界未満であった。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製

剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
EPA	米国環境保護庁
FQPA	米国食品品質保護法
GC	ガスクロマトグラフィー
LD ₅₀	半数致死量
NOAEL	無毒性量
Rfd	参照用量
SF	安全係数
UF	不確実係数

〈参照〉

1. ヤシマ産業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ゴッシュ (未公表)
2. ヤシマ産業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ゴッシュ 添付資料: 概要 (未公表)
3. ヤシマ産業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ゴッシュ 添付資料: 起源又は開発の経緯 (未公表)
4. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」(平成 20 年 2 月 21 日付け府食第 188 号) : (別添) 農薬・動物用医薬品評価書 エトキサゾール, 2008 年
5. Federal Register . September 26, 2003 (Volume 68, Number 187)

農薬・動物用医薬品評価書

エトキサゾール

(第3版)

2013年8月

食品安全委員会

目 次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	4
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	7
○要 約	8
I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要	9
1. 用途	9
2. 有効成分の一般名	9
3. 化学名	9
4. 分子式	9
5. 分子量	9
6. 構造式	9
7. 開発の経緯	9
II. 安全性に係る試験の概要	11
1. 動物体内運命試験（ラット）	11
(1) 吸収	11
(2) 分布	12
(3) 代謝	12
(4) 排泄	13
2. 植物体内運命試験	14
(1) なす	14
(2) りんご	15
(3) オレンジ	16
(4) ワタ	17
3. 土壌中運命試験	18
(1) 好氣的土壌中運命試験	18
(2) ガラス表面光分解試験	19
4. 水中運命試験	19
(1) 加水分解試験	19
(2) 水中光分解試験①	20
(3) 水中光分解試験②	20
5. 土壌残留試験	21
6. 作物等残留試験	21
(1) 作物残留試験	21

(2) 推定摂取量	21
7. 家畜薬物動態試験及び残留試験	22
(1) 家畜薬物動態試験 (鶏)	22
(2) 家畜残留試験 (牛)	23
(3) 家畜残留試験 (鶏) ①	24
(4) 家畜残留試験 (鶏) ②	25
8. 一般薬理試験	25
9. 急性毒性試験	26
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	28
11. 亜急性毒性試験	28
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	28
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	29
(3) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	30
(4) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	30
(5) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	31
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	31
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	31
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①	32
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②	34
(4) 18か月間発がん性試験 (マウス) ①	35
(5) 18か月間発がん性試験 (マウス) ②	35
13. 生殖発生毒性試験	36
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	36
(2) 発生毒性試験 (ラット)	37
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	37
14. 遺伝毒性試験	37
15. その他の試験	39
(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	39
(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	40
III. 食品健康影響評価	42
・別紙1: 代謝物/分解物略称	49
・別紙2: 検査値等略称	50
・別紙3: 作物残留試験成績	51
・別紙4: 推定摂取量	56
・参照	57

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 2003年 8月 5日 農林水産大臣から動物用医薬品の承認に係る食品健康影響評価について要請（15消安第987号）、関係書類の接受
厚生労働大臣から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0805006号）、関係書類の接受（参照1～4）
- 2003年 8月 7日 第6回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 10月 8日 第1回動物用医薬品専門調査会
- 2003年 12月 5日 第2回動物用医薬品専門調査会
- 2004年 5月 21日 第11回動物用医薬品専門調査会
- 2005年 6月 21日 第30回動物用医薬品専門調査会
- 2006年 2月 24日 第47回動物用医薬品専門調査会
- 2006年 3月 29日 第50回動物用医薬品専門調査会
- 2006年 4月 13日 第139回食品安全委員会（報告）
- 2006年 4月 13日 から2006年5月12日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2006年 5月 17日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2006年 5月 18日 第143回食品安全委員会（報告）
（同日付け農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知）

－第2版関係－

- 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5）
- 2007年 3月 5日 厚生労働大臣から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）
- 2007年 3月 6日 関係書類の接受（参照6～13）
- 2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 10月 29日 □8回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2007年 12月 5日 第32回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 12月 18日 第86回動物用医薬品専門調査会
- 2008年 1月 17日 第222回食品安全委員会（報告）
- 2008年 1月 17日 から2008年2月15日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 2月 19日 農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 2月 21日 第227回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照14）
- 2009年 5月 8日 残留農薬基準告示（参照15）

－第3版関係－

- 2012年 7月 30日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かんしょ）
- 2013年 1月 30日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（24消安第4889号）、厚生労働大臣から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0130第12号）、関係書類の接受（参照16～32）
- 2013年 2月 4日 第462回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 2月 28日 第91回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 4月 19日 第151回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 6月 17日 農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2013年 6月 24日 第479回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

- | (2009年6月30日まで) | (2012年7月1日から) |
|----------------|---------------|
| 見上 彪（委員長） | 熊谷 進（委員長） |
| 小泉直子（委員長代理*） | 佐藤 洋（委員長代理） |
| 長尾 拓 | 山添 康（委員長代理） |
| 野村一正 | 三森国敏（委員長代理） |
| 畑江敬子 | 石井克枝 |
| 廣瀬雅雄** | 上安平冽子 |
| 本間清一 | 村田容常 |

*：2007年2月1日から

**：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
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
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

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑

川合是彰
小林裕子
三枝順三***

布柴達男
根岸友恵
根本信雄

若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)	三枝順三	松本清司
西川秋佳 (座長代理)	永田 清	吉田 緑
赤池昭紀	長野嘉介	
上路雅子	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)	代田眞理子	森田 健
長野嘉介 (座長代理)	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

<第91回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞

(2005年9月30日まで)	(2007年2月11日まで)	(2007年9月30日まで)
三森国敏 (座長)	三森国敏 (座長)	三森国敏 (座長)
井上松久 (座長代理)	井上松久 (座長代理)	井上松久 (座長代理)
青木 宙	青木 宙	青木 宙
明石博臣	明石博臣	明石博臣
江馬 眞	江馬 眞	江馬 眞
大野泰雄	大野泰雄	小川久美子
菅野 純	小川久美子	渋谷 淳
嶋田甚五郎	渋谷 淳	嶋田甚五郎
鈴木勝士	嶋田甚五郎	鈴木勝士
津田洋幸	鈴木勝士	津田修治
寺本昭二	津田修治	寺本昭二
長尾美奈子	寺本昭二	長尾美奈子
中村政幸	長尾美奈子	中村政幸
林 眞	中村政幸	林 眞
藤田正一	林 眞	平塚 明
	藤田正一	藤田正一
	吉田 緑	吉田 緑

(2008年3月31日まで)	(2012年7月1日から)
三森国敏 (座長)	山手丈至 (座長*)
井上松久 (座長代理)	小川久美子 (座長代理*)
青木 宙	石川さと子
今井俊夫	石川 整
今田由美子	寺本昭二
江馬 眞	天間恭介
小川久美子	頭金正博
下位香代子	能美健彦
津田修治	福所秋雄
寺岡宏樹	舞田正志
寺本昭二	松尾三郎
頭金正博	山口成夫
戸塚恭一	山崎浩史
中村政幸	吉田敏則**
林 眞	渡邊敏明
山崎浩史	
吉田 緑	

*: 2012年8月22日から

** : 2012年10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、農薬抄録、米国及び豪州が行った評価並びに動物用医薬品承認申請書等を基に食品健康影響評価を実施した。なお、今回、植物体内運命試験（ワタ）、作物残留試験（かんしょ）、家畜薬物動態試験（鶏）、家畜残留試験（鶏）、亜急性毒性試験（ラット）、慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）、発がん性試験（マウス）、遺伝毒性試験の成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（なす及びワタ等）、家畜薬物動態（鶏）、作物等残留、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）、遺伝毒性等の試験成績である。

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（重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等）及び歯（エナメル形成異常：ラット）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②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①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、ラットにおける無毒性量は4.01 mg/kg 体重/日が妥当と考えられた。以上のことから、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。

I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

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

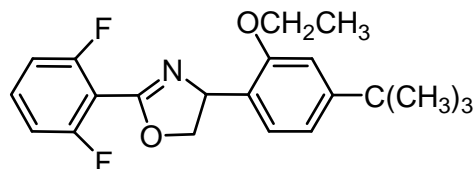
4. 分子式

$C_{21}H_{23}F_2NO_2$

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。作用機構はキチン生合成の阻害であり、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、海外

では米国、EU、アジア等の多くの国で登録されている。米国、カナダ、EUのほか、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。日本においては、動物用ダニ防除剤として、動物用医薬品の製造承認がなされている。今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（かんしょ）及び薬事法に基づく承認申請（エトキサゾールを有効成分とする鶏舎のワクモ駆除剤）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

動物用医薬品製造承認申請書、農薬抄録（2006 及び 2012 年）、米国資料（2003 及び 2005 年）及び豪州資料（2003 年）を用いて、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 1～4、6～12、16～25）

各種運命試験 [II. 1～5 及び 7] 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}C で標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]エトキサゾール」という。）、4,5-ジヒドロオキサゾール環の 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[oxa- ^{14}C]エトキサゾール」という。）及びジフルオロフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「[dif- ^{14}C]エトキサゾール」という。）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は比放射能（質量放射能）からエトキサゾールに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。代謝物/分解物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（ラット）

(1) 吸収

① 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 9 匹）に、[phe- ^{14}C]エトキサゾール若しくは[oxa- ^{14}C]エトキサゾールを 5 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において低用量という。）若しくは 500 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において高用量という。）で単回経口投与し、又は SD ラット（雌雄各 12 匹）に、両標識体の等量混合物を低用量で 14 日間反復経口投与して、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

雌雄ラットの血漿中放射能の 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。 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}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。 $T_{1/2}$ には雌雄間、用量間で明確な差はみられなかった。（参照 6）

表 1 薬物動態学的パラメータ

標識体	[phe- ¹⁴ C]エトキサゾール				[oxa- ¹⁴ C]エトキサゾール				両標識体 等量混合	
投与方法	単回経口								反復経口	
投与量 (mg/kg 体重)	5		500		5		500		5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	3	4	6	6	2	3	6	4	2	3
C _{max} (μg/g)	1.51	0.63	16.4	5.3	0.96	0.65	15.8	5.6	3.46	1.02
T _{1/2} (hr)	56	63	41	58	77	97	70	82	51 ^a	77 ^a
AUC (hr · μg/g)	33	16	425	150	24	16	464	121		

a : 最終相半減期

② 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (4) ②] における投与後 48 時間の尿及び胆汁中排泄率から算定した吸収率は、少なくとも低用量群の雄で 50%、雌で 64%、高用量群の雄で 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 6)

(2) 分布

SD ラット(一群雌雄各 12 匹)に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール若しくは[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は両標識体の等量混合物を低用量で 14 日間反復経口投与して、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 μg/g、高用量 : 5,580~8,190 μg/g)と肝臓(低用量 : 2.87~5.47 μg/g、高用量 : 26.3~53.4 μg/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。脂肪を除く全ての臓器及び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及び組織中濃度は、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 6)

(3) 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (4) ①]で得られた尿及び糞、胆汁中排泄試験[1. (4) ②]で得られた胆汁並びに体内分布試験 [1. (2)] で得られた血漿及び肝臓を

試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中の主要代謝物は、[phe-¹⁴C]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-¹⁴C]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。そのほかに、胆汁中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エトキサゾール (低用量で 17.8～29.1%TAR、高用量で 74.7～80.2%TAR) であり、ほかに微量の 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、ほかに微量の R2 が同定された。

血漿及び肝臓中では、エトキサゾールは 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 及び 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又はエステル結合の加水分解並びに *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 6)

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 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の大部分 (87～94%TAR) 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-¹⁴C]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-¹⁴C]エトキサゾールよりも[oxa-¹⁴C]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 6)

表 2 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]エトキサゾール				[oxa- ¹⁴ C]エトキサゾール			
	5		500		5		500	
投与量 (mg/kg 体重)								
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	8.5	7.6	1.6	1.6	14.2	16.6	3.2	1.9
糞	88.3	86.9	91.6	93.8	77.1	77.6	91.0	90.9

② 胆汁中排泄

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-¹⁴C]エトキサゾール又は[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中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-¹⁴C]エトキサゾールよりも[phe-¹⁴C]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。（参照 6）

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]エトキサゾール				[oxa- ¹⁴ C]エトキサゾール			
	5		500		5		500	
投与量 (mg/kg 体重)								
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

2. 植物体内運命試験

(1) なす

室内栽培のなす（品種：Aubergine Purple-Black）に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを 200～220 g ai/ha の用量でスプレーガンを用いて全面散布し、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-¹⁴C]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。試料として、全面散布区では散布 2 時間後、1 日後、14～15 日後に果実が、27～28 日後に葉と果実が採取され、被覆散布区では散布 2 時間後及び 27～28 日後に葉が、1 日後及び 27 日後に葉と果実が採取された。

なす果実及び葉における放射能分布は表 4 に示されている。

散布 27～28 日後の果実及び葉における総残留放射能濃度は、それぞれ 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約 70%TRR、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、果肉中の放射能は僅かであった。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エトキサゾールであり、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 未満) であった。(参照 6)

表 4 なす果実及び葉における放射能分布

標識体 試料採取時期		[phe- ¹⁴ C]エトキサゾール		[oxa- ¹⁴ C]エトキサゾール	
		散布直後 ¹⁾	散布 27 日後	散布直後 ¹⁾	散布 28 日後
果 実	総残留放射能濃度 (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 (%TRR)	4.1	20.8	5.5	28.6
	果肉部 (%TRR)	0.8	9.0	7.3	3.3
葉	総残留放射能濃度 (mg/kg)	17.2 ²⁾	4.44	/	6.47
	表面洗浄液 (%TRR)	/	88.1	/	82.3
	葉内部 (%TRR)	/	11.9	/	17.6

¹⁾ : 散布約 2 時間後試料と散布 1 日後試料をまとめて散布直後試料として処理された。

²⁾ : 被覆散布区試料、/ : 試料採取せず

(2) りんご

屋外栽培の 2~3 年のりんご樹 (品種 : Lord Lambourne) に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを 150 g ai/ha の用量でスプレーガンを用いて全面散布し、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) 各標識体当たり 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。試料として、散布 2 時間後、14~15 日後、21 日後及び 30 日後に果実及び葉が採取された。

りんご果実及び葉における放射能分布は表 5 に示されている。

散布 30 日後の果実及び葉における総残留放射能濃度は、それぞれ 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、果肉中の放射能は僅かであった。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エトキサゾールであり、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。そのほかに、抽出液から極微量の R10、R11、R13、R15 が検出され、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。(参照 6)

表 5 りんご果実及び葉における放射能分布

標識体		[phe- ¹⁴ C]エトキサゾール		[oxa- ¹⁴ C]エトキサゾール	
試料採取時期		散布2時間後	散布30日後	散布2時間後	散布30日後
果 実	総残留放射能濃度 (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 (%TRR)	0.6	41.4	1.3	36.6
	果肉部 (%TRR)	<0.2	6.2	<1.7	11.5
葉	総残留放射能濃度 (mg/kg)	14.9	2.52	11.8	0.69
	表面洗浄液 (%TRR)	98.8	64.3	99.1	55.7
	葉内部 (%TRR)	0.4	35.7	1.0	44.3

(3) オレンジ

屋外栽培のオレンジ樹 (品種: Valencia) に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は [oxa-¹⁴C]エトキサゾールを 400 g ai/ha の用量でスプレーガンを用いて全面散布し、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) 各標識体当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。試料として、散布 2 時間後、21 日後、30 日後、60 日後及び 90 日後 (収穫期) に果実及び葉が採取された。

オレンジ果実及び葉における放射能分布は表 6 に示されている。

散布 90 日後の果実及び葉における総残留放射能濃度は、それぞれ 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、果肉中の放射能は僅かであった。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エトキサゾールであり、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-¹⁴C]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-¹⁴C]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が生成された。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た。(参照 6)

表 6 オレンジ果実及び葉における放射能分布

標識体		[phe- ¹⁴ C]エトキサゾール		[oxa- ¹⁴ C]エトキサゾール	
試料採取時期		散布2時間後	散布90日後	散布2時間後	散布90日後
果実	総残留放射能濃度 (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 (%TRR)	1.0	28.1	1.6	50.0
	果肉部 (%TRR)	<0.4	2.9	0.2	12.6
葉	総残留放射能濃度 (mg/kg)	9.35	0.81	17.9	2.74
	表面洗浄液 (%TRR)	99.4	77.9	99.6	64.4
	葉内部 (%TRR)	0.7	22.2	0.5	35.7

(4) ワタ

スクリーンハウス内で栽培したワタ苗 (品種 : Maxxa) に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は[dif-¹⁴C]エトキサゾールを 100 g ai/ha の用量で手動式スプレーヤーを用いて 2 回茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。1 回目散布は、ワタ苗 1 本当たり 3~5 個の実が弾け始める時期 (収穫 42 日前)、2 回目散布はワタ苗 1 本当たり 1~4 個の弾けた実が付いている時期 (収穫 21 日前) とされた。試料として、2 回目散布 21 日後に実綿及びジントラッシュ (乾燥した苞、葉、茎などから成る綿繰り後のくず) が採取され、実綿は種子と綿毛 (リント) に分けて分析された。

ワタ種子及びジントラッシュにおける代謝物分布は表 7 に示されている。

ワタ種子及びジントラッシュにおける総残留放射能濃度は、それぞれ 0.02~0.031 mg/kg 及び 4.47~5.93 mg/kg であった。種子において 10%TRR を超える主要残留成分はエトキサゾール及び DFB であったが、残留濃度はともに 0.01 mg/kg 未満であった。エトキサゾールは、主にメタノール表面洗浄液中に検出され、有機溶媒可溶性画分からは [phe-¹⁴C]エトキサゾール処理区においてのみ微量抽出された。DFB は、[dif-¹⁴C]エトキサゾール処理区で主に有機溶媒可溶性画分に検出された。ほかに表面洗浄液中に R3、R11 及び R14/R15 が微量検出された。ジントラッシュにおける主要残留成分はエトキサゾールであり、10%TRR を超えて検出された代謝物は R3 であった。ほかに R4、R7、R8、

R11、R12、R13、R14 及び R15 が検出された（いずれも 0.5 mg/kg 未満）。
（参照 16）

表 7 ワタ種子及びジントラッシュにおける代謝物分布

標識体		[phe- ¹⁴ C]エトキサゾール		[dif- ¹⁴ C]エトキサゾール	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
種子	総残留放射能	100	0.020	100	0.031
	エトキサゾール	19.9	0.004	4.9	0.002
	DFB			20.1	0.006
	R3	7.2	0.001	4.6	0.001
	R11			0.8	<0.001
	R14/R15	2.7	<0.001	0.9 ^a	<0.001 ^a
	抽出残渣	21.8	0.004	23.4	0.007
ジントラッシュ	総残留放射能	100	4.47	100	5.93
	エトキサゾール	43.9	1.960	36.3	2.15
	DFB			2.6	0.153
	R3	16.0	0.714	18.1	1.07
	R4	1.0	0.045	0.8	0.051
	R7	2.7	0.119	3.3	0.186
	R8	2.2	0.102		
	R11			7.4	0.441
	R12	1.2	0.052		
	R13	3.4	0.144	2.1	0.122
	R14	2.4	0.109	2.9	0.168
	R15	1.6	0.073		
	抽出残渣 ^b	0.9	0.039	0.6	0.038

/: 分析せず、^a: R14 の分析値、^b: 植物構成成分の可溶性処理を行った後の最終残渣

以上より、エトキサゾールの代謝は 4 作物で基本的に同じであり、植物体における主要代謝経路は、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）及びジヒドロオキサゾール環の加水分解で、最終的には抱合体になるものと考えられた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

非滅菌及び滅菌植壤土（長野）に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを 1 mg/kg 乾土（最大有効成分投下量 1,020 g ai/ha 相当量）で添加し、25℃の暗所で最長 359 日間インキュベートして好氣的土壤中運命

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% TAR 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% TAR、R8 は 64 日後に 16.1% TAR、R13 は 100 日後に 13~14.3% TAR の最大値に達し、その後減少した。また、 $^{14}\text{CO}_2$ が処理 359 日後で 19.8~61% TAR 生成した。そのほかに R3、R4、R5、R9、R12、R14 及び R15 も検出されたが、いずれも 10% TAR 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ると考えられた。

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、 $^{14}\text{CO}_2$ 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 6)

(2) ガラス表面光分解試験

ガラス表面に、[phe- ^{14}C]エトキサゾール又は[oxa- ^{14}C]エトキサゾールを 3.1~3.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の用量で処理し、10 月の自然太陽光 (光強度: 10.0 W/m^2 、測定波長: 290~400 nm) 下に 48 時間置いた後、以降は 24 時間当たり明期 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^2 、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。ほかに R11 及び 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 6)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

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、[phe- ^{14}C]エトキサゾールを 0.037 mg/L の用量で添加し、pH 1.2 の希塩酸は 37°C、pH 5.0 の緩衝液は 20°C、pH 7.0 及び 9.0 の緩衝液は 20°C、25°C、50°C、60°C 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 8 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 6)

表 8 加水分解推定半減期

温度 (°C)	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①

pH 9 の滅菌ホウ酸緩衝液及び自然水 (河川水 : 英国) に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを 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/m²、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 及び R12) 及びベンズアミド (DFB 及び R15) に分解すると考えられた。(参照 6)

(3) 水中光分解試験②

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、非標識エトキサゾールを 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/m²、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 の滅菌緩衝液中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 6)

5. 土壌残留試験

火山灰土・砂壤土（群馬）及び洪積土・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 9 に示されている。（参照 6）

表 9 土壌残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	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	火山灰土・砂壤土	5.6 日	36.5 日
		洪積土・埴壤土	4.4 日	19.5 日
容器内試験	0.6 mg/kg	火山灰土・砂壤土	25.8 日	54.2 日
		洪積土・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. 作物等残留試験

(1) 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（エトキサゾール）、0.25（R3）及び 2.19（R7）mg/kg であった。（参照 6）

(2) 推定摂取量

作物残留試験成績の分析値を用いて、エトキサゾールを暴露評価対象化合物として農産物から摂取される推定摂取量が表 10 に示されている（別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法からエトキサゾールが最大の残留を示す使用条件で、今回申請されたかんしょを含む全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定のもとに行った。

表 10 食品中から摂取されるエトキサゾールの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:54.2 kg)
推定摂取量 (µg/人/日)	20.6	13.1	21.4	25.7

7. 家畜薬物動態試験及び残留試験

(1) 家畜薬物動態試験 (鶏)

① 分布

採卵鶏 (白色レグホン種、一群 5 羽、対照群 3 羽) に [phe-¹⁴C] エトキサゾール又は [dif-¹⁴C] エトキサゾールを反復混餌投与 (1 日 2 回で 4.5 日間投与、計 9 回投与) して、薬物動態試験が実施された。平均混餌濃度は、[phe-¹⁴C] エトキサゾールで 12 ppm 相当、[dif-¹⁴C] エトキサゾールで 11 ppm 相当であった。投与開始後 5 日間、各投与前に 1 日 2 回採取した卵 (卵黄及び卵白) 並びに最終投与 4 時間後の各組織中の TRR 濃度を測定した。

組織及び卵中における TRR 濃度は表 11 に示されている。組織中の TRR 濃度は 2 種の標識体で同様であり、最大で肝臓中の約 2.4 µg/g、最小で胸筋中の 0.015 µg/g の範囲であった。卵中の TRR 濃度は、投与期間中徐々に増加し、投与最終日には卵黄中に 0.23~0.27 µg/g、及び卵白中に 0.008~0.010 µg/g (卵白中の最高値は投与開始 4 日後の 0.013 µg/g) であった。

組織中及び卵における放射能の大部分 (84.4~99.8%TRR) が抽出可能であった。(参照 30、31)

表 11 鶏組織及び卵中の総放射能濃度 (µg/g)

標識体	[phe- ¹⁴ C] エトキサゾール	[dif- ¹⁴ C] エトキサゾール
肝臓	1.93	2.40
大腿筋	0.078	0.091
胸筋	0.015	0.016
脂肪 (腹部+皮膚)	0.612	0.751
卵黄 (投与開始 4+5 日) *	0.186	0.179
卵白 (投与開始 4+5 日) *	0.008	0.011

*: 投与開始 4 日後及び 5 日後に採取した卵黄又は卵白をそれぞれ合わせて測定

② 代謝

分布試験 [7. (1) ①] で得られた投与開始 4 及び 5 日後の卵黄及び卵白並びに最終投与 4 時間後の各組織を試料として、¹⁴C 残留物の抽出分析を実施し、代謝物の同定及び定量が行われた。

組織及び卵中の代謝物 (¹⁴C 残留成分) の濃度は表 12 に示されている。エトキサゾールは広範囲に代謝され、約 10 種類の代謝物が卵及び組織から同定された。卵黄、腹部及び皮膚の脂肪、大腿筋並びに胸筋において、未変化体エトキサゾールが主要な ¹⁴C 残留物であった。卵黄中のエトキサゾールの濃度は約 0.1 µg/g であったが、全卵 (卵黄対卵白の重量比は 31:69) では、0.036 µg/g 未満であった。肝臓では、代謝物 R16 が主要な ¹⁴C 残留物であった。(参照 30、31)

表 12 鶏組織及び卵における代謝物濃度 (µg/g)

[phe- ¹⁴ C]エトキサゾール投与群						
代謝物 (¹⁴ C 残留物)	試料					
	肝臓	大腿筋	胸筋	脂肪(腹部+ 皮膚)	卵黄	卵白
エトキサゾール	0.057 (3.0)	0.065 (82.7)	0.008 (51.7)	0.550 (89.9)	0.104 (55.9)	a
R2	0.020 (1.0)	0.004 (5.2)	0.001 (8.6)	0.023 (3.8)	0.007 (3.6)	—
R7	0.026 (1.4)	—	—	0.010 (1.7)	0.002 (1.0)	—
R7-COOH*	0.030 (1.5)	—	—	—	—	—
R8	0.014 (0.7)	—	—	—	—	—
R13	—	0.003 (3.7)	—	0.013 (2.1)	0.007 (3.7)	—
R16	1.13 (58.6)	0.004 (4.9)	0.003 (18.6)	0.006 (1.0)	0.002 (0.9)	—
R24	0.031 (1.6)	—	—	—	—	—
その他 ^b	0.336 (17.3)	0.001 (1.3)	0.003 (14.6)	0.008 (1.3)	0.036 (19.3)	—
抽出残渣	0.285 (14.8)	0.002 (2.1)	0.001 (6.6)	0.001 (0.2)	0.029 (15.6)	—

[dif- ¹⁴ C]エトキサゾール投与群						
代謝物 (¹⁴ C 残留物)	試料					
	肝臓	大腿筋	胸筋	脂肪(腹部+ 皮膚)	卵黄	卵白
エトキサゾール	0.078 (3.2)	0.078 (85.5)	0.008 (50.7)	0.692 (92.1)	0.111 (62.0)	0.003 (22.5)
R2	0.028 (1.2)	0.004 (4.8)	0.002 (9.6)	0.028 (3.8)	0.008 (4.5)	0.003 (27.0)
R7	0.028 (1.1)	—	—	0.003 (0.4)	0.002 (1.1)	0.003 (24.4)
R7-COOH	0.025 (1.0)	—	—	—	—	—
R13	—	0.002 (1.8)	<0.001 (2.2)	0.014 (1.8)	0.007 (3.9)	—
R16	1.59 (66.2)	0.005 (5.1)	0.003 (19.1)	0.007 (0.9)	0.002 (1.3)	—
その他 ^b	0.366 (15.2)	0.001 (0.8)	0.002 (10.8)	0.005 (0.8)	0.027 (14.7)	0.003 (20.9)
抽出残渣	0.287 (12.0)	0.002 (1.9)	0.001 (7.5)	0.002 (0.2)	0.022 (12.5)	0.001 (5.2)

() : TRR%

* : R7 の *tert*-ブチルメチル基の酸化生成物 (CH₃→COOH : R16 のジヒドロオキサゾール環が開いた代謝物)

a : 低残留のため抽出せず。 b : 種々の未同定抽出成分から成る (それぞれ<0.05 µg/g)

— : 検出せず

(2) 家畜残留試験 (牛)

牛 (ホルスタイン種、3頭) の体にエトキサゾール (1%製剤) を単回滴下投与 (10 mL/100 kg 体重) し、投与 4 及び 24 時間後に血液を採取し、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 (検出限界 : 0.05 µg/g)。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、0.43~1.00 mg 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 (ホルスタイン種、雄 1頭) の体に単回投与し、投与 1、3 及び 7 日後の血漿、投与 7 日後の投与部直下の筋肉及び脂肪、並びに対照としての大腿筋の筋肉及び腎周囲の脂肪が採取されたが、いずれからともエトキサゾールは検出されなかった (検出限界 : 0.05 µg/g)。

また、牛（ホルスタイン種、3頭/群）を用いたエトキサゾール含有製剤（1%製剤）の滴下投与（10 mL/100 kg 体重及び 20 mL/100 kg 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（投与 12、24、36 及び 48 時間後）に採取した血漿及び乳汁中にエトキサゾールは検出されなかった（検出限界：0.05 µg/g）。

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。（参照 1、2、3）

（3）家畜残留試験（鶏）①

採卵鶏（ボリスブラウン、173 日齢、雌、一群 64 羽）にエトキサゾール製剤（エトキサゾール 2.5%乳剤）を常水で 100 倍に希釈し、鶏を収容しているケージ床の 1 m 上方から噴霧器を用いてケージ床面積 1 m² 当たり 400 mL を噴霧した。投与 1、3、5、7、10、15 及び 20 日後の各組織及び鶏卵¹中のエトキサゾールを測定した（定量限界：0.01 µg/g）。なお、1 ケージに 1 羽を収容しており、1 ケージ（床面積 0.108 m²）当たりの投与量は、43~44 mL の範囲であった。

結果は表 13 に示されている。組織中の濃度は腎臓、筋肉及び卵白では、いずれの時点においても定量限界未満であった。肝臓では、投与 5 日後の 4 例中 1 例に 0.01 µg/g が検出されたのみであった。皮膚及び脂肪では、それぞれ投与 3 及び 5 日後に最高値（0.04 µg/g 及び 0.09 µg/g）の残留がみられたが、投与 20 日後に 0.01 µg/g 及び 0.04 µg/g に減少した。卵黄では、投与 1 日後は定量限界未満であったが、投与 3 日後以降に検出された。投与 7 日後に最高値（0.03 µg/g）の残留がみられ、投与 20 日後に定量限界近傍まで減少した。（参照 30、32）

表 13 鶏組織及び卵中残留（µg/g）

試料	投与後日数（日）						
	1	3	5	7	10	15	20
肝臓	—	ND	ND~0.01	ND	ND	ND	ND
腎臓	—	ND	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	—	ND	ND	ND	ND	ND	ND
皮膚	—	0.04	0.03	0.03	0.03	0.02	0.01
脂肪	—	0.07	0.09	0.08	0.06	0.05	0.04
卵黄	ND	0.01	0.02	0.03	0.02	ND~0.02	ND~0.01
卵白	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND：定量限界（0.01 µg/g）未満 —：実施せず

n=4

¹ 前日の午前 9 時から当日の午前 9 時までに産卵されたものを採取した。

(4) 家畜残留試験（鶏）②

採卵鶏（ハイラインマリア、253日齢、雌、一群64羽）にエトキサゾール製剤（エトキサゾール2.5%乳剤）を井水で100倍に希釈し、鶏を収容しているケージ床の1m上方から噴霧器を用いてケージ床面積1m²当たり400mLを噴霧した。投与1、3、5、7、10、15及び20日後の各組織及び鶏卵²中のエトキサゾールを測定した（定量限界：0.01 µg/g）。

結果は表14に示されている。組織中の濃度は腎臓、筋肉及び卵白では、いずれの時点においても定量限界未満であった。肝臓では、投与3及び5日後の一部試料で検出されたが、それ以外の時点ではいずれも定量限界未満であった。皮膚及び脂肪では、投与5日後に最高値（0.05 µg/g及び0.11 µg/g）の残留がみられたが、投与20日後に定量限界未満～0.02 µg/g及び0.03 µg/gに減少した。卵黄では、投与1日後は定量限界未満であったが、投与3日後以降に検出された。投与5日後に最高値（0.04 µg/g）の残留がみられ、投与20日後に定量限界近傍まで減少した。（参照30、32）

表14 鶏組織及び卵中残留（µg/g）

試料	投与後日数（日）						
	1	3	5	7	10	15	20
肝臓	—	ND~0.01	ND~0.02	ND	ND	ND	ND
腎臓	—	ND	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	—	ND	ND	ND	ND	ND	ND
皮膚	—	0.04	0.05	0.04	0.03	0.02	ND~0.02
脂肪	—	0.10	0.11	0.08	0.06	0.04	0.03
卵黄	ND	0.02	0.04	0.03	0.02	0.01	ND~0.01
卵白	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND：定量限界（0.01 µg/g）未満 —：実施せず

n=4

8. 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15に示されている。（参照6）

表15 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

² 前日の午前11時から当日の午前11時までに産卵されたものを採取した。

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	
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	
ヘキソバルビタール睡眠	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 時間後にヘキソ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	

注) 溶媒は Tween 80 水溶液が用いられた。
 —: 最小作用量又は最大無作用量が設定されない。

9. 急性毒性試験

エトキサゾール (原体) のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 4、6、10、11、12)

表 16 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
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
	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
	ICR マウス	>2,000	>2,000	体重減少 死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		鼻吻部周囲に赤色付着物 死亡例なし
		>1.09	>1.09	

エトキサゾールの原体混在物（2,5-YI）及び代謝物（R3、R7、R8、R10、R11 及び R14）のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 6）

表 17 急性経口毒性試験概要（原体混在物及び代謝物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
2,5-YI	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、鼻部及び口吻部周辺の赤色又は褐色汚れ、嗜眠、尿量増加、落ち着きの無さ、死亡例なし
R3	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、円背位 死亡例なし
R7	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

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
R8	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、 雄：625 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：391 mg/kg 体重以上で死亡例
R10	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
R11	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、 雌雄：3,570 mg/kg 体重以上で死亡例
R14	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

エトキサゾール原体の 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 6、10、11)

11. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

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：平均検体摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.12	18.3	61.8	184
	雌	6.74	20.5	69.0	205

各投与群で認められた毒性所見は表 19 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 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量³増加が、1,000 ppm 以上投与群の雌で肝比重量増加が認められたので、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 6、12)

表 19 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・ AST、GGT、T.Chol、CPK 及びカリウム増加	・ GGT 増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
1,000 ppm 以上	・ Ht 及び Hb 減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ 肝比重量増加
300 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加	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) ②

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 : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群		5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	300	610
	雌	337	692

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で Ht 減少、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5,000 ppm 未満 (雄 : 300 mg/kg 体重/日未満、雌 : 337 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 11、12、16)

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・ 上顎切歯伸長 ・ Hb 減少 ・ PLT 増加 ・ T.Chol 及び CPK 増加	・ 上顎切歯伸長 ・ Hb 減少 ・ 腎絶対及び比重量増加

³ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 減少 ・ TP 及び Glob 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 減少 ・ PLT 増加 ・ PT 短縮 ・ Glob 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 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 : 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	1,600 ppm	6,400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.4	55.1	214	878
	雌	15.2	62.0	251	995

各投与群で認められた毒性所見は表 23 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 投与群の雌で肝絶対及び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 6、10、12)

表 23 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ 小葉周辺性肝細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 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 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.33	53.7	268
	雌	5.42	55.9	277

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

10,000 ppm 投与群では、雄 1 例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 以上投与群の雌雄で肝絶対及び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) であると考えられた。(参照 6、8、11、12)

表 25 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"> ・ Alb 減少 ・ ALT 及び AST 増加[§] ・ 前立腺比重量減少 ・ 大腸炎[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Alb 減少 ・ Glob 増加、A/G 比低下 ・ TG 増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 粘液便^{§§} ・ ALP 増加^{§§} ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 前立腺腺上皮萎縮[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加^{§§} ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差は認められないが、毒性影響と判断した。

§§：2,000 ppm 投与群では有意差は認められないが、毒性影響と判断した。

(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/日投与群の雄で肝比重量の軽度増加 (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ため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 12)

1 2. 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：平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 26 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.62	23.5	116
	雌	4.79	23.8	117

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

組織学的検査では、5,000 ppm 投与群の雄 1 例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 [11. (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 以上投与群の雌雄で肝絶対及び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) であると考えられた。(参照 6、8、11、12)

表 27 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"> ・粘液便 ・Hb 及び RBC 減少 ・TG 増加 ・前立腺腺上皮萎縮[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb 及び RBC 減少[§] ・TG 増加
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加^{§§} ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加^{§§} ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差は認められないが、毒性影響と判断した。

§§：1,000 ppm 投与群では有意差は認められないが、毒性影響と判断した。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①

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（設定値）：平均検体摂取量は表 28 参照] 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。

表 28 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		4 mg/kg 体重/日	16 mg/kg 体重/日	64 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.01	16.1	64.4
	雌	4.03	16.1	64.5

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 29 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 30 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。したがって、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脾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/日以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加等が、64 mg/kg 体重/日投与群の雌でLDH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/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照6、8、12）

（精巣間細胞腫及び精細管萎縮に関しては、[15. (1)] を参照）

表 29 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①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"> ・ Hb 減少 ・ T.Bil 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ LDH 増加
16 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 	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 30 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) ¹⁾	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

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

¹⁾ : 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) ②

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 : 平均検体摂取量は表 31 参照) 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。

表 31 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.83	187	386
	雌	2.07	216	445

各投与群で認められた毒性所見は表 32 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[12. (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 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、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) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 8、11、12、16)

表 32 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制^s ・ Ht 及び Hb 減少 ・ Glob 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ Glob 及び T.Chol 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大

	<ul style="list-style-type: none"> ・切歯の摩耗 ・小葉中心性肝細胞肥大 	
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・MCV 及び MCH 減少 ・APTT 延長 ・GGT 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・頭頂部骨組織過形成^{§§} ・切歯の伸長 ・切歯エナメル形成異常 	<ul style="list-style-type: none"> ・削瘦 ・Ht 及び Hb 減少 ・GGT 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・頭頂部骨組織過形成^{§§} ・切歯の伸長及び摩耗 ・切歯エナメル形成異常
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：衛星群の 4~9 週を除き有意差は認められなかったが、毒性影響と判断した。

§§：統計検定は実施されていないが、毒性影響と判断した。

(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ①

ICR マウス (主群：一群雌雄各 52 匹、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 (設定値)：平均検体摂取量は表 33 参照] 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 33 18 か月間発がん性試験 (マウス) ①の平均検体摂取量

投与群		15 mg/kg 体重/日	60 mg/kg 体重/日	240 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15.1	60.1	241
	雌	15.1	60.5	243

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 か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又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/日投与群の雄で小葉中心性肝細胞脂肪化等、雌で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/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 6、8、12)

(5) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ②

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：平均検体摂取量は表 34 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 34 18 か月間発がん性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与群		2,250 ppm	4,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	242	484
	雌	243	482

本試験において、4,500 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞脂肪化が、雌で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 8、11、12、16）

1 3. 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：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 35 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			80	400	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	5.59	28.2	139
		雌	6.59	33.4	159
	F ₁ 世代	雄	6.29	31.7	157
		雌	6.78	35.6	172

親動物では、2,000 ppm 投与群で P 及び F₁ 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、ラットの 90 日間亜急性毒性試験①[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 F₁ 児動物に哺育 4 日の生存率低下が、F₁ 及び F₂ 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、親動物では、2,000 ppm 投与群の P 及び F₁ 雄で肝比重量増加が、児動物では、2,000 ppm 投与群の F₁ 児動物で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、F₁ 雄：31.7 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm（P 雌：159 mg/kg 体重/日、F₁ 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、F₁ 雄：31.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：35.6 mg/kg

体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 6)

(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/日投与群の母動物で摂餌量減少 (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/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 6、8、12)

(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 例が妊娠 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った。

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/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 6、8、11、12)

1.4. 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、マウスリンフォーマ TK 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、ラットを用いた *in vivo/in vitro* UDS 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 36 に示されている。マウスリンフォーマ TK 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、DNA 修復試験、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で全て陰性であり、また *in vivo* におけるマウス小核試験で陰性であった。したがって、マウスリンフォーマ TK 試験で認められた陽性結果を支持する *in vivo* 試験結果はないことから、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 6、8、11、12、16)

表 36 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、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA102 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y (TK ^{+/+})	10~60 µg/mL (-S9) 0.5~10 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、6-42 時間処理、+S9)	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験	SD ラット(肝細胞) (一群雄 3 匹)	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(骨髄細胞) (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、代謝物 R3、R7 及び R11 (動物、植物及び土壌由来)、R8 及び R14 (植物及び土壌由来) 並びに R10 (植物由来) 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 37 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全て陰性であった。(参照 6)

表 37 遺伝毒性試験概要 (原体混在物及び代謝物)

被験物質	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

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
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/7° 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/7° レート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98 株)	39.1~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	
		<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	4.88~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	
R8 ¹⁾	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)	20~1,250 µg/7° レート (+/-S9)	+S9 で TA100 株 のみ陽性
R8 ²⁾	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/7° 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/7° 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/7° 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/7° レート (+/-S9)	陰性

+/-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%

15. 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

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①[12. (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①[11. (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。

① PCNA 抗原を指標とした精巣間細胞の増殖活性の測定

ラットの90日間亜急性毒性試験①[11. (1)]における0及び3,000 ppm 投与群の最終計画と殺時の精巣（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6、11、12）

② 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、エトキサゾールを4週間混餌（原体：0、4、16及び64 mg/kg 体重/日）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。したがって、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6、12）

(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（一群雌雄各6匹）に、エトキサゾールを4週間又は13週間混餌（原体：0、1,000、及び2,000 ppm：平均検体摂取量は表38参照）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 P450 量、ECOD 及びPROD 活性が測定された。

表 38 肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響に関する試験の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	59.6	120
	雌	66.7	134

各投与群で認められた毒性所見は表39に示されている。

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 週間投与で肝絶対及び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 P450 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 12、16)

表 39 肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響に関する試験で認められた毒性所見

性別 検査週	雄		雌	
	投与開始 4 週後	投与開始 13 週後	投与開始 4 週後	投与開始 13 週後
2,000 ppm	・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・肝比重量増加		2,000 ppm 以下 毒性所見なし
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 毒性所見なし	1,000 ppm 毒性所見なし	・肝絶対及び比重量増加	

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬及び動物用医薬品「エトキサゾール」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、植物体内運命試験（ワタ）、作物残留試験（かんしょ）、家畜薬物動態試験（鶏）、家畜残留試験（鶏）、亜急性毒性試験（ラット）、慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）、発がん性試験（マウス）、遺伝毒性試験の成績が新たに提出された。

¹⁴C で標識したエトキサゾールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後 48 時間における吸収率は、少なくとも低用量群の雄で 50%、雌で 64%、高用量群の雄で 16%、雌で 19%と算出された。臓器及び組織への蓄積性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関与していることが示唆された。排泄は速やかであり、主要排泄経路は糞中であつた。糞中の主要残留成分はエトキサゾールで、ほかに微量の R3、R7 及び R13 が同定された。尿中の主要代謝物は Met1、R24 及び R11 であつた。

¹⁴C で標識したエトキサゾールのなす、りんご、オレンジ及びワタを用いた植物体内運命試験の結果、エトキサゾールの供試作物における残留性は低く、果実（又は可食部）への浸透移行性は極めて小さいと考えられた。植物体における主要残留成分はエトキサゾールであり、10%TRR を超えて検出された代謝物は DFB（ワタ種子で最大 20.1%TRR）及び R3（ジントラッシュで最大 18.1%TRR）であつた。

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の結果、最大残留値はいずれもホップ(乾花)の 6.68 mg/kg(エトキサゾール)、0.25 mg/kg (R3) 及び 2.19 mg/kg (R7) であつた。

鶏を用いた家畜動態試験（混餌投与）の結果、鶏組織及び卵中の主要残留物はエトキサゾール（脂肪(腹部+皮膚)で最大 92.1%TRR）であつた。肝臓では、R16（最大 66.2%TRR）が主要代謝物であつた。エトキサゾールを分析対象化合物とした家畜残留試験の結果、牛を用いた試験では、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。鶏を用いた試験では、噴霧投与されたエトキサゾールの最大残留値は 0.11 µg/g（脂肪）であつた。

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（重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等）及び歯（エナメル形成異常：ラット）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。

各種試験結果から、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。

各試験における無毒性量等は表 40 に示されている。

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②の 1.83 mg/kg 体重/日であつたが、2 年間慢性毒性/発がん性併合

試験①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、ラットにおける無毒性量は 4.01 mg/kg 体重/日が妥当と考えられた。
以上のことから、食品安全委員会は、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

表 40 各評価機関の評価及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			米国 ²⁾	豪州 ³⁾	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験①	0、100、300、1,000、3,000 ppm	雄：61.8 雌：69.0	雄：6.12 雌：20.6	雄：6.12 雌：20.5	雄：6.12 雌：20.5
		雄：0、6.12、18.3、61.8、 184 雌：0、6.74、20.5、69.0、 205	雌雄：肝酵素増加、 肝重量増加、小葉 中心性肝細胞肥 大、雌：肝腫大	雌雄：肝重量増加	雄：肝絶対及び比 重量増加 雌：肝比重量増加	雄：肝絶対及び比 重量増加 雌：肝比重量増加 等
	90 日間 亜急性 毒性試験②	0、5,000、10,000 ppm	雌雄：－	雌雄：－	雌雄：－	(最大耐量： 10,000 ppm)
		雄：0、300、610 雌：0、337、692	雌雄：臨床症状、 肝重量増加等	雌雄：肝絶対及び 比重量増加等	雌雄：Ht 減少、小 葉中心性肝細胞肥 大等	
2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験①	0、4、16、64 (設定値)	雌雄：64	雌雄：64	雄：4 雌：16	雄：4.01 雌：16.1	雄：4.01 雌：16.1
	雄：0、4.01、16.1、64.4 雌：0、4.03、16.1、64.5	毒性所見なし (発がん性ははっきりしない)	雌雄：肝毒性 (肝 重量増加及び血漿 Chol 増加) (発がん性は認めら れない)	雄：肝絶対及び比 重量増加等 雌：LDH 増加 (発がん性は認めら れない)	雄：肝絶対及び比 重量増加等 雌：LDH 増加 (発がん性は認めら れない)	雄：肝絶対及び比 重量増加等 雌：LDH 増加 (発がん性は認めら れない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)			
			米国 2)	豪州 3)	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験②	0、50、5,000、10,000 ppm	雄：1.83 雌：2.07	雄：1.83 雌：2.07	雄：1.83 雌：2.07	雄：1.83 雌：2.07
		雄：0、1.83、187、386 雌：0、2.07、216、445	雌雄：切歯エナメル形成異常 (発がん性は認められない)	雌雄：肝重量増加等 (発がん性は認められない)	雌雄：肝絶対及び比重量増加、切歯エナメル形成異常等 (発がん性は認められない)	雌雄：肝絶対及び比重量増加、切歯エナメル形成異常等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0、80、400、2,000、ppm	親動物：20 児動物：20 繁殖能：100	親動物：20 児動物：20	親動物 P雄：28.2 F1雄：31.7 P雌：159 F1雌：172	親動物 P雄：28.2 F1雄：31.7 P雌：33.4 F1雌：35.6
		P雄：0、5.59、28.2、139 P雌：0、6.59、33.4、159 F1雄：0、6.29、31.7、157 F1雌：0、6.78、35.6、172 [0、4、20、100]4)	親動物：肝比重量増加(雄)等 児動物：生存率低下 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物：肝比重量増加 児動物：低体重、生存率低下 (繁殖能に対する影響は認められない)	児動物 P雄：28.2 F1雄：31.7 P雌：33.4 F1雌：35.6 親動物 雄：肝比重量増加 雌：毒性所見なし 児動物：生存率低下等 (繁殖能に対する影響は認められない)	児動物 P雄：28.2 F1雄：31.7 P雌：33.4 F1雌：35.6 親動物：肝比重量増加 児動物：生存率低下等 (繁殖能に対する影響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			米国 ²⁾	豪州 ³⁾	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	発生毒性試験	0、40、200、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物、胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：200 胎児：1,000 母動物：摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：200 胎児：1,000 母動物：摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：200 胎児：1,000 母動物：摂餌量減少 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：214 雌：251	雄：55 雌：250	雄：55.1 雌：251	雄：55.1 雌：251
		雄：0、13.4、55.1、214、 878 雌：0、15.2、62.0、251、 995	雌雄：門脈周囲性 肝細胞壊死等	雌雄：肝絶対及び 比重量増加等	雌雄：肝絶対及び 比重量増加等	雌雄：肝絶対及び 比重量増加等
	18か月間 発がん性 試験①	0、15、60、240 (設定値)	雄：241 雌：243	雌雄：60	雄：60.1 雌：60.5	雄：60.1 雌：60.5
		雄：0、15.1、60.1、241 雌：0、15.1、60.5、243	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雄：CPK 上昇、肝 脂肪化等 雌：肝重量増加 (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)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			米国 ²⁾	豪州 ³⁾	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	18 か月間 発がん性 試験②	0、2,250、4,500 ppm	雄：242 雌：243	雄：242 雌：243	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)	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：肝腫大、 体重増加抑制等 胎児：仙椎前椎骨 数 27 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)	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：肝絶対及び 比重量増加等	雄：5.33 雌：5.42 雌雄：肝絶対及び 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) ¹⁾			
			米国 ²⁾	豪州 ³⁾	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	1年間慢性毒性試験	0, 200, 1,000, 5,000 ppm	雄：4.62 雌：4.79	雄：4.6 雌：4.8	雄：4.62 雌：4.79	雄：4.62 雌：4.79
		雄：0, 4.62, 23.5, 116 雌：0, 4.79, 23.8, 117	雌雄：ALP 増加等	雌雄：肝重量増加等	雌雄：肝絶対及び比重量増加等	雌雄：肝絶対及び比重量増加等
ADI (cRfD)			NOAEL：4.62 UF：100 cRfD：0.046	NOAEL：4 SF：100 ADI：0.04	NOAEL：4.01 SF：100 ADI：0.04	NOAEL：4.01 SF：100 ADI：0.04
ADI (cRfD) 設定根拠資料			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	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験

NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量 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
-：無毒性量は設定できない。

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)：2005年の米国資料（参照11）に基づいた。

3)：豪州資料においてはNOELが示されている。

4)：米国資料に記載されている検体摂取量。

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

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-ethoxybenzoicacid
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-di-fluorobenzoate
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 又は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)

<別紙 2 : 検査値等略称>

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))
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
C _{max}	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	エトキシマリン- <i>O</i> -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ペプチダーゼ (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 ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	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- <i>O</i> -デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	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 _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：作物残留試験成績>

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
あずき (露地) (乾燥子実) 1997年度	2	100 ^{SC}	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*
かんしょ (露地) (塊根) 2010年度	2	89.5 ~90 ^{SC}	2	1	<0.01	<0.01				
				3	<0.01	<0.01				
				7	<0.01	<0.01				
なす (施設) (果実) 1995年度	2	100 ^{SC}	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*
なす (施設) (果実) 1995年度	2	67 ^{WP}	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 ^{SC}	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*
すいか (施設) (果実) 1995年度	2	100 ^{SC}	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*
すいか (施設) (果実) 2000年度	2	125 ^{WP}	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		
メロン (施設) (果実) 1995年度	2	100 ^S	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 ^{SC}	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 ^{SC}	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*

作物名 (栽培形態) (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
みかん (施設) (果皮) 1994年度	2	250 ^{SC}	2	21 30 45	1.91 2.20 2.03	1.32 1.44 1.07	0.09 0.16 0.06	0.06 0.08 0.06	1.47 1.78 1.53	0.99 0.98 0.72
みかん (施設) (果肉) 1995年度	2	250~ 400 ^{WP}	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 ^{WP}	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 ^{SC}	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 ^{SC}	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 ^{SC}	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 ^{SC}	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 ^{WP}	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 ^{WP}	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 ^{WP}	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 (栽培形態) (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
なつみかん (露地) (果実) 2003年度	2	250 SC	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 SC	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 WP	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 SC	2	14	0.10	0.10	/	/	/	/
				21	0.07	0.07				
すだち (露地) (果実) 1994年度	1	250 SC	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 WP	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 SC	2	14	0.22	0.22	/	/	/	/
				21	0.17	0.16				
りんご (露地) (果実) 1994年度	2	250 SC	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 WP	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 ^{SC}	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 ^{WP}	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 ^{SC}	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 ^{SC}	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 ^{SC}	2	7	0.18	0.16				
				14	0.11	0.09				
				21	0.08	0.08				
すもも (露地) (果実) 2005年度	2	150~ 200 ^{SC}	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 ^{SC}	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*
いちご (施設) (果実) 1995年度	2	100 ^{SC}	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
いちご (施設) (果実) 1999年度	2	7.5 (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		
ぶどう (施設) (果実) 1998年度	2	175 ^{SC}	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
マンゴー (施設) (果実) 2005年度	2	200 ^{SC}	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 ^{SC}	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 ^{SC}	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 ^{SC}	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 ^{SC}	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 SC 印はフロアブル剤、WP 印は水和剤、無印はくん煙剤が用いられた。
・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。

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均		小児 (1~6歳)		妊婦		高齢者(65歳以上)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
小豆類(含インゲン、サゲ、レンズ)	0.04	1.4	0.06	0.5	0.02	0.1	0.00	2.7	0.11
ナス	0.12	4.0	0.48	0.9	0.11	3.3	0.40	5.7	0.68
きゅうり (含かきん)	0.06	16.3	0.98	8.2	0.49	10.1	0.61	16.6	1.00
スイカ(果実)	0.02	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
その他の うり科野菜	0.02	0.5	0.01	0.1	0.00	2.3	0.05	0.7	0.01
みかん	0.06	41.6	2.50	35.4	2.12	45.8	2.75	42.6	2.56
なつみかん	0.01	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
なつみかんの皮	0.44	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04
なつみかんの 果実全体	0.13	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
その他の かんきつ	0.22	0.4	0.09	0.1	0.02	0.1	0.02	0.6	0.13
りんご	0.07	35.3	2.47	36.2	2.53	30.0	2.10	35.6	2.49
日本なし	0.10	5.1	0.51	4.4	0.44	5.3	0.53	5.1	0.51
ネクタリン	0.16	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
スモモ(含プルーン)	0.10	0.2	0.02	0.1	0.01	1.4	0.14	0.2	0.02
おうとう(チェー)	0.12	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
イチゴ	0.12	0.3	0.04	0.4	0.05	0.1	0.01	0.1	0.01
ブドウ	0.09	5.8	0.52	4.4	0.40	1.6	0.14	3.8	0.34
マンゴー	0.06	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
その他の果実	0.11	3.9	0.43	5.9	0.65	1.4	0.15	1.7	0.19
茶	3.92	3.0	11.8	1.4	5.49	3.5	13.7	4.3	16.9
ホップ	4.84	0.1	0.48	0.1	0.48	0.1	0.48	0.1	0.48
みかんの皮	2.03	0.1	0.20	0.1	0.20	0.1	0.20	0.1	0.20
合計			20.6		13.1		21.4		25.7

注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数のエトキサゾールの平均残留値のうち最大のものを用いた(参照 別紙3)。

- ・「ff」：平成10年～12年の国民栄養調査(参照27～29)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたエトキサゾールの推定摂取量(μg/人/日)
- ・「その他のうり科野菜」は「とうがん」、「その他のかんきつ」は「すだち」、「その他の果実」は「いちじく」の残留値を用いた。
- ・かんしょ、メロン、びわ及びももは、全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。

<参照>

- 1 動物用医薬品承認申請書（エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤）：吸収試験成績に関する資料、未公表
- 2 ダニレスの牛に対する体内吸収確認試験、ヤシマ産業株式会社、大日本インキ化学工業株式会社、未公表
- 3 動物用医薬品承認申請書（エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤）：残留試験成績に関する資料、未公表
- 4 動物用医薬品承認申請書（エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤）：急性毒性試験成績に関する資料、未公表
- 5 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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 6 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
- 7 U.S. EPA: Federal Register/Vol.68, No.187, 55485-55493 (2003)
- 8 U.S. EPA: Federal Register/Vol.70, No.70, 19446-19452 (2005)
- 9 U.S. EPA: Federal Register/Vol.70, No.138, 41619-41625 (2005)
- 10 U.S. EPA: Health Effects Division (HED) Risk Assessment, PC Code: 107091, DP Barcode: D292548 (2003)
- 11 U.S. EPA: Health Effects Division (HED) Risk Assessment, PC Code: 107091, DP#: 314515, Decision# 330258 (2005)
- 12 Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (APVMA): Toxicological Evaluation Report on Etoxazole (2003)
- 13 食品健康影響評価について（平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0305008 号）
- 14 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 20 年 2 月 21 日付け府食第 188 号）
- 15 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 21 年 5 月 8 日付け厚生労働省告示第 300 号）
- 16 農薬抄録 エトキサゾール（殺ダニ剤）（平成 24 年 6 月 21 日改訂）：協友アグリ株式会社、一部公表予定
- 17 作物残留試験成績（かんしょ）：協友アグリ株式会社、未公表
- 18 [¹⁴C] 標識エトキサゾールを用いたワタにおける代謝試験（GLP 対応）：Valent U.S.A. Corporation（米国）、2000 年、未公表
- 19 エトキサゾール原体のラットにおける 90 日間亜急性経口投与毒性試験-2（最大耐量設定試験）（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1998 年、未公表
- 20 エトキサゾール原体のラットにおける 90 日間亜急性経口投与毒性試験-3（肝肥大に関する生化学的および病理学的検討）（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、1995 年、未公表
- 21 エトキサゾール原体のラットを用いた飼料混入投与による 2 年間反復経口投与毒

- 性/発がん性併合試験-2 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2001 年、未公表
- 22 エトキサゾール原体のマウスを用いた飼料混入投与による 18 カ月間発がん性併合試験-2 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2001 年、未公表
- 23 エトキサゾール原体のサルモネラ菌 TA102 株を用いた復帰突然変異試験 (Ames test-2) (GLP 対応) : 住友化学株式会社、1999 年、未公表
- 24 エトキサゾール原体のマウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1996 年、未公表
- 25 エトキサゾール原体のラット肝細胞を用いた in vivo/in vitro 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : Corning Hazleton (欧州)、1996 年、未公表
- 26 食品健康影響評価について (平成 25 年 1 月 30 日付け厚生労働省発食安 0130 第 12 号)
- 27 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 28 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 29 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2002 年
- 30 ヤシマ産業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ゴッシュ 添付資料:概要 (未公表)
- 31 ヤシマ産業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ゴッシュ 添付資料:吸収等試験 (未公表)
- 32 ヤシマ産業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ゴッシュ 添付資料:残留性に関する試験 (未公表)

動物用医薬品（エトキサゾールを有効成分とする鶏舎のワクモ駆除剤（ゴッシュ））に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 25 年 6 月 25 日～平成 25 年 7 月 24 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1 通
4. 意見・情報の概要及び動物用医薬品専門調査会の回答

	意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>良く整理された資料から以下の意見を述べさせていただきます。</p> <p>1. ADI 値は妥当です。</p> <p>2. 当該殺虫剤は局所散布という使用形態から、果物などへの広範囲散布へと変わっております。つまり、人への暴露形態は無差別的となったにも拘わらず防護策などがどのようになっているのか疑問です。使用時の注意事項などを分かりやすく提示することを企業側にもとめるべきではないでしょうか。</p>	<p>1. について 御意見ありがとうございました。</p> <p>2. について 今般、意見・情報の募集を行った動物用医薬品「エトキサゾールを有効成分とする鶏舎のワクモ駆除剤（ゴッシュ）」は、鶏舎内のワクモの駆除を目的として、ワクモの生息する場所（ケージ等）に散布するものです。 なお、いただいた御意見は、農薬等の使用時の注意事項に関するものであることから、当該事項の所管のリスク管理機関である農林水産省に伝えます。</p>

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

動物用医薬品「エトキサゾールを有効成分とする鶏舎のワクモ駆除剤（ゴッシュ）」に係る評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 486 回会合資料 (変更後)	食品安全委員会第 479 回会合資料 (変更前)		
P10、 別紙				
	略称等	名称	略称等	名称
	(略)	(略)	(略)	(略)
	GC	ガスクロマトグラフィー	GC	ガスクロマトグラフィー
	LD ₅₀	半数致死量	<u>JECFA</u>	<u>FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議</u>
	(略)	(略)	LD ₅₀	半数致死量
	Rfd	参照用量	(略)	(略)
	SF	安全係数	Rfd	参照用量
	(略)	(略)	<u>RH</u>	<u>相対湿度</u>
			SF	安全係数
		(略)	(略)	

※ P ; ページ数