

(案)

農薬・飼料添加物評価書

エトキシキン

2013年8月21日

食品安全委員会農薬専門調査会
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	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	4
○ 第73回 肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○ 要約	6
I. 評価対象農薬・飼料添加物の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 使用目的及び使用状況	7
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験(マウス、ラット)	8
(2) 薬物動態試験(ラット)	10
(3) 薬物動態試験(鶏)	10
(4) 代謝試験(マウス、ラット)	10
(5) 代謝試験(イヌ)	12
(6) 植物体内運命試験(なし)[1994年]	12
(7) 土壌運命試験	13
(8) 水中運命試験	13
2. 残留試験	13
(1) 残留試験(牛、乳汁)	13
(2) 残留試験(牛)	14
(3) 残留試験(豚①)	14
(4) 残留試験(豚②)	15
(5) 残留試験(鶏)	16
(6) 残留試験(鶏卵)	17
(7) 残留試験(子牛、豚、子羊)	18
(8) 残留試験(魚介類)	18
(9) 土壌残留試験	21

(10) 作物残留試験	21
3. 遺伝毒性試験	21
(1) 遺伝毒性試験(エトキシキン)	21
(2) エトキシキンの遺伝毒性	22
(3) 遺伝毒性試験(エトキシキンの植物における3種類の代謝物/分解産物)	23
4. 急性毒性試験	24
(1) 急性毒性試験(マウス、ラット)	24
(2) 急性毒性試験(イヌ)	25
(3) 急性毒性試験(イヌ、代謝物)〈参考データ〉	26
5. 亜急性毒性試験	28
(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット、強制経口投与)	28
(2) 13週間亜急性毒性試験(ラット、強制経口投与)	28
(3) 13週間亜急性毒性試験(ラット、混餌投与)	29
(4) 26週間亜急性毒性試験(ラット、混餌投与)	30
(5) 28日間亜急性毒性試験(イヌ、経口投与)〈参考データ〉	31
(6) 90日間亜急性毒性試験(イヌ、経口投与)	31
(7) 6か月間亜急性毒性試験(豚、混餌投与①)〈参考データ〉	32
(8) 6か月間亜急性毒性試験(豚、混餌投与②)〈参考データ〉	32
6. 慢性毒性及び発がん性試験	33
(1) 53週間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス、皮下投与)〈参考データ〉	33
(2) 18か月間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット、混餌投与)〈参考データ〉	34
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット、混餌投与)	34
(4) 30か月間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット、混餌投与)	35
(5) 5年間慢性毒性/発がん性併合試験(イヌ、混餌投与)	36
(6) 33週間発がん性試験(ラット、混餌投与)〈参考データ〉	36
(7) 24週間発がん性試験(ラット、混餌投与)〈参考データ〉	37
(8) 32週間膀胱二段階発がん性試験(ラット、混餌投与)〈参考データ〉	37
(9) 22週間膀胱二段階発がん性試験(ラット、混餌投与)〈参考データ〉	37
(10) エトキシキンの発がん性	38
7. 生殖発生毒性試験	38
(1) 多世代生殖毒性試験(ラット①、混餌投与)	38
(2) 多世代生殖毒性試験(ラット②、混餌投与)	39
(3) 2世代生殖毒性試験(ラット、経口投与)	39
(4) 2世代生殖毒性試験(イヌ、混餌投与)	40
(5) 発生毒性試験(ラット①、強制経口投与)	42
(6) 発生毒性試験(ラット②、強制経口投与)	42
(7) 発生毒性試験(ラット③、強制経口投与)	43
(8) 発生毒性試験(ウサギ、強制経口投与)	43
8. 対象動物を用いた安全性試験	44

(1) 鶏	44
(2) 豚	44
(3) 牛	45
(4) 魚類	45
9. 一般薬理試験	45
(1) 体温	46
(2) 脳波及び瞳孔	46
(3) 血圧、心拍及び呼吸	46
10. その他の試験	46
(1) 腎毒性(ラット)	46
(2) 神経毒性	46
(3) 皮膚刺激性試験(ウサギ)	47
(4) 皮膚刺激性試験(ウサギ、モルモット)	47
(5) 眼刺激性試験(ウサギ)	47
(6) 皮膚感作性試験(モルモット)	47
11. ヒトに関する知見	47
III. 食品健康影響評価	48
1. 国際機関等における評価について	48
(1) JMPRにおける評価	48
(2) EPAにおける評価	48
(3) EFSAにおける評価	49
2. 食品健康影響評価について	49
・表 13 JMPRにおける各種試験の無毒性量等	52
・別紙1: 検査値等略称	53
・別紙2: 作物残留試験成績	55
・参照	57

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
2012年 11月 6日 第62回肥料・飼料等専門調査会
2013年 7月 17日 第73回肥料・飼料等専門調査会
2013年 8月 21日 第96回農薬専門調査会幹事会

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)
石井 克枝
上安平 洸子
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 <第73回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿>

8 太田 敏博 能美 健彦
9 鰐淵 英機

1

2 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(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

3

4 <第96回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	林 真
------	-----

5

6

要約

1
2
3 抗酸化剤である「エトキシキン」(CAS No. 91-53-2)について、JMPR の評価書等を用い
4 て食品健康影響評価を実施した。

5 評価に用いた試験成績は、薬物動態(マウス、ラット、イヌ及び鶏)、植物体内運命(なし)、
6 残留(牛、豚、鶏及び魚介類)、遺伝毒性、急性毒性(マウス、ラット及びイヌ)、亜急性毒性
7 (ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性(ラット及びイヌ)、生殖発生毒性(ラット、ウサ
8 ギ及びイヌ)等の試験成績である。

9 エトキシキンの遺伝毒性試験では、*in vitro* の復帰突然変異試験は全て陰性であったが、チ
10 ャイニーズハムスター卵巣由来細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウ
11 スリンフォーマTK試験においては陽性であった。*in vivo* 試験では、幼若ラットの肝臓を用い
12 た小核試験において弱い陽性を示したが、マウス骨髄を用いた小核試験及びラット肝臓を用い
13 た不定期DNA合成試験では陰性であった。これらの結果から、エトキシキン(又はその代謝
14 物)は、染色体異常を誘発するが、DNAに直接損傷を与えて遺伝子突然変異を生ずる可能性
15 は極めて低く、染色体異常誘発はタンパク質への作用を介した間接的な要因によると考えられ
16 た。

17 エトキシキンは、ラットを用いた30か月間慢性毒性/発がん性併合試験の雌において膀胱の
18 発がん性が示唆され、ラットを用いた膀胱二段階発がん性試験において、エトキシキンのみを
19 投与した群で、膀胱に単純過形成及び乳頭状・結節性過形成が認められた。

20 しかしながら、これらの膀胱への作用はイニシエーション作用によるものではなくプロモー
21 ション作用によるものであり、その作用には閾値が存在するものと考えられ、また、過酸化促
22 進作用を持つ代謝物の持続的刺激によって促進されている可能性も考えられることから、エト
23 キシキンは、遺伝毒性により発がん性を示す物質とは考えられず、閾値の設定は可能であり、
24 ADIの設定は可能であると考えられた。

25 各種毒性試験から得られた最小の無毒性量(NOEL)は、イヌを用いた90日間亜急性毒性
26 試験における2mg/kg体重/日であったが、ADIの根拠としては、より新しく長期間の投与試験
27 であるイヌを用いた2世代生殖毒性試験で得られたLOEL 2.5mg/kg体重/日を採用するほう
28 が適切であり、安全係数として300(種差10、個体差10及びLOELを用いることによる追
29 加の3)を適用し、エトキシキンのADIを0.0083mg/kg体重/日と設定することが適当である
30 と考えられた。

31 また、各種試験結果から、農産物中における暴露評価対象物質をエトキシキン(親化合物の
32 み)と設定した。

1 I. 評価対象農薬・飼料添加物の概要

2 1. 用途

3 成長調整剤(農薬)

4 抗酸化剤(飼料添加物)

5

6 2. 有効成分の一般名

7 和名: エトキシキン

8 英名: ethoxyquin

9

10 3. 化学名

11 IUPAC

12 英名: 6-ethoxy-2,2,4-trimethyl-1*H*-quinoline

13 CAS (No. 91-53-2)

14 英名: 6-ethoxy-1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinoline

15

16 4. 分子式

17 $C_{14}H_{19}NO$

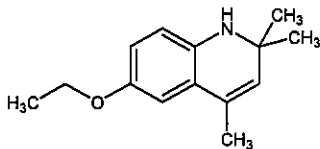
18

19 5. 分子量

20 217.31

21

22 6. 構造式



23

(参照2)

24

25 7. 使用目的及び使用状況

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

28 エトキシキンは、海外で抗酸化剤として広く使用されている。

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、アルファルファやクロ
30 ーバー等の飼料作物においてはカロテンやビタミンEの酸化防止に、チリパウダーやパプリ
31 カ等の製造に際しては色の保持のための酸化防止及びゴムの安定剤や抗劣化剤として使用さ
32 れる。

1 日本では、抗酸化剤の飼料添加物として指定されている。
2 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。
3 (参照3、4)
4 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。(参照1)
5 また、今回、甲殻類への基準値設定のための評価要請がされている。

7 II. 安全性に係る知見の概要

8 本評価書では、JMPR の評価書等を基に、エトキシキンの毒性に関する主な知見を整理し
9 た。

10 検査値等略称は別紙1に記載した。

12 1. 薬物動態試験

13 各種動態試験 [II. 1] は、エトキシキンのキノリン環ピリジン部の2,4位の炭素を¹³C
14 で標識したもの(以下、「[2,4-¹³C]エトキシキン」という。)、ピリジン部の2,4位の炭素を¹⁴C
15 で標識したもの(以下、「[2,4-¹⁴C]エトキシキン」という。)、ピリジン部の3位の炭素を¹⁴C
16 で標識したもの(以下、「[3-¹⁴C]エトキシキン」という。)、ベンゼン部を¹⁴Cで均一に標識し
17 たもの(以下、「[phe-¹⁴C]エトキシキン」という。)及び¹⁴Cで標識(標識位置不明)された
18 エトキシキン(以下、「¹⁴C-エトキシキン」という。)を用いて実施された。放射能濃度及び
19 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)からエトキシキンに換算した値
20 (mg/kg 又は µg/g)を示した。

22 (1) 薬物動態試験(マウス、ラット)

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

27 エトキシキンの動態は、経口投与と静脈内投与で類似していた。吸収は速やかで、1時間
28 以内に血中及び組織中最高濃度に達した。2.5及び25 mg/kg 体重で経口投与した際には(24
29 時間以内に85%以上)が排泄され、尿中への排泄は糞中への排泄よりも大きく、投与量の
30 41~64%であった(表1)。

31 ラットでは、僅かな差ではあるが、高用量投与の排泄が低用量投与の場合よりも遅延した。
32 これは、胃内容物排出速度の遅延に伴い、脂肪組織への分布が有意に増加したことが原因と
33 なっているものと考えられた。

34 マウスにおける排泄速度は、ラットより僅かに速かった。未変化体のエトキシキンは、ほ
35 とんどの時点で血漿中から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な
36 かった。血液中の放射活性の約60%は血漿中に存在し、8%は沈殿した血漿タンパク質に関わ

¹ 平成17年厚生労働省告示第499号によって定められた残留基準値

1 るものであった。ラットにおいて、25 mg/kg 体重/日反復投与及びより少ない程度ではある
2 が 250 mg/kg 体重/日投与で、生体内蓄積があるとのいくつかの結果(データ未公表)が示
3 されたが、筋肉には蓄積は認められなかった。

4 静脈内投与後、肝臓と腎臓では0.25時間後に最高濃度に達したが、マウスの脂肪組織では
5 投与2時間後に最高濃度となった(表2)。静脈内投与では23%(ラット)及び33%(マウ
6 ス)が糞中に排泄され(表1)、また投与量の40%が胆管カニューレ装着ラットの胆汁中に
7 認められた。これは、胆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
8 していることを示している。未変化体のエトキシキンは、尿中からは検出されず、糞便、肝
9 臓、腎臓及び脂肪組織中に僅かに存在するのみであった。未変化体エトキシキンの血漿にお
10 ける消失半減期は23分と算出された。(参照5、18)

11
12 表1 [3-¹⁴C]エトキシキンの経口及び静脈内投与24時間後における組織分布及び0~24時
13 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	25 (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

14 各群3~6匹の平均値

15 **【永田専門委員コメント】**

なぜ高投与量の方が糞便中への排泄量が少ないのか。高用量になると吸収されにくくなり糞中への排泄
が増加するのが一般的である。また、高用量では、24時間において尿中+糞中の合計が52%しかない。
本剤は腸肝循環の寄与率が高く残留性が高いと予測される。

【小澤専門参考人コメント】

永田専門委員の意見に賛同します。本剤の物性として脂溶性が高いこともあり、(実際のデータは示さ
れていないものの)いったん吸収されて、広範に代謝されると思われます。その後、腸肝循環を受けて
いますが、高用量投与群のラットでは投与量の12%が脂肪組織へ分布しています。これらの結果から、
見かけ上糞中への排泄は緩徐であると考えられます。

16
17 表2 [3-¹⁴C]エトキシキンの静脈内投与(25 mg/kg 体重)後における各時点の組織中濃度
18 (µg 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

1 各群3匹の平均値

2
3 (2) 薬物動態試験(ラット)

4 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
5 れ、それぞれの濃度は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
6 満であった。(参照3)

7
8 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、[2,4-¹⁴C]
9 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
10 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~
11 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1日後のみに検出さ
12 れ、投与量の0.7%であった。(参照3)

13
14 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
15 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
16 し、鶏では0.2%であった。(参照3)

17
18 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
19 シキン(詳細不明)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
20 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
21 日間混餌投与(50 ppm)した雌ラット2例の乳汁中には0.12及び0.19 ppmの標識エトキ
22 シキンが認められた。(参照3)

23
24 (3) 薬物動態試験(鶏)

25 鶏への¹⁴C-エトキシキンの単回投与試験では、48時間以内に99%が回収された。エトキ
26 シキンの連続混餌投与(125~137 ppm)試験では、最初の12週間に、肝臓及び脂肪に約
27 0.1 ppm/週のエトキシキン及びその代謝物の蓄積がみられた。筋肉及び他の食用組織では、
28 蓄積はほとんど検出されなかった。投与終了6~18時間後で、組織中残留の79~90%が消
29 失した。排泄された物質は、15%が未変化体のエトキシキンで、残りはN-グルクロニドと
30 N-アセチル誘導体と考えられた。(参照3)

31
32 (4) 代謝試験(マウス、ラット)

33 上記(1)薬物動態試験において[3-¹⁴C]エトキシキンを投与(経口;2.5(ラットのみ)、25
34 又は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られた尿、糞

1 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施され、代謝物を HPLC、¹H-
2 核磁気共鳴分光法及び質量分析法を用いて検討した。

3 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)。未変化体エ
4 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代謝経路は、C-6位での
5 O-脱エチル化に続いて硫酸(代謝物G)又はグルクロン酸(代謝物F)との抱合を含むと考え
6 られた。副次経路として、C-8位での水酸化及びグルクロン酸抱合(代謝物H)、あるいは
7 C-6位でのO-脱エ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
8 スの主な違いは、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。25 mg/kg
9 体重で投与したラットにおける代謝物プロフィールは、経口投与と静脈内投与で有意な差が
10 みられなかった。

11 エトキシキンを250 mg/kg 体重で投与した場合は、25 mg/kg 体重で投与した場合より C-6
12 硫酸抱合体(代謝物G)の放射標識の割合が高かった(表3)。25 mg/kg 体重で6回投与後
13 の尿中代謝物プロフィールは、単回投与後と同様であった。250 mg/kg 体重6回投与後では、
14 単回投与後より、グルクロニド代謝物F及びHの割合が高く、代謝物G及びEの割合が低
15 かった。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とを示
16 している。

17 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不十分で(回収
18 率30%以下)、信頼できる結果は得られなかった。胆汁中からは、3種類のグルタチオン抱
19 合体が検出され、未変化体は放射標識の5%以下であった。この知見は、胆汁中の大部分の
20 放射標識はエトキシキンとし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
21 とし、反応性求電子中間体(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さ
22 れた(図1)。(参照5、19)

23
24 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物プロフィール
25 (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

26 ^a 構造式は図1参照
27

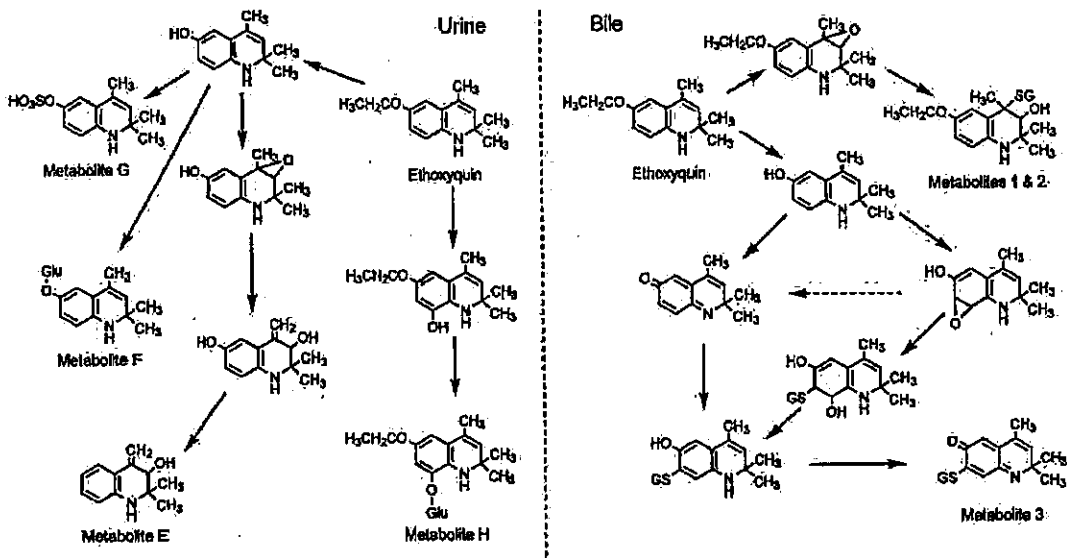


図 1

ラットにおけるエトキシキンの推定代謝経路
G:glutathione、Glu:glucuronide

(5) 代謝試験 (イヌ)

イヌ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。排泄は主に腎臓経路で行われ、糞便からは僅かであることが示された。(参照3)

(6) 植物体内運命試験(なし) [1994年]

摘採後のなし(品種:安城、144個)を[phe-¹⁴C]エトキシキン及び[2,4-¹³C]エトキシキンの混合水溶液(20 mg/mL、最大慣行使用量の約7.5倍)に30秒間浸漬後、風乾し、-2±2.0°C及び相対湿度95%以上の換気条件下、最大33週間保存して、植物体内運命試験が実施された。

表面洗浄液、全果実、果肉及び果皮中の放射能の経時的分布は表4に示されている。

放射能の果肉中への移行量は処理0日後の1.53%TRRから、24週後には49.0%TRRに、果皮では処理0日後の14.3%TRRから、24週後には40.5%TRRに増加し、果実表面から果肉及び果皮への移行性が示唆された。

処理33週後の全果実中に、未変化のエトキシキンが0.49%TRR(0.085 mg/kg)認められた。代謝物として、C-N結合又はN-N結合による2量体が合計で約40%TRR認められ、ほかにジヒドロエトキシキン(以下、「DHEQ」という。)、メチルエトキシキン(以下、「MEQ」という。)及びデヒドロメチルエトキシキン(以下、「DHMEQ」という。)が合計で7%TRR(1.2 mg/kg)認められた。

(参照26、27) (JMPPR1999:219~224頁及び230~231頁、EFSA:197~204頁)

1 表4 表面洗浄液、全果実、果肉及び果皮中の放射能の経時的分布

処理後 日数	全果実			果肉及び果皮				
	洗浄液 %TRR	洗浄後全果実		洗浄液 %TRR	洗浄後果肉		洗浄後果皮	
		%TRR	mg/kg		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
0日後	85.6	14.4	21.3	84.2	1.53	0.370	14.3	19.7
2日後	61.2	38.8	19.5	65.4	7.25	2.33	27.3	45.3
7日後	50.5	49.5	24.0	52.1	15.7	4.67	32.2	51.1
14日後	50.0	50.0	24.4	54.1	19.4	4.52	26.6	34.7
28日後	40.7	59.3	26.4	37.3	30.1	8.92	32.6	51.8
6週後	26.4	73.6	26.7	35.7	33.8	8.45	30.5	41.0
8週後	19.4	80.6	19.9	26.9	36.7	9.01	36.4	46.7
10週後	15.8	84.2	23.2	16.7	37.3	11.4	46.0	73.3
12週後	14.9	85.1	20.9	20.8	45.5	11.0	33.8	44.1
16週後	11.1	88.9	18.8	15.8	40.6	9.72	43.6	55.4
20週後	20.7	79.3	16.1	18.1	45.2	12.6	36.7	54.9
24週後	12.5	87.5	25.9	10.5	49.0	14.3	40.5	60.4
28週後	14.5	85.5	21.4	16.8	44.1	13.7	39.1	71.3
33週後	8.22	91.8	17.2	12.6	37.2	9.42	50.2	75.5

2

3

(7) 土壌運命試験

4

参照した資料に記載がなかった。

5

6

(8) 水中運命試験

7

①加水分解試験 [1995年、GLP]

8

pH5、pH7及びpH9の各種滅菌緩衝液に[phe-¹⁴C]エトキシキンを0.01 mg/mLとなるように添加した後、25°C、暗所下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

9

エトキシキンはいずれのpHにおいても速やかに加水分解を受け、半減期は、pH5、pH7及びpH9でそれぞれ3.7、6.7及び9.3日であった。

10

有機可溶性画分における主要成分としてエトキシキンが検出された。ほかに4種類の主要分解物(合計10% TAR超)及び3種類の少量分解物(合計5% TAR未満)が検出された。分解物は、メチル化、脱メチル化及び脱エチル化の反応、キノリン及びエトキシキン2量体の反応により生成したと考えられた。

11

(参照25、28) (EFSA2010年:7~8頁、EFSA/DAR2008:229頁)

12

13

2. 残留試験

14

(1) 残留試験(牛、乳汁)

15

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日間混餌投与(50、150又は500 ppm)された。投与開始前並びに投与開始1、3、7、14、21及び28日後の乳汁、投与終了後の肝臓、腎臓、筋肉(背最長筋)及び脂肪(腎臓周囲脂肪)について、

16

1 蛍光検出器付 HPLC に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：
2 0.01 mg/kg)。

3 乳汁については、50 及び 150 ppm 投与群のいずれの時点においてもエトキシキンは検出
4 されなかった。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 2 例 (0.01
5 ~0.02 mg/L) から検出され、投与開始 14 日後以降では全例 (0.02~0.03 mg/L) から検出
6 された。組織については、50 ppm 投与群の肝臓、腎臓及び筋肉からは検出されなかったが、
7 脂肪からは全例 (0.04~0.05 mg/kg) で検出された。150 ppm 投与群では、肝臓、腎臓、筋
8 肉のそれぞれ 1 例 (0.01 mg/kg) から検出され、脂肪からは全例 (0.11~0.18 mg/kg) で検
9 出された。500 ppm 投与群では、筋肉の 2 例 (0.01~0.03 mg/kg) 並びに肝臓、腎臓及び脂
10 肪の全例から、0.04~0.06、0.01~0.02 及び 0.60~0.82 mg/kg が検出された。(参照 7)

11 (2) 残留試験 (牛)

12 子牛 (去勢雄: 2~8 頭/群、未經産雌: 12 頭) を用いた 2~8 か月間混餌投与試験 (雄: 0、
13 150、300 又は 900 ppm、雌: 150 ppm) が実施された。0 (無投与群) 及び 150 ppm 投与
14 群では、可食部筋肉及び肝臓並びにその他の脂肪組織以外の可食部組織において、有意な濃
15 度のエトキシキンは認められなかった (無投与群: 肝臓 0.29、腎臓 0.48 及び筋肉 0.16 mg/kg、
16 150 ppm 投与群: それぞれ 0.21、0.10 及び 0.27 mg/kg)。また、300 及び 900 ppm 投与群
17 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、無投与群と比較して有意に
18 異なるものではなかった (それぞれ 0.4、0.53 mg/kg 及び検出されず)。しかし、300 及び
19 900 ppm 投与群 (推奨投与濃度の 2~6 倍) の脂肪からは、それぞれ 5.15 及び 10.75 mg/kg
20 のエトキシキンが検出された。(参照 6)

21 (3) 残留試験 (豚①)

22 子豚 (交雑種 (LW)、雄 6 頭/群) を用いたエトキシキンの 6 か月間混餌投与 (10 又は 30 ppm)
23 試験が実施された。対照群 (雌雄各 2 頭/群) には、無添加飼料を給与した。投与開始 3 か月
24 後並びに最終投与 0、1、3、5 及び 7 日後に各群 1 頭の肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸か
25 ら検体を採取した。残留分析は、2 施設で実施された。

26 結果を表 5 に示した。

27 各投与群の中間時及び最終投与 0 日後では、肝臓及び小腸に微量の残留が認められたが、
28 それ以外では全て検出限界未満であった。(参照 6)

29 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	0.02	<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
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	小腸	0.01 0.01	<0.01 0.04	<0.01 <0.01	<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	<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	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
	小腸	0.03 0.56	<0.01 0.02	<0.01 <0.01	<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	<0.03 <0.03	<0.03 <0.03	<0.03 <0.03

1 2施設の分析値をそれぞれ上下2段に記載した。

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

3

4 (4) 残留試験 (豚②)

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

9 結果を表6に示した。

10 エトキシキン10 ppm投与群では、中間時及び最終投与0~7日後の全ての検体で残留は
11 検出限界未満であった。中間時では30 ppm以上投与群の肝臓及び小腸並びに150 ppm投与
12 群の脂肪に、最終投与0日後では、30 ppm以上投与群の肝臓、60 ppm以上投与群の小腸並
13 びに150 ppm投与群の脂肪に残留が認められたが、残留の減衰は速やかで、最終投与1日
14 後では、全て検出限界未満となった。(参照6)

15

16 表6 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

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

2
3 (5) 残留試験(鶏)

4 肉用鶏(ハバード、5週齢、雌雄各14羽/群)を用いたエトキシキンの4週間混餌投与(10、
5 25、55、75又は150 ppm)試験が実施された。投与開始14日後並びに最終投与0、1、2、
6 3及び4日後に、各群3羽(雌雄無差別)の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪から検体を採取した。
7 対照群は、投与開始14日後及び最終投与0日後に各3羽(雌雄無差別)を測定した。

8 結果を表7に示した。

9 エトキシキン10 ppm投与群では、中間時の腎臓(0.02 ppm)並びに最終投与0及び1日
10 後の脂肪(それぞれ0.08及び0.04 ppm)に残留が認められた。25 ppm投与群では中間時
11 の肝臓、腎臓及び脂肪並びに最終投与0日後の腎臓及び0~3日後の脂肪に残留がみられ、
12 その他の部位及び時点では検出限界未満であった。55及び75 ppm投与群は、ほぼ同様の残
13 留傾向で、肝臓及び腎臓において最終投与0日後まで残留がみられ、脂肪では4日後につい
14 ても残留がみられた。筋肉では、中間時のみに残留がみられ、最終投与0日後以降は検出限
15 界未満であった。150 ppm投与群では、肝臓及び腎臓で最終投与1日後、筋肉で最終投与0
16 日後、脂肪では最終投与4日後まで残留が認められた。(参照6)

17
18 表7 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

25 ppm	脂肪	<0.03	0.08	0.04	<0.03	<0.03	<0.03
	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
55 ppm	脂肪	0.28	0.18	0.14	0.10	0.05	<0.03
	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
75 ppm	脂肪	0.61	0.43	0.31	0.29	0.14	0.07
	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
150 ppm	脂肪	0.87	0.48	0.34	0.23	0.20	0.13
	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

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

2

3 (6) 残留試験 (鶏卵)

4 採卵鶏 (ノーリン 101、10羽/群) にエトキシキンを28日間混餌投与 (0、7.5、15、30、
5 60又は150 ppm) し、投与開始7及び14日後並びに最終投与0、1及び2日後に、採卵し、
6 鶏卵中の残留を調べた。

7 結果を表8に示した。

8 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 ppm) 未満で残留
9 は認められなかった。

10 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あり、残留は認め
11 られなかったが、60及び150 ppm投与群では、最終投与2日後まで全ての時点で残留が認
12 められた (それぞれ0.03~0.06及び0.09~0.12 ppm)。 (参照6)

13

14 表8 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

1
2 (7) 残留試験(子牛、豚、子羊)

3 子牛、豚及び子羊(離乳後1か月以内、各2頭)に¹⁴C標識エトキシキンが10日間経口
4 投与(30 ppm、0.25~1.92 mg/kg/日相当)され、最終投与12~16時間後の残留が検討され
5 た。

6 標識エトキシキンは、いずれの動物においても筋肉(可食部)では検出されなかったが、
7 豚及び子羊の肝臓からは検出された(0.14~0.28 ppm、検出限界:0.15 mg/kg)。(参照6)

8
9 (8) 残留試験(魚介類)

10 ①あゆの混餌投与試験

11 あゆを用いたエトキシキンの63日間混餌投与(150又は450 ppm)試験を実施し、投与
12 開始時、中間時、最終投与24、48及び72時間後並びに7日後の筋肉及び内臓中のエトキシ
13 キン濃度が測定された(10尾以上/検体、検出限界:0.05 mg/kg)。

14 150 ppm 投与群では、最終投与48時間後の内臓でエトキシキンが検出(0.07 mg/kg)さ
15 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。筋肉については、いずれの時点
16 においても検出されなかった。

17 450 ppm 投与群では、最終投与24時間後の筋肉及び内臓で検出(0.06~0.09 mg/kg)さ
18 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。

19
20 あゆにエトキシキンを混餌投与(0、200、400、800又は1,600 ppm)し、投与24時間
21 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尾以上/検体、検出限界:0.05
22 mg/kg)。

23 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、その他の投与
24 群からは検出されなかった。内臓では、400 ppm 以上投与群から検出された(0.11~0.26
25 mg/kg)。(参照6)

26
27 ②くるまえびの混餌投与試験

28 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又は450 ppm)
29 試験を実施し、投与開始時並びに最終投与6、12及び24時間後の可食部(腸管付き)中の
30 エトキシキン濃度がHPLCにより測定された(投与開始時:20尾/検体、最終投与6~24時
31 間後:15尾/検体、定量限界:0.01 mg/kg)。

32 150 ppm 投与群では、最終投与6及び12時間後の検体からそれぞれ0.09及び0.02 mg/kg
33 のエトキシキンが検出されたが、最終投与24時間後の検体では定量限界以下となった。

1 450 ppm 投与群では、最終投与 6 及び 12 時間後の検体からそれぞれ 0.14 及び 0.07 mg/kg
2 のエトキシキンが検出され、最終投与 24 時間後では定量限界以下となった。(参照 6)

4 ③こいの混餌投与試験

5 こい(1年魚)を用いたエトキシキンの 76 日間混餌投与(150 又は 450 ppm)試験が実
6 施され、投与開始時、中間時(投与開始 43 日後、前日の最終投与から約 16 時間経過した当
7 日の投与直後)、最終投与 24、48 及び 72 時間後並びに 7 日後の筋肉及び内臓中のエトキシ
8 キン濃度が測定された(10 尾以上/検体、検出限界: 0.05 mg/kg)。両投与群の内臓で、最終
9 投与 48 時間後までエトキシキンが検出(150 ppm 投与群: 中間時 0.14、最終投与 48 時間
10 後 0.20、450 ppm 投与群: 中間時 2.1、最終投与 24 時間後 0.19、48 時間後 0.14 mg/kg)
11 されたが、72 時間後以降は検出されなかった。筋肉では、両投与群のいずれの時点において
12 も検出されなかった。

13
14 こい(1年魚)にエトキシキンを混餌投与(0、200、400、800 又は 1,600 ppm)し、投
15 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 尾以上/検体、検出限界:
16 0.05 mg/kg)。

17 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った。内臓では、800
18 ppm 及び 1,600 ppm 投与群で検出され、それぞれ 0.08 及び 0.22 mg/kg であった。(参照 6)

20 ④うなぎの混餌投与試験

21 うなぎを用いたエトキシキンの 2 か月間混餌投与(150 又は 450 ppm)試験が実施され、
22 投与開始時、中間時(投与開始 30 日後)、最終投与 24、48 及び 72 時間後並びに 7 日後の
23 筋肉中のエトキシキン濃度が測定された(10 尾/検体、検出限界: 0.05 mg/kg)。

24 150 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かった。

25 450 ppm 投与群では、最終投与 72 時間後まで検出(中間時 0.22、最終投与 24 時間後 0.65
26 及び 0.45*、48 時間後 0.22、72 時間後 0.15 mg/kg)され、7 日後では検出されなかった。

27 (*別の検査機関のクロスチェック値) (参照 6)

28
29 うなぎ(ニホンウナギ、2年魚)を用いたエトキシキンの 4 か月間混餌投与(150 又は 750
30 ppm)試験が実施された。750 ppm 投与群は、試験途中に摂餌不良となり、投与開始 24 日
31 後より対照群飼料に切り替え、59 日から 3 日間について再度試験飼料を給餌し投与試験を終
32 了した。投与開始時、投与終了時、最終投与 1、2 及び 4 週間後における筋肉及び内臓中の
33 エトキシキン濃度を測定し残留を調べた(検出限界: 0.05 mg/kg)。

34 150 ppm 投与群では、投与終了時の内臓で検出(0.40 mg/kg)され、最終投与 1 週間後以
35 降は検出されなかった。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。

36 750 ppm 投与群では、投与終了時までの 3 日間における 1 尾あたりのエトキシキン摂取量
37 が 3.4mg で、投与終了時の筋肉から平均 0.72 mg/kg (0.58、0.87 mg/kg)、内臓から平均 0.92
38 mg/kg (0.85、0.99 mg/kg) のエトキシキンが検出された。最終投与 1 週間後以降は、筋肉
39 及び内臓のいずれからも検出されなかった。(参照 6)

1
2 **⑤にじますの混餌投与試験**

3 にじますを用いたエトキシキンの2か月間混餌投与(150又は450 ppm)試験が実施され、
4 投与開始時、中間時(投与開始30日後)、最終投与24、48及び72時間後並びに7日後の
5 筋肉及び内臓中のエトキシキンが測定された(10尾/検体、検出限界:0.05 mg/kg)。

6 150 ppm投与群では、最終投与24時間後までの内臓でエトキシキンが検出(中間時:0.31、
7 最終投与24時間後:0.27 mg/kg)され、最終投与48時間後以降は検出されなかった。

8 450 ppm投与群では、最終投与72時間後までの内臓で検出(中間時1.0、最終投与24時
9 間後1.4、48時間後0.35、72時間後0.1 mg/kg)され、最終投与7日後では検出されなかつ
10 た。

11 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。

12
13 にじますにエトキシキンを混餌投与(0、200、400、800又は1,600 ppm、0、14、28、
14 56又は101.1 mg/kg体重相当)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
15 測定された(10尾以上/検体、検出限界:0.05 mg/kg)。

16 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及び0.19 mg/kg
17 であった。内臓では、全投与群から検出され、投与量の順にそれぞれ0.18、0.6、1.4及び11
18 mg/kgであった。(参照6)

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又は750 ppm)試験が実施され、
21 投与開始時、中間時(投与開始60日後)、最終投与24時間後並びに1、2及び4週間後に
22 おける筋肉及び内臓中のエトキシキンが測定された(10尾以上/検体、検出限界:0.05 mg/kg)。

23 150 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(0.19 mg/kg)
24 されたが、その他の時点では検出されなかった。

25 750 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、最終投与24
26 時間後2.02及び2.10 mg/kg)されたが、その他の時点では検出されなかった。

27 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。

28
29 にじますにエトキシキンを7日間混餌投与(0、200、800、3,200又は12,800 ppm、実際
30 の摂餌量:0、15.56、62.22、133.33又は258.33 mg/kg)し、最終投与24時間後の筋肉及
31 び内臓中のエトキシキンが測定された(10尾以上/検体、検出限界:0.05 mg/kg)。

32 筋肉では、全ての群でエトキシキンは検出されなかった。(参照6)

33
34 **⑥まだいの混餌投与試験**

35 まだい(0年魚)を用いたエトキシキンの60日混餌投与(150又は450 ppm)試験が実
36 施され、投与開始時、最終投与24、48及び72時間後並びに7日後における筋肉及び内臓中
37 のエトキシキンを測定した(20尾以上/検体、検出限界:0.01 mg/kg)。

38 150 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(0.04 mg/kg)
39 されたが、48時間後以降は検出されなかった。

1 450 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 24 時間後：0.51
2 mg/kg 及び 0.46mg/kg、48 時間後：0.23 mg/kg、72 時間後：0.14 mg/kg）され、7 日後で
3 は検出されなかった。

4 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。

5
6 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 又は 1,600 ppm）
7 し、最終投与 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（20 尾以上/検体、検
8 出限界：0.01 mg/kg）。

9 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 及び 0.09 mg/kg
10 であった。内臓では、全投与群から検出され、投与量の順にそれぞれ 0.06、0.15、3.01 及び
11 5.19 mg/kg であった。（参照 6）

12
13 **(9) 土壌残留試験**

14 参照した資料に記載がなかった。

15
16 **(10) 作物残留試験**

17 摘採後のなしを用いて、エトキシキンを分析対象とした作物残留試験が実施された。結果
18 は別紙 2 に示されている。

19 エトキシキンの最大残留値は、散布 0 日後の 2.54 mg/kg であった。

20 (参照 26、29) (JMPR1999 : 226~229、232 頁、JMPR2008 : 1188~1193 頁)

21
22 **3. 遺伝毒性試験**

23 **(1) 遺伝毒性試験（エトキシキン）**

24 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 9 に示した。(参
25 照 5、8、10、11)

26
27 表 9 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	<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 (±S9)	陰性

		<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	33.3~5,000 µg/plate (±S9)	陰性
	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H17 rec ⁺ 及び M45 rec ⁻	~1 mg/disk	陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンフォーマ細胞	5~25 µg/mL (-S9) 1.3~4.4 µg/mL (+S9)	陽性 ^a
	染色体異常試験	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 (±S9)	陽性
		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	CD-1 マウス (雄6匹/群) 骨髄細胞	375、750、1,500 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性
		SD (CD) ラット (雄6匹/群) 肝細胞	50、100、200、400、800 mg/kg 体重 24時間間隔で2回経口投与	陽性 ^b
	不定期 DNA 合成試験	SD (CD) ラット (雄) 肝細胞	0~750 mg/kg 体重 14時間間隔で2回経口投与	陰性

1 a : 遺伝子突然変異ではなく染色体切断誘発性がみられた。

2 b : 400 及び 800 mg/kg 体重投与群で、小核を有する肝細胞数 (MNHEPs) の有意な増加がみられた。

3 (MNHEPs : 400mg/kg 体重投与群 ; 19 個、800 mg/kg 体重投与群 ; 33 個、陽性対照群 ; 132 個)

4

5 エトキシキンを用いた *in vitro* の復帰突然変異試験及び DNA 修復試験の結果はいずれも
6 陰性であったが、マウスリンフォーマ TK 試験で染色体切断誘発性の陽性結果が得られてお
7 り、CHO 細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験の結果においても陽性であ
8 った。一方、*in vivo* 試験では、幼若ラットの肝臓を用いた小核試験において、400 mg/kg 体
9 重以上投与群で、小核を有する肝細胞数の有意な増加がみられ陽性の結果が得られたが、マ
10 ウス骨髄を用いた小核試験は陰性であり、不定期 DNA 合成試験も陰性であった。

11

12 (2) エトキシキンの遺伝毒性

13 エトキシキンの遺伝毒性試験では、CHO 細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro*
14 染色体異常試験において陽性であった。CHO 細胞では構造的異常の他、倍数性細胞や核内
15 倍加の顕著な増加が認められ、代謝活性化の条件下でより強く現れている。またマウスリン
16 フォーマ TK 試験においてもチミジンキナーゼ欠損 (tk⁻) 細胞の出現頻度に、代謝活性化の
17 有無にかかわらず有意な増加が認められ、さらに tk⁻細胞のコロニーサイズの解析からは、
18 遺伝子突然変異ではなく染色体異常が誘発されたことを示す結果が報告されている。

19 染色体異常誘発を指標にした *in vivo* 試験では、幼若ラットの肝臓を用いた小核試験にお

1 いて、400、800 mg/kg 体重(2回投与)投与群で、小核を有する肝細胞数の有意な増加が
 2 みられた。一方、1,500 mg/kg 体重(1回投与)の用量まで試験されたマウス骨髄を用いた
 3 小核試験では陰性であった。エトキシキンは脂溶性が高く(log Po/w 3.39、pH7)、血漿中
 4 濃度測定結果からも全身暴露が確認されていることから、マウス骨髄細胞を用いた小核試験
 5 における用量を考慮すると、その陰性結果には十分な意義があると考えられる。骨髄細胞に
 6 いて陰性、肝細胞において弱い陽性結果が得られた要因として、染色体異常誘発にはエト
 7 キシキン(又はその代謝物)が高濃度で存在することが必須であると考えられる。

8 エトキシキンの遺伝毒性を判断する上で、*in vivo* 試験であるラット肝臓を用いた不定期
 9 DNA合成試験が陰性であったことは重要な意味を持つと考えられる。これはDNA損傷の修
 10 復活性を検出する試験であるが、750 mg/kg 体重、2回投与でも肝細胞にはDNA損傷が検
 11 出されなかった。つまり、エトキシキン(又はその代謝物)はラット肝臓においてDNAと
 12 直接反応して付加体を形成するのではなく、間接的な作用で染色体異常を誘発するメカニ
 13 ズムが考えられる。間接的な作用とは、タンパク質を介した作用で、例えばトポイソメラーゼ
 14 酵素に作用してDNA複製を阻害、あるいは紡錘体タンパクに作用して染色体配分機構を阻
 15 害することで染色体異常を誘発するメカニズムがよく知られている。このタイプのメカニ
 16 ズムによる染色体異常誘発はまれなケースであるが、DNAと直接反応して付加体を形成して
 17 引き起こされる染色体異常とは異なり、細胞毒性と同じくタンパク機能の阻害はある用量以
 18 下では生じないため、基本的に無毒性量が存在する。すなわち、DNAに付加体を形成する
 19 タイプの遺伝毒性物質には明確な閾値設定は困難であるが、タンパク質を標的としたメカニ
 20 ズムによる遺伝毒性物質には閾値は存在する。

21 エトキシキン(又はその代謝物)にはDNAと直接反応して付加体を形成する作用がみ
 22 られないことは、細菌を用いた復帰突然変異試験が全て陰性であったことから支持される。
 23 現在得られている知見からは、エトキシキン(又はその代謝物)がDNAに直接損傷を与え
 24 て遺伝子突然変異を生ずる可能性は極めて低く、検出された染色体異常誘発はタンパク質へ
 25 の作用を介しての間接的な要因によると思われる。

27 (3) 遺伝毒性試験(エトキシキンの植物における3種類の代謝物/分解産物)

28 エトキシキンの植物における3種類の代謝物/分解産物(MEQ、DHEQ及びDHMEQ)
 29 の遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表10に示した。(参照8)

31 表10 MEQ、DHEQ及びDHMEQの遺伝毒性試験結果

32 (a) MEQ

	試験	対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100 TA1535、TA1537	3.33~5,000 µg/plate (±S9)	陰性
		<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	33.3~5,000 µg/plate (±S9)	陰性
	染色体異常試験	CHO細胞	5.43~800 µg/mL	陽性

			(±S9)	
<i>in vivo</i>	小核試験	CD-1 マウス (雄 6 匹/群) 骨髄細胞	375、750、1,500 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性

(b) DHEQ

	試験	対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100 TA1535、TA1537	10.0~5,000 µg/plate (±S9)	陰性
		<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	33.3~5,000 µg/plate (±S9)	陰性
	染色体異常試験	CHO 細胞	6.78~1,000 µg/mL (±S9)	陽性
<i>in vivo</i>	小核試験	CD-1 マウス (雄 6 匹/群) 骨髄細胞	250、500、1,000 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性

(c) DHMEQ

	試験	対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100 TA1535、TA1537	3.33~2,500 µg/plate (±S9)	陰性
		<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	10.0~3,330 µg/plate (±S9)	陰性
	染色体異常試験	CHO 細胞	5.43~800 µg/mL (±S9)	陽性
<i>in vivo</i>	小核試験	CD-1 マウス (雄 6 匹/群) 骨髄細胞	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性

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。(参照 8)

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット)

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 11 に示した。(参照 5、6)

1 表 11 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 又は LC ₅₀ (mg/kg 体重又は mg/L 空気)
マウス	経口	雄 : 1,693 (1,476~1,951)
		雌 : 1,775 (1,590~1,981)
	腹腔内	680
	腹腔内	~900
	静脈内	~180
ラット	経口	雄 : 1,393 (1,197~1,620)
		雌 : 1,238 (1,062~1,445)
	経口	1,700
	静脈内	178
	経皮 (24 時間)	>2,000
	吸入 (全身)	>2.0

() 内の数値は、信頼限界 (mg/kg)

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、活動性低下、低体温及び被毛の赤黄色着色であった。剖検及び病理組織学的検査では、消化管への刺激作用を示す変化がみられた。(参照5)

エトキシキンは、過去に、ラットの経口 (LD₅₀: 1,700 mg/kg 体重)、経皮 (LD₅₀: 2,000 mg/kg 体重以上) 及び吸入 (LC₅₀: 2 mg/L 以上) 試験で急性毒性が低いことが報告されている。(参照8)

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、被毛の光沢及び自発運動の低下がみられた。高用量投与群においては、うずくまり姿勢、反射能の低下等の中樞神経の抑制がみられた。死亡したラット及びマウスは、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であり、次いで腎臓の腫大、肝臓の退色、肺の充血等がみられた。(参照6)

(2) 急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各6匹/群) を用いたエトキシキンの単回経口投与 (50、100又は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、空のカプセルを与えた。投与24時間後の最初の剖検に雌雄各4匹/群のイヌを用い、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。被験動物は全て剖検に供した。

結果を表12に示した。

1 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、剖検における肉眼
2 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。

3 血液生化学的検査では、回復期間を設定した全投与群の雄並びに 100 及び 200 mg/kg 体重
4 投与群の雌において、ALP 及び ALT の上昇がみられた(ただし、この試験段階の被験動物
5 数は、2 匹/群であった)。投与 1 日後の検査では、血清中 T.Bil が全投与群の雌雄で高く、
6 BUN は全投与群の雌で低かった。病理組織学的所見で腎疾患の徴候がみられなかったため、
7 BUN の低下は軽微な肝機能不全によるものと考えられた。T.Bil の増加は、回復期間終了ま
8 までに正常値に戻った。また、投与 1 日後の全投与群で尿中 Bil 及び褐色尿の検出頻度が上昇
9 した。

10 最初の剖検時には、病理組織学的所見が肝臓に限られ、全投与群の全ての動物でごく僅か
11 ~軽度の胆汁うっ滞が認められた。胆汁うっ滞は、肝内毛細胆管での胆汁の球状集積により
12 特徴付けられ、血液生化学的検査における T.Bil の増加はその病理組織学的所見によるもの
13 と考えられた。また、200 mg/kg 体重投与群の全動物で、胆汁うっ滞に加え肝細胞中のグリ
14 コーゲン蓄積が減少した。雄(1例)では、肝内血管における白血球の増加及び肝細胞の細
15 胞質における泡沫状~網状変化がみられた。

16 回復時の剖検時には、病理組織学的所見は肝臓に限られ、全投与群の雄並びに 100 及び 200
17 mg/kg 体重投与群の雌でごく僅かな胆汁うっ滞が認められた。

18 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化は、ごく僅か~
19 軽度で毒性学的な意義は不明であった。そのため、これを毒性学的に重要なものとは判断せ
20 ず、イヌにおけるエトキシキンの NOAEL を 50 mg/kg 体重と結論づけた。(参照 8)

21 (3) 急性毒性試験(イヌ、代謝物)〈参考データ〉

22 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ラットより敏感であること
23 が示されたため、イヌが使用された。

24 イヌ(ビーグル、雌雄各 6 匹/群)に、植物における 3 種類のエトキシキン代謝物(MEQ、
25 DHEQ 及び DHMEQ)をそれぞれ単回経口投与(50、100 又は 200 mg/kg 体重、カプセル)
26 し、急性毒性試験を実施した。対照群のイヌには、空のカプセルを与えた。投与 24 時間後
27 の最初の剖検に雌雄各 4 匹/群のイヌを用い、残りの雌雄各 2 匹/群には 14 日間の非投与回復
28 期間を設定した。被験動物は全て剖検に供した。

29 結果を、表 12 に示した。

30 イヌを用いたエトキシキン及びその植物代謝物(3種)の単回経口投与試験では、4 種類
31 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、4 種類の化合物は、毒性の高
32 い方から順番に MEQ、エトキシキン、DHEQ、DHMEQ であった。

33 50 mg/kg 体重投与群にみられた影響は、ごく僅かから軽度なものであり、毒性学的な意義
34 は不明であった。褐色尿は、化合物又はその誘導体中の発色基の存在によるものであった。
35 JMPR では、これらは毒性学的に重要なものではないとし、4 種類の化合物全てについて
36 NOAEL は 50 mg/kg 体重であると結論付けた。(参照 8)

37 表 12 イヌにおけるエトキシキン、MEQ、DHEQ 及び DHMEQ の経口投与による急性毒
38
39

1 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、肝臓でごく軽度～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2週間後の全投与群の雄、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1日後の全投与群の雌雄) ・50 mg 投与群では血清生化学パラメータへの影響はごく僅か～軽度 (JMPR では投与による毒性影響ではないとし、NOAEL を 50 mg/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、肝臓でごく軽度～軽度の胆汁色素の蓄積(全投与群の雌雄) ・嘔吐 (100 及び 200 mg/kg 体重投与4時間後の雌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2週間後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ごく僅か～軽度 (JMPR では投与による毒性影響ではないとし、NOAEL を 50 mg/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4時間後の雌雄) ・血清中 Bil 上昇 (投与1日後の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ごく僅か～軽度 (JMPR では投与による毒性影響ではないとし、NOAEL を 50 mg/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

	<ul style="list-style-type: none"> ・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50 mg/kg 体重/日としている。)</p>
--	---

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

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又は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を伴い投与開始3日後までに死亡した。2例の死因は、前胃部の壊死及び潰瘍と考えられた。

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発生率が増加した。

体重については、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与開始初期に50%の増加抑制がみられた。

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

血液生化学的検査では、雌雄ともに変化(TP、T.Bil、Chol、P、K、Ca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/日投与群の雄でその頻度が高かった。

250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、肝臓の絶対及び相対重量の増加(>40%)がみられた。腎臓の相対重量は、用量相関的に増加(<10%)した。1,000 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。

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 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、腎臓病変(間質細胞浸潤、尿細管上皮の再生及び尿細管拡張)が認められた。500 mg/kg 体重/日投与群では、肺の出血及び浮腫並びに肝細胞肥大の発生頻度が上昇した。

(参照5)

本試験におけるNOAELは設定されなかった。

(2) 13週間亜急性毒性試験(ラット、強制経口投与)

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%、溶媒:コーンオイル)を13週間強制経口投与(0、20、40、200又は400 mg/kg 体重/日)し、亜急性毒性試験が実施された。200 mg/kg 体重/日投与群では、67日目に僅かな過剰投与(2~14%)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。投与前と投与12週間後に眼検査を実施した。全動物について全身の剖検を行い、肺、肝臓、腎臓及び肉眼的病変につ

1 いて病理組織学的検査を行った。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
2 いて検査を行った。

3 試験期間中に死亡例は認められなかった。

4 一般状態では、種々の組織部位(特に会陰部)の着色、流涎及び褐色尿が200並びに400
5 mg/kg体重/日投与群の雌雄でみられ、雌で頻度が高かった。

6 眼検査では、投与による影響は認められなかった。

7 体重増加については、200及び400mg/kg体重/日投与群の雄で明らかな減少がみられ、
8 40mg/kg体重/日投与群では、減少は軽度(10%)であった。摂餌量は、投与群と対照群で
9 ほぼ同じであった。

10 血液学的及び血液生化学的検査では、400mg/kg体重/日投与群の雌雄で変化(RET、T.Bil、
11 BUN、 γ -GTP、Chol及びTSHの増加並びにRBC、WBC、PT及びGluの減少)がみられ、
12 そのうちの多くは200mg/kg体重/日投与群でも有意差がみられた。

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

15 剖検での主な所見は、200及び400mg/kg体重/日投与群の雌雄における甲状腺の赤色化
16 であった。肝臓の絶対及び相対重量は、用量相関的に15~70%まで増加し、腎臓については、
17 200及び400mg/kg体重/日投与群の雌雄で4~20%まで増加した。脳及び精巣の相対重量
18 の変化は、体重減少に伴う二次的なものと考えられた。

19 病理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かにされた。
20 200及び400mg/kg体重/日投与群の雄では、尿細管の石灰化、腎乳頭壊死及び細胞質空胞
21 化の発生頻度が増加し、200及び400mg/kg体重/日投与群の雌では石灰化、腎乳頭壊死及
22 び腎症の頻度が増加した。腎症の頻度は、200mg/kg体重/日投与群の雌においても増加した。

23 また、200及び400mg/kg体重/日投与群の雄では、副腎の細胞質内空胞化、精巣上体の
24 化膿性炎症、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上昇し、
25 同投与群の雌では、食道炎及び胸腺の上皮性細胞過形成の頻度が増加した。(参照5)

26 20及び40mg/kg体重/日投与群では、肉眼的病変、肝臓、肺及び腎臓のみを検査してい
27 ることに注意すべきであるが、40mg/kg体重/日投与群の雄において体重増加抑制がみられ
28 たことから、本試験におけるNOAELは20mg/kg体重/日と考えられた。

30 (3) 13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10匹/群)を用いたエトキシキンの13週間混餌投与(0、
32 2,000、3,500、6,000又は10,000ppm)試験が実施された。

33 試験期間中に死亡例は認められなかった。

34 投与開始2週間後から6,000ppm(2例)及び10,000ppm投与群(5例)で腹部の脱毛
35 がみられた。投与開始9週間後あたりから10,000ppm投与群では雌雄ともに尿の色調が暗
36 褐色化した。

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