

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

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

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

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

9 剖検では、6,000 及び10,000 ppm 投与群のほぼ全例で甲状腺の黒赤色化がみられた。

10 臓器重量では、全投与群の雌雄で肝臓及び腎臓の相対重量の増加が顕著であった。

11 病理組織学的検査では、甲状腺におけるろ胞上皮過形成(コロイド減少)(2,000~10,000  
12 ppm 投与群の雄:4~10例、雌:3~10例)、肝細胞の肥大(6,000~10,000 ppm 投与群の  
13 雄:3~10例、雌:7~10例)及び脂肪変性(10,000 ppm 投与群の雄:8例、雌:7例)、  
14 骨髄の低形成(6,000~10,000 ppm 投与群の雄:3例、雌:3~7例)、脾臓のうっ血(6,000  
15 ~10,000 ppm 投与群の雄:3~6例、2,000~10,000 ppm 投与群の雌:9~10例)及びヘモ  
16 ジデリン沈着(6,000 ppm 投与群の雄:3例、2,000~10,000 ppm 投与群の雌:5~9例)、  
17 腎臓の尿細管拡張(6,000~10,000 ppm 投与群の雄:4~5例、雌:2~3例)等が認められ  
18 た。(参照6、9)

19 最小用量の2,000 ppm 投与群で体重増加の抑制などの毒性徴候がみられたため、本試験に  
20 におけるNOAELは設定できなかった。

#### 21 22 (4) 26週間亜急性毒性試験(ラット、混餌投与)

23 ラット(SD系、5週齢、雌雄各15匹/群)を用いたエトキシキンの26週間混餌投与(150、  
24 300、600又は1,200 ppm)試験が実施された。

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

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

28 血液学的検査では、全投与群の雌及び300 ppm 以上投与群の雄でWBCの減少、全投与群  
29 の雌でPLTの減少及び1,200 ppm 投与群の雄でHt並びにHbの減少がみられたが、いずれ  
30 も軽度で正常範囲の変動であった。

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

34 尿検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

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

37 剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。(参照6、9)

1 600 ppm 投与群の雄で、腎臓重量(絶対及び相対重量)の増加がみられたことから、本試  
2 験における NOAEL は混餌濃度 300 ppm (18.175 mg/kg 体重/日相当、1,200 ppm : 雄 72.7  
3 mg/kg 体重/日相当から計算)と考えられた。

4  
5 (5) 28 日間亜急性毒性試験(イヌ、経口投与)(参考データ)

6 イヌ(ビーグル種、雌雄各 1 匹/群)に、エトキシキン(純度 97.6%)を経口投与(0、25、  
7 50、100 又は 200 mg/kg 体重/日、カプセル)し、28 日間亜急性毒性試験が実施された。

8 100 及び 200 mg/kg 体重/日投与群の全例は、それぞれ投与 17 日後及び 7 日後までに死亡  
9 又は剖検された。50 mg/kg 体重/日投与群の雌(1 例)は 21 日目に剖検された。

10 試験開始時の動物数及び死亡例が少ないため、主要な一貫性のある変化のみ以下に記載す  
11 る。

12 死亡又は生存したイヌの一般状態は、活動性の低下、排便の減少、褐色尿、歯茎の蒼白等  
13 であった。

14 体重増加抑制及び摂餌量の減少は、全投与群でみられた。

15 肝機能障害を示す酵素の血清中活性は、測定した全ての群(25 及び 50 mg/kg 体重/日)  
16 で投与 4 週間後に増加した。また、活性化部分トロンボプラスチン時間<sup>2</sup>(Activated partial  
17 thromboplastin time (APTT))の短縮もみられた。

18 肝臓及び腎臓の相対重量は、25 及び 50 mg/kg 体重/日投与群で増加した。

19 剖検では、消化管の赤色調及び肝臓の暗調化が共通して認められた。

20 病理組織学的検査では、全投与群の動物で肝臓に色素沈着がみられたが、対照群には認め  
21 られなかった。(参照 5)

22 例数が少ないため、適切な毒性評価ができないことから NOAEL は設定できなかった。

23  
24 (6) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ、経口投与)

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

27 40 mg/kg 体重/日投与群では、試験当初の 7 週間に明瞭な毒性徴候(体重の減少、体表面  
28 の着色、褐色尿、眼球強膜の褐色化、暗色粘性便及び嘔吐)がみられ、この群には、試験最  
29 後の 6 週間に空のカプセルを与えて事実上の投与回復試験群とした。

30 40 mg/kg 体重/日投与群の雌(1 例)が、投与 13 日後に切迫殺された。他の所見は雌雄で  
31 同様であった。

32 一般状態では、腹部及び泌尿生殖器周辺での褐色化、褐色尿、糞便の減少及び嘔吐等の所  
33 見が、20 及び 40 mg/kg 体重/日投与群で共通してみられ、4 mg/kg 体重/日投与群では投与 4  
34 時間の間に時々みられた。これらの所見は、40 mg/kg 体重/日投与群の 7~13 週(回復期間)  
35 でもみられた。

<sup>2</sup> 血液の内因性凝固に関する検査項目: 接触因子活性化剤によりフィブリンが形成されるまでの内因性凝固に要する時間を反映する

1 体重減少は、40mg/kg 体重/日投与群の投与1～7週間後で見られ、投与を中止すると回復  
2 した。しかし、試験終了時における雌の平均体重は、対照群より少なかった(12%)。20 mg/kg  
3 体重/日投与群では、試験期間中を通して体重増加抑制がみられた(60%)。

4 摂餌量は、20 mg/kg 体重/日投与群で20%、40 mg/kg 体重/日投与群で最大50%まで減少  
5 した。

6 血液学的検査では、APTTの用量依存的な短縮が唯一の顕著な変化で、4 mg/kg 体重/日  
7 以上投与群の雄及び40 mg/kg 体重/日投与群の雌に認められた。

8 血液生化学的検査では、肝機能障害の指標であるT.Bil、ALP、ALT、AST及びγ-GTPの  
9 顕著な増加が、20 mg/kg 体重/日投与群の投与4及び12(又は13)週間後並びに40 mg/kg  
10 体重/日投与群の投与4週間後で認められた。また、ALT及びALPは、4 mg/kg 体重/日投  
11 与群でも僅かな増加が認められた。40 mg/kg 体重/日投与群(投与期間7週間、回復期間6週  
12 間)では、投与13週間後までに、血清中の値がほぼ対照値に回復した。

13 臓器の絶対及び相対重量では、有意な変化は認められなかった。

14 剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する変化は肝臓に限定されていた。20及び  
15 40 mg/kg 体重/日投与群での暗調化の所見は、病理組織学的には、色素沈着の増加、肝細胞  
16 壊死、細胞質空胞化及び胆管過形成と関連していた。4 mg/kg 体重/日投与群では、時々、軽  
17 度～中程度の色素沈着、ごく軽微な肝細胞壊死及び空胞化が認められた。色素は、ほとん  
18 の場合、ポルフィリン及びBilで、ヘモジデリンも時折認められた。(参照5)

19 本試験において、4 mg/kg 体重/日投与群で一般状態の変化及び肝臓への影響がみられたこ  
20 とから、NOAELは、2 mg/kg 体重/日と考えられた。

#### 21 22 (7) 6か月間亜急性毒性試験(豚、混餌投与①)〈参考データ〉

23 子豚(交雑種(LW)、雌雄各2頭/群)を用いたエトキシキンの6か月間混餌投与(0、150、  
24 300、500、800、1,000又は1,500 ppm)試験が実施された。

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

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

29 剖検においても、投与に起因する変化は認められなかった。

30 臓器重量では、150 ppm以上投与群の雌及び300 ppm以上投与群の雄で肝臓の絶対重量  
31 及び相対重量の増加傾向がみられ、150 ppm以上投与群の雌では、生殖腺の絶対及び相対重  
32 量の減少傾向が認められた。

33 病理組織学的検査では、肝臓に小円形細胞及び多形核白血球の浸潤が散発的に認められ、  
34 腎臓で小円形細胞の浸潤が散見されたが、いずれも軽度で炎症につながるものではなく、対  
35 照群の動物においても認められたことから、投与に起因するものとは判断されなかった。(参  
36 照6、9)

37 例数が少ないため、適切な毒性評価ができないことからNOAELは設定できなかった。

#### 38 39 (8) 6か月間亜急性毒性試験(豚、混餌投与②)〈参考データ〉

1 子豚(交雑種(LW)、雌雄各2頭/群)を用いた50%プレミックス製剤によるエトキシキン  
2 の6か月間混餌投与(0、2,400、3,800、6,200又は10,000 ppm、0、93、136、170又は  
3 188 mg/kg 体重/日に相当)試験が実施された。50%プレミックスの基質として天然ケイ酸  
4 が含まれているため、対照群として0 ppmの他に1%天然ケイ酸投与群(雌雄各1頭)が設  
5 定された。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査は、試験開始前、試験開始13週間  
6 後及び試験終了時に実施された。

7 試験期間中に、6,200 ppm投与群の雌2頭(投与開始15及び22週間後)及び10,000 ppm  
8 投与群の雌雄各2頭(雄:投与開始10及び13週間後、雌:投与開始7及び9週間後)が死  
9 亡又は衰弱のため剖検された。

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

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

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

16 血液生化学的検査では、6,200 ppm以上投与群でAST及びALTの増加並びにALP、TP  
17 及びAlbの低下傾向が認められた。

18 尿検査では、著変は認められなかった。

19 臓器重量では、3,800 ppm以上投与群のほとんどの臓器において、絶対重量が対照群と比  
20 較して減少したが、相対重量では増加した。しかし、肝臓については、2,400及び3,800 ppm  
21 投与群で絶対重量が増加し、6,200 ppm以上投与群では極端な減少が認められた。相対重量  
22 では、2,400 ppm投与群で増加傾向がみられ、3,800 ppm以上投与群では顕著な増加が認め  
23 られた。

24 剖検及び病理組織学的検査では、3,800 ppm以上投与群で、肝臓及び脾臓におけるヘモジ  
25 デリン沈着、諸臓器における水腫、膵臓の腺房細胞分泌顆粒の減少等がみられ、6,200 ppm  
26 以上投与群では、骨髄の血球系細胞の低形成、膠様髄並びに一部の動物に肝細胞の肥大及び  
27 脂肪変性が認められた。(参照6、9)

28 例数が少ないため、適切な毒性評価ができないことからNOAELは設定できなかった。

## 30 6. 慢性毒性及び発がん性試験

### 31 (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〉

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

36 離乳するまでに、高用量群で100%、中用量群で74%及び低用量群で2%のマウスが死亡  
37 した。対照群では15%が死亡した。

38 試験終了(試験開始53週間後)までの各時点で、数匹のマウスを剖検し、組織及び病変  
39 の限定部位について、主に腫瘍に関する検査を実施した。肺腫瘍及び肝細胞癌の発生頻度は、

1 投与群と対照群でほぼ同じであった。なお、悪性リンパ腫の発生頻度に僅かな増加(低用量  
2 群: 雌4例、中用量群: 2例、対照群: 0)がみられたが、著者らは、この結果の信頼性は低い  
3 と考えている。

4 以上の結果から、新生児マウスに致死量近傍のエトキシキンを4回皮下投与した場合にお  
5 いて、1歳齢までは腫瘍の発生頻度に有意な増加がみられないことが示された。(参照5)

#### 7 (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〉

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

10 そのうちの1群には、エトキシキンを24週間混餌投与した後、対照飼料を34週間与えた。  
11 この試験では腎臓病変の進行を調べるため試験開始4、12(又は14)、24、58及び78週間  
12 後に剖検した。

13 体重増加抑制が、投与群の雌で試験開始後1~5週間にみられ、雄では3週間後以降に認  
14 められた。摂餌量については、試験開始後4週間までの雌雄で減少がみられた。

15 腎臓の病理学的検査では、雌雄で明らかな違いが認められた。雄では、4及び14週間後に  
16 明確な腎乳頭の間質の変性がみられ、24週間後までに腎皮質の腎盂腎炎を伴う壊死及び腎盂  
17 の尿路上皮過形成に進行した。雌では、腎乳頭の間質変性(interstitial degeneration)がご  
18 く僅かに14週間後にみられたが、進行は認められなかった。

19 Fischer344ラットで一般にみられる慢性進行性腎症は、エトキシキン投与群で加速された。  
20 Schmorl染色により、リポフスチンが黄褐色の色素沈着として投与群、特に雌の近位尿細管  
21 に認められた。

22 24週間後に認められた病変については、引き続き対照飼料を34週間給与した後の検査で  
23 回復は認められなかった。著者らは前がん病変とみなされる所見はなかったと判断した。

24 本試験において、エトキシキン(混餌濃度5,000ppm、250mg/kg体重/日相当)の若齢雄  
25 ラットに対する強い腎毒性が示された。(参照5)

#### 27 (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット、混餌投与)

28 ラット(雌雄各約10匹/群)を用いた、エトキシキンの2年間混餌投与(0、62、125、250、  
29 500、1,000、2,000又は4,000ppm)による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。被験  
30 動物は、投与開始200、400、600及び715日後に剖検された。

31 死亡率は、投与群と対照群の間で有意な差は認められなかった。

32 有意な体重増加抑制が、2,000ppm投与群の雄で投与開始225日後に、雌では21日後に  
33 認められた。

34 肝臓及び腎臓の相対重量では、250ppm投与群の雄及び1,000ppm投与群の雌で投与開  
35 始200日後に増加が認められた。

36 Hbは、2,000及び4,000ppm投与群の雌雄ともに、投与開始100日及び300日後におい  
37 て正常であった。

1 腎皮質における組織学的変化が、2,000及び4,000 ppm 投与群の雄で投与開始 200 日後に  
2 みられたが、雌では認められなかった。他の全ての臓器は、雌雄ともに 200 日後では正常で  
3 あった。400 日後では、雄にのみ腎臓(腎盂腎炎)、肝臓及び甲状腺に病変がみられた。

4 717 日まででは、雌雄で同様の病変がみられたが、雄で顕著であった。700 日後に偶発的  
5 に腫瘍の発生がみられたが、発生頻度に用量相関性はみられず、対照群にも発生がみられた。  
6 62 ppm 投与群では、明確な影響はみられず、500 ppm 投与群の雄(2例)で腎臓に僅かな  
7 病変が認められたが、700 日以降に検査した群の異常と加齢による変化とを区別することは  
8 できなかった。

9 JMPR は、この試験では1群あたりの動物数が少なく、背景レベルが低い腫瘍のような稀  
10 な事象の変化を検出するには感度に限度があるため、発がん性についての評価は行っていな  
11 い。しかし、投与量の用量範囲が広いこと及び経時的にサンプリングされていることから、  
12 報告された所見はある程度の信頼性があると考え、NOAELを125 ppm(6 mg/kg 体重/日)  
13 としている。(参照3、5)

14 本試験において、250 ppm 投与群の雄で肝臓及び腎臓の相対重量の増加がみられたことか  
15 ら、NOAELは125 ppm(6 mg/kg 体重/日)と考えられた。発がん性については、評価でき  
16 なかった。

#### 17 18 (4) 30 か月間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット、混餌投与)

19 ラット(Fischer344系、投与群:雌雄各80匹/群、対照群:雌雄各130匹)を用いた、エ  
20 トキシキンの30 か月間混餌投与(0、160、400、1,000又は2,500 ppm(雄:0、7.09、17.69、  
21 44.98又は115.5 mg/kg 体重/日、雌:0、8.38、20.58、52.88又は138.8 mg/kg 体重/日))  
22 による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。被験動物は、投与開始26、52、78及び130  
23 週間後に剖検された。

24 一般状態に異常は認められず、死亡率は、投与群と対照群の間で有意な差は認められな  
25 かった。

26 体重増加抑制が、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で認められた。

27 尿検査では、投与に起因する異常はみられなかった。投与群及び対照群ともにタンパク反  
28 応がみられ、試験期間が進むとともに反応が強くなる傾向がみられたことから、加齢による  
29 変化と考えられた。また、潜血及びケトン体の反応で陽性がみられたが、投与群及び対照群  
30 のいずれからも検出されたことから、投与に起因する変化ではなく偶発的なものと考えられ  
31 た。

32 血液学的検査では、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で78週間後までHt、Hb及びRBCの  
33 軽度の減少又は減少傾向がみられたが、130週間後ではみられなかった。

34 血液生化学的検査では、400 ppm 以上投与群の雌及び2,500 ppm 投与群の雄でT.Cholの  
35 軽度の増加がみられた。また、400 ppm 以上投与群の雌雄でALT、AST及びALPの低下又  
36 は低下傾向が78週間後までみられたが、130週間後ではみられなかった。

37 剖検所見では、1,000 ppm 以上投与群の雄で、肝臓の腫大及び腎臓表面の顆粒状化又は粗  
38 造化が、雌で腎臓における退色が並びに雌雄で甲状腺の褐色化がみられた。また、2,500 ppm  
39 投与群の雌雄で脾臓の萎縮がみられた。

1 臓器重量では、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で腎臓の絶対及び相対重量の増加又は増加傾  
2 向がみられ、2,500 ppm 投与群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加又は増加傾向が、脾  
3 臓で絶対及び相対重量の減少又は減少傾向がみられた。

4 病理組織学的検査では、非腫瘍性病変として、肝臓では2,500 ppm 投与群の雌雄で小葉中  
5 心性肝細胞腫大の増加及び2,500 ppm 投与群の雄で肝細胞泡沫状脂肪化がみられた。腎臓で  
6 は2,500 ppm 投与群の雌雄で褐色色素沈着及び腎盂粘膜上皮の過形成の増加がみられた。脾  
7 臓では2,500 ppm 投与群で萎縮がみられた。甲状腺では400 ppm 以上投与群の雄及び2,500  
8 ppm 投与群の雌でろ胞上皮過形成及びろ胞上皮褐色色素沈着がみられた。膀胱では400 ppm  
9 以上投与群の雌及び1,000 ppm 以上投与群の雄で粘膜上皮過形成、1,000 ppm 以上投与群の  
10 雌及び2,500 ppm 投与群の雄で粘膜上皮乳頭状過形成及び400 ppm 以上投与群の雌で脂肪  
11 浸潤(粘膜下織及び筋層における脂肪組織の増殖)の増加がみられた。

12 腫瘍性病変としては、エトキシキン投与に起因すると思われる腫瘍の発生が、雌の膀胱で  
13 みられ、乳頭腫が、400 及び1,000 ppm 投与群で各1例、2,500 ppm 投与群で8例、角化棘  
14 細胞腫が1,000 ppm 投与群で1例、移行上皮癌が1,000 ppm で2例、2,500 ppm で4例み  
15 られた。2,500 ppm 投与群の膀胱腫瘍は16% (12/77例)であった。これは、試験に供され  
16 たラットの系統における当該腫瘍発生率の背景情報(1%未満~2.5%)と比較して有意に高  
17 いものであった。膀胱腫瘍以外には投与に起因すると思われる腫瘍の誘発はなかった。また、  
18 腫瘍性病変全体の発生頻度は、対照群に比べ投与群で低い傾向がみられた。(参照12)

19 400 ppm 以上投与群で、腎臓、甲状腺及び膀胱に影響がみられたことから、本試験の  
20 NOAELは160 ppm (雄で7.09 mg/kg 体重/日、雌で8.38 mg/kg 体重/日)と考えられた。

21 エトキシキンは膀胱に対して発がん性のあることが示唆された。

#### 22 23 (5) 5年間慢性毒性/発がん性併合試験(イヌ、混餌投与)

24 イヌ(雌雄各14頭/群)にエトキシキンを混餌投与(0又は300 ppm)し、5年間慢性毒  
25 性/発がん性併合試験が実施された。

26 血液学的検査、尿検査、血液生化学的検査(AST、BUN、BSP試験)、臓器重量、相対重  
27 量、体重並びに肉眼的及び病理組織学的検査において投与による影響は認められなかった。

28 (参照5)

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

#### 30 31 (6) 33週間発がん性試験(ラット、混餌投与)(参考データ)

32 Nnitrosoethyl-Nethanolamine イニシエーション処置による腎及び肝腫瘍の研究の一部  
33 として、ラットの対照群の1つ(Fischer 344系、8週齢、雄25匹)に、試験終了時(41  
34 週齢)までエトキシキンが混餌投与(8,000 ppm)され、肝臓、腎臓及び肉眼的病変部分の  
35 病理組織学的検査が行われた。

1 肝臓では、 $\gamma$ -GTP 陽性病巣、過形成結節<sup>3</sup>及び肝細胞癌は認められず、腎臓病変について  
2 は、データが示されていない。(参照5)

3  
4 *N*-nitrosobutyl-*N*-hydroxybutylamine イニシエーション処置による膀胱腫瘍研究の一部  
5 として、対照群ラット (Fischer 344 系、雄 25 匹) にエトキシキンが混餌投与 (8,000 ppm)  
6 された。

7 投与開始 32 週間後での膀胱における単純過形成並びに乳頭状及び結節性過形成の発生率  
8 は、アスコルビン酸投与群及びエリソルビン酸ナトリウム投与群よりも高く、単純性過形成  
9 の発生率は *N*-nitrosobutyl-*N*-hydroxybutylamine 単独投与群よりも高かった。無投与の対  
10 照群は設定されなかった。エトキシキン投与群では、膀胱の乳頭腫及びがん腫は認められな  
11 かった。(参照5)

12  
13 (7) 24 週間発がん性試験 (ラット、混餌投与) (参考データ)

14 上記(6)の試験と同様の膀胱癌の研究が実施され、ラット (Fischer 344 系、雄 15 匹/  
15 群) にエトキシキンが 24 週間混餌投与 (8,000 ppm、400 mg/kg 体重/日相当) された。

16 膀胱の乳頭状及び結節性過形成並びに乳頭腫の誘発は認められなかった。(参照5)

17  
18 (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)

19 *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN) でイニシエーション処置された膀胱二  
20 段階発がん性試験が実施された。ラット (Fischer344 系、6 週齢、雄 25 匹/群) に、あらか  
21 じめ BBN を 4 週間飲水投与 (500 ppm) した後、エトキシキンを混餌投与 (8,000 ppm)  
22 し、エトキシキン投与 32 週後に膀胱の病理組織学的検査が行われた。

23 BBN 処置後にエトキシキンを投与した群では、単純過形成、乳頭状・結節性過形成、乳  
24 頭腫及び癌の発生が認められ、乳頭状・結節性過形成及び乳頭腫の発生頻度は、対照群 (BBN  
25 のみの投与群) に比べ有意に増加した。

26 また、BBN 未処置のエトキシキン 32 週間単独投与群においても乳頭状・結節性過形成の  
27 発生が認められたが、腫瘍の発生はみられなかった。(参照13)

28  
29 (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)

30 BBN でイニシエーション処置された膀胱二段階発がん性試験が実施された。ラット  
31 (Fischer344 系、6 週齢、雄 20 匹/群) に、あらかじめ BBN を 2 週間飲水投与 (500 ppm)  
32 した後、エトキシキンを混餌投与 (1,250、2,500 又は 5,000 ppm) し、エトキシキン投与後  
33 22 週後に膀胱の病理組織学的検査が行われた。

34 BBN 処置後の 5,000 ppm 投与群で乳頭腫が、1,250 及び 2,500 ppm 投与群で乳頭状・結  
35 節性過形成及び乳頭腫が認められたが、対照群 (BBN のみの投与群) との間に発生頻度に  
36 有意な差は認められなかった。

<sup>3</sup> 肝細胞腺腫



1 BBN未処置のエトキシキン(5,000 ppm) 22週間単独投与群においては過形成等の増殖  
2 性病変の発生は認められなかった。(参照14)

### 3 4 (10) エトキシキンの発がん性

5 ラットを用いた30か月間慢性毒性/発がん性併合試験において膀胱への発がん性が示唆さ  
6 れた。

7 ラットを用いた32週間の膀胱二段階発がん性試験において、エトキシキン(8,000 ppm)  
8 を単独投与した群では、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。一方、  
9 22週間の膀胱二段階発がん性試験では、エトキシキン(5,000 ppm)の単独投与群では、膀  
10 胱に過形成を含め増殖性病変は認められていない。

11 また、32週間の二段階発がん性試験において、BBN処置後エトキシキンを投与した群で、  
12 乳頭状・結節性過形成及び乳頭腫の発生頻度が、対照群に比べて有意に増加したが、22週間  
13 の試験では、BBN処置後のエトキシキン投与群で乳頭状・結節性過形成及び乳頭腫の発生  
14 頻度に対照群(BBNのみの投与群)との間に有意差は認められなかった。

15 BBNによるイニシエーション未処置群での膀胱における単純過形成及び乳頭状・結節性  
16 過形成の所見は、プロモーション作用を有する抗酸化剤であるL-アスコルビン酸ナトリウム  
17 の投与試験においてもみられたという報告がある。(参照15、16)

18 以上のことから、32週間の膀胱二段階発がん性試験でのエトキシキン単独投与群における、  
19 膀胱の過形成の発生は、イニシエーション作用によるものではなくプロモーション作用によ  
20 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る。

21 また、ラットを用いた18か月間及び30か月間慢性毒性/発がん性併合試験において脂肪  
22 酸の過酸化に由来するとされるリポフスチン沈着が腎臓でみられていることから、エトキシ  
23 キンの高濃度暴露によって脂質の過酸化促進(prooxidant)が生じていると推察される。

24 エトキシキンは生体内でフェノール性代謝物に変換され、さらに硫酸及びグルクロン酸抱  
25 合を受けて、尿及び糞中に排泄される。これらの代謝物にはパーオキシダーゼによるキノ  
26 イミンへの酸化によってprooxidant作用を示す可能性をもつものが含まれていると考えら  
27 れる。抗酸化作用を示すビタミンE誘導體やお茶の成分が、高濃度条件下でprooxidant作  
28 用を示すことが知られており、エトキシキン投与でみられた膀胱粘膜の増殖性病変は、親化  
29 合物ではなく、prooxidant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が  
30 考えられる。(参照17、18、19、20、21)

31 これらのことから、ラットを用いた30か月間慢性毒性/発がん性併合試験においてみられ  
32 た膀胱の発がん性については、遺伝毒性によるものではなく、非遺伝毒性機序によるものと  
33 みなされ閾値の設定は可能であると考えられた。

34 エトキシキン以外に、非遺伝性で膀胱に発がん性を示す物質として、ワサビ等のアブラナ  
35 科植物に含有しているアリルイソチオシアネート並びに農薬及び食品添加物として殺菌剤等  
36 の用途で使用されているオルトフェニルフェノールが知られている。(参照22、23)

## 37 38 7. 生殖発生毒性試験

### 39 (1) 多世代生殖毒性試験(ラット①、混餌投与)

1 ラットに、エトキシキンを40日間混餌投与(0、250又は500ppm、トコフェロール微減  
2 飼料使用)した後、3回交配させ出産させた。

3 第1回目の交配により得られた産児を用いて、第2世代を得た。

4 受胎能、産児数及び児の生存率に反映するような繁殖への影響は認められなかった。

5 交配前の投与期間が短く、純度及び1群あたりの動物数が不明であることから、この報告  
6 の信頼性はやや低いが、エトキシキンは、500ppm(25mg/kg体重/日相当)の混餌投与で  
7 は、繁殖成績に顕著な影響を及ぼさないと結論付けられた。(参照5)

## 9 (2) 多世代生殖毒性試験(ラット②、混餌投与)

10 ラット(雌、8~9匹/群)を用い、交配日にエトキシキンを混餌投与(0、125、375又は  
11 1,125ppm)した。

12 妊娠期間は全ての群でほぼ同じであったが、375ppm以上投与群で僅かに産児数の減少が  
13 みられた。また、1,125ppm投与群では死産率が増加し、離乳時までの生存率が減少した。

14 また、妊娠1~10日にエトキシキンを混餌投与(1,125ppmまで)した試験では、同腹  
15 児数、死産数、離乳時生存数及び離乳時体重に影響はみられなかった。(参照5)

16 本試験において、375ppm以上投与群で同腹児数の減少がみられたことから、NOAEL  
17 は、125ppm(6mg/kg体重/日)と考えられた。

## 19 (3) 2世代生殖毒性試験(ラット、経口投与)

20 ラット(SD系、雌雄各20匹/群)にエトキシキンを強制経口投与(0、75、150又は300  
21 mg/kg体重/日)し、2世代生殖毒性試験が実施された。動物は1週間個別に飼育し、その後  
22 16週間雌雄で飼育し交尾させた。その期間(16週間)中に、出生した児動物については生  
23 後1日(PND1)に検査した。その後(17週以降)出生した児(F<sub>1</sub>)は母動物に離乳(PND21)  
24 までほ育させ、離乳したラットを選択してPND81±10まで雌雄別に飼育した(F<sub>1</sub>)。これ  
25 らのF<sub>1</sub>を群ごとに7日間同居させF<sub>2</sub>を作出した。F<sub>2</sub>は出生後に安楽死させた。

26 親動物では、300mg/kg体重/日投与群でF<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>の雄の体重が減少(対照群より7~20%  
27 低値)し、F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>世代のエトキシキン投与群では、肝臓及び腎臓重量が用量相関的に増  
28 加(13~56%増加)した。

29 F<sub>0</sub>の受胎率は300mg/kg体重/日投与群で低下し、一組当たりの同腹児数が減少(22%)、  
30 一腹当たりの出生児数の減少(対照群と比べて22%の減少)及び妊娠期間の明らかな延長が  
31 みられた。

32 性別による影響をみるため、投与した雌雄にそれぞれ無処置の動物と交配させる試験(ク  
33 ロスオーバー試験)が実施された。エトキシキン投与雌と無処置雄から生まれた児は対照群  
34 と比べて約20%体重が軽かったが、投与雄と無処置雌から生まれた児には影響はみられな  
35 かった。

36 F<sub>1</sub>の雌雄においてエトキシキンの影響はみられなかった。

37 以上より、エトキシキンは75mg/kg体重/日以上用量で腎臓及び肝臓に影響を及ぼし、  
38 300mg/kg体重/日の用量で生殖毒性(妊娠期間の延長及びクロスオーバー試験における児動  
39 物の体重減少)がみられた。150mg/kg体重/日が本試験における生殖毒性及び児動物に対す

1 る影響のNOAELと考えられ、親動物に対する毒性のNOAELは設定できなかった。(参  
2 照10、24)

#### 3 4 (4) 2世代生殖毒性試験(イヌ、混餌投与)

5 エトキシキンは、酸化による劣化防止のため市販のドッグフードに添加されることから、  
6 イヌを用いたエトキシキンの2世代生殖試験を実施した。

7 最初の交配(F<sub>0</sub>)では、イヌ(ビーグル種、雄5匹及び雌10匹/群)を用い、交配前に少  
8 なくとも82日間のエトキシキン混餌投与(0、100又は225ppm)を行った。次のF<sub>1</sub>交配  
9 に用いる児動物(雄8匹及び雌13匹)には、離乳時から10~30か月(雌では2回目の発  
10 情周期)の交配までの期間にエトキシキンを混餌投与(0、100又は225ppm)した。

11 F<sub>0</sub>に関しては、同一群内の体重にかなりのばらつきがみられたが、225ppm投与群の親動  
12 物(F<sub>0</sub>)で、投与開始から17週間後まで及び妊娠後期に体重減少の傾向がみられた。雄は、  
13 ほとんどの試験期間中で摂餌量が減少した。妊娠が確認された225ppm投与群の雌2匹か  
14 らは産児が得られなかった。

15 交尾行動、分娩、出産及び離乳に関する指標、精液パラメータ並びに一般状態については、  
16 群間で有意な差は認められなかった。

17 産児数、児動物の生存率並びに児動物の体重及び発育は、全ての群でほぼ同じであった。

18 225ppm投与群の児動物では、肛門のただれ及び発赤、脱水、鼻汁並びに流涙の症状を示  
19 すものが雌雄ともに増加した。鼻汁並びに流涙は、100ppm投与群でも増加した。

20 100及び225ppm投与群の親動物の雌及び225ppm投与群の親動物の雄で、統計的に有  
21 意なALPの増加がみられた。また、雌雄ともに225ppm投与群で、正常範囲内の値であっ  
22 たが、単球数及び部分トロンボプラスチン時間(PTT)の短縮がみられた。尿パラメータへ  
23 の影響は認められなかった。

24 最初の交配で交尾しなかった雌(対照群3匹、225ppm投与群2匹)は、再交配では交  
25 尾がみられた。

26 F<sub>1</sub>動物では、100ppm投与群の雄(1例)と225ppm投与群の雌(2例)が死亡又は瀕  
27 死状態で剖検された。雄は、神経症状が疑われたため剖検された。雌1例の死亡原因として  
28 心臓疾患が疑われ、他の1例は肺炎のため剖検された。

29 一般状態では、過度の流涙、脱水症状、削瘦及び歯肉の蒼白等がみられ、毒性徴候を示す  
30 雌雄の各動物数及び発生数ともに用量相関的に増加した。

31 225ppm投与群の雄の平均体重は、試験開始後48週まで低かった。

32 摂餌量は、試験開始当初には、225ppm投与群で増加したが、その後(試験開始後8~18  
33 週の雄及び8~30週の雌)低下した。

34 血液学的検査では、投与群及び対照群ともに試験期間を通してかなりの変動がみられた。  
35 RBC、Ht及びHbに投与に起因する影響がみられ、投与群の雌雄(試験開始10及び23週  
36 間後)で対照群に比べ11%まで減少した。また、PTTへの影響もみられ、225ppm投与群  
37 の雌(試験開始23及び62週間後)及び低用量群の雌(試験開始23及び36週間後並びに最  
38 終分析時点)で減少がみられた。

1 血液生化学的検査では、225 ppm 投与群(試験開始 10、23 及び 36 週間後)で血清中 ALP、  
2  $\gamma$ -GTP 及び ALT の増加並びに A/G 比の減少がみられ、その変動は 100 ppm 投与群で少なか  
3 った。これらの変化は、肝機能障害を示している。尿検査では、顕著な変化は認められな  
4 かった。

5 F<sub>1</sub>においては、精液分析及び交尾行動、妊娠、出産、離乳に関して対照群と投与群で明白  
6 な違いは認められなかった。成体(F<sub>1</sub>)では、投与に起因する一般状態は過剰な流涙のみで  
7 あり、全投与群の雄でみられた。

8 血液学的検査では、投与による影響は観察されなかった。血液生化学的検査では、雌で用  
9 量相関性のあるパラメータの変化(Glu、Chol、TP、Alb 及び A/G 比の低下並びに T.Bil、 $\gamma$ -GTP、  
10 ALP 及び ALT の増加)がみられ、225 ppm 投与群では統計的に有意であった。雄では、ALP、  
11  $\gamma$ -GTP 及び ALT に用量相関的な増加がみられたが、有意差は認められなかった。

12 剖検では、225 ppm 投与群の雄 1 例及び雌 2 例で肝臓の変色(暗紫色)がみられ、エトキ  
13 シキン投与群の雌 2 例では頸部リンパ節に出血がみられた。これらの病変は対照群ではみら  
14 れないことから、投与によるものと考えられた。

15 エトキシキン投与群の雄で、脾臓及び精巣の絶対重量及び脳比重量の増加がみられ、相対  
16 重量では統計的に有意な増加が認められた。雌では、肝臓(10%)、腎臓(10%)及び脾臓(40%)  
17 の絶対及び相対重量の増加がみられたが、統計的に有意ではなかった。

18 病理組織学的検査では、肝臓、下垂体及び脾臓が標的器官であることが示された。剖検で  
19 みられた雌の頸部リンパ節の出血は確認されなかった。プロトポルフィリン IX による暗赤  
20 褐色の色素沈着は、対照群及び 100 ppm 投与群の雄の肝臓ではみられなかったが、100 ppm  
21 投与群の雌(7/13 例)及び 225 ppm 投与群の雌雄(雄: 2/7 例、雌: 10/11 例)にみられ、  
22 色素沈着の程度は用量相関的であった。脾臓の線維化及び出血の頻度が、225 ppm 投与群の  
23 雌で増加し(対照群 0/13 例に対し 3/11 例)、下垂体嚢胞の頻度は、225 ppm 投与群の雌雄  
24 で増加した(雄: 対照群 0/8 例に対し 2/6 例、雌: 対照群 2/12 例に対し 4/10 例)。

25 エトキシキン投与群の雄の児動物では、灰白色～蒼白色の歯茎、過剰な流涙及び脱水症状  
26 の頻度が上昇し、雌の児動物では脱水症状の頻度が増加した。出生時及び妊娠 6 週までの児  
27 動物では、体重が僅かに減少し(10%未満)、雌の児動物では用量相関性が認められた。100  
28 ppm 投与群の児動物における死亡率の上昇は、225 ppm 投与群ではみられず、100 ppm 投  
29 与群では同腹児数が多かったことによるものと考えられた。死亡率は、対照群 7/62 (11%)、  
30 100 ppm 投与群 24/91 (26%) 及び 225 ppm 投与群 10/77 (13%) であった。

31 試験期間中、100 ppm 投与群の雄 4 例及び雌 1 例並びに 225 ppm 投与群の雌 2 例で神経  
32 障害の徴候が認められた。発症例では、後肢の機能障害、起立不全及び髄鞘変性と関係する  
33 頭部と胴体部の不安定性がみられた。一般状態に異常がなかった同腹児の検査では、神経学  
34 的な障害は認められなかった。影響を受けた動物は、全て対照群の動物にはない共通の雄の  
35 祖先を持つ系統であった。影響がみられた児動物の親動物を混餌投与せずに交配した結果、  
36 神経障害を示した児の発現率は、1 母体で 17%、他の 1 母体で 25%であった。これらの結  
37 果は、神経障害は遺伝的な要因により発現したことを示唆している。

1 摂餌量は試験期間中に変動し、特に授乳中に増加したが、平均で25 g/kg 体重/日と考えら  
2 れ、エトキシキンの平均摂取量は、100 ppm で2.5 mg/kg 体重/日、225 ppm では6 mg/kg  
3 体重/日に相当した。

4 以上の結果から、エトキシキンは225 ppm までの混餌投与群でイヌの生殖能及び繁殖成績  
5 に影響を及ぼさないことが示された。(参照5)

6 100 ppm 投与群で過剰な流涙及び脱水症状等の一般状態、血液生化学的変化及び肝臓の色  
7 素沈着がみられたことから、この試験全体のNOAELは得られず、LOAELは100 ppm (2.5  
8 mg/kg 体重/日相当)と考えられた。

#### 9 10 (5) 発生毒性試験(ラット①、強制経口投与)

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

14 1,000 mg/kg 体重/日投与群は妊娠9日までに全て死亡又は切迫殺され、500 mg/kg 体重/  
15 日投与群の3例は妊娠10~11日に死亡した。剖検では、毒性影響はみられなかった。

16 一般状態では、全投与群で排便の減少、暗色尿及び被毛の褐色化が認められ、症状は用量  
17 相関的であった。

18 摂餌量及び体重の減少が、125 mg/kg 体重/日以上投与群の投与開始時にみられ、妊娠9日  
19 以降では、体重増加は500 mg/kg 体重/日以下の全ての群で同等であった。これらの動物で  
20 は、妊娠20日まで体重が対照群と比べて20%低下した。

21 胎児の体重は、500 mg/kg 体重/日投与群で減少したが、外表奇形、性比及び頭臀長には投  
22 与による影響は認められなかった。(参照5)

#### 23 24 (6) 発生毒性試験(ラット②、強制経口投与)

25 妊娠ラット(SD系、25匹/群)を用い、エトキシキン(純度97.6%)の強制経口投与(0、  
26 50、150又は350 mg/kg 体重/日、溶媒:コーンオイル)による発生毒性試験が実施された。  
27 投与は妊娠6~19日に行い、妊娠20日に剖検し、子宮及び卵巣の検査を行った。

28 また、全胎児の体重、性別並びに外表及び内臓奇形について調べ、骨格検査を行った。

29 試験期間中に母動物の死亡例は認められなかった。

30 最高用量(350 mg/kg 体重/日)投与群の母動物で泌尿生殖器の着色がみられ、またこれら  
31 の群の動物及び150 mg/kg 体重/日投与群の数例では、その他の部分でも着色がみられた。

32 350 mg/kg 体重/日投与群では、母動物の体重が妊娠6~7日に減少し、体重増加は6~20  
33 日に対照群に比べ13%減少した。150 mg/kg 体重/日投与群では、体重増加の減少は6~20  
34 日に5%であった。

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

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

1 胎児における奇形及び異常に関する個々の所見は、正常範囲内であり、投与との関連は認  
2 められなかった。変異の発生率は対照群で最も高かったが、個々の変異については有意な増  
3 加は認められなかった。(参照5、8)

4 本試験において、150 mg/kg 体重/日投与群に体重増加抑制がみられたことから、母動物の  
5 NOAELは50 mg/kg 体重/日、胎児に対するNOAELは、試験の最高用量である350 mg/kg  
6 体重/日と考えた。催奇形性は認められなかった。

#### 7 8 (7) 発生毒性試験(ラット③、強制経口投与)

9 妊娠ラット(CD/CRJ、20~22匹/群)を用いて、エトキシキンを強制経口投与(0、45、  
10 130又は400 µL/kg 体重/日、溶媒:オリーブ油(10 mL/kg 体重))し、発生毒性試験が実施  
11 された。投与は妊娠7~17日に行い、妊娠21日に胎児を検査した。

12 母動物の一般状態では、全投与群で暗緑青色の糞の排泄がみられ、130 µL/kg 体重/日以上  
13 投与群では、加えて暗緑青色又は暗青色の尿の排泄がみられた。

14 体重増加の抑制が400 µL/kg 体重/日投与群でみられ、摂餌量の減少は130 µL/kg 体重/日  
15 以上投与群で認められた。

16 母動物の剖検では異常は認められなかった。対照群と各投与群で黄体数、着床数及び着床  
17 率には、投与による影響は認められなかった。胎児死亡率、生存胎児数、胎児重量、胎盤重  
18 量、性比等についても影響は認められなかった。

19 胎児の外表観察では、全ての群で異常は認められなかった。内部観察では、投与群の胎児  
20 に水腎症及び輸尿管異常が1.3~2.5%の割合で出現した。骨格観察では、頸椎椎弓低形成、  
21 肋骨短小、腰椎化、仙椎化等の骨格異常が、投与群において0.4~1.3%、対照群では0.6%  
22 出現した。これらの異常は出現状況及び使用したSDラットの特性から、偶発的な変化と判  
23 定された。(参照6、9)

24 本試験において、130 µL/kg 体重/日投与群で摂餌量の減少がみられたことから、母動物の  
25 NOAELは45 µL/kg 体重/日、胎児に対するNOAELは、試験の最高用量である400 µL/kg  
26 体重/日と考えた。催奇形性は認められなかった。

#### 27 28 (8) 発生毒性試験(ウサギ、強制経口投与)

29 妊娠ウサギ(JW-Nibs、8~9匹/群)を用いて、エトキシキンを強制経口投与(0、5、24  
30 又は120 µL/kg 体重/日、懸濁液:1%CMC(carboxymethyl cellulose)液(5 mL/kg 体  
31 重))し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠6~18日に行い、妊娠28日に胎児を検査  
32 した。

33 120 µL/kg 体重/日投与群の全例(9匹)で、投与開始後に体重、摂餌量及び飲水量がの減  
34 少がみられ、うち5例が死亡、1例が流産、他の1例が早産した。24 µL/kg 体重/日投与群の  
35 1例は、流産し、5 µL/kg 体重/日投与群の1例は流産後に死亡した。対照群では、1例が早  
36 産であった。1%CMC液の投与により消化器障害が起こり、流産及び早産の一因となった可  
37 能性が考えられた。排卵、着床及び胎児の発育には、投与による影響は認められなかった。

1 胎児の外表及び内部異常については、5 µL/kg 体重/日投与群の胎児 1 例に小眼球症及び水  
2 腎症の合併が認められ、対照群では、小体症、頭蓋欠損、短頭症並びに腹水及び心嚢水の増  
3 量がそれぞれ胎児 1 例に認められた。

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

7 これらの異常の型及び出現頻度と投与量には関連が認められず、偶発性の変化と判断され  
8 た。(参照 6、9)

9 本試験において、120 µL/kg 体重/日投与群で体重、摂餌量及び飲水量の減少がみられたこ  
10 とから、母動物の NOAEL は 24 µL/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は、試験の最高用量  
11 である 120 µL/kg 体重/日と考えた。催奇形性は認められなかった。

## 12 8. 対象動物を用いた安全性試験

### 13 (1) 鶏

#### 14 ①ヒナ

15 ヒナ (30 羽/群) にエトキシキンを混餌投与 (0、125、250 又は 1,250 ppm) し、10 週間  
16 観察した。体重増加量、飼料摂取量、育成率及び健康状態等に投与による有意な差は認めら  
17 れなかった。(参照 6)

#### 18 ②肉用鶏

19 肉用鶏 (25 羽/群) にエトキシキンを混餌投与 (0、125、150、250 又は 1,250 ppm) し、  
20 10 週間観察した。死亡率、体重増加量、飼料摂取量、発育及び健康状態等に投与による有意  
21 な差は認められなかった。(参照 6)

#### 22 ③採卵鶏

23 採卵鶏 (10 羽/群) にエトキシキンを混餌投与 (125 又は 500 ppm) し、8 週間観察した。  
24 体重、卵重、飼料摂取量及び産卵率に投与による有意な差は認められなかった。(参照 6)

#### 25 ④種鶏

26 親鶏 (70 羽/群) 及びヒナ (200 羽/群) に、エトキシキンを混餌投与 (7.5、75 又は 750 ppm)  
27 し、490 日間観察した。親鶏の産卵率、受精率及びふ化率並びにヒナの生存率及び成長率に  
28 いて、投与群と対照群で差は認められなかった。組織学的検査では、親鶏 (雌雄) 及びヒ  
29 ナの肝臓、腎臓、脾臓、卵巣、輸卵管及び甲状腺において異常は認められなかった。(参照  
30 6)

### 31 (2) 豚

32 豚 (6 頭/群) にエトキシキンを混餌投与 (1,500 又は 15,000 ppm) し、体重増加量、飼料  
33 摂取量及び飼料効率について 8 週間調べた。15,000 ppm 投与群では、対照群に比べ飼料摂  
34 35 36 37 38

1 取量及び体重増加日量がやや劣る傾向がみられたが、1,500 ppm 投与群では、有意な差は認  
2 められなかった。(参照6)

### 4 (3) 牛

5 牛(2~4頭/群)にエトキシキンを混餌投与(1,500又は15,000 ppm)し、16週間観察し  
6 た。15,000 ppm 投与群では、食下量の低下がみられたが、発育及び飼料摂取量ににおい  
7 ては投与による有意な差は認められなかった。(参照6)

### 9 (4) 魚類

#### 10 ①うなぎ

11 うなぎ(2年魚、400~600尾/群)にエトキシキンを混餌投与(0、150又は750 ppm)し、  
12 約4か月間飼育した。750 ppm 投与群では、摂餌不良となったが、飼料効率及び斃死率につ  
13 いては対照群との差は認められなかった。150 ppm 投与群の斃死率では、対照群より良好で  
14 あった。(参照6)

15  
16 うなぎ(2年魚、100~600尾/群)にエトキシキンを混餌投与(0、150又は450 ppm)し、  
17 32日間飼育した。斃死率及び飼料効率等において対照群との明確な差は認められなかった。  
18 (参照6)

#### 20 ②にじます

21 にじます(300尾/群)にエトキシキンを混餌投与(0、150又は750 ppm)し、約4か月  
22 間飼育した。飼料効率、成長率及び斃死率等において対照群との明確な差は認められなかつ  
23 た。(参照6)

24  
25 にじます(200尾/群)にエトキシキンを混餌投与(0、150又は450 ppm)し、約2か月  
26 間飼育した。飼料効率、成長率及び斃死率等において対照群との明確な差は認められなかつ  
27 た。(参照6)

#### 29 ③あゆ

30 あゆ(400尾/群)にエトキシキンを混餌投与(0、150又は450 ppm)し、約2か月間飼  
31 育した。450 ppm 投与群では、試験開始後10日頃から摂餌が低下し、飼料効率も対照群に  
32 比べて劣ったが、150 ppm 投与群では、対照群との差は認められなかった。(参照6)

#### 34 ④こい

35 こい(まごい、200尾/群)にエトキシキンを混餌投与(0、150又は450 ppm)し、76日  
36 間飼育した。450 ppm 投与群では、摂餌量及び飼料効率が低下したが、150 ppm 投与群で  
37 は、対照群より良好な結果であった。(参照6)

## 39 9. 一般薬理試験



1 (1) 体温

2 ウサギ (JW 種、雌) にエトキシキンが経口投与 (500 mg/kg 体重) された。投与 24 時間  
3 後に 0.6~2.1°C の体温低下が認められ、72 時間後には回復した。100 mg/kg 体重以下の投与  
4 量では顕著な影響は認められなかった。(参照 6)

6 (2) 脳波及び瞳孔

7 ウサギ (JW 種) にエトキシキンが経口投与 (500 mg/kg 体重以下) され、投与による影  
8 響を 6 時間観察したが、特に顕著なものは認められなかった。(参照 6)

10 (3) 血圧、心拍及び呼吸

11 麻酔ウサギ (JW-Nibs) を用いてエトキシキンが経口投与 (500 mg/kg 体重以下) された。  
12 投与による顕著な影響は認められなかった。(参照 6)

14 10. その他の試験

15 (1) 腎毒性 (ラット)

16 ラット (Fischer 344 系、雄: 3~8 週齢、4~8 匹/群、雌: 8 週齢、8 匹) に、エトキシキ  
17 ン (純度 90%) を混餌投与 (5,000 ppm、雄: 20、26 及び 30 週間、雌: 30 週間) し、エ  
18 トキシキンにより生じた腎臓病変の年齢及び性別との関連性が調べられた。

19 腎臓の病理組織学的検査として、プロモデオキシウリジン (BrdU) 標識、 $\gamma$ -GTP の組織  
20 化学的検出、HE 染色、アリザリンレッド染色並びに免疫プロット法による尿中 Alb 及び  $\alpha_2$ u  
21 グロブリンの検査を行った。

22 体重増加は、投与群で 10~15% 減少した。雄では、腎臓の絶対重量が 5~50% 増加し、結  
23 果として相対重量が増加した。雌では、腎臓の相対重量が 12% 増加した。

24 全投与群の雄で腎皮質の変化 (尿細管上皮細胞内の好酸性細胞質内封入体、尿細管基底膜  
25 (lamina) 内のタンパク質蓄積) がみられた。3 週齢時から投与された雄では、腎乳頭壊死、  
26 軽微な Ca 沈着及び腎盂の尿路上皮の過形成がみられた。

27 投与群の雌の腎臓の組織学的所見では、高濃度のリポスチン沈着を除き、対照群と同様  
28 であった。

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

32 尿中の  $\alpha_2$ u グロブリン濃度は、投与群の雄で僅かに低下したが、Alb 濃度は有意に増加し  
33 した。

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

37  
38 (2) 神経毒性

1 ラット及びマウスの急性毒性試験(経口及び吸入)において、高用量(単回強制経口投与  
2 試験で>1,500 mg/kg 体重)の投与後に運動失調、痙攣又は呼吸困難等の毒性徴候がみられ  
3 た。また、エトキシキン及びその代謝物の血液脳関門への侵入及び中枢神経系への蓄積の可  
4 能性が排除されないことから、神経毒性に関しては明らかに不確実な事項が存在している。  
5 しかし、単回又は反復投与による神経毒性に限定した試験は実施されていない。したがって、  
6 エトキシキンの神経毒性の可能性について最終的な結論を下すことはできない。しかしなが  
7 ら、毒性試験のプロファイル全体及び特に信頼できる短期間投与試験において脳の肉眼的及  
8 び病理組織学的所見がみられないことから、消費者、使用者等が暴露されると考えられる用  
9 量においてリスクが生じることはないと思われる。遅発性神経毒性に関しては、エトキシキ  
10 ンはそのような影響を起こす可能性のある化学的分類(有機リン化合物)には属さないこと  
11 から無関係であると考えられる。(参照10)

### 12 13 (3) 皮膚刺激性試験(ウサギ)

14 ウサギ(3匹)を用いて、エトキシキン(原液乳剤(70%))を塗布(露出皮膚)し、24時  
15 間後に除去した。

16 24時間後には、全ての動物で僅かな紅斑がみられ、48時間後では、1例にごく僅かの赤  
17 みが残っていた

18 エトキシキンは、上記の条件下において軽度の皮膚刺激性物質であると分類された。(参  
19 照3)

20  
21 エトキシキンは、ウサギ皮膚への半閉塞塗布(4時間)により、一過性の軽微な紅斑を生  
22 じた。浮腫はなかったが、落屑(desquamation)が暴露後7日までみられた。(参照5)

### 23 24 (4) 皮膚刺激性試験(ウサギ、モルモット)

25 エトキシキンをウサギ及びモルモットの皮膚(直径2cm)に1日1回2週間連続塗布し  
26 たところ、小赤斑、続いて発疹、痂皮の形成が認められた。しかし、塗布終了後、病変は徐々  
27 に消失し、2~3週間後に回復した。(参照6)

### 28 29 (5) 眼刺激性試験(ウサギ)

30 エトキシキンは、ウサギの結膜に一過性の軽微~軽度の発赤及び浮腫を生じた。これらの  
31 全ての影響は、4日以内に完全に消失した。(参照5)

### 32 33 (6) 皮膚感作性試験(モルモット)

34 モルモット(雌雄各6匹)を用いた皮膚感作性試験において、エトキシキンは非常に弱い  
35 紅斑反応を示した。(参照5)

## 36 37 11. ヒトに関する知見

1 20年間のエトキシキンの流通、使用で、皮膚刺激性及び感作性を示す報告はみられなかつ  
2 た。しかし、皮膚炎が、エトキシキン70%溶液で噴霧され濡れた状態のリンゴを取り扱う従  
3 業員の間によく発生した。

4 ボランティアによるパッチ試験から、これらの皮膚反応は直接の刺激によるものではなく、  
5 感作の結果であることが示された。(参照3)

6  
7 いくつかの報告で、エトキシキンを含む動物用飼料を取り扱う作業者に多くみられる重度  
8 の皮膚炎の原因が、エトキシキンである可能性が示された。ワセリン中0.01%程度の低い濃  
9 度のエトキシキンで惹起された作業員で、パッチテスト陽性と記録された。(参照5)

### 10 11 III. 食品健康影響評価

#### 12 1. 国際機関等における評価について

##### 13 (1) JMPRにおける評価

14 JMPRは1998年に、イヌを用いた2世代生殖試験における一般状態等のLOAEL(2.5  
15 mg/kg体重/日)に安全係数500を適用し、エトキシキンのADIを0.005mg/kg体重/日と設  
16 定している。この安全係数は、LOAELを用いていること並びに遺伝毒性及び長期毒性の試  
17 験データが不十分であることによるものである。この試験は、NOAELとして2mg/kg体重  
18 /日/日が示された90日間亜急性毒性試験より長期間で、新しい試験であった。

19 2005年のJMPRでは、長期毒性に関する追加情報はなかったが、エトキシキン及び植物  
20 におけるその3種類の代謝物/分解産物(MEQ、DHEQ及びDHMEQ)の遺伝毒性に関す  
21 る情報が提供され、これらの化合物は*in vivo*で遺伝毒性はないと結論付けられた。これら  
22 の3種類の代謝物のうちDHEQ及びDHMEQの急性毒性は、エトキシキンより強くはなか  
23 ったが、MEQは僅かに強いようであった。しかし、この会合では、安全係数500は、この  
24 毒性の違いに対して十分に許容できるものと結論付けられ、1998年のJMPRで設定された  
25 ADIの妥当性が、3種類の代謝物/分解産物への適応を含めて確認されている。(参照5、8)

##### 26 27 (2) EPAにおける評価

28 EPAにおける食品摂取による影響評価では、急性参照用量(Acute Reference Dose:ARfD)  
29 及び慢性参照用量(Chronic Reference Dose:CRfD)が算出され、発がん性に関しては、  
30 適切な試験が実施されていないことから、癌のリスクがアメリカ人集団の70年暴露推定値  
31 に上限推定勾配係数(Q<sub>1</sub>)を乗じて計算され、癌の発生確率として表されている。

32 ARfDは、ウサギの発生毒性試験において最大用量の3mg/kg体重/日で影響がみられなか  
33 ったことから、安全係数100(種差:10、個体差:10)を適用して0.03mg/kg体重/日と設  
34 定されている。CRfDについては、イヌの90日間亜急性毒性試験から得たNOAEL(2mg/kg  
35 体重/日)に安全係数100(種差:10、個体差:10)を適用して0.02mg/kg体重/日と設定さ  
36 れている。この試験におけるLOAELは、肝臓酵素値の上昇及び病理組織学的所見(細胞質  
37 空胞化及び肝細胞壊死)から4mg/kg体重/日であった。

38 エトキシキンに構造的に近似している1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinolineでは、ラット  
39 を用いた2年間の試験で腎臓腫瘍の発生がみられ、エトキシキンでは雄のラットに腎毒性が

1  みられた。エトキシキンには発がん性に関する試験がないが、最大許容量 (MTD) と発がん  
2  性との間には関係性が高いと結論され、エトキシキンの発がん性の境界推定が行われた。Q  
3  境界推定法及び MTD を用いて、上限推定勾配係数 ( $Q_1$ ) は  $0.04 \text{ (mg/kg 体重/日)}^{-1}$  と計算さ  
4  れ、生涯における癌発生の確率は  $2 \times 10^{-6}$  未満と推定された。(参照 4)

### 6 (3) EFSA における評価

7  EFSA では、2010 年に農薬のピアレビューにおける結論 (CONCLUSION ON  
8  PESTICIDE PEER REVIEW) を提示している。この報告書では、エトキシキン及びその  
9  製剤のなしへの使用申請 (抗酸化剤及び殺菌剤) に対して、主には乳動物に対する毒性に焦  
10  点を当て評価が行われた。その中で、評価対象物質中の不純物の分析及びほ乳動物を用い  
11  た毒性試験等において、評価への適用にあたり問題点が多いことが指摘された。

12  ほ乳動物を用いた毒性試験については、申請者から提示された長期毒性/発がん性、神経毒  
13  性、生殖毒性及び発生毒性などの主要なエンドポイントの試験が、1959 年にまで遡る国際評  
14  価機関の評価、抄録及び指定報告担当加盟国 (RMS) で収集された文献等によるもので、基  
15  準値の設定及び追加の安全係数を設定するための科学的根拠となるものではないと判断され  
16  た。その結果、データベースが限定されているため結論が得られず、エトキシキンに対して  
17  基準値 (ADI, ARfD 及び許容作業者暴露レベル (AOEL) 等) を設定することはできな  
18  かったとされている。(参照 25)

## 20 2. 食品健康影響評価について

21  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*  
22  染色体異常試験において陽性であり、CHO 細胞では構造的異常の他、倍数性細胞や核内倍  
23  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。マウスリンフォー  
24  マ TK 試験での陽性結果は、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も  
25  のと考えられた。

26  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  
27  いて、高用量投与群で小核を有する肝細胞数の有意な増加がみられたが、マウス骨髄を用い  
28  た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、血漿中濃度測定結果からも全  
29  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における陰性結果には  
30  十分な意義があると考えられる。また、これらの結果から、染色体異常誘発にはエトキシキ  
31  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。

32  さらに、*in vivo* 試験のラット肝臓を用いた不定期 DNA 合成試験は陰性であり、エトキシ  
33  キン (又はその代謝物) はラット肝臓において DNA と直接反応して付加体を形成するの  
34  ではなく、間接的な作用で染色体異常を誘発するメカニズムが考えられる。

35  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  
36  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。  
37  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  
38  えて遺伝子突然変異を生ずる可能性は極めて低く、染色体異常誘発はタンパク質への作用を介  
39  しての間接的な要因によると考えられる。

1 エトキシキンの発がん性については、ラットを用いた30か月間慢性毒性/発がん性併合試  
2 験の雌において、2,500 ppm 投与群で膀胱の腫瘍性病変が有意に増加したが、この試験におけ  
3 る投与群の全臓器の腫瘍発現頻度は対照群に比べ減少する傾向がみられた。

4 一方、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32週間投  
5 与した群では、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が、乳頭腫及び癌  
6 は認められていない。また、エトキシキンの22週間投与群では、膀胱に過形成を含め増殖  
7 性病変は認められていない。

8 また、32週間の二段階発がん性試験において、BBN処置後エトキシキンを投与した群で、  
9 乳頭状・結節性過形成及び乳頭腫の発生頻度が、対照群に比べて有意に増加したが、22週間  
10 の試験では膀胱の増殖性病変の発生頻度においてはエトキシキン投与群と対照群(BBNの  
11 みの投与群)との間に有意差は認められなかった。

12 BBN等によるイニシエーション未処置群での膀胱における単純過形成及び乳頭状・結節  
13 性過形成は、プロモーション作用を有する抗酸化剤であるL-アスコルビン酸ナトリウムの投  
14 与においてもみられる所見であり、エトキシキン投与による膀胱における過形成の発生は、  
15 イニシエーション作用によるものではなくプロモーション作用によるものであり、その作用  
16 には閾値が存在するものと考えられた。

17 さらに、慢性毒性試験において、腎臓へのリポフスチン沈着がみられていることから、エ  
18 トキシキンの高濃度暴露によって脂質の過酸化促進が生じていると推察され、エトキシキン  
19 による膀胱粘膜の増殖性病変は、親化合物ではなく、prooxidant作用を持つ代謝物の持続的  
20 刺激によって促進されている可能性が考えられた。

21 これらのことから、エトキシキンは、遺伝毒性により発がん性を示す物質とは考えられず、  
22 閾値の設定は可能であり、ADIの設定は可能であると考えられた。

23  
24 各種毒性試験から得られた最小のNOAELは、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験にお  
25 ける2 mg/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であ  
26 るイヌを用いた2世代生殖毒性試験で得られたLOAEL 2.5 mg/kg 体重/日を採用するほうが  
27 適切であると判断される。しかしながら、このLOAELはNOAELの近傍の値であると考え  
28 られること、LOAELの根拠となる試験において認められた一般状態、肝臓への影響等の所  
29 見は軽度であると考えられることから、追加係数としては、3を用いることが妥当であると  
30 判断した。ADIの設定に当たっては、LOAELに安全係数として300(種差10、個体差10  
31 及びLOAELを用いることによる追加の3)を適用し、0.0083 mg/kg 体重/日と設定するこ  
32 とが妥当であると考えられた。

33  
34 以上より、エトキシキンのADIとして、次の値を採用することが妥当と考えられる。

35  
36 エトキシキン 0.0083 mg/kg 体重/日

37  
38 なお、植物体内運命試験において、10%TRRを超える代謝物は認められなかったことから、  
39 農産物中における暴露評価対象物質をエトキシキン(親化合物のみ)と設定した。

1

【事務局より】  
参照 29 (JMPR2008、1193 頁、「Recommendations」) において、暴露評価対象物質として、エトキシキンに MEQ、DHEQ 及び DHMEQ の残留量を加えることが記載されていますが、なしの植物体内運命試験において、上記の 3 種類の代謝物は含量で 7%TRR であることから、本評価書において暴露評価対象物質は親化合物 (エトキシキンのみ) としました。

2

3 暴露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することと  
4 する。

表 13 JMPR における各種試験の無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日) 等
ラット	28 日間亜急性 毒性試験	0、50、250、500 又は 1,000 経口	— 50 : 腎臓病変
	13 週間亜急性 毒性試験	0、20、40、200 又は 400 経口	20 40 (雄) : 体重増加抑制
	2 年間慢性毒 性/発がん性併 合試験	0、62、125、250、500、 1,000、2,000 又は 4,000 ppm 混餌	125ppm (6) 250 ppm : 肝臓及び腎臓の比重量 増加
	多世代生殖毒 性試験	0、250 又は 500 ppm 混餌	— 投与による影響なし
	多世代生殖毒 性試験	0、125、375 又は 1,125 ppm	125 ppm (6) 375 ppm 以上 : 同腹児数の減少
	発生毒性試験	0、62、125、250、500 又は 1,000 経口	— 62 以上 : 排便の減少及び暗色尿及 び被毛の褐色化
	発生毒性試験	0、50、150 又は 350 経口	母動物 : 50 150 : 体重増加抑制 胎児 : 350 投与の影響なし 催奇形性なし
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	0、2、4、20 又は 40 経口	2 4 : 一般状態の変化及び肝臓への影 響
	5 年間慢性毒 性/発がん性併 合試験	0 又は 300 ppm 混餌	300 ppm (7.5) 投与による影響なし
	2 世代生殖毒 性試験	0、100 又は 225 ppm (0、 2.5 又は 6) 混餌	LOAEL : 100 ppm (2.5) 100 ppm : 過剰な流涙及び脱水症 状などの一般状態、血液生化学的 変化並びに肝臓の色素沈着
ADI		0.005 mg/kg 体重/日	
ADI の設定根拠		LOAEL : 2.5 mg/kg 体重/日 SF : 500 イヌ 2 世代生殖毒性試験における過剰な流涙及び脱水症状な どの一般状態、血液生化学的変化並びに肝臓の色素沈着	

〈別紙 1：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
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) ]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
Bil	ビリルビン
BUN	血中尿素窒素
BSP 試験	プロモスルホフタレイン試験
Chol	コレステロール
DAT	処理後日数 (days after treatment)
EPA	米国環境保護庁
Glu	グルコース (血糖)
γ-GTP	γグルタミルトランスペプチダーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HE	ヘマトキシリン・エオジン染色
Ht	ヘマトクリット値
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LSC	液体シンチレーションカウンター
MTD	最大許容量
NOAEL	無毒性量
PLT	血小板数
PND	生後日数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
RET	網状赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
TP	総タンパク質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン



WBC	白血球数
-----	------

〈別紙 2 : 作物残留試験成績〉

作物名 処理法 (実施年)	試験 圃場 数	使用量	回数 (回)	DAT (日)	エトキシキン残留値 (mg/kg)		
		(mg ai/L)			分析値		平均値
なし 収穫後 散布 (乳剤) (1999年)	1	2,400	1	0	1.39	1.76	1.58
					1.69	1.36	1.54
	1	2,800	1		1.96	1.61	1.79
					1.82	1.51	1.67
	1	2,800	1		2.22	2.24	2.23
					2.04	2.40	2.22
	1	2,900	1		1.81	1.55	1.68
					2.12	1.86	1.99
	1	2,700	1		2.38	2.19	2.29
					2.32	1.89	2.11
	1	2,900	1		1.73	2.19	1.96
					2.35	2.54	2.45
	1	2,800	1		1.94	1.86	1.90
					1.33	1.78	1.56
なし 収穫後 散布 (乳剤) (1999年)	1	2,800	1	1.74	1.88	1.81	
				1.84	1.76	1.80	
	1	2,700	1	2.18	2.33	2.26	
				2.14	2.14	2.14	
	1	2,800	1	1.54	1.90	1.72	
				1.45	1.39	1.42	
	1	2,700	1	1.48	1.55	1.52	
				1.84	1.60	1.72	
	1	2,800	1	2.00	2.05	2.03	
				1.32	1.39	1.36	
なし 収穫後 処理 (乳剤) (ブランチ式) (1999年)	1	2,700	1	0	0.37	0.44	0.44
					0.25	0.38	0.32
	1		1		0.72	0.61	0.66
					0.67	0.66	0.66
なし 収穫後散布 + 葉剤浸漬果 実袋 (乳剤) (2001年)	1	1,700 (散布) + 1,000 (果実袋浸漬)	1	0	0.898	0.723	0.81
					0.759	0.809	0.78
	1		1		0.621	0.599	0.61
					0.990	1.07	1.0
			1	0	1.12	1.23	1.2
					0.865	0.781	0.82

作物名 処理法 (実施年)	試験 圃場 数	使用量 (mg ai/L)	回数 (回)	DAT (日)	エトキシキン残留値 (mg/kg)			
					分析値		平均値	
	1		1	1	0.752	0.729	0.74	
					0.702	0.738	0.72	
	1		1	1	1	0.488	0.434	0.46
						0.522	0.645	0.58
	1		1	1	1	0.513	0.543	0.53
						0.542	0.541	0.54
	1		1	1	7	0.618	0.553	0.59
						0.769	0.766	0.77
	1		1	1	7	0.598	0.555	0.58
						0.368	0.388	0.38
	1		1	1	7	0.612	0.581	0.60
						0.560	0.522	0.54
	1		1	1	14	1.53	1.19	1.4
						1.59	1.40	1.5
	1		1	1	14	1.75	1.46	1.6
						1.31	1.21	1.3
	1		1	1	14	1.30	1.03	1.2
						0.932	0.936	0.93
	1		1	1	29	0.258	0.256	0.26
						0.238	0.296	0.27
1	1	1	29	0.274	0.173	0.22		
				0.154	0.136	0.14		
1	1	1	29	0.370	0.430	0.40		
				0.501	0.445	0.47		
なし 収穫後くん煙 処理 (1997年)	4	16.2 g ai/1000kg	1	0	<0.3		<0.3	

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号）
2. The Merck Index, 14th Edition, 2006
3. FAO/WHO: 1969 EVALUATIONS OF SOME PESTICIDE RESIDUES IN FOOD, THE MONOGRAPHS Issued jointly by FAO and WHO, ETHOXYQUIN
4. EPA: Reregistration Eligibility Decision (RED) for Ethoxyquin, CASE 0003, 2004
5. JMPR: ETHOXYQUIN 159-177, 1998.
6. 厚生労働省, 食品健康影響評価に係る資料（飼料添加物エトキシキンの概要）
7. (社) 日本科学飼料協会、エトキシキンの牛への移行調査 報告書
8. JMPR: ETHOXYQUIN (addendum) 241-253, 2005.
9. 飼料添加物エトキシキンの安全性に関する資料
10. EFSA : Draft Assessment Report(DAR)-public version-, Initial risk assessment provided by the rapporteur Member State Germany for the existing active substance ETHOXYQUIN of the fourth stage of the review programme referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC, Volume3, Annex B, part 2/B, B.6, April 2008
11. 三菱化学メディエンス(株)、エトキシキンの幼若ラットを用いた肝臓小核試験、2013
12. (財) 畜産生物科学安全研究所、昭和58年度飼料安全性及び有用性確認調査委託事業試験報告書、エトキシキンの長期毒性・催腫瘍性試験
13. Shoji Fukushima, Yasushi Kurata, Masa-aki Shibata, Etsuo Ikawa and Nobuyuki Ito: Promotion by ascorbic acid, sodium erythorbate and ethoxyquin of neoplastic lesions in rats initiated with *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl) nitrosamine. *Cancer Letters*, 1984; 23 : 29-37
14. Shoji Fukushima, Tadashi Ogiso, Yasushi Kurata, Masato Hirose and Nobuyuki Ito: Dose-dependent effects of butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene and ethoxyquin for promotion of bladder carcinogenesis in *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-initiated, unilaterally ureter-ligated rats. *Cancer Letters*, 1987; 34: 83-90
15. S. Cohen, T. Anderson, L. Oliveira, and L. Arnold: Tumorigenicity of Sodium Ascorbate in Male Rats. *Cancer Research*, 1998; 58, 2557-2561
16. Masa-Aki Shibata, Shoji Fukushima, I Emiko Asakawa, Masao Hirose and Nobuyuki Ito: The Modifying Effects of Indomethacin or Ascorbic Acid on Cell Proliferation Induced by Different Types of Bladder Tumor Promoters in Rat Urinary Bladder and Forestomach Mucosal Epithelium. *Jpn. J. Cancer Res*, 1992; 83, 31-39
17. Shahrzad Tafazoli, James S. Wright and Peter J. O'Brien: Prooxidant and Antioxidant Activity of Vitamin E Analogues and Troglitazone. *Chem. Res. Toxicol*, 2005; 18: 1567-1574
18. Joshua D. Lambert, Ryan J. Elias: The antioxidant and pro-oxidant activities of green tea polyphenols: A role in cancer prevention. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2010; 501: 65-72

19. M.M.Manson, J.A.Green and H.E.Driver: Ethoxyquin alone induces preneoplastic changes in rat kidney whilst preventing induction of such lesions in liver by aflatoxin B<sub>1</sub>. *Carcinogenesis*, 1987; vol.8 no.5: 723-728
20. J.M.Sanders, L.T.Burka and H.B.Matthews: Comparative metabolism and disposition of ethoxyquin in rat and mouse. I. Disposition. *Xenobiotica*, 1996; vol.26 no.6: 583-595
21. L.T.Burka, J.M.Sanders and H.B.Matthews: Comparative metabolism and disposition of ethoxyquin in rat and mouse. II. Metabolism. *Xenobiotica*, 1996; vol.26 no.6: 597-611
22. National Toxicology Program: Technical Report Series No. 234 Carcinogenesis bioassay of allyl isothiocyanate (CAS No. 57-06-7) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice: 1982
23. Joint meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group: 2-PHENYLPHENOL AND ITS SODIUM SALT, 1999
24. EFSA : Draft Assessment Report(DAR)-public version-, Initial risk assessment provided by the rapporteur Member State Germany for the existing active substance ETHOXYQUIN of the fourth stage of the review programme referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC, Volume3, Annex B, part 2/A, B.6, April 2008
25. EFSA : CONCLUSION ON PESTICIDE PEER REVIEW, Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance ethoxyquin, EFSA Journal 2010;8(9):1710
26. JMPR: ETHOXYQUIN, 217-234, 1999
27. EFSA: Draft Assessment Report (DAR)-public version-, Initial risk assessment provided by the rapporteur Member State Germany for the existing active substance ETHOXYQUIN of the fourth stage of the review referred programme referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC, Volume3, Annex B, part 3, B.7, April 2008
28. EFSA: Draft Assessment Report (DAR)-public version-, Initial risk assessment provided by the rapporteur Member State Germany for the existing active substance ETHOXYQUIN of the fourth stage of the review referred programme referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC, Volume3, Annex B, part 4, B.8, April 2008
29. JMPR: ETHOXYQUIN, 1187-1194, 2008