

飼料添加物・農薬評価書

エトキシキン

2013年11月

食品安全委員会

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	5
○ 第79回 肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○ 第96回 農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿	6
○ 第98回 農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿	6
○ 要約	7
I. 評価対象飼料添加物・農薬の概要	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. 使用目的及び使用状況	9
II. 安全性に係る知見の概要	10
1. 薬物動態試験	10
(1) 薬物動態試験（マウス及びラット）	10
(2) 薬物動態試験（ラット）	12
(3) 薬物動態試験（鶏）	12
(4) 代謝試験（マウス及びラット）	12
(5) 代謝試験（イヌ）	14
(6) 植物体内運命試験（なし）	14
(7) 土壌運命試験	15
(8) 水中運命試験	15
2. 残留試験	15
(1) 残留試験（牛及び乳汁）	15
(2) 残留試験（牛）	16
(3) 残留試験（豚①）	16
(4) 残留試験（豚②）	17
(5) 残留試験（鶏）	18
(6) 残留試験（鶏卵）	19

(7) 残留試験 (牛、豚及び羊)	20
(8) 残留試験 (魚介類)	20
(9) 土壌残留試験	26
(10) 作物残留試験	26
3. 遺伝毒性試験	26
(1) 遺伝毒性試験 (エトキシキン)	26
(2) エトキシキンの遺伝毒性	28
(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)	29
4. 急性毒性試験	30
(1) 急性毒性試験 (マウス及びラット)	30
(2) 急性毒性試験 (イヌ)	31
(3) 急性毒性試験 (イヌ、代謝物) 〈参考データ〉	32
5. 亜急性毒性試験	33
(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、強制経口投与)	33
(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、強制経口投与)	34
(3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)	35
(4) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)	36
(5) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与) 〈参考データ〉	36
(6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)	37
(7) 6 か月間亜急性毒性試験 (豚、混餌投与①) 〈参考データ〉	38
(8) 6 か月間亜急性毒性試験 (豚、混餌投与②) 〈参考データ〉	38
(9) 90 日間亜急性毒性試験 (二量体、ラット)	39
6. 慢性毒性及び発がん性試験	40
(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〉	40
(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〉	40
(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、混餌投与)	41
(4) 30 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、混餌投与)	41
(5) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ、混餌投与)	43
(6) 5 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (イヌ、混餌投与)	43
(7) 33 週間発がん性試験 (ラット、混餌投与) 〈参考データ〉	44
(8) 24 週間発がん性試験 (ラット、混餌投与) 〈参考データ〉	44
(9) 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〉	44
(10) 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〉	45
(11) エトキシキンの発がん性	45
7. 生殖発生毒性試験	46
(1) 多世代生殖毒性試験 (ラット①、混餌投与)	46
(2) 多世代生殖毒性試験 (ラット②、混餌投与)	46
(3) 2 世代生殖毒性試験 (ラット、経口投与)	46
(4) 2 世代生殖毒性試験 (イヌ、混餌投与)	47

(5) 発生毒性試験 (ラット①、強制経口投与)	49
(6) 発生毒性試験 (ラット②、強制経口投与)	49
(7) 発生毒性試験 (ラット③、強制経口投与)	50
(8) 発生毒性試験 (ウサギ、強制経口投与)	50
8. 対象動物を用いた安全性試験	51
(1) 鶏	51
(2) 豚	52
(3) 牛	52
(4) 魚類	52
9. 一般薬理試験	53
(1) 体温	53
(2) 脳波及び瞳孔	53
(3) 血圧、心拍及び呼吸	53
10. その他の試験	53
(1) 腎毒性 (ラット)	53
(2) 神経毒性	54
(3) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)	54
(4) 皮膚刺激性試験 (ウサギ及びモルモット)	54
(5) 眼刺激性試験 (ウサギ)	54
(6) 皮膚感作性試験 (モルモット)	55
11. ヒトに関する知見	55
III. 食品健康影響評価	55
1. 国際機関等における評価について	55
(1) JMPR における評価	55
(2) EPA における評価	55
(3) EFSA における評価	56
2. 食品健康影響評価について	56
・ 別紙1：検査値等略称	60
・ 別紙2：作物残留試験成績	62
・ 参照	64

〈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
- 2013年 9月 2日 第487回食品安全委員会 (報告)
- 2013年 9月 3日 から10月2日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2013年 11月 19日 第79回肥料・飼料等専門調査会
- 2013年 11月 19日 第98回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 11月 21日 肥料・飼料等専門調査会座長及び農薬専門調査会座長から食品安
全委員会委員長へ報告
- 2013年 11月 25日 第495回食品安全委員会 (報告)
同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知

〈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 冽子
村田 容常

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2013年9月30日まで)

(2013年10月1日から)

唐木 英明 (座長)	津田 修治 (座長*)
津田 修治 (座長代理)	今井 俊夫 (座長代理*)
青木 宙 舘田 一博	荒川 宜親 戸塚 恭一
秋葉 征夫 戸塚 恭一	池 康嘉 中山 裕之
池 康嘉 細川 正清	石原 加奈子 細川 正清
今井 俊夫 宮島 敦子	今田 千秋 宮島 敦子
江馬 眞 山中 典子	桑形 麻樹子 宮本 亨

桑形 麻樹子	吉田 敏則	小林 健一	山田 雅巳
下位 香代子		下位 香代子	山中 典子
高橋 和彦		高橋 和彦	吉田 敏則

* : 2013年10月10日から

〈第73回 肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

太田 敏博 能美 健彦
 鰐淵 英機

〈第79回 肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

〈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)	上路雅子	松本清司
西川秋佳* (座長代理)	永田 清	吉田 緑
三枝順三 (座長代理**)	長野嘉介	
赤池昭紀	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)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健

山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
---------------	------	------

井上 薫**

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

〈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

〈第 98 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿〉

小澤正吾

西川秋佳

林 真

要 約

抗酸化剤及び植物成長調整剤である「エトキシキン」(CAS No. 91-53-2) について、JMPR の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

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)、残留(牛、豚、鶏、羊及び魚介類)、遺伝毒性、急性毒性(マウス、ラット及びイヌ)、亜急性毒性(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、ウサギ及びイヌ)等の試験成績である。

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じさせ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した間接的な要因によると考えられた。

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への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。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、過酸化促進作用を持つ代謝物の持続的刺激によってその作用が促進されている可能性も考えられることから、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、閾値の設定は可能であり、一日摂取許容量(ADI)の設定は可能であると考えられた。

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及びその二量体と設定した。

なお、エトキシキンの代謝物として、さけ等の養殖魚では相当量の二量体の残留が認められたという報告がある。二量体の毒性について得られた知見は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験に基づくもののみであるが、この試験の投与量(12.5 mg/kg 体重/日)で、二量体の毒性影響は認められず、二量体が不純物として含まれると考えられる通常のエトキシキンを用いた毒性試験の結果等を考慮すると、現在のところ知見は限られているが、二量体の毒性は未変化体より強い可能性は低いと考えられた。

暫定基準の見直しを行う際の暴露評価においては、さけ等の魚類(養殖魚)において、エトキシキンの代謝物である二量体が相当量残留することについて考慮する必要がある。現時点においてはエトキシキンの代謝物である二量体に関する詳細なデータが必ずしも十分であるとはいえないことから、引き続き、残留性の確認並びに毒性に関する新たな科学的知見・情報等の収集及び検討を行う必要がある。

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 日間亜急性毒性試験における 2 mg/kg 体重/日であったが、ADI の根拠としては、より新しく、かつ長期間の

投与試験であるイヌを用いた2世代生殖毒性試験で得られた最小毒性量 (LOAEL) 2.5 mg/kg 体重/日を採用することが適切であると判断し、この LOAEL に安全係数として 300 (種差 10、
個体差 10 及び LOAEL を用いることによる追加の 3) を適用し、エトキシキンの ADI を 0.0083 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えられた。

I. 評価対象飼料添加物・農薬の概要

1. 用途

抗酸化剤（飼料添加物）

植物成長調整剤（農薬）

2. 有効成分の一般名

和名：エトキシキン

英名：ethoxyquin

3. 化学名

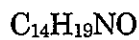
IUPAC

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

CAS (No. 91-53-2)

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

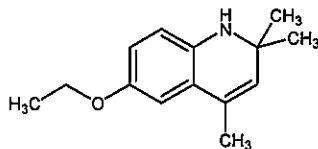
4. 分子式



5. 分子量

217.31

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

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。

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。

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 の酸化防止剤として、チリパウダーやパプリカ等の製造に際しては色の保持のための酸化防止剤及びゴムの安定剤や抗劣化剤として使用される。

日本では、抗酸化剤の飼料添加物として指定されている。
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。
(参照 3、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)
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。

II. 安全性に係る知見の概要

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た。

検査値等略称は別紙 1 に記載した。

1. 薬物動態試験

各種動態試験 [II. i] 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 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 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 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 (mg/kg 又は µg/g) を示した。

(1) 薬物動態試験 (マウス及びラット)

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 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 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。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。

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 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 41 ~ 64 % であった (表 1)。

ラットでは、わずかな差ではあるが、高用量投与の排泄が低用量投与の場合よりも遅延した。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なっているものと考えられた。

マウスにおける排泄速度は、ラットよりわずかに速かった。未変化体のエトキシキンは、ほとんどの時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

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

わるものであった。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）が示されたが、筋肉には蓄積は認められなかった。

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た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、肝臓、腎臓及び脂肪組織中にわずかに存在するのみであった。未変化体エトキシキンの血漿における消失半減期は 23 分と算出された。（参照 5、18）

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

各群 3~6 匹の平均値

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 (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

各群 3 匹の平均値

(2) 薬物動態試験 (ラット)

ラットにエトキシキン[®]を10日間混餌投与(50 ppm)した。肝臓及び腎臓で蓄積が認められ、それぞれの濃度は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未満であった。(参照3)

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]エトキシキン[®]を単回経口投与(1.5 mg)した。2日間で放射活性の30%が尿中に、34%が糞便中に排泄された。4日間及び7日間では、それぞれ40~60%及び58%が尿中に、30~40%及び36%が糞便中に排泄された。呼気中の¹⁴C標識CO₂は、投与1日後のみに検出され、投与量の0.7%であった。(参照3)

ラットへのエトキシキン[®]の反復投与では、脂肪及び肝臓と同様に腎臓への残留が認められた。ラットでは、投与された¹⁴Cの約1%が¹⁴C標識CO₂として呼気中に排出されるのに対し、鶏では0.2%であった。(参照3)

非標識エトキシキン[®]を数週間混餌投与(50 ppm)し前処理した妊娠ラットに、標識エトキシキン[®](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のエトキシキン[®]が含まれていたことから、エトキシキン[®]の胎盤移行が示された。エトキシキン[®]を10日間混餌投与(50 ppm)した雌ラット2例の乳汁中には0.12及び0.19 ppmの標識エトキシキン[®]が認められた。(参照3)

(3) 薬物動態試験 (鶏)

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、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-グルクロニド及びN-アセチル誘導体と考えられた。(参照3)

(4) 代謝試験 (マウス及びラット)

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-核磁気共鳴分光法及び質量分析法を用いて検討した。

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)、又は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 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とで有意な差がみられなかった。

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 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、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 の割合が低かった。これは、硫酸化が飽和したか、又はグルクロン酸抱合化が誘導されたことを示している。

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とされ、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れた (図 1)。(参照 5、19)

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
(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

^a 構造式は図 1 参照

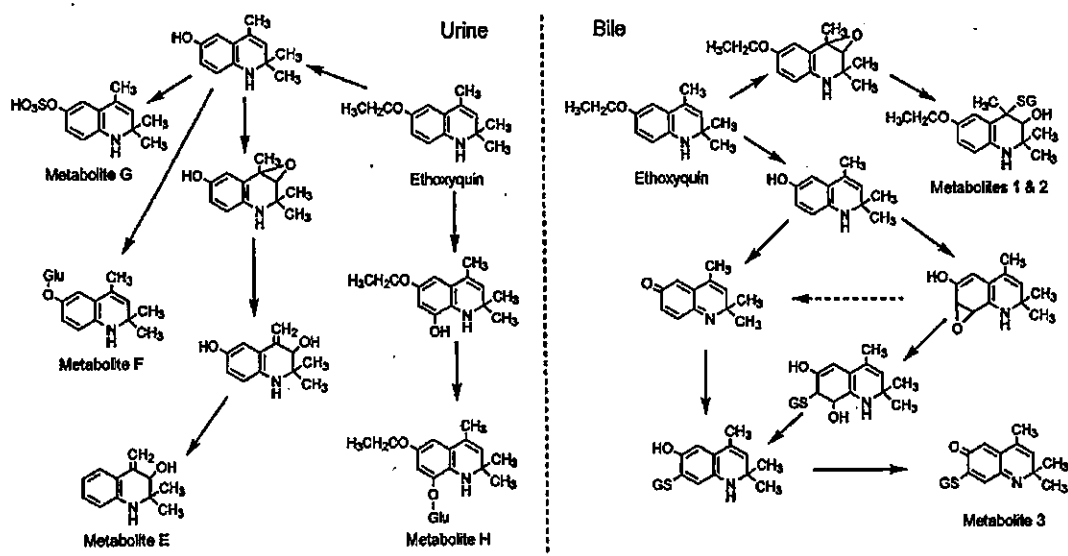


図 1 ラットにおけるエトキシキンの推定代謝経路

GS: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、糞便からはわず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)

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、 $-2 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$ 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 結合による二量体が合計で約 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)

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

(7) 土壌運命試験

参照した資料に記載がなかった。

(8) 水中運命試験

①加水分解試験

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。

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。

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並びにキノリン及びエトキシキン二量体の反応により生成したと考えられた。(参照 25、28)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛及び乳汁)

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、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: 0.01 mg/kg)。

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 ~ 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、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、腎臓及び筋肉のそれぞれ 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)

(2) 残留試験 (牛)

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、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、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 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 のエトキシキンが検出された。(参照 6)

(3) 残留試験 (豚①)

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) 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、脂肪及び小腸から検体を採取した。残留分析は、2 施設で実施された。

結果を表 5 に示した。

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、それ以外では全て検出限界未満であった。(参照 6)

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	
小腸	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	0.01	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
脂肪	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	
	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	
30 ppm	肝臓	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
<0.01		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
小腸	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	0.56	0.02	<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	

2施設の分析値をそれぞれ上下2段に記載した。

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

(4) 残留試験 (豚②)

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。

結果を表6に示した。

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検出限界未満であった。中間時では30ppm以上投与群の肝臓及び小腸並びに150ppm投与群の脂肪に、最終投与0日後では30ppm以上投与群の肝臓、60ppm以上投与群の小腸及び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日後では、全て検出限界未満となった。(参照6)

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

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

(5) 残留試験 (鶏)

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、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、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。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。

結果を表 7 に示した。

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、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

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 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)

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
	脂肪	<0.03	0.08	0.04	<0.03	<0.03	<0.03
25 ppm	肝臓	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	0.09	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	0.28	0.18	0.14	0.10	0.05	<0.03
55 ppm	肝臓	0.15	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	0.15	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	0.61	0.43	0.31	0.29	0.14	0.07
75 ppm	肝臓	0.18	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	0.43	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	0.87	0.48	0.34	0.23	0.20	0.13
150 ppm	肝臓	0.59	0.07	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	腎臓	0.81	0.09	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉	0.04	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪	2.95	1.33	1.53	0.78	0.36	0.30

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

(6) 残留試験 (鶏卵)

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、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、鶏卵中の残留を調べた。

結果を表 8 に示した。

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) 未満で残留は認められなかった。

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められた (それぞれ 0.03~0.06 及び 0.09~0.12 ppm)。 (参照 6)

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

(7) 残留試験 (牛、豚及び羊)

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

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、豚及び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) 残留試験 (魚介類)

① あゆの混餌投与試験

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キン濃度が測定された (10 尾以上/検体、検出限界: 0.05 mg/kg)。

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、いずれの時点においても検出されなかった。

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。

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 mg/kg)。

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 mg/kg)。 (参照 6)

②くるまえびの混餌投与試験

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）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時間後: 15尾/検体、定量限界: 0.01 mg/kg）。

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。

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のエトキシキンが検出され、最終投与24時間後の検体では定量限界以下となった。（参照6）

③こいの混餌投与試験

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）試験が実施され、投与開始時、中間時（投与開始43日後）、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）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も検出されなかった。

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: 0.05 mg/kg）。

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 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）

④うなぎの混餌投与試験

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、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）。

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。

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。

（*別の検査機関のクロスチェック値）（参照6）

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 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日後より対照群飼料に切り替え、59日後から3日間再度試験飼料を給餌し投与試験を終了した。

投与開始時、投与終了時並びに最終投与1、2及び4週間後における筋肉及び内臓中のエトキシキン濃度を測定し残留を調べた（検出限界: 0.05 mg/kg）。

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。

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 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、筋肉及び内臓のいずれからも検出されなかった。（参照6）

⑤にじますの混餌投与試験

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、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）。

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、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。

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った。

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。

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、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測定された（10尾以上/検体、検出限界: 0.05 mg/kg）。

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 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 mg/kg であった。（参照6）

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、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）。

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）されたが、その他の時点では検出されなかった。

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。

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。

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、実際の摂取量: 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）。

筋肉では、全ての群でエトキシキンが検出されなかった。(参照 6)

⑥まだいの混餌投与試験

まだい(0年魚)を用いたエトキシキンの60日間混餌投与(150又は450 ppm)試験が実施され、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)。

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)されたが、48時間後以降は検出されなかった。

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 mg/kg及び0.46 mg/kg、48時間後:0.23 mg/kg、72時間後:0.14 mg/kg)され、7日後では検出されなかった。

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。

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)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、検出限界:0.01 mg/kg)。

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5.19 mg/kgであった。(参照 6)

⑦さけの混餌投与試験

大西洋さけ(*Salmo salar* L.、1歳魚、15尾/時点/群²)にエトキシキンを12週間混餌投与(11、18、107又は1,800 ppm)し、筋肉中のエトキシキン及びその二量体³の濃度を測定した。最終投与後2週間の休薬期間を設けた。試料(右側筋肉)は、18 ppm以上投与群では投与開始0、3、7、14、28及び84日、並びに休薬開始0(投与開始84日)、3、7及び14日に採取し、HPLCによりエトキシキン及びその代謝物の濃度を測定した(検出限界:エトキシキン-0.02 µg/L、二量体-0.06 µg/L)。11 ppm 投与群では、投与開始0及び84日並びに休薬期間最終日に試料を採取した。

全投与群で、親化合物であるエトキシキン濃度は投与期間中時間の経過とともに上昇し、最終投与時に最高濃度を示した。エトキシキン濃度の定常状態は、1,800 ppm 投与群で投与開始28日から観察された。18及び107 ppm 投与群におけるさけの筋肉中の二量体濃度は投与期間中に減少したが、1,800 ppm 投与群では比較的变化がなかった。

最終投与後のエトキシキン濃度は、全投与群で休薬1週間後に有意に減少した。一方、二量体濃度は休薬期間中変わらないか又は増加した。

² 900尾を15タンク(1タンク当たり60尾)に割り付け、3タンクずつ同じ混餌濃度の飼料を投与し、各時点各タンクから5尾ずつ(5尾で1試料)試料採取した。

³ さけにおけるエトキシキン代謝物の二量体はC-N結合であることが確認されている。(参照 34)

さけにおける最終投与日（投与開始 84 日）及び休薬期間最終日（休薬開始 14 日）の筋肉中エトキシキン及び二量体の平均濃度を表 9 に示した。

休薬期間中に、エトキシキン濃度は 18、107 及び 1,800 ppm 投与群でそれぞれ元の濃度の 10、2 及び 1%に低下した。

表 9 大西洋さけにおける最終投与日及び休薬期間最終日の筋肉中エトキシキン及び二量体の平均濃度(µg/kg)

投与群 (ppm)	11		18		107		1,800	
	A	B	A	B	A	B	A	B
エトキシキン	17.9	3.0	43	4.5	410	10.0	2,249	25
二量体	683	545	512	996	560	951	2,503	4,432
総和	701	548	555	1,004	967	961	4,752	4,667

A: 最終投与日（投与開始 84 日） B: 休薬期間最終日（休薬 14 日）

各時点の筋肉中濃度から、エトキシキン及び二量体の吸収効率、排泄定数 (K_a) 及び $T_{1/2}$ 、並びにエトキシキン及び二量体の総和に対する吸収効率が求められた（表 10）。

吸収効率は混餌濃度とは比例せず、エトキシキンの混餌濃度が低いときの吸収が最も効果的であると考えられた。また、吸収されたエトキシキン及びその二量体の総量の吸収効率は摂取量と負の相関を示した。

表 10 大西洋さけにおけるエトキシキンを 84 日間混餌投与後 14 日間の休薬期間を設けた場合のエトキシキン及び二量体の吸収効率、排泄定数及び消失半減期

混餌濃度 (ppm)	吸収効率(%)*	エトキシキン			二量体	
		吸収率(%)	K_a	$T_{1/2}$ (日)	K_a	$T_{1/2}$ (日)
11	13.6	14.5	-	-	-	-
18	7.7	7.5	0.27	2.6	~0	>14
107	2.2	9.6	0.28	2.5	~0	>14
1,800	0.6	5.2	0.33	2.1	~0	>14

*: エトキシキン及び二量体 - : 算出せず

エトキシキン及び二量体の筋肉中の最高濃度は飼料中のエトキシキン濃度と相関しており、また、休薬 14 日後のエトキシキン及び二量体の濃度は、休薬前に投与した飼料の混餌濃度と相関性がみられた。

エトキシキン単一並びにエトキシキン及び二量体の総和の残留濃度は飼料中のエトキシキン濃度に直線的な相関を示したことから、休薬後のエトキシキン及び二量体の残留濃度は飼料中のエトキシキン濃度から推定できるため、魚体中のエトキシキン代謝物の残留濃度は管理可能であると考えられた。（参照 30）

⑧養殖魚における残留（参考データ）

養殖魚（大西洋さけ、おひょう、たら及びにじます）における、エトキシキン、その代謝物である二量体及びデエチルエトキシキン(DEQ) の濃度を HPLC/UV により測定した。

エトキシキンの報告された魚用飼料中における濃度を表 11 に、各養殖魚中における濃度を表 12 に示した。

表 11 魚用飼料中におけるエトキシキンの平均濃度 (mg/kg)

試料	魚用飼料 ^a	魚粉 ^b	魚油 ^c
2007	10 (1.4~32)	32 (<0.003~168)	1.5 (0.03~9.3)
2006	38 (1.5~106)	158 (39~329)	13 (<0.01~107)
2005	38 (5.6~116)	119 (10~343)	5.8 (<0.01~28)

a : 2007(n=22)、2006(n=42)、2005(n=20) b : 2007(n=16)、2006(n=11)、2005(n=11)

c : 2007(n=10)、2006(n=10)、2005(n=10)

表 12 各養殖魚中におけるエトキシキン及び代謝物の平均濃度 (µg/kg)

魚種	エトキシキン	二量体	DEQ	エトキシキン及び代謝物の総和
大西洋さけ	55 (13~167)	730 (332~1,450)	1.4 (<0.04~2.0)	780 (350~1,620)
にじます	39 (9.0~65)	760 (180~1,700)	1.5 (<0.04~1.8)	800 (219~1,760)
おひょう	16 (4.6~25)	720 (110~2,593)	1.3 (0.35~2.35)	737 (122~2,607)
たら	9.5 (5.9~11.9)	<0.21	1.2 (0.90~1.6)	11 (6.8~14)

定量限界 (µg/kg) : エトキシキン 0.07、二量体 0.21、DEQ 0.04

エトキシキンの平均濃度は大西洋さけで最も高く、二量体及び代謝物を含む総和はにじますで最も高かった。エトキシキンの最高濃度は大西洋さけの筋肉中でみられ、二量体の最高濃度はおひょうでみられた。大西洋さけ、にじます及びおひょうでは、エトキシキンの二量体の濃度はエトキシキンの 10 倍以上であったが、たらの筋肉中からは検出されなかった。これは、たらの筋肉中の脂肪濃度が低いことによると考えられた。

各養殖魚の一人分の摂食量（各養殖魚の皮付き筋肉 300 g）から摂取されるエトキシキンの理論上の量と JMPR が設定した ADI に対する占有率を算出した（表 13）。

表 13 養殖魚を 300 g 摂取した時のエトキシキンの理論上の ADI 占有率

魚種	理論上の摂取量 (µg/魚 300g)	ADI*占有率 (%)
大西洋さけ	44	15
にじます	23	7.7
おひょう	9.0	3.0
たら	4.5	1.5

* : 0~5 µg/kg 体重/日 (JMPR)

大西洋さけにおけるエトキシキンの ADI 占有率は、JMPR が設定した ADI の約 15%であった。(参照 31)

(9) 土壌残留試験

参照した資料に記載がなかった。

(10) 作物残留試験

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。結果は別紙 2 に示されている。

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。(参照 26、29)

3. 遺伝毒性試験

(1) 遺伝毒性試験 (エトキシキン)

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 14 に示した。(参照 5、8、10、11)

表 14 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>uvrA</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 <i>rec⁺</i> 及び M45 <i>rec</i>	~1 mg/disk
	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) 骨髓細胞	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

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。

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。

(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)

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

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。

(2) エトキシキンの遺伝毒性

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* 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ほか、倍数性細胞や核内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、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。

染色体異常誘発を指標とした *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 ($\log P_{o/w}$ 3.39、pH7)、血漿中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における用量を考慮すると、その結果が陰性であったことには十分な意義があると考えられる。骨髄細胞において陰性、肝細胞において弱い陽性の結果が得られた要因として、染色体異常誘発にはエトキシキン (又はその代謝物) が高濃度で存在することが必須であることが考えられる。

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 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と考えられる。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することで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タイプの遺伝毒性物質について明確に閾値を設定することは困難であるが、タンパク質を標的としたメカニズムによる遺伝毒性物質には閾値は存在する。

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。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、タンパク質への作用を介しての間接的な要因によると思われる。

(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)

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) の遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表15に示した。(参照8)

表15 MEQ、DHEQ及びDHMEQの遺伝毒性試験結果

(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 (±S9)	陽性
<i>in vivo</i>	小核試験	CD-1マウス (雄6匹/群) 骨髓細胞	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) 骨髓細胞	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 (マウス及びラット)

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 16 に示した。(参照 5、6)

表 16 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。

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。

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、BUNが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、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した。

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わずか~軽度の胆汁うっ滞が認められた。胆汁うっ滞は、肝内毛細胆管での胆汁の球状集積により特徴付けられ、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胞質における泡沫状~網状変化がみられた。

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 mg/kg 体重投与群の雌でごくわずかな胆汁うっ滞が認められた。

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、ごくわずか～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)

(3) 急性毒性試験 (イヌ、代謝物) (参考データ)

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が示されたため、イヌが使用された。

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、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) 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 17 に示した。

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、毒性の高い方から順番に MEQ、エトキシキン、DHEQ、DHMEQ であった。

50 mg/kg 体重投与群にみられた影響は、ごくわずかから軽度なものであり、毒性学的な意義は不明であった。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。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 NOAEL は 50 mg/kg 体重であると結論付けた。(参照 8)

表 17 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/kg 体重投与群では血清生化学パラメータへの影響はごくわずか～軽度 (JMPR では投与による毒性影響ではないとし、NOAEL を 50 mg/kg 体重としている。)

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/kg 体重投与群では血清生化学パラメータへの影響はごくわずか～軽度（JMPR では投与による毒性影響ではないとし、NOAEL を 50 mg/kg 体重としている。）
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/kg 体重投与群では血清生化学パラメータへの影響はごくわずか～軽度（JMPR では投与による毒性影響ではないとし、NOAEL を 50 mg/kg 体重としている。）
DHMEQ	<ul style="list-style-type: none"> ・剖検時まで全動物生存 ・体重、摂餌量、血液学的パラメータに影響なし ・眼検査、剖検、病理組織学的検査で影響なし ・嘔吐（100 及び 200 mg/kg 体重投与群の雌雄） ・目やに（200 mg/kg 体重投与群の雄（5/6 例）） ・褐色尿（全投与群の雌雄） <p>（試験報告者は、投与による毒性影響ではないとし、NOAEL を 50 mg/kg 体重としている。）</p>

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。