

農薬・動物用医薬品評価書

エトキサゾール

(第3版)

2013年8月

食品安全委員会

目次

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

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

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

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

－第2版関係－

- 1998年 4月 24日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照5）
- 2007年 3月 5日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0305008号）
- 2007年 3月 6日 関係書類の接受（参照6～13）
- 2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 10月 29日 第8回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2007年 12月 5日 第32回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 12月 18日 第86回動物用医薬品専門調査会
- 2008年 1月 17日 第222回食品安全委員会（報告）
- 2008年 1月 17日 から2008年2月15日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 2月 19日 農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 2月 21日 第227回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照14）
- 2009年 5月 8日 残留農薬基準告示（参照15）

—第3版関係—

- 2012年 7月 30日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かんしょ）
- 2013年 1月 30日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（24消安第4889号）、厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0130第12号）、関係書類の接受（参照16～32）
- 2013年 2月 4日 第462回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 2月 28日 第91回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 4月 19日 第151回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 6月 17日 農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2013年 6月 24日 第479回食品安全委員会（報告）
（8月26日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

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

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史

大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

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

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

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

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

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

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

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

川合是彰
小林裕子
三枝順三***

布柴達男
根岸友惠
根本信雄

若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)
赤池昭紀
上路雅子

三枝順三
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友惠

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
川口博明

代田眞理子
玉井郁巳
根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

<第91回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞

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

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

*: 2012年8月22日から

** : 2012年10月1日から

要 約

オキサゾリン環を有する殺虫剤（殺ダニ剤）である「エトキサゾール」（CAS No.153233-91-1）について、農薬抄録、米国及び豪州が行った評価並びに動物用医薬品承認申請書等を基に食品健康影響評価を実施した。なお、今回、植物体内運命試験（ワタ）、作物残留試験（かんしょ）、家畜薬物動態試験（鶏）、家畜残留試験（鶏）、亜急性毒性試験（ラット）、慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）、発がん性試験（マウス）、遺伝毒性試験の成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（なす及びワタ等）、家畜薬物動態（鶏）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、エトキサゾール投与による影響は主に肝臓（重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等）及び歯（エナメル形成異常：ラット）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②の1.83 mg/kg 体重/日であったが、2年間慢性毒性/発がん性併合試験①の無毒性量が4.01 mg/kg 体重/日であり、この差は用量設定の違いによると考えられ、ラットにおける無毒性量は4.01 mg/kg 体重/日が妥当と考えられた。以上のことから、4.01 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.04 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

1. 用途

殺虫剤（殺ダニ剤）

2. 有効成分の一般名

和名：エトキサゾール

英名：etoxazole (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-5-tertブチル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル]フェネトール

英名：(RS)-5-tertbutyl-2-[2-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl]phenetole

CAS (No.153233-91-1)

和名：2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-[4-(1,1-ジメチルエチル)-2-エトキシフェニル]-4,5-ジヒドロオキサゾール

英名：2-(2,6-difluorophenyl)-4-[4-(1,1-dimethylethyl)-2-ethoxyphenyl]-4,5-dihydrooxazole

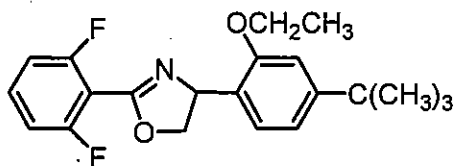
4. 分子式

$C_{21}H_{23}F_2NO_2$

5. 分子量

359.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

エトキサゾールは、八洲化学工業株式会社（現：協友アグリ株式会社）により開発されたオキサゾリン環を有する殺虫剤（殺ダニ剤）である。作用機構はキチン生合成の阻害であり、ハダニ類の卵に対する孵化阻止作用及び幼若虫に対する脱皮阻害作用を有する。我が国では1998年4月に初回農薬登録がなされ、海外

では米国、EU、アジア等の多くの国で登録されている。米国、カナダ、EUのほか、オーストラリア、アジア、アフリカ等においても同様の目的で使用されているが、動物用医薬品としての使用歴はない。日本においては、動物用ダニ防除剤として、動物用医薬品の製造承認がなされている。今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（かんしょ）及び薬事法に基づく承認申請（エトキサゾールを有効成分とする鶏舎のワクモ駆除剤）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

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

各種運命試験[II.1~5及び7]は、エトキサゾールのフェネトール骨格のフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの(以下「[phe- ^{14}C]エトキサゾール」という。)、4,5-ジヒドロオキサゾール環の2位の炭素を ^{14}C で標識したもの(以下「[oxa- ^{14}C]エトキサゾール」という。)及びジフルオロフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの(以下「[dif- ^{14}C]エトキサゾール」という。)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能(質量放射能)からエトキサゾールに換算した値(mg/kg又は $\mu\text{g/g}$)を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験(ラット)

(1) 吸収

① 血中濃度推移

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

薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

雌雄ラットの血漿中放射能の T_{\max} は、低用量投与群では標識体及び投与方法の違いにかかわらず2~4時間、高用量投与群では4~6時間であった。 C_{\max} はいずれの投与群においても雌より雄の方が高く、[oxa- ^{14}C]エトキサゾール投与においては、高用量投与群での性差が低用量投与群と比較して顕著であった。 $T_{1/2}$ には雌雄間、用量間で明確な差はみられなかった。(参照6)

表1 薬物動態学的パラメータ

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

^a: 最終相半減期

② 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (4) ②] における投与後 48 時間の尿及び胆汁中排泄率から算定した吸収率は、少なくとも低用量群の雄で 50%、雌で 64%、高用量群の雄で 16%、雌で 19%であり、雄よりも雌の吸収率の方がやや高い傾向にあった。(参照 6)

(2) 分布

SD ラット(一群雌雄各 12 匹)に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール若しくは[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は両標識体の等量混合物を低用量で 14 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

単回投与群では、T_{max} 付近(低用量で投与 3 時間後、高用量で投与 6 時間後)で血漿中放射能濃度を有意に(2 倍以上)上回る濃度で分布したのは、内容物を含む消化管(低用量: 55.9~78.6 μg/g、高用量: 5,580~8,190 μg/g)と肝臓(低用量: 2.87~5.47 μg/g、高用量: 26.3~53.4 μg/g)であった。次いで放射能濃度が高かったのはリンパ節、腎臓、甲状腺及び副腎であった。脂肪を除く全ての臓器及び組織中放射能濃度は T_{max} 以降経時的に減衰し、投与 168 時間後には大部分の組織中濃度が血漿中濃度未満となった。試験期間を通じて臓器及び組織中濃度は、雌よりも雄の方が高く、標識体間では類似していた。

反復投与群では、最終投与 2 時間後において 90%TAR 以上が排泄されており、168 時間後の体内総残留放射能は 0.1~0.4%TAR であった。体内分布パターンは単回投与後と同様であった。(参照 6)

(3) 代謝

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

試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中の主要代謝物は、[phe-¹⁴C]エトキサゾール投与群の雄では Met1 (0.5~5.4%TAR)、雌では R24 (0.9~4.1%TAR) であり、[oxa-¹⁴C]エトキサゾール投与群では雌雄とも R11 (1.7~14.6%TAR) であった。そのほかに、胆汁中排泄試験の雌雄の尿からは微量の R12 及び R15 も検出された。

糞中の主要残留成分はエトキサゾール (低用量で 17.8~29.1%TAR、高用量で 74.7~80.2%TAR) であり、ほかに微量の R3、R7 及び R13 が同定された。

胆汁中の主要代謝物は、Met4 (雄で 1.4~6.9%TAR、雌で 3.4~16.3%TAR) 及び Met4 のジヒドロオキサゾール環の水酸化体の位置異性体 (雄で 2.3~8.1%TAR、雌で 1.9~10.1%TAR) であり、ほかに微量の R2 が同定された。

血漿及び肝臓中では、エトキサゾールは T_{max} 時点においても組織中放射能の 2~9%を占めたのみで、主要代謝物として血漿中では R2 が、肝臓中では R2、R4、R6、R16、R24 及び Met1 が検出された。

主要代謝経路は、エトキサゾールの 4,5-ジヒドロオキサゾール環の加水分解による環開裂体 R4 及び R7 の生成、4,5-ジヒドロオキサゾール環の水酸化による Met4 の生成、*tert*-ブチル側鎖の水酸化による R2 の生成であり、この初期反応で生じたオキサゾール環開裂体のアミド又はエステル結合の加水分解並びに *tert*-ブチル側鎖の水酸基の酸化を経て、最終的にエトキサゾールのオキサゾール部位は R11 に、*tert*-ブチル部位は Met1 にまで代謝されると推定された。(参照 6)

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

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

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても排泄は速やかであり、投与後 48 時間で総投与放射能の大部分 (87~94%TAR) が糞尿中に排泄された。主要排泄経路は糞中であり、投与後 168 時間で 77~94%TAR が糞中に排泄され、尿中への排泄は 2~17%TAR であった。呼気中への排泄は、[oxa-¹⁴C]エトキサゾールの低用量投与群で微量 (0.05%TAR 以下) 認められたが、その他の投与群では検出されなかった。

両標識体とも高用量では尿中に排泄される割合が低下し、低用量では [phe-¹⁴C]エトキサゾールよりも [oxa-¹⁴C]エトキサゾールの方が尿中排泄されやすかった。排泄に関して顕著な性差は認められなかった。(参照 6)

表 2 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

胆汁への排泄率は、[oxa-¹⁴C]エトキサゾールよりも[phe-¹⁴C]エトキサゾールの方が、また高用量よりも低用量の方が高い傾向にあった。(参照 6)

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]エトキサゾール				[oxa- ¹⁴ C]エトキサゾール			
	5		500		5		500	
投与量 (mg/kg 体重)								
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	40.3	54.0	12.5	11.9	29.8	36.8	9.8	10.9
尿	12.1	13.5	4.3	6.0	18.4	24.1	5.4	8.2
糞	46.6	34.0	80.3	71.0	50.5	39.1	79.4	74.3

2. 植物体内運命試験

(1) なす

室内栽培のなす (品種 : Aubergine Purple-Black) に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを 200~220 g ai/ha の用量でスプレーガンを用いて全面散布し、植物体内運命試験が実施された。ほかに果実をポリエチレン袋で覆って、[phe-¹⁴C]エトキサゾールを葉に散布し、葉から果実への移行性が調査された。試料として、全面散布区では散布 2 時間後、1 日後、14~15 日後に果実が、27~28 日後に葉と果実が採取され、被覆散布区では散布 2 時間後及び 27~28 日後に葉が、1 日後及び 27 日後に葉と果実が採取された。

なす果実及び葉における放射能分布は表 4 に示されている。

散布 27~28 日後の果実及び葉における総残留放射能濃度は、それぞれ 0.096~0.195 mg/kg 及び 4.44~6.47 mg/kg であった。放射能の果実及び葉内部への浸透性は低く、散布 27~28 日後においても果実で約 70%TRR、葉で

80%TRR 以上が表面洗浄液から回収された。果実表面から浸透した放射能の多くは果皮部にとどまり、果肉中の放射能は僅かであった。被覆散布区における果実の TRR は、散布 27 日後においても 0.002 mg/kg (非被覆果実の約 2%) にすぎず、処理部から非処理部への放射能の移行性は低かった。

果実及び葉のいずれにおいても主要残留成分はエトキサゾールであり、散布 27~28 日後の残存量は果実で 69~74%TRR (0.07~0.14 mg/kg)、葉で 70~75%TRR (3.32~4.54 mg/kg) であった。主な代謝物として、散布 27~28 日後の果実及び葉において R2、R3、R7 及び R13 が検出されたが、いずれも 2%TRR 未満 (0.01 mg/kg 未満) であった。(参照 6)

表 4 なす果実及び葉における放射能分布

標識体		[phe- ¹⁴ C]エトキサゾール		[oxa- ¹⁴ C]エトキサゾール	
試料採取時期		散布直後 ¹⁾	散布 27 日後	散布直後 ¹⁾	散布 28 日後
果実	総残留放射能濃度 (mg/kg)	0.203	0.096	0.161	0.195
	表面洗浄液 (%TRR)	95.7	70.2	87.4	68.3
	果皮部 (%TRR)	4.1	20.8	5.5	28.6
	果肉部 (%TRR)	0.8	9.0	7.3	3.3
葉	総残留放射能濃度 (mg/kg)	17.2 ²⁾	4.44	/	6.47
	表面洗浄液 (%TRR)	/	88.1	/	82.3
	葉内部 (%TRR)	/	11.9	/	17.6

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

²⁾: 被覆散布区試料、/ : 試料採取せず

(2) りんご

屋外栽培の 2~3 年のりんご樹 (品種: Lord Lambourne) に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを 150 g ai/ha の用量でスプレーガンを用いて全面散布し、植物体内運命試験が実施された。散布中 (散布開始から 2 時間後まで) 各標識体当たり 1 本のりんご樹において、着果した枝のうちの 1 本をポリエチレン袋で覆って薬液の付着を防ぎ、葉から果実への移行性が調査された。試料として、散布 2 時間後、14~15 日後、21 日後及び 30 日後に果実及び葉が採取された。

りんご果実及び葉における放射能分布は表 5 に示されている。

散布 30 日後の果実及び葉における総残留放射能濃度は、それぞれ 0.09~0.13 mg/kg 及び 0.69~2.52 mg/kg であった。放射能の果実及び葉内部への浸透性は低く、散布 30 日後においても果実及び葉の約 60%TRR が表面洗浄液から回収された。果実表面から浸透した放射能の多くは果皮部にとどまり、果肉中の放射能は僅かであった。被覆散布区における果実の TRR は、散布 30 日後においても 0.004~0.01 mg/kg (非被覆果実の 4~8%) にすぎず、処理部から

非処理部への放射能の移行性は低かった。

果実及び葉のいずれにおいても主要残留成分はエトキサゾールであり、散布 30 日後の残存量は果実で 41~42%TRR (0.04~0.05 mg/kg)、葉で 23~38%TRR (0.16~0.96 mg/kg) であった。主な代謝物として R7 が最大で散布 30 日後の果実に 8.8%TRR (0.01 mg/kg)、葉に 7.8%TRR (0.05 mg/kg) 検出された。そのほかに、抽出液から極微量の R10、R11、R13、R15 が検出され、果皮の抽出残渣のアルカリ加水分解物から R11 あるいは R12 が痕跡程度検出された。(参照 6)

表 5 りんご果実及び葉における放射能分布

標識体		[phe- ¹⁴ C]エトキサゾール		[oxa- ¹⁴ C]エトキサゾール	
試料採取時期		散布2時間後	散布30日後	散布2時間後	散布30日後
果実	総残留放射能濃度 (mg/kg)	0.46	0.13	0.18	0.09
	表面洗浄液 (%TRR)	99.4	59.5	98.8	61.1
	果皮部 (%TRR)	0.6	41.4	1.3	36.6
	果肉部 (%TRR)	<0.2	6.2	<1.7	11.5
葉	総残留放射能濃度 (mg/kg)	14.9	2.52	11.8	0.69
	表面洗浄液 (%TRR)	98.8	64.3	99.1	55.7
	葉内部 (%TRR)	0.4	35.7	1.0	44.3

(3) オレンジ

屋外栽培のオレンジ樹 (品種: Valencia) に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は [oxa-¹⁴C]エトキサゾールを 400 g ai/ha の用量でスプレーガンを用いて全面散布し、植物体内運命試験が実施された。散布中 (散布開始から 2 時間後まで) 各標識体当たり樹体の約半分に相当する数枝とその果実をプラスチックシートと袋で覆って薬液の付着を防ぎ、処理部から果実への移行性が調査された。試料として、散布 2 時間後、21 日後、30 日後、60 日後及び 90 日後 (収穫期) に果実及び葉が採取された。

オレンジ果実及び葉における放射能分布は表 6 に示されている。

散布 90 日後の果実及び葉における総残留放射能濃度は、それぞれ 0.07~0.11 mg/kg 及び 0.81~2.74 mg/kg であった。放射能の果実及び葉内部への浸透性は低く、散布 90 日後においても果実で約 40~70%TRR、葉で約 60~80%TRR が表面洗浄液から回収された。果実表面から浸透した放射能の多くは果皮部にとどまり、果肉中の放射能は僅かであった。被覆散布区における果実の TRR は、散布 90 日後においても 0.005~0.009 mg/kg (非被覆果実の 5~13%) にすぎず、処理部から非処理部への放射能の移行性は低かった。

果実及び葉のいずれにおいても主要残留成分はエトキサゾールであり、散布 90 日後の残存量は果実で 36~59%TRR (0.02~0.06 mg/kg)、葉で 43~

60%TRR (0.49~1.18 mg/kg) であった。主な代謝物として、R7 が最大で [oxa-¹⁴C]エトキサゾール散布 30 日後の果実に 9.1%TRR (0.01 mg/kg)、1B が最大で [oxa-¹⁴C]エトキサゾール散布 90 日後の果実に 19.6%TRR (0.01 mg/kg) 検出された。ほかに微量代謝物として、R3、R11、R13、R14 及び R15 が同定された。なお、1B の酵素、酸及びアルカリ加水分解により複数の未同定分解物が生成された。アルカリ加水分解により 5%TRR の R11 が検出されたことから、1B は R11 を含む未同定の抱合体群と考えられた。(参照 6)

表 6 オレンジ果実及び葉における放射能分布

標識体		[phe- ¹⁴ C]エトキサゾール		[oxa- ¹⁴ C]エトキサゾール	
試料採取時期		散布2時間後	散布90日後	散布2時間後	散布90日後
果実	総残留放射能濃度 (mg/kg)	0.25	0.11	0.27	0.07
	表面洗浄液 (%TRR)	99.1	69.0	98.5	37.5
	果皮部 (%TRR)	1.0	28.1	1.6	50.0
	果肉部 (%TRR)	<0.4	2.9	0.2	12.6
葉	総残留放射能濃度 (mg/kg)	9.35	0.81	17.9	2.74
	表面洗浄液 (%TRR)	99.4	77.9	99.6	64.4
	葉内部 (%TRR)	0.7	22.2	0.5	35.7

(4) ワタ

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

ワタ種子及びジントラッシュにおける代謝物分布は表 7 に示されている。

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

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

表 7 ワタ種子及びジントラッシュにおける代謝物分布

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

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

以上より、エトキサゾールの代謝は 4 作物で基本的に同じであり、植物体における主要代謝経路は、ジヒドロオキサゾール環の酸化 (R13 の生成) とそれに続く開環 (R3 の生成) 及びジヒドロオキサゾール環の加水分解で、最終的には抱合体になるものと考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

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

試験が実施された。

非滅菌土壤中ではエトキサゾールは急速に分解され、処理 359 日後の残留量は 2% TAR 以下となった。推定半減期は 18.6 日と算出された。主要分解物は R7、R8 及び R13 であり、R7 は 16 日後に 13.1~14.6% TAR、R8 は 64 日後に 16.1% TAR、R13 は 100 日後に 13~14.3% TAR の最大値に達し、その後減少した。また、 $^{14}\text{CO}_2$ が処理 359 日後で 19.8~61% TAR 生成した。そのほかに R3、R4、R5、R9、R12、R14 及び R15 も検出されたが、いずれも 10% TAR 未満の微量成分であった。

主要分解経路は、4,5-ジヒドロオキサゾール環の加水分解による開環 (R7 の生成) 及び同環の酸化 (R13 の生成) であった。さらに R7 はエステル加水分解により R8 と R11 に分解され、R13 はさらに酸化分解されて環開裂体 R3 となった後加水分解され、いずれも最終的には二酸化炭素にまで無機化されると考えられた。

滅菌土壌では試験途中で滅菌が破れ、エトキサゾールは 35~37 日の半減期で分解した。しかし、 $^{14}\text{CO}_2$ の発生量は処理 90 日後で最大 2.9% TAR と非滅菌土壌に比べて顕著に低かった。(参照 6)

(2) ガラス表面光分解試験

ガラス表面に、[phe- ^{14}C]エトキサゾール又は[oxa- ^{14}C]エトキサゾールを 3.1~3.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の用量で処理し、10 月の自然太陽光 (光強度: 10.0 W/m^2 、測定波長: 290~400 nm) 下に 48 時間置いた後、以降は 24 時間当たり明期 15 時間、暗期 9 時間の作物栽培室内で人工光 (光強度: 3.4 W/m^2 、測定波長: 290~400 nm) に 40 日間間欠暴露して、ガラス表面光分解試験が実施された。

ガラス表面上の固体状態のエトキサゾールは、自然太陽光処理開始 48 時間後では 74.9~77.5% TAR に、その後の人工光間欠照射 40 日後では 1.3~1.6% TAR にまで減少した。光が関与した分解物の中には揮発性の未知物質 (42 日間で約 60% TAR) も含まれていた。照射区の非揮発性の主要分解物は R3 であり、最大で 15.2~19.9% TAR (人工光照射 24 日後) となった後減少した。ほかに R11 及び R13 が微量検出された。

エトキサゾールはガラス表面でまず R13 に酸化され、次いで光酸化によって R3 に光分解され、更に R11 に分解されると考えられた。(参照 6)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 1.2 (0.1M 希塩酸)、pH 5.0 (0.1M 酢酸緩衝液)、pH 7.0 (0.1M リン酸塩緩衝液) 及び pH 9.0 (0.1M ホウ酸緩衝液) の各水溶液に、[phe- ^{14}C]エトキサゾールを 0.037 mg/L の用量で添加し、pH 1.2 の希塩酸は 37°C、pH 5.0 の緩衝液は 20°C、pH 7.0 及び 9.0 の緩衝液は 20°C、25°C、50°C、60°C 及び

70℃の暗所で最長 192 時間インキュベートして加水分解試験が実施された。

推定半減期は表 8 に示されている。エトキサゾールは pH 1.2 で加水分解を受けやすく、また、20℃で中性 (pH 7.0) 及び弱アルカリ性 (pH 9.0) 条件下では安定であったが、弱酸性 (pH 5.0) 条件下では比較的加水分解され易かった。主要分解物は、中性及び弱アルカリ性条件下では R4、弱酸性条件下では R7 であった。(参照 6)

表 8 加水分解推定半減期

温度 (°C)	pH 1.2	pH 5.0	pH 7.0	pH 9.0
37	0.73 時間	—	—	—
20	—	9.6 日	161 日 (147 日)	165 日 (217 日)
25	—	—	(88 日)	(124 日)
50	—	—	8.0 日	9.5 日
60	—	—	3.2 日	3.9 日
70	—	—	1.5 日	1.6 日

— : データなし、() : 計算値

(2) 水中光分解試験①

pH 9 の滅菌ホウ酸緩衝液及び自然水 (河川水 : 英国) に、[phe-¹⁴C]エトキサゾール又は[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを 0.005 mg/L の用量で添加し、20℃でキセノンアーク光を最長 30 日間照射 (光強度 : 261 W/m²、測定波長 : 290~800 nm) して、水中光分解試験が実施された。

水中におけるエトキサゾールは直接的光分解により速やかに分解され、北緯 35 度における太陽光換算の推定半減期は、河川水で 28.6~59.7 日、緩衝液で 15.9~17.4 日であった。主要分解物として DFB、R3、R11、R12、R15 が同定された。エトキサゾールはまず、直接的光分解による酸化 (水酸化) 反応によりオキサゾリン環が開裂した R3 となり、次いで加水分解反応により極性の高いカルボン酸 (R11 及び R12) 及びベンズアミド (DFB 及び R15) に分解すると考えられた。(参照 6)

(3) 水中光分解試験②

pH 7.0 の滅菌リン酸緩衝液及び滅菌自然水 (河川水 : 長野) に、非標識エトキサゾールを 0.005 mg/L の用量で添加し、28℃でキセノンショートアーク光を最長 41 日間照射 (光強度 : 145 W/m²、測定波長 : 290~800 nm) して、水中光分解試験が実施された。

エトキサゾールは pH 7 の滅菌緩衝液中での直接的光分解に対して安定であり、推定半減期は 94.5 日 (太陽光換算半減期 : 169 日) であった。河川水中では、環境水中の光増感成分による光増感効果を受け分解が促進され、推定半減期は 66.3 日 (太陽光換算半減期 : 119 日) であった。(参照 6)

5. 土壌残留試験

火山灰土・砂壤土（群馬）及び洪積土・埴壤土（和歌山）を用いて、エトキサゾール、分解物 R3、R7、R8 及び R13 を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。推定半減期は表 9 に示されている。（参照 6）

表 9 土壌残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期	
			エトキサゾール	エトキサゾール +R3+R7+R8+R13
圃場試験	500 g ai/ha	火山灰土・砂壤土	5.6 日	36.5 日
		洪積土・埴壤土	4.4 日	19.5 日
容器内試験	0.6 mg/kg	火山灰土・砂壤土	25.8 日	54.2 日
		洪積土・埴壤土	6.7 日	27.9 日

¹⁾：容器内試験では原体、圃場試験では 10%フロアブル剤を使用。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

エトキサゾール、R3 及び R7 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

エトキサゾール、R3 及び R7 の最高値は、いずれも最終散布 8 日後に収穫したホップ（乾花）で認められ、それぞれ 6.68（エトキサゾール）、0.25（R3）及び 2.19（R7）mg/kg であった。（参照 6）

(2) 推定摂取量

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

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

表 10 食品中から摂取されるエトキサゾールの推定摂取量

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

7. 家畜薬物動態試験及び残留試験

(1) 家畜薬物動態試験 (鶏)

① 分布

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

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

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

表 11 鶏組織及び卵中の総放射能濃度 (µg/g)

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

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

② 代謝

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

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

表 12 鶏組織及び卵における代謝物濃度 (µg/g)

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

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

() : TRR%

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

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

— : 検出せず

(2) 家畜残留試験 (牛)

牛 (ホルスタイン種、3頭) の体にエトキサゾール (1%製剤) を単回滴下投与 (10 mL/100 kg 体重) し、投与 4 及び 24 時間後に血液を採取し、血漿中のエトキサゾールを測定したところ、エトキサゾールは検出されなかった (検出限界 : 0.05 µg/g)。また、投与 7 日後に滴下部位の皮膚を拭き取った脱脂綿からは、0.43~1.00 mg が検出されたことから、投与された薬剤のほとんどは牛体の腹側部及び下部に移動したと推測された。さらに、同様の用法・用量で牛 (ホルスタイン種、雄 1 頭) の体に単回投与し、投与 1、3 及び 7 日後の血漿、投与 7 日後の投与部直下の筋肉及び脂肪、並びに対照としての大腿筋の筋肉及び腎周囲の脂肪が採取されたが、いずれからもエトキサゾールは検出されなかった (検出限界 : 0.05 µg/g)。

また、牛（ホルスタイン種、3頭/群）を用いたエトキサゾール含有製剤（1%製剤）の滴下投与（10 mL/100 kg 体重及び 20 mL/100 kg 体重）によるエトキサゾールの組織中への残留確認試験において、いずれの投与群においても、投与後経時的（投与 12、24、36 及び 48 時間後）に採取した血漿及び乳汁中にエトキサゾールは検出されなかった（検出限界：0.05 µg/g）。

これらのことから、経皮投与されたエトキサゾールは牛体中には残留しないと考えられた。（参照 1、2、3）

(3) 家畜残留試験（鶏）①

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

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

表 13 鶏組織及び卵中残留（µg/g）

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

ND：定量限界（0.01 µg/g）未満 —：実施せず

n=4

¹ 前日の午前 9 時から当日の午前 9 時まで産卵されたものを採取した。

(4) 家畜残留試験 (鶏) ②

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

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

表 14 鶏組織及び卵中残留 (µg/g)

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

ND: 定量限界 (0.01 µg/g) 未満 —: 実施せず

n=4

8. 一般薬理試験

エトキサゾールのマウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 6)

表 15 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス 雄 3 雌 3	0, 19.5, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (腹腔内)	19.5	78.1	軽度抑制性症状

² 前日の午前 11 時から当日の午前 11 時まで産卵されたものを採取した。

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
一般状態	日本白色種 ウサギ	雄 5	0, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし	
ヘキサバルビタール睡眠	ICR マウス	雄 10	0, 19.5, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (腹腔内)	78.1	313	1,250 mg/kg 体重で 投与 1 時間後に睡眠時間の有意な延長、投与 2、3 日後に有意な短縮、投与 7 日後に回復、 313 mg/kg 体重以上で投与 1 時間後に有意な延長、投与 3 日後に有意な短縮	
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、心拍数、心電図	日本白色種 ウサギ	雄 3	0, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
消化器	小腸炭末輸送能	ICR マウス	雄 10	0, 19.5, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (腹腔内)	19.5	78.1	78.1 mg/kg 体重以上で炭末輸送能抑制
血液	Hb、PT、APTT	ICR マウス	雄 5	0, 313, 1,250, 5,000 (腹腔内)	5,000	—	影響なし
肝薬物代謝 酵素活性	ICR マウス	雄 5	0, 1,250 (腹腔内)	—	1,250	投与 3 日後に体重減少、肝重量に変化なし、投与 1 時間後にヘキサバルビタール酸化酵素活性減少傾向、3 日後に増加、アニリン水酸化酵素活性減少	

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

9. 急性毒性試験

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

表 16 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、円背位、異常歩行、嗜眠、呼吸数減少、体重増加抑制、死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、円背位、異常歩行 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス	>2,000	>2,000	体重減少 死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		鼻吻部周囲に赤色付着物 死亡例なし
		>1.09	>1.09	

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

表 17 急性経口毒性試験概要（原体混在物及び代謝物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
2,5-YI	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、喘鳴、流涎、円背位、異常歩行、四肢退色、呼吸数減少、軟便、脱毛、鼻部及び口吻部周辺の赤色又は褐色汚れ、嗜眠、尿量増加、落ち着きの無さ、死亡例なし
R3	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、円背位 死亡例なし
R7	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、異常歩行、四肢退色、落ち着きの無さ、呼吸量増加、喘ぎ、排便障害、眼球突出、脱毛、鼻部及び口吻部の赤色及び褐色汚れ、嗜眠、尿量増加、過敏、体重増加抑制、死亡例なし

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
R8	SD ラット 雌雄各 5 匹	943	791	自発運動低下、流涎、振戦、立毛、呼吸緩徐、散瞳、外陰部及び腹部被毛汚れ、歩行困難、痙攣、口周囲被毛汚れ、 雄：625 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：391 mg/kg 体重以上で死亡例
R10	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
R11	SD ラット 雌雄各 5 匹	3,450	3,020	自発運動低下、異常歩行、振戦、うずくまり姿勢、昏睡、呼吸緩徐、 雌雄：3,570 mg/kg 体重以上で死亡例
R14	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

エトキサゾール原体のNZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼刺激性試験において、適用 1 時間後に軽度の結膜発赤、浮腫及び分泌物が認められたが、1 日後には消失し、ウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと考えられた。皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 6、10、11)

11. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体：0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

3,000 ppm 投与群では、雌においても AST、T.Chol、CPK の増加傾向が認

められ、投与に関連した変化と考えられた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量³増加が、1,000 ppm 以上投与群の雌で肝比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (6.12 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (20.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 6、12)

表 19 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

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

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

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

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

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

³ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht 減少 ・TP 及び Glob 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht 減少 ・PLT 増加 ・PT 短縮 ・Glob 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
-----------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、400、1,600 及び 6,400 ppm: 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、1,600 ppm 以上投与群の雄及び 6,400 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 400 ppm (55.1 mg/kg 体重/日)、雌で 1,600 ppm (251 mg/kg 体重/日) であると考えられた。
(参照 6、10、12)

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・小葉周辺性肝細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉周辺性肝細胞壊死
1,600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	1,600 ppm 以下 毒性所見なし
400 ppm 以下	毒性所見なし	

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、2,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

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