

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

10,000 ppm 投与群では、雄 1 例に近傍リンパ節での炎症性細胞反応を伴った中等度の大腸炎が認められた。この変化は、血液学的検査で Ht、Hb 及び RBC の減少と分葉核好中球数の増加及び臨床観察で認められた粘液便と対応しており、検体投与に関連したものと考えられた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 5.33 mg/kg 体重/日、雌: 5.42 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 6、8、11、12)

表 25 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Alb 減少 ・ ALT 及び AST 増加[§] ・ 前立腺比重量減少 ・ 大腸炎[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Alb 減少 ・ Glob 増加、A/G 比低下 ・ TG 増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 粘液便^{§§} ・ ALP 増加^{§§} ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 前立腺腺上皮萎縮[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加^{§§} ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 有意差は認められないが、毒性影響と判断した。

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

(5) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、30、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝比重量の軽度増加 (6%) が認められたが、組織学的病変は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 12)

1.2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、1,000 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 26 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

組織学的検査では、5,000 ppm 投与群の雄 1 例に前立腺の腺上皮萎縮が認められた。この変化は 90 日間亜急性毒性試験 [11. (4)] でも観察されていることから、検体投与に関連する変化と考えられた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄：4.62 mg/kg 体重/日、雌：4.79 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 6、8、11、12)

表 27 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・粘液便 ・Hb 及び RBC 減少 ・TG 増加 ・前立腺腺上皮萎縮[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb 及び RBC 減少[§] ・TG 増加
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加^{§§} ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加^{§§} ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差は認められないが、毒性影響と判断した。

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

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①

SD ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 35 匹）を用いた混餌 [原体：0、4、16 及び 64 mg/kg 体重/日（設定値）：平均検体摂取量は表 28 参照] 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 28 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 29 に、精巣間細胞腫、膵臓のラ氏島細胞腺腫及びラ氏島細胞癌の発生頻度は表 30 に示されている。

16 及び 64 mg/kg 体重/日投与群の雄で、最終と殺動物における精細管萎縮の発生頻度が有意に増加し、64 mg/kg 体重/日投与群では全動物における発生

頻度にも有意な増加がみられた。しかし、両投与群におけるこの病変の発生頻度（22～36%）は背景データの範囲内（10～40%）にあったのに対して、対照群では8%しか認められなかったため、今回観察された有意差は対照群における低い発生頻度に起因しており、偶発的に生じたものであると考えられた。

腫瘍性病変として、全投与群の雄において精巣間細胞腫の発生頻度の増加が認められた。しかし、各投与群に認められた同腫瘍の組織像及び発生時期は自然発生のもので差がなく、両側性に同腫瘍を発生した動物の数も各群で差がなかった。また、間細胞腫の発生増加に伴う間細胞過形成の増加も観察されなかった。精巣間細胞腫は、SD ラットにおいて通常1～10%前後の範囲で発生する。各投与群における発生頻度はやや高い傾向にあったが、むしろ対照群における発生頻度（1/80）が著しく低い値であったことから、投与群のこの発生頻度は特に異常ではないと判断された。したがって、観察された有意差は対照群における低い発生頻度によって偶発的に生じたものであると考えられた。

64 mg/kg 体重/日投与群の雌では、最終と殺動物において脾臓のラ氏島細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。しかし、腺腫と癌の合計では対照群との間に有意差はみられず、ラ氏島細胞過形成の増加も認められなかったことから、このラ氏島細胞腺腫のみの増加には毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、16 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加等が、64 mg/kg 体重/日投与群の雌でLDH増加が認められたので、無毒性量は雄で4.01 mg/kg 体重/日、雌で16.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照6、8、12）

（精巣間細胞腫及び精細管萎縮に関しては、[15. (1)] を参照）

表 29 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
64 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 減少 ・ T.Bil 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ LDH 増加
16 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 	16 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
4 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

表 30 精巣間細胞腫、膵臓のラ氏島細胞腺腫及びラ氏島細胞癌の発生頻度

性別		雄				雌			
投与群 (mg/kg 体重/日)		0	4	16	64	0	4	16	64
最終 と 殺 動 物	検査動物数	31	25	23	28	20	24	19	23
	精巣間細胞腫	1	5	5*	8**				
	膵臓のラ氏島細胞腺腫	5	2	0	6	0	1	0	5*
	膵臓のラ氏島細胞癌	0	0	0	0	1	0	0	0
	ラ氏島細胞腺腫 ＋ラ氏島細胞癌	5	2	0	6	1	1	0	5
全 動 物	検査動物数	80	80	80	78(79) ¹⁾	80	80	80	80
	精巣間細胞腫	1	10**	10**	11**				
	膵臓のラ氏島細胞腺腫	5	2	1	6	1	1	0	5
	膵臓のラ氏島細胞癌	0	0	0	0	2	1	1	0
	ラ氏島細胞腺腫 ＋ラ氏島細胞癌	5	2	1	6	3	2	1	5

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

¹⁾: 検査動物数は、精巣で 78、膵臓で 79 であった。

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②

SD ラット (主群: 一群雌雄各 50 匹、衛星群: 一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、5,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

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

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

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

10,000 ppm 投与群では、雄においても試験期間を通じて体重増加抑制傾向が認められた。本試験では、前述の試験[12. (2)]において認められた精巣間細胞腫の発生頻度の増加はみられなかった。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、切歯エナメル形成異常等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄: 1.83 mg/kg 体重/日、雌: 2.07 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 8、11、12、16)

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

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

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

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

§§：統計検定は実施されていないが、毒性影響と判断した。

(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ①

ICR マウス (主群：一群雌雄各 52 匹、衛星群：一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 [原体：0、15、60 及び 240 mg/kg 体重/日 (設定値)：平均検体摂取量は表 33 参照] 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 33 18 か月間発がん性試験 (マウス) ①の平均検体摂取量

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

240 mg/kg 体重/日投与群で、雄に体重増加抑制及び小葉中心性肝細胞脂肪化が、雌に体重増加抑制傾向及び肝比重量増加が認められた。同群雄では CPK が 18 か月時に有意に増加したが、CPK の上昇をもたらすような心筋又は骨格筋などの筋肉における崩壊性変化や高度の消耗性疾患が認められないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。また、検体投与に関連する腫瘍性病変の増加はみられなかった。

本試験において、240 mg/kg 体重/日投与群の雄で小葉中心性肝細胞脂肪化等、雌で肝比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 60.1 mg/kg 体重/日、雌で 60.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 6、8、12)

(5) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ②

ICR マウス (主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体：0、2,250 及び 4,500 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 34 18 か月間発がん性試験 (マウス) ②の平均検体摂取量

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

本試験において、4,500 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞脂肪化が、雌で肝比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,250 ppm (雄: 242 mg/kg 体重/日、雌: 243 mg/kg 体重/日) と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 8、11、12、16)

13. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、80、400 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 35 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

親動物では、2,000 ppm 投与群で P 及び F₁ 世代の雄に肝比重量の増加が認められた。肝臓に病理組織学的変化は認められなかったが、ラットの 90 日間亜急性毒性試験①[11. (1)]では、1,000 ppm 以上の用量で小葉中心性肝細胞肥大が認められており、本試験の用量設定試験においても 300 ppm 以上の用量で肝重量増加が、3,000 ppm の用量で肝腫大がみられたことから、雄の肝比重量増加は検体投与によるものと考えられた。2,000 ppm 投与群では、P 世代の雌に副腎の比重量及び対脳重量比増加が認められたが、副腎の病理組織学的検査で検体投与による変化はみられなかったことから、この重量増加は毒性学的に意味のあるものとは考えられなかった。

児動物では、2,000 ppm 投与群で F₁ 児動物に哺育 4 日の生存率低下が、F₁ 及び F₂ 児動物に哺育期間後半の低体重が認められた。

本試験において、親動物では、2,000 ppm 投与群の P 及び F₁ 雄で肝比重量増加が、児動物では、2,000 ppm 投与群の F₁ 児動物で生存率低下等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 400 ppm (P 雄: 28.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 31.7 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm (P 雌: 159 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 172 mg/kg 体重/日)、児動物で 400 ppm (P 雄: 28.2 mg/kg 体重/日、P 雌: 33.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 31.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 35.6 mg/kg

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

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で摂餌量減少 (投与期間中) が認められたが、胎児にはいずれの投与群でも投与の影響は認められなかった。無毒性量は母動物で 200 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 6、8、12)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制 (妊娠 24 日以降) 及び摂餌量減少 (妊娠 6~8 日及び 22~24 日) が認められ、2 例に肝腫大が認められた。同群では母動物 1 例が妊娠 15 日に死亡したが、この死亡が検体投与に関連したものであるか否かは不明であった。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で、13 肋骨を伴う仙椎前椎骨数 27 の出現頻度が増加した。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制等が、胎児に骨格変異の出現頻度の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 6、8、11、12)

1.4. 遺伝毒性試験

エトキサゾール (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 36 に示されている。マウスリンフォーマ TK 試験では、代謝活性化系存在下で陽性の結果が得られたが、DNA 修復試験、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で全て陰性であり、また *in vivo* におけるマウス小核試験で陰性であった。したがって、マウスリンフォーマ TK 試験で認められた陽性結果を支持する *in vivo* 試験結果はないことから、エトキサゾールには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

(参照 6、8、11、12、16)

表 36 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	50~2,000 µg/7 ^h イソ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/7 ^h V-ト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA102 株)	313~5,000 µg/7 ^h V-ト (+/-S9)	陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y (TK ⁺)	10~60 µg/mL (-S9) 0.5~10 µg/mL (+S9)	+S9 で陽性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(CHL)	15.6~125 µg/mL (24 時間処理、-S9) 12.5~100 µg/mL (48 時間処理、-S9) 22.5~180 µg/mL (6-18 時間、6-42 時間処理、+S9)	陰性
in vivo/ in vitro	UDS 試験	SD ラット(肝細胞) (一群雄 3 匹)	2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250~5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

原体混在物 2,5-YI、代謝物 R3、R7 及び R11 (動物、植物及び土壌由来)、R8 及び R14 (植物及び土壌由来) 並びに R10 (植物由来) について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 37 に示されている。代謝物 R8 において、純度 95.6%の検体では、TA100 株のみが代謝活性化系存在下で陽性を示したが、純度 100%の検体では陰性であった。それ以外の試験結果は全て陰性であった。(参照 6)

表 37 遺伝毒性試験概要 (原体混在物及び代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
2,5-YI	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/7 ^h V-ト (+/-S9)	陰性

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
R3	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/7 ⁺ ㄨ-ㄒ (+/-S9)	陰性
R7	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	78.1~5,000 µg/7 ⁺ ㄨ-ㄒ (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98 株)	39.1~5,000 µg/7 ⁺ ㄨ-ㄒ (+/-S9)	
		<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	4.88~5,000 µg/7 ⁺ ㄨ-ㄒ (+/-S9)	
R8 ¹⁾	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20~1,250 µg/7 ⁺ ㄨ-ㄒ (+/-S9)	+S9 で TA100 株 のみ陽性
R8 ²⁾	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	78~1,250 µg/7 ⁺ ㄨ-ㄒ (+/-S9)	陰性
R10	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/7 ⁺ ㄨ-ㄒ (+/-S9)	陰性
R11	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/7 ⁺ ㄨ-ㄒ (+/-S9)	陰性
R14	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/7 ⁺ ㄨ-ㄒ (+/-S9)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下、¹⁾：純度 95.6%、²⁾：純度 100%

15. その他の試験

(1) ラット精巣間細胞の増殖活性に及ぼす影響に関する試験

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①[12. (2)]において精巣間細胞腫及び精細管萎縮の発生頻度が増加したため、本試験はこれらの病変が検体投与によるものか否かを検討する目的で実施された。まず、90 日間亜急性毒性

試験①[11. (1)]における精巣間細胞の増殖活性を測定し、次に4週間追加試験を行って、血清中のホルモン濃度分析を含め精巣機能全般にわたる検体投与の影響を検索した。

① PCNA 抗原を指標とした精巣間細胞の増殖活性の測定

ラットの90日間亜急性毒性試験①[11. (1)]における0及び3,000 ppm 投与群の最終計画と殺時の精巣(一群8匹)から薄切標本を作製し、増殖細胞核抗原(PCNA)に対する免疫染色が実施された。

PCNA 標識率には検体投与に関連した影響は認められず、PCNA 抗原を指標としたラット精巣間細胞の細胞増殖活性に影響は認められなかった。(参照6、11、12)

② ラットを用いた混餌投与による4週間追加試験

SDラット(一群雄14匹)に、エトキサゾールを4週間混餌(原体:0、4、16及び64 mg/kg 体重/日)投与し、投与終了後に血清中のホルモン(エストラジオール、黄体化ホルモン(LH)、プロラクチン、テストステロン)の濃度分析、精巣のStage VIIの精細管における精祖細胞、プレレプトテン期精母細胞、パキテン期精母細胞、及び円形精子細胞に関する生殖細胞指数の算出、精巣間細胞のBrdU 標識率の算出が行われた。

精巣及び精巣上体に組織学的病変は認められず、血清中の各ホルモン濃度、Stage VIIの精細管の生殖細胞指数及び精巣間細胞のBrdU 標識率にも、検体投与に関連する影響は認められなかった。したがって、本剤を64 mg/kg 体重/日の用量で4週間混餌投与しても、ラットの精巣機能に関連するホルモンの血中濃度、精巣間細胞のBrdU 標識率を指標とした細胞増殖活性及び精子形成能に影響はないと考えられた。(参照6、12)

(2) ラットを用いた肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響に関する試験

SDラット(一群雌雄各6匹)に、エトキサゾールを4週間又は13週間混餌(原体:0、1,000、及び2,000 ppm:平均検体摂取量は表38参照)投与し、投与終了後に肝ミクロソームの蛋白量、チトクローム P450 量、ECOD 及びPROD 活性が測定された。

表 38 肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響に関する試験の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表39に示されている。

2,000 ppm 投与群では、雄全例に肝比重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められた。雌では、1,000 及び 2,000 ppm の 4 週間投与で肝絶対及び比重量増加が認められたが、13 週間投与では肝重量の増加は認められず、肝細胞肥大も認められなかった。いずれの投与群においても、チトクローム P450 量及び肝薬物代謝酵素活性には検体投与による影響は認められなかった。(参照 12、16)

表 39 肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響に関する試験で認められた毒性所見

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

Ⅲ. 食品健康影響評価

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

¹⁴Cで標識したエトキサゾールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後48時間における吸収率は、少なくとも低用量群の雄で50%、雌で64%、高用量群の雄で16%、雌で19%と算出された。臓器及び組織への蓄積性は認められないものの、肝臓に高濃度に分布することが明らかとなった。この特徴はエトキサゾール投与により供試動物に共通して認められた肝臓に対する毒性の発現に関与していることが示唆された。排泄は速やかであり、主要排泄経路は糞中であった。糞中の主要残留成分はエトキサゾールで、ほかに微量のR3、R7及びR13が同定された。尿中の主要代謝物はMet1、R24及びR11であった。

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

エトキサゾール、R3及びR7を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、最大残留値はいずれもホップ（乾花）の6.68 mg/kg（エトキサゾール）、0.25 mg/kg（R3）及び2.19 mg/kg（R7）であった。

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

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

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をエトキサゾール（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表40に示されている。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②の1.83 mg/kg 体重/日であったが、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、食品安全委員会は、4.01 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係
数 100 で除した 0.04 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.04 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.01 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 40 各評価機関の評価及び各試験における無毒性量等

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

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

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)			
			米国 2)	豪州 3)	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	発生毒性 試験	0、40、200、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物、胎児：毒 性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物：200 胎児：1,000 母動物：摂餌量減 少 胎児：毒性所見な し (催奇形性は認めら れない)	母動物：200 胎児：1,000 母動物：摂餌量減 少 胎児：毒性所見な し (催奇形性は認めら れない)	
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、400、1,600、6,400 ppm	雄：214 雌：251 雌雄：門脈周囲性 肝細胞壊死等	雄：55 雌：250 雌雄：肝絶対及び 比重量増加等	雄：55.1 雌：251 雌雄：肝絶対及び 比重量増加等	
		雄：0、13.4、55.1、214、 878 雌：0、15.2、62.0、251、 995	雄：241 雌：243 雌雄：毒性所見な し (発がん性は認めら れない)	雌雄：60 雄：CPK上昇、肝 脂肪化等 雌：肝重量増加 (発がん性は認めら れない)	雄：60.1 雌：60.5 雄：小葉中心性肝 細胞脂肪化等 雌：肝比重量増加 (発がん性は認めら れない)	
	18か月間 発がん性 試験①	0、15、60、240 (設定値)	雄：241 雌：243 雌雄：毒性所見な し (発がん性は認めら れない)	雌雄：60 雄：CPK上昇、肝 脂肪化等 雌：肝重量増加 (発がん性は認めら れない)	雄：60.1 雌：60.5 雄：小葉中心性肝 細胞脂肪化等 雌：肝比重量増加 (発がん性は認めら れない)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	無毒性量 (mg/kg体重/日) ①				参考 (農薬抄録)
			米国②	豪州③	食品安全委員会		
	18 か月間 発がん性 試験②	0、2、250、4、500 ppm	雄：242 雌：243 雄：小葉中心性肝 細胞脂肪化 雌：肝比重量増加 (発がん性は認めら れない)	雄：242 雌：243 雄：小葉中心性肝 細胞脂肪化 雌：肝比重量増加 (発がん性は認めら れない)	雄：242 雌：243 雄：小葉中心性肝 細胞脂肪化 雌：肝比重量増加 (発がん性は認めら れない)	雄：242 雌：243 雄：小葉中心性肝 細胞脂肪化 雌：肝比重量増加 (発がん性は認めら れない)	
		雄：0、242、484 雌：0、243、482	母動物：200 胎児：200 母動物：肝腫大、 体重増加抑制等 胎児：仙椎前椎骨 数27増加 (催奇形性は認めら れない)	母動物：200 胎児：200 母動物：体重増加 抑制等 胎児：骨格変異増 加 (催奇形性は認めら れない)	母動物：200 胎児：200 母動物：体重増加 抑制等 胎児：骨格変異増 加 (催奇形性は認めら れない)	母動物：200 胎児：200 母動物：体重増加 抑制等 胎児：骨格変異増 加 (催奇形性は認めら れない)	
ウサギ	発生毒性 試験	0、40、200、1,000	母動物：200 胎児：200 母動物：肝腫大、 体重増加抑制等 胎児：仙椎前椎骨 数27増加 (催奇形性は認めら れない)	母動物：200 胎児：200 母動物：体重増加 抑制等 胎児：骨格変異増 加 (催奇形性は認めら れない)	母動物：200 胎児：200 母動物：体重増加 抑制等 胎児：骨格変異増 加 (催奇形性は認めら れない)	母動物：200 胎児：200 母動物：体重増加 抑制等 胎児：骨格変異増 加 (催奇形性は認めら れない)	
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、200、2,000、10,000 ppm 雄：0、5.33、53.7、268 雌：0、5.42、55.9、277	雄：5.33 雌：5.42 雌雄：肝重量増加 等	雄：5.33 雌：5.42 雌雄：肝重量増加 等	雄：5.33 雌：5.42 雌雄：肝絶対及び 比重量増加等	雄：5.33 雌：5.42 雌雄：肝絶対及び 比重量増加等	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)			
			米国 2)	豪州 3)	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ADI (cRfD)	1年間慢性毒性試験	0、200、1,000、5,000 ppm	雄：4.62 雌：4.79	雄：4.6 雌：4.8	雄：4.62 雌：4.79	雄：4.62 雌：4.79
		雄：0、4.62、23.5、116 雌：0、4.79、23.8、117	雌雄：ALP 増加等	雌雄：肝重量増加等	雌雄：肝絶対及び比重量増加等	雌雄：肝絶対及び比重量増加等
ADI (cRfD) 設定根拠資料	ADI (cRfD)		NOAEL：4.62 UF：100 cRfD：0.046	NOAEL：4 SF：100 ADI：0.04	NOAEL：4.01 SF：100 ADI：0.04	NOAEL：4.01 SF：100 ADI：0.04
			イヌ1年間慢性毒性試験	・ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験 ・イヌ1年間慢性毒性試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験

NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量

-：無毒性量は設定できない。

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

2)：2005年の米国資料(参照11)に基づいた。

3)：豪州資料においてはNOELが示されている。

4)：米国資料に記載されている検体摂取量。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
2,5-YI	2,5-オキサゾリン	(原体混在物)
R2	酸化オキサゾリン	2-(2,6-difluorophenyl)-4-[2-ethoxy-4-(1-hydroxymethyl-1-methylethyl)phenyl]-4,5-dihydro-oxazole
R3	ジベンズアミド	<i>N</i> -(2,6-difluorobenzoyl)-4- <i>tert</i> butyl-2-ethoxybenzamide
R4	アミドアルコール	<i>N</i> -(2,6-difluorobenzoyl)-2-amino-2-(4- <i>tert</i> butyl-2-ethoxyphenyl)ethanol
R5	酸化エトキシアミドアルコール	<i>N</i> -(2,6-difluorobenzoyl)-2-amino-2-[4- <i>tert</i> butyl-2-(2-hydroxyethoxy)phenyl]ethanol
R6	酸化アミドアルコール	<i>N</i> -(2,6-difluorobenzoyl)-2-amino-2-[2-ethoxy-4-(1-hydroxymethyl-1-methylethyl)phenyl]ethanol
R7	アミノエステル	2-amino-2-(4- <i>tert</i> butyl-2-ethoxy-phenyl)ethyl 2,6-difluorobenzoate
R8	フェニルグリシノール	2-amino-2-(4- <i>tert</i> butyl-2-ethoxy-phenyl)ethanol
R9	フェニルグリシン	4- <i>tert</i> butyl-2-ethoxyphenyl-glycine
R10	ベンゾイルグリシン	<i>N</i> -(2,6-difluorobenzoyl)glycine
R11	ジフルオロ安息香酸	2,6-difluorobenzoic acid
R12	エトキシ安息香酸	4- <i>tert</i> butyl-2-ethoxybenzoic acid
R13	オキサゾール	4-(4- <i>tert</i> butyl-2-ethoxyphenyl)-2-(2,6-difluorophenyl)oxazole
R14	<i>N</i> -ホルミルアミノエステル	<i>N</i> -formyl-2-amino-2-(4- <i>tert</i> butyl-2-ethoxyphenyl)ethyl 2,6-di-fluorobenzoate
R15	ベンズアミド	4- <i>tert</i> butyl-2-ethoxybenzamide
R16	オキサゾリンカルボン酸	2-(2,6-difluorophenyl)-4-[2-ethoxy-4-(1-hydroxycarbonyl-1-methylethyl)phenyl]-4,5-dihydro-oxazole
R24	酸化フェニルグリシノール	2-amino-2-[2-ethoxy-4-(1-hydroxy-methyl-1-methylethyl)phenyl]-ethanol
DFB	DFB	2,6-difluorobenzamide
Met1	フェニルグリシノールカルボン酸	2-amino-2-[2-ethoxy-4-(1-hydroxy-carbonyl-1-methylethyl)phenyl]-ethanol
Met4	水酸化オキサゾリン	4-(4- <i>tert</i> butyl-2-ethoxyphenyl)-2-(2,6-difluorophenyl)-4 又は5-hydroxy-4,5-dihydrooxazole
1B	極性成分	(R11の抱合体を含む3種の代謝物から成る極性代謝物群)

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CPK	クレアチンホスホキナーゼ
ECOD	エトキシクマリン-O-デエチラーゼ
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP))
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCV	平均赤血球容積
PCNA	増殖性細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン-O-デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g/ha)	回 数 回	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					エトキサゾール		R3		R7	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
あずき (露地) (乾燥子実) 1997年度	2	100 SC	2	7	0.06	0.04*	0.01	0.01*	0.03	0.02*
				14	0.04	0.02*	0.01	0.01*	0.02	0.01*
				21	0.02	0.01*	<0.01	<0.01	0.01	0.01*
かんしょ (露地) (塊根) 2010年度	2	89.5 ~90 SC	2	1	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				3	<0.01	<0.01	/	/	/	/
				7	<0.01	<0.01	/	/	/	/
なす (施設) (果実) 1995年度	2	100 SC	1	1	0.14	0.12	0.02	0.01*	0.01	0.01*
				3	0.14	0.10	0.01	0.01*	0.01	0.01*
				7	0.06	0.04	0.01	0.01*	0.02	0.01*
なす (施設) (果実) 1995年度	2	67 WP	1	1	0.07	0.04*	<0.01	<0.01	0.02	0.01*
				3	0.05	0.03*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.02	0.02*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
きゅうり (施設) (果実) 1995年度	2	100 SC	1	1	0.07	0.06	0.02	0.01*	0.02	0.01*
				3	0.10	0.06	0.01	0.01*	<0.01	<0.01
				7	0.04	0.02	0.02	0.01*	0.01	0.01*
すいか (施設) (果実) 1995年度	2	100 SC	2	1	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	0.01	0.01*
				7	0.02	0.01*	<0.01	<0.01	0.01	0.01*
すいか (施設) (果実) 2000年度	2	125 WP	2	1	0.02	0.02*	<0.01	<0.01	/	/
				3	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	/	/
				7	0.03	0.02*	<0.01	<0.01	/	/
メロン (施設) (果実) 1995年度	2	100 S	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
とうがん (施設) (果実) 2006年度	2	150 SC	2	1	0.02	0.02	/	/	/	/
				3	0.04	0.02*	/	/	/	/
				7	0.03	0.02*	/	/	/	/
みかん (施設) (果肉) 1994年度	2	250 SC	2	21	0.02	0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.01*
				30	0.02	0.02	0.01	0.01*	0.02	0.01*
				45	0.02	0.01*	<0.01	<0.01	0.01	0.01*

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					エトキサゾール		R3		R7	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
みかん (施設) (果皮) 1994年度	2	250 SC	2	21	1.91	1.32	0.09	0.06	1.47	0.99
				30	2.20	1.44	0.16	0.08	1.78	0.98
				45	2.03	1.07	0.06	0.06	1.53	0.72
みかん (施設) (果肉) 1995年度	2	250~ 400 WP	2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30-31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45-46	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
みかん (施設) (果皮) 1995年度	2	250~ 400 WP	2	21	0.54	0.42	0.07	0.04	0.20	0.17
				30-31	0.52	0.36	0.04	0.03	0.18	0.11
				45-46	0.28	0.23	0.04	0.03	0.15	0.09
みかん (施設) (果肉) 2004年度	2	250~ 300 SC	2	1	0.20	0.06*	/	/	/	/
				3	0.16	0.06*				
				7	0.10	0.03*				
				10-14	0.08	0.03*				
				17-21	0.03	0.02*				
みかん (施設) (果皮) 2004年度	2	250~ 300 SC	2	1	3.84	1.94	/	/	/	/
				3	3.71	2.03				
				7	3.48	1.70				
				10-14	2.89	1.69				
				17-21	2.43	1.25				
なつみかん (露地) (果肉) 1994年度	2	250 SC	2	21	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	0.02	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
なつみかん (露地) (果皮) 1994年度	2	250 SC	2	21	0.38	0.31	0.02	0.01*	0.33	0.22
				30	0.41	0.26	0.03	0.01*	0.20	0.17
				45	0.32	0.27	0.02	0.02	0.40	0.23
なつみかん (露地) (果肉) 1995年度	2	250 WP	2	21	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
なつみかん (露地) (果皮) 1995年度	2	250 WP	2	21	0.63	0.44	0.05	0.03*	0.29	0.12
				30	0.41	0.26	0.05	0.03	0.16	0.09
				45	0.22	0.15	0.04	0.02	0.20	0.08
なつみかん (露地) (果実) 1995年度	2	250 WP	2	21	0.16	0.13	<0.01	0.01*	0.09	0.04
				30	0.07	0.08	<0.01	0.01*	0.05	0.03*
				45	0.05	0.04	0.02	0.01*	0.07	0.03*

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					エトキサゾール		R3		R7	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
なつみかん (露地) (果実) 2003年度	2	250 SC	1	14	0.07	0.05	/	/	/	/
				21	0.06	0.04				
				28	0.05	0.04				
				42	0.05	0.03*				
			2	14	0.10	0.08				
				21	0.09	0.07				
28	0.08	0.06								
42	0.06	0.05								
ゆず (露地) (果実) 1994年度	1	250 SC	2	21	0.12	0.12	0.01	0.01	0.01	0.01
				30	0.06	0.06	0.01	0.01	0.01	0.01
				45	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
ゆず (露地) (果実) 1995年度	1	250 WP	2	21	0.07	0.06	0.03	0.03	0.10	0.08
				30	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.09	0.07
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.06	0.05
ゆず (露地) (果実) 2004年度	1	250 SC	2	14	0.10	0.10	/	/	/	/
				21	0.07	0.07				
すだち (露地) (果実) 1994年度	1	250 SC	2	21	0.09	0.08	0.01	0.01	0.01	0.01
				30	0.05	0.04	0.01	0.01	0.01	0.01
				45	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
すだち (露地) (果実) 1995年度	1	250 WP	2	21	0.05	0.05	0.04	0.04	<0.01	<0.01
				30	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
すだち (露地) (果実) 2004年度	1	250 SC	2	14	0.22	0.22	/	/	/	/
				21	0.17	0.16				
りんご (露地) (果実) 1994年度	2	250 SC	2	13-14	0.12	0.07	<0.01	<0.01	0.06	0.02
				20-21	0.05	0.03	<0.01	<0.01	0.02	0.01*
				30	0.04	0.02	<0.01	<0.01	0.03	0.02*
りんご (露地) (果実) 1999年度	2	250~ 312 WP	2	13-14	0.07	0.04	<0.01	<0.01	/	/
				20-21	0.05	0.03	<0.01	<0.01		
				28	0.05	0.02	<0.01	<0.01		
				13-14	0.11	0.05				
				20-21	0.10	0.04				
28	0.05	0.03								

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験圃 場数	使用量 (g/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					エトキサゾール		R3		R7	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
なし (露地) (果実) 1994年度	2	250 SC	2	14	0.12	0.10	0.05	0.02	0.01	0.01*
				21	0.08	0.04	0.06	0.03*	0.05	0.02
				30	0.04	0.03	0.06	0.03*	0.02	0.01*
なし (露地) (果実) 1995年度	2	225~ 250 WP	2	14	0.08	0.04	0.03	0.02	0.02	0.02
				21	0.04	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01*
				30	0.01	0.01*	0.02	0.01*	0.02	0.01
びわ (露地(施設) (果実) 1997年度	2	300 SC	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
もも (露地) (果肉) 1995年度	2	250 SC	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ネクタリン (露地) (果実) 2005年度	2	200~ 250 SC	2	7	0.18	0.16				
				14	0.11	0.09				
				21	0.08	0.08				
すもも (露地) (果実) 2005年度	2	150~ 200 SC	2	7	0.19	0.10				
				14	0.13	0.08				
				21	0.08	0.05				
おうとう (施設) (果実) 1995年度	2	250 SC	1	14	0.18	0.12	0.03	0.02*	0.10	0.06
				21	0.11	0.05	0.03	0.02*	0.17	0.08*
				29-30	0.07	0.03	0.03	0.02*	0.10	0.05*
いちご (施設) (果実) 1995年度	2	100 SC	1	1	0.16	0.11	<0.01	<0.01	0.10	0.07
				3	0.19	0.12	<0.01	<0.01	0.12	0.07
				7	0.07	0.06	<0.01	<0.01	0.09	0.05
いちご (施設) (果実) 1999年度	2	7.5 (µg/L)	1	1	0.11	0.08	<0.01	<0.01		
				3	0.09	0.06	<0.01	<0.01		
				7	0.06	0.05	<0.01	<0.01		
ぶどう (施設) (果実) 1998年度	2	175 SC	1	7	0.17	0.09	<0.01	<0.01	0.10	0.05
				14	0.15	0.08	0.01	0.01*	0.10	0.07
				21	0.07	0.04*	<0.01	<0.01	0.07	0.04

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験圃 場数	使用量 (g/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					エトキサゾール		R3		R7	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
マンゴー (施設) (果実) 2005年度	2	200 ^{SC}	2	7 14 21	0.10 0.05 0.03	0.06 0.03 0.02*				
いちじく (施設) (果実) 2001、2002 年度	1	175~ 200 ^{SC}	1	1 3 7	0.13 0.11 <0.09	0.11 0.08 0.03*	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
茶 (露地) (荒茶) 1995年度	2	400 ^{SC}	1	14 21	6.40 3.09	3.92 1.50	0.09 0.06	0.06* 0.04*	1.39 0.69	0.86 0.32
茶 (露地) (浸出液) 1995年度	2	400 ^{SC}	1	14 21	0.06 0.03	0.04 0.02*	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	0.02 0.02	0.02* 0.02*
ホップ (露地) (乾花) 1997年度	2	350 ^{SC}	1	7~8 14~15 21~22	6.68 3.99 2.21	4.84 3.04 1.72	0.25 0.15 0.12	0.18 0.12 0.08	2.19 2.10 0.72	1.30 0.92 0.34

- 注) ・使用欄に SC 印はフロアブル剤、WP 印は水和剤、無印はくん煙剤が用いられた。
・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙4：推定摂取量>

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

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

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

<参照>

- 1 動物用医薬品承認申請書（エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤）：吸収試験成績に関する資料、未公表
- 2 ダニレスの牛に対する体内吸収確認試験、ヤシマ産業株式会社、大日本インキ化学工業株式会社、未公表
- 3 動物用医薬品承認申請書（エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤）：残留試験成績に関する資料、未公表
- 4 動物用医薬品承認申請書（エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤）：急性毒性試験成績に関する資料、未公表
- 5 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号）
- 6 農薬抄録 エトキサゾール（殺ダニ剤）（平成18年12月19日改訂）：協友アグリ株式会社
- 7 U.S. EPA: Federal Register/Vol.68, No.187, 55485-55493 (2003)
- 8 U.S. EPA: Federal Register/Vol.70, No.70, 19446-19452 (2005)
- 9 U.S. EPA: Federal Register/Vol.70, No.138, 41619-41625 (2005)
- 10 U.S. EPA: Health Effects Division (HED) Risk Assessment, PC Code: 107091, DP Barcode: D292548 (2003)
- 11 U.S. EPA: Health Effects Division (HED) Risk Assessment, PC Code: 107091, DP#: 314515, Decision# 330258 (2005)
- 12 Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (APVMA): Toxicological Evaluation Report on Etoxazole (2003)
- 13 食品健康影響評価について（平成19年3月5日付け厚生労働省発食安第0305008号）
- 14 食品健康影響評価の結果の通知について（平成20年2月21日付け府食第188号）
- 15 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成21年5月8日付け厚生労働省告示第300号）
- 16 農薬抄録 エトキサゾール（殺ダニ剤）（平成24年6月21日改訂）：協友アグリ株式会社、一部公表予定
- 17 作物残留試験成績（かんしょ）：協友アグリ株式会社、未公表
- 18 [¹⁴C] 標識エトキサゾールを用いたワタにおける代謝試験（GLP対応）：Valent U.S.A. Corporation（米国）、2000年、未公表
- 19 エトキサゾール原体のラットにおける90日間亜急性経口投与毒性試験-2（最大耐量設定試験）（GLP対応）：（財）残留農薬研究所、1998年、未公表
- 20 エトキサゾール原体のラットにおける90日間亜急性経口投与毒性試験-3（肝肥大に関する生化学的および病理学的検討）（GLP対応）：（財）残留農薬研究所、1995年、未公表
- 21 エトキサゾール原体のラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒

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

