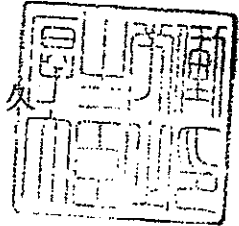


厚生労働省発食安0220第4号  
平成25年2月20日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 田村 憲 久



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、  
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

エタボキサム

平成25年3月11日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成25年2月20日付け厚生労働省発食安0220第4号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくエタボキサムに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# エタボキサム

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：エタボキサム [ Ethaboxam (ISO) ]

(2) 用途：殺菌剤

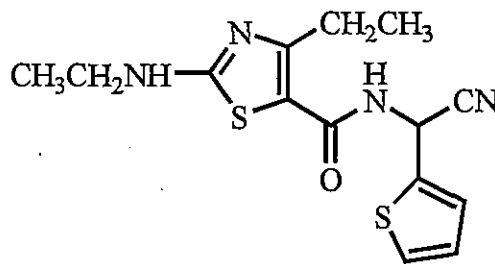
チアゾールカルボキサミド系殺菌剤であり、病原菌の孢子形成等を阻害することで殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名：

(*RS*)-*N*-( $\alpha$ -cyano-2-thienyl)-4-ethyl-2-(ethylamino)-1,3-thiazole-5-carboxamide (IUPAC)

*N*-(cyano-2-thienylmethyl)-4-ethyl-2-(ethylamino)-5-thiazolecarboxamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
分子量	320.43
水溶解度	4.8 mg/L (20°C)
分配係数	log <sub>10</sub> Pow = 2.89 (pH 7)

(メーカー提出資料より)

## 2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

国内での使用方法

### (1) 12.5%エタボキサムフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍率	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	エタボキサムを含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	疫病	500倍	100～300 L /10a	収穫7日前まで	4回以内	散布	4回以内
はくさい	べと病	1000倍			3回以内		4回以内 (定植時の全面 土壌混和は1 回以内、散布は 3回以内)
トマト	疫病		4回以内	4回以内	4回以内		
きゅうり	べと病						200～700 L /10a
ぶどう		べと病	収穫7日 前まで				

### (2) 12.5%エタボキサムフロアブル

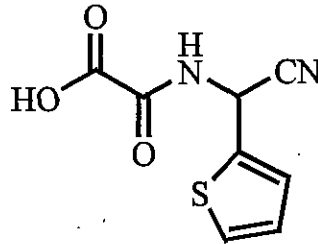
作物名	適用病害虫名	10a 当たり使用量		使用時期	本剤の使用回数	使用方法	エタボキサムを含む農薬の総使用回数
		薬量	希釈水量				
はくさい	根こぶ病	1.0～ 1.5 L	100～ 150 L	定植時	1回	全面処理後 土壌混和	4回以内 (定植時の全面 土壌混和は1 回以内、散布は 3回以内)

### 3. 作物残留試験

#### (1) 分析の概要

##### ① 分析対象の化合物

- ・エタボキサム（親化合物）
- ・[[シアノ（2-チエニル）メチル]アミノ}（オキシ）酢酸（以下、代謝物 G という）



代謝物 G

##### ② 分析法の概要

- ・エタボキサム

試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、スチレンジビニルベンゼン共重合体（WCX）カラム及びシリカゲルカラム又は多孔性ケイソウ土カラム及びフロリジルカラム等を用いて精製した後、高速液体クロマトグラフ（UV）で定量する。

- ・代謝物 G

試料からメタノールで抽出し、スチレンジビニルベンゼン共重合体（PLS-2）カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計（LC-MS）で定量する。

または、試料からメタノールで抽出し、ヘキサンで洗浄する。塩酸酸性下酢酸エチルに転溶した後、LC-MS で定量する。

定量限界 エタボキサム : 0.01 ppm

代謝物 G : 0.01 ppm

#### (2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

### 4. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたエタボキサムに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 5 mg/kg 体重/day

(動物種)	イヌ
(投与方法)	カプセル経口
(試験の種類)	慢性毒性試験
(期間)	1 年間

安全係数：100

ADI：0.05 mg/kg 体重/day

発がん性試験では精巣間細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

## 5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてどのように基準値が設定されている。

## 6. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

エタボキサムとする。

作物残留試験において、エタボキサム及び代謝物 G の分析が行われているが、代謝物 G の残留量はエタボキサムと比較して未検出あるいは著しく低いことから、規制対象としては代謝物 G は含めないこととした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてエタボキサム（親化合物のみ）を設定している。

### (2) 基準値案

別紙2のとおりである。

### (3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までエタボキサムが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI (%) 注)
国民平均	5.7
幼小児 (1~6 歳)	11.0
妊婦	3.3
高齢者 (65 歳以上)	4.8

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

## エタボキサム作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 <sup>注1)</sup> (ppm) 【エタボキサム/代謝物G】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ばれいしょ (塊茎)	2	12.5%フロアブル	500倍 散布 150L, 200L/10a	4回	7, 14, 21日	圃場A : <0.01/<0.01 圃場B : <0.01/<0.01
はくさい (莖葉)	2	12.5%フロアブル	100倍 定植前全面処理 150L/10a + 1000倍 散布 200~300L/10a	1+3回	7, 14, 21日	圃場A : 0.59/<0.01 圃場B : 0.74/0.02
トマト (果実)	2	12.5%フロアブル	1000倍 散布 300L/10a	4回	1, 3, 7, 14, 21日	圃場A : 0.37*/<0.01 (*4回, 7日) 圃場B : 0.42*/<0.01 (*4回, 3日)
トマト (果実)	2	12.5%フロアブル	500倍 散布 224.2, 350L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A : 0.78/0.01* (*4回, 3日) (#) <sup>注2)</sup> 圃場B : 1.13/<0.01 (#)
きゅうり (果実)	2	12.5%フロアブル	1000倍 散布 200L, 400L/10a	4回	1, 3, 7日	圃場A : 0.17/<0.01 (#) 圃場B : 0.16/<0.01
ぶどう (果実)	2	12.5%フロアブル	1000倍 散布 500L/10a	4回	7, 14, 21, 28, 40日	圃場A : 2.75/0.04* (*4回, 21日) 圃場B : 1.40*/<0.01 (*4回, 28日)
ぶどう (果実)	2	12.5%フロアブル	1000倍 散布 200L, 500L/10a	4回	7, 14, 21日	圃場A : 1.64*/<0.01 (*4回, 21日) 圃場B : 4.16/0.02

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) (#)の作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
ばれいしょ	0.05		申			<0.01,<0.01
はくさい	2		申			0.59,0.74
トマト	1		申			0.37,0.42
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5		申			0.17(#),0.16
ぶどう	10		申			1.64,4.16(\$)

(\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。



(別紙3)

エタボキサム推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
ほれいしよ	0.05	1.8	1.1	2.0	1.4
ほんごぎい	2	58.8	20.6	43.8	63.4
アマト	1	24.3	16.9	24.5	18.9
ゆうり (カーキンを含む)	0.5	8.2	4.1	5.1	8.3
やまどう	10	58.0	44.0	16.0	38.0
計		151.1	86.7	91.3	130.0
ADI比 (%)		5.7	11.0	3.3	4.8

TMDI : 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成21年10月20日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る基準値設定依頼(新規：ばれいしょ、ぶどう等)
- 平成21年11月20日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成24年 9月24日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成25年 2月20日 薬事・食品衛生審議会への諮問
- 平成25年 2月27日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員
- 延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
- 佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
- 高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
- 永山 敏廣 東京都健康安全研究センター食品化学部長
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

エタボキサム

食品名	残留基準値
	ppm
ばれいしょ	0.05
はくさい	2
トマト	1
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5
ぶどう	10



府食第839号

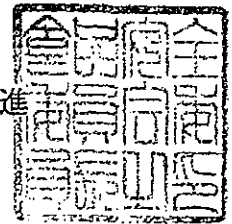
平成24年9月24日

厚生労働大臣

小宮山 洋子 殿

食品安全委員会

委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成21年11月20日付け厚生労働省発食安1120第9号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたエタボキサムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

エタボキサムの一日摂取許容量を0.05 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

エタボキサム

2012年9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.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) 吸収.....	9
(2) 分布①.....	10
(3) 分布②.....	11
(4) 代謝.....	13
(5) 排泄.....	14
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) ぶどう.....	15
(2) ばれいしょ.....	16
(3) トマト.....	17
3. 土壌中運命試験.....	18
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	18
(2) 好氣的土壌中運命試験（分解速度検討試験）.....	19
(3) 水/底質系における土壌中運命試験.....	20
(4) 土壌吸着試験.....	22
4. 水中運命試験等.....	22
(1) 加水分解試験.....	22
(2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）.....	23
(3) 水中光分解試験（滅菌自然水）.....	23
(4) 加工処理条件下における加水分解試験<参考資料>.....	23
5. 土壌残留試験.....	24

6. 作物残留試験.....	24
(1) 作物残留試験 .....	24
(2) 推定摂取量 .....	24
7. 一般薬理試験.....	25
8. 急性毒性試験.....	25
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	26
10. 亜急性毒性試験.....	26
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット) .....	26
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス) .....	27
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) .....	28
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット) .....	29
(5) 代謝物Gの90日間亜急性毒性試験(ラット) .....	30
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	30
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ) .....	30
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) .....	31
(3) 18か月間発がん性試験(マウス) .....	32
12. 生殖発生毒性試験.....	33
(1) 2世代繁殖試験(ラット) .....	33
(2) 発生毒性試験(ラット)① .....	35
(3) 発生毒性試験(ラット)② .....	35
(4) 発生毒性試験(ウサギ) .....	36
13. 遺伝毒性試験.....	36
14. その他の試験.....	38
(1) 雄ラットの生殖ホルモン濃度と生殖腺病理検査 .....	38
(2) ヒトエストロゲン受容体 $\alpha$ 及びヒトアンドロゲン受容体に対する影響検討試験( <i>in vitro</i> ) .....	39
(3) テストステロン合成に対する影響検討試験( <i>in vitro</i> ) .....	39
(4) サイトカラシンBを用いた細胞毒性試験 .....	40
III. 食品健康影響評価.....	41
・別紙1: 代謝物/分解物略称 .....	45
・別紙2: 検査値等略称 .....	46
・別紙3: 作物残留試験成績 .....	47
・別紙4: 推定摂取量 .....	49
・参照.....	50

### <審議の経緯>

- 2009年 10月 20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設定依頼（新規：ばれいしょ、ぶどう等）
- 2009年 11月 20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1120第9号）、関係書類の接受（参照1～45）
- 2009年 11月 26日 第311回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 1月 25日 第36回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2012年 1月 20日 追加資料受理（参照46～49）
- 2012年 5月 22日 第15回農薬専門調査会評価第二部会
- 2012年 7月 24日 第84回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 8月 6日 第442回食品安全委員会（報告）
- 2012年 8月 7日 から9月5日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 9月 20日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 9月 24日 第447回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

### <食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

\*：2009年7月9日から

\*：2011年1月13日から

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）	三枝順三**	根本信雄
林 真（座長代理）	佐々木有	平塚 明
相磯成敏	代田眞理子	藤本成明
赤池昭紀	高木篤也	細川正清
石井康雄	玉井郁巳	堀本政夫
泉 啓介	田村廣人	松本清司
今井田克己	津田修治	本間正充



上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子

津田洋幸  
長尾哲二  
永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵

柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦\*  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2009年4月10日から

\*\* : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)  
林 真 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
浅野 哲\*\*  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
小澤正吾  
川合是彰  
川口博明  
桑形麻樹子\*\*\*  
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  
長尾哲二  
永田 清  
長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵  
根本信雄  
八田稔久

平塚 明  
福井義浩  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
増村健一\*\*  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

納屋聖人 (座長)  
西川秋佳 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
浅野 哲  
泉 啓介

佐々木有  
代田眞理子  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
永田 清

細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
増村健一  
松本清司  
森田 健

上路雅子  
小野 敦  
川口博明  
桑形麻樹子  
腰岡政二  
三枝順三

長野嘉介  
根岸友恵  
根本信雄  
八田稔久  
福井義浩  
藤本成明

山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

**<第 15 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>**

小澤正吾

長尾哲二

**<第 84 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

小澤正吾

林 真

## 要 約

チアゾールカルボキサミド系殺菌剤である「エタボキサム」(CAS No. 162650-77-3)について、各種試験成績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、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(ぶどう、ばれいしょ等)、作物残留、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、エタボキサム投与による影響は、主に精巣(精細管萎縮等:ラット)、肝臓(肝細胞肥大等)及び血液(貧血:イヌ)に認められた。神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

繁殖試験では雄ラットの交尾率、授精率及び妊孕率低下、精子の運動性低下等が認められ、発生毒性試験ではラットの胎児に内臓奇形、内臓異常及び骨格異常の発生頻度増加が認められたが、いずれにおいても無毒性量が得られている。また、発がん性試験では、雄ラットで精巣間細胞腺腫の発生頻度増加がみられたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はイヌを用いた1年間慢性毒性試験の5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

## 1. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：エタボキサム

英名：ethaboxam (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-N-(α-シアノ-2-テニル)-4-エチル-2-(エチルアミノ)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

英名：(RS)-N-(α-cyano-2-thenyl)-4-ethyl-2-(ethylamino)-1,3-thiazole-5-carboxamide

CAS (No.162650-77-3)

和名：N-(シアノ-2-チエニルメチル)-4-エチル-2-(エチルアミノ)-5-チアゾールカルボキサミド

英名：N-(cyano-2-thienylmethyl)-4-ethyl-2-(ethylamino)-5-thiazolecarboxamide

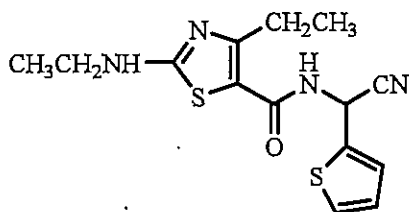
### 4. 分子式

$C_{14}H_{16}N_4OS_2$

### 5. 分子量

320.43

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

エタボキサムは、エルジーライフサイエンス社 (LGLS 社) により開発されたチアゾールカルボキサミド系殺菌剤である。具体的な作用機序の特定には至っていないが、病原菌の孢子形成等を阻害することで殺菌効果を示すと考えられている。農

薬取締法に基づく登録申請（新規：ばれいしょ、ぶどう等）がなされている。

海外では、韓国、タイ、モルドバ等において農薬登録されており、米国では輸入のための残留基準値が設定されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、エタボキサムのチアゾール環の 4 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの (以下「[thz- $^{14}\text{C}$ ]エタボキサム」という。)、チオフェン-2-メチレン位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの (以下「[thp- $^{14}\text{C}$ ]エタボキサム」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エタボキサムに換算した。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

#### (1) 吸収

##### ① 血中濃度推移

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [thz- $^{14}\text{C}$ ]エタボキサム若しくは [thp- $^{14}\text{C}$ ]エタボキサムを、10 mg/kg 体重 (以下 [I.] において「低用量」という。) 若しくは 150 mg/kg 体重 (以下 [I.] において「高用量」という。) で単回経口投与し、又は [thz- $^{14}\text{C}$ ]エタボキサムを低用量で 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。

いずれの群においても雄より雌で放射能濃度が高かった。単回経口投与群では、血漿及び血球中の  $T_{\max}$  は、両標識体とも低用量群 (1~2 時間) より高用量群 (3~6 時間) で長かった。血漿及び血球中放射能濃度に標識体による差は認められなかった。 $T_{1/2}$  は、血漿中 (31~41 時間) より血球中 (69~162 時間) において長かった。反復経口投与群では、血漿より血球中で高い蓄積がみられた。(参照 2)

表 1 薬物動態学的パラメータ

投与方法		単回経口								反復経口	
		[thz- $^{14}\text{C}$ ]エタボキサム				[thp- $^{14}\text{C}$ ]エタボキサム				[thz- $^{14}\text{C}$ ]エタボキサム	
投与量 (mg/kg 体重)		10		150		10		150		10	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	$T_{\max}$ (hr)	1	2	3	6	2	1	4	4	3	1
	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	2.31	3.09	14.5	19.7	2.23	2.80	17.8	21.0	3.08	3.81
	$T_{1/2}$ (hr)	30.5	37.7	31.5 <sup>a</sup>	36.0	33.7	40.6	31.8	36.4	46.9	56.4 <sup>a</sup>
	$\text{AUC}_{120}$ (hr $\cdot\mu\text{g/g}$ )	32.7	38.1	368	449	31.2	36.9	350	411	70.8	83.0
血球	$T_{\max}$ (hr)	1	2	4	6	2	2	4	4	3	2
	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	1.16	1.90	9.13	14.9	1.08	1.81	12.4	17.0	3.37	5.14
	$T_{1/2}$ (hr)	114 <sup>a</sup>	110 <sup>a</sup>	69.3 <sup>a</sup>	107 <sup>a</sup>	124 <sup>a</sup>	162 <sup>a</sup>	96.6 <sup>a</sup>	129 <sup>a</sup>	143 <sup>a</sup>	213 <sup>a</sup>
	$\text{AUC}_{120}$ (hr $\cdot\mu\text{g/g}$ )	36.3	51.2	357	497	37.7	53.9	394	507	167	295

<sup>a</sup> 薬物動態分析の受入れ基準に合致しなかったため推定値

## ② 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (5)②]における胆汁、尿及びケージ洗浄液中排泄率、並びに肝臓及びカーカス<sup>1</sup>中残留率の合計より、投与後 48 時間における体内吸収率は、低用量群で 71~72%、高用量群で 48~61%と算出された。(参照 2)

## (2) 分布①

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に[thz-<sup>14</sup>C]エタボキサム若しくは[thp-<sup>14</sup>C]エタボキサムを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は[thz-<sup>14</sup>C]エタボキサムを低用量で 14 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

投与 120 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

臓器及び組織中残留放射能濃度は、甲状腺 ([thz-<sup>14</sup>C]エタボキサム投与群のみ)、肝臓、腎臓及び血球で高かった。反復経口投与群における臓器及び組織中残留放射能濃度は、単回投与群の濃度の 5~15 倍であった。(参照 2)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 120 時間後 <sup>a</sup>
単回経口	[thz- <sup>14</sup> C] エタボキサム	10	雄	甲状腺(4.13)、肝臓(0.36)、腎臓(0.18)、血球(0.16)、全血(0.10)、皮膚(0.09)、肺(0.07)、副腎(0.06)、血漿(0.05)
			雌	甲状腺(4.82)、肝臓(0.54)、血球(0.25)、腎臓(0.20)、全血(0.13)、副腎(0.09)、肺(0.08)、血漿(0.05)
		150	雄	甲状腺(9.71)、肝臓(2.77)、血球(1.47)、腎臓(1.75)、全血(1.00)、肺(0.56)、血漿(0.49)
			雌	肝臓(3.40)、血球(1.58)、腎臓(1.78)、全血(1.00)、肺(0.57)、脾臓(0.38)、血漿(0.37)
単回経口	[thp- <sup>14</sup> C] エタボキサム	10	雄	肝臓(0.22)、腎臓(0.21)、血球(0.20)、全血(0.11)、皮膚(0.06)、甲状腺(0.06)、血漿(0.05)
			雌	肝臓(0.54)、血球(0.36)、腎臓(0.31)、全血(0.20)、甲状腺(0.15)、副腎(0.08)、肺(0.07)、血漿(0.06)
		150	雄	肝臓(2.67)、腎臓(1.39)、血球(3.90)、全血(1.51)、皮膚(2.17)、下垂体(0.75)、血漿(0.46)
			雌	肝臓(3.41)、腎臓(1.64)、血球(2.95)、全血(1.86)、副腎(0.69)、肺(0.57)、血漿(0.43)
反復経口	[thz- <sup>14</sup> C] エタボキサム	10	雄	甲状腺(10.9)、肝臓(1.81)、血球(1.68)、腎臓(1.22)、全血(0.97)、皮膚(0.68)、肺(0.454)、脾臓(0.41)、副腎(0.40)、心臓(0.30)、精巣上体(0.24)、脂肪(0.21)、血漿(0.21)
			雌	肝臓(2.86)、血球(2.45)、甲状腺(2.36)、腎臓(1.63)、全血(1.20)、脾臓(0.87)、副腎(0.70)、肺(0.64)、心臓(0.37)、卵巣(0.36)、皮膚(0.32)、脂肪(0.27)、消化管(0.25)、下垂体(0.23)、子宮(0.22)、血漿(0.22)

<sup>a</sup> 反復経口投与群では、最終投与 120 時間後

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

### (3) 分布②

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[thz-<sup>14</sup>C]エタボキサム又は[thp-<sup>14</sup>C]エタボキサムを、低用量又は高用量で単回経口投与して、経時的体内分布について検討された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

消化管（内容物を含む）を除き、臓器及び組織中放射能濃度は、いずれの投与群においても肝臓及び腎臓で高かった。投与 120 時間後では、全組織中濃度は低用量群で 1 µg/g 未満、高用量群で 8 µg/g 未満であった。

エタボキサムの経時的組織中濃度及び消失は、性別、標識体にかかわらず類似していた。また、試験期間を通じて、臓器及び組織中濃度は投与量に比例して残存していた。しかし、[thz-<sup>14</sup>C]エタボキサム投与群の雌雄の甲状腺における放射能濃度のみがこれらの傾向と異なり、120 時間の試料採取期間にわたり変化が小さかった。しかし、その濃度は低く、全試料採取時点で 0.01% TAR 以下であった。血漿濃度に対する臓器及び組織中濃度の比は、投与後、経時的に増加する傾向が認められ、エタボキサム残留物は組織に比べ血漿からより速く消失すると考えられた。（参照 3）

表 3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>a</sup>	投与 24 時間後	投与 120 時間後
[thz- <sup>14</sup> C] エタボキサム	10	雄	消化管(内容物を含む)(78.7)、肝臓(12.9)、腎臓(8.93)、副腎(4.80)、血漿(4.51)	消化管(内容物を含む)(4.93)、甲状腺(2.52)、肝臓(1.59)、腎臓(0.70)、血漿(0.35)	甲状腺(0.65)、肝臓(0.41)、皮膚(0.20)、腎臓(0.19)、血球(0.15)、全血(0.12)、副腎(0.11)、肺(0.06)、血漿(0.06)
		雌	消化管(内容物を含む)(79.2)、肝臓(11.3)、腎臓(8.40)、副腎(5.23)、血漿(5.09)	消化管(内容物を含む)(2.65)、肝臓(1.87)、甲状腺(1.16)、腎臓(0.79)、血球(0.48)、全血(0.45)、血漿(0.37)	肝臓(0.66)、骨髄(0.53)、甲状腺(0.40)、腎臓(0.29)、血球(0.25)、全血(0.18)、消化管(内容物を含む)(0.12)、副腎(0.10)、脾臓(0.09)、血漿(0.09)



標識体	投与量 (mg/kg体重)	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>a</sup>	投与 24 時間後	投与 120 時間後
[thp- <sup>14</sup> C] エタボ キサム	150	雄	消化管(内容物を含む)(1,530)、肝臓(44.4)、腎臓(26.3)、副腎(17.5)、血漿(15.4)	消化管(内容物を含む)(148)、甲状腺(16.4)、肝臓(18.6)、腎臓(11.6)、血漿(6.63)	甲状腺(7.67)、肝臓(3.27)、皮膚(2.27)、腎臓(1.96)、血球(1.37)、全血(1.14)、消化管(内容物を含む)(0.92)、血漿(0.62)
		雌	消化管(内容物を含む)(1,370)、肝臓(49.1)、腎臓(29.3)、副腎(26.0)、血漿(21.4)	消化管(内容物を含む)(254)、肝臓(26.5)、腎臓(15.8)、副腎(10.0)、甲状腺(9.39)、血漿(9.60)	肝臓(4.66)、骨髄(4.48)、皮膚(2.99)、甲状腺(2.86)、腎臓(2.54)、血球(1.97)、全血(1.53)、副腎(1.17)、肺(0.84)、血漿(0.77)
	10	雄	消化管(内容物を含む)(74.6)、肝臓(10.5)、腎臓(6.67)、副腎(3.60)、血漿(3.59)	消化管(内容物を含む)(2.79)、肝臓(1.22)、腎臓(0.70)、皮膚(0.41)、血球(0.37)、血漿(0.37)	肝臓(0.36)、皮膚(0.35)、腎臓(0.22)、血球(0.16)、全血(0.14)、甲状腺(0.09)、肺(0.07)、副腎(0.07)、血漿(0.06)
		雌	消化管(内容物を含む)(85.3)、肝臓(10.1)、腎臓(7.08)、血漿(4.25)	消化管(内容物を含む)(4.47)、肝臓(1.57)、腎臓(0.76)、血球(0.43)、全血(0.41)、血漿(0.34)	肝臓(0.62)、腎臓(0.28)、血球(0.24)、全血(0.19)、甲状腺(0.16)、皮膚(0.14)、副腎(0.10)、肺(0.09)、下垂体(0.09)、脾臓(0.08)、消化管(内容物を含む)(0.07)、血漿(0.07)
150	雄	消化管(内容物を含む)(1450)、肝臓(42.7)、腎臓(23.9)、副腎(18.2)、血漿(14.6)	消化管(内容物を含む)(63.2)、肝臓(9.14)、腎臓(4.55)、皮膚(3.15)、全血(2.51)、血漿(2.51)	皮膚(3.11)、肝臓(2.37)、腎臓(1.39)、血球(1.27)、全血(0.99)、副腎(0.54)、肺(0.53)、甲状腺(0.47)、血漿(0.46)	
	雌	消化管(内容物を含む)(1,280)、肝臓(39.9)、腎臓(24.0)、副腎(24.9)、血漿(17.4)	消化管(内容物を含む)(184)、肝臓(12.7)、腎臓(7.12)、副腎(3.53)、血球(3.28)、全血(3.18)、血漿(3.05)	肝臓(3.50)、腎臓(2.18)、血球(1.96)、全血(1.42)、副腎(0.95)、皮膚(0.92)、甲状腺(0.76)、肺(0.74)、脾臓(0.59)、血漿(0.57)	

<sup>a</sup> 低用量群では投与 2 時間後、高用量群では投与 4 時間後

#### (4) 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (5)①]で得られた尿、糞及び肝臓並びに胆汁中排泄試験[1. (5)②]で得られた胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 48 時間で得られた尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 4 に示されている。

代謝物のプロファイルは、標識体間及び用量間で類似しており、性差は認められなかった。尿中の主要代謝物は、C 及び D であった。糞中放射能の主要成分はエタボキサムであり、主要代謝物として D、E 及び F が検出された。胆汁中の主要代謝物は B 及び D であった。肝臓では代謝物は同定できなかった。

推定代謝経路として、①N脱エチル化による代謝物 B の生成、次いでチアゾール環の硫黄原子の酸化による C の生成、②エノール体の加水分解によるアミド化合物 D の生成、③エノール体の硫酸抱合による E の生成、次いで水酸化による F の生成が考えられた。(参照 2)

表 4 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

投与方法	標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	エタボキサム	代謝物
単回経口	[thz- <sup>14</sup> C] エタボキサム	10	雄	尿	—	D(7.8)、C(2.2)
				糞	10.1	E(9.1)、F(6.2)、D(5.3)
				胆汁	—	D(6.3)、B(4.7)
		雌	尿	—	D(9.9)、C(2.9)	
			糞	5.9	E(10.8)、D(5.1)、F(4.8)	
			胆汁	—	B(6.7)、D(2.2)	
	150	雄	尿	—	D(3.1)、C(2.1)	
			糞	50.5	E(5.2)、F(3.6)	
			胆汁	—	B(3.0)、D(2.7)	
		雌	尿	—	D(3.1)、C(1.5)	
			糞	68.3	E(3.4)、F(2.3)	
			胆汁	—	B(4.0)、D(3.0)	
[thp- <sup>14</sup> C] エタボキサム	10	雄	尿	—	D(8.5)、C(2.3)	
			糞	17.3	E(9.5)、F(5.8)、D(4.2)	
		雌	尿	—	D(9.2)、C(2.7)	
	糞		14.0	E(6.5)、F(5.1)、D(4.9)		
	150	雄	尿	—	D(2.7)、C(1.6)	
			糞	46.9	E(4.3)、F(4.0)	
雌		尿	—	D(2.9)、C(2.1)		
	糞	53.6	E(4.2)、F(3.5)			
反復経口	[thz- <sup>14</sup> C] エタボキサム	10	雄	尿	—	D(7.2)、C(1.2)
				糞	14.5	E(7.5)、F(4.1)、D(3.8)
			雌	尿	—	D(6.9)、C(2.3)
				糞	18.0	E(9.5)、F(4.7)、D(4.1)

— : 検出されず

(5) 排泄

① 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[thz-<sup>14</sup>C]エタボキサム若しくは[thp-<sup>14</sup>C]エタボキサムを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は[thz-<sup>14</sup>C]エタボキサムを低用量で 14 日間反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

標識体、雌雄及び投与量にかかわらず、主要排泄経路は糞中（66～92%TAR）であり、次いで尿中（13～30%TAR）であった。呼気へはほとんど排泄されなかった。いずれの投与群においても放射能の排泄は速やかで、投与後 48 時間で 90%TAR が尿及び糞中に排泄された。低用量の単回投与群と反復投与群の排泄パターンに差はみられなかった。（参照 2）

表 5 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口								反復経口	
	[thz- <sup>14</sup> C]エタボキサム				[thp- <sup>14</sup> C]エタボキサム				[thz- <sup>14</sup> C]エタボキサム	
投与量 (mg/kg 体重)	10		150		10		150		10	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	28.3	29.9	17.3	12.7	27.1	29.8	15.9	15.0	23.0	26.0
ケージ洗浄液	0.05	0.21	0.11	0.19	0.11	0.11	0.10	0.12	0.31	0.53
糞	67.8	66.1	83.8	91.6	77.1	69.1	82.3	83.8	74.4	73.3
呼気 <sup>a</sup>	0.67	0.67	0.31	0.31	—	—	—	—	—	—
カーカス	0.74	0.54	0.51	0.31	0.40	0.49	0.29	0.32	3.16	2.69
総回収率	97.6	97.4	102	105	105	99.5	98.6	99.2	101	103

<sup>a</sup> 投与後 48 時間の排泄率

—: 測定されず

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 4 匹）に、[thz-<sup>14</sup>C]エタボキサム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 6 に示されている。

胆汁中排泄率は、低用量群で 37～45%、高用量群で 26～35%であった。（参照 2）

表 6 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	10		150	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	45.0	36.9	25.9	35.5
尿	23.9	31.9	21.1	21.6
ケージ洗浄液	0.39	0.37	0.41	1.04
肝臓	0.36	0.61	0.22	0.39
カーカス	1.72	2.38	0.87	2.69
小計	71.4	72.2	48.5	61.2
糞	22.5	14.8	39.6	27.0
消化管(含内容物)	0.04	3.43	0.10	0.72
総計	93.9	90.4	88.2	88.9

## 2. 植物体内運命試験

### (1) ぶどう

ぶどう (品種: Thompson Seedless) に、12.5%水和剤に調製した[thz-<sup>14</sup>C]エタボキサム又は[thp-<sup>14</sup>C]エタボキサムを 250 g ai/ha (慣行圃場施用濃度) の用量で 5 回 (収穫 46、38、30、22 及び 14 日前) 樹全体に茎葉散布し、第 1 回及び第 5 回散布後並びに最終散布 5、10 及び 14 日後 (収穫時) に果実及び葉試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、試験液が直接暴露しないよう果実を保護したぶどう樹にも散布処理し、果実への移行性について検討された。

ぶどうの各試料中の総残留放射能は表 7 に、収穫時のぶどう果実及び葉試料における放射能分布及び抽出放射能の主要成分は表 8 に示されている。

果実中及び葉部の総残留放射能は処理後経時的に減少した。また、散布による暴露から保護した果実への移行量は少ないことが示唆された。

収穫時の果実及び葉試料中放射能の主要成分は、エタボキサム及び複数の成分からなる極性画分であり、[thp-<sup>14</sup>C]エタボキサム処理区の果実では、代謝物 G も認められた。他に多数の未同定代謝物が認められたが、7%TRR を超えるものはなかった。極性成分はアセチル化され、反応液の TLC 画分が  $\alpha$ -アミノフェノールのエタノール-50%リン酸溶液で発色したことにより、糖構造を有していると考えられた。エタボキサムは $\alpha$ -ケトカルボン酸 (代謝物 G) に代謝された後、炭水化物として生体成分に取り込まれると推定された。(参照 4)

表7 ぶどうの各試料中の総残留放射能 (mg/kg)

試料	試料採取時期	[thz- <sup>14</sup> C] エタボキサム	[thp- <sup>14</sup> C] エタボキサム
果実	第1回散布後	0.111	0.119
	第5回散布後	1.83	1.56
	最終散布5日後	0.816	0.901
	最終散布14日後	0.535	0.845
果実 (保護試料)	最終散布14日後	0.137	0.104
葉部	第1回散布後	14.8	18.8
	第5回散布後	72.9	106
	最終散布5日後	42.5	41.2
	最終散布14日後	29.5	34.9

表8 収穫時のぶどう果実及び葉試料における放射能分布及び抽出放射能の主要成分

標識体	試料	抽出放射能		抽出残渣		エタボキサム		主な極性画分		代謝物 G	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[thz- <sup>14</sup> C] エタボキサム	果実	0.505	94.3	0.030	5.7	0.157	29.4	0.152	28.5	/	/
	葉	24.8	84.1	4.69	15.9	10.8	26.6	4.91	12.1	/	/
[thp- <sup>14</sup> C] エタボキサム	果実	0.838	99.2	0.007	0.9	0.232	27.4	0.123	14.5	0.155	18.4
	葉	29.2	83.8	5.69	16.3	12.8	26.8	3.78 3.44	7.9 7.2	/	/

/ : 検出されず

## (2) ばれいしよ

ばれいしよ (品種: Estima) に、12.5%水和剤に調製した[thz-<sup>14</sup>C]エタボキサム又は[thp-<sup>14</sup>C]エタボキサムを250 g ai/ha (慣行圃場施用濃度) の用量で5回 (収穫46、38、30、22及び14日前) 茎葉散布し、第1回及び第5回散布後並びに最終散布5、10及び14日後 (収穫時) に塊茎及び茎葉試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

ばれいしよの各試料中の総残留放射能は表9に、ばれいしよ塊茎試料における放射能分布及び抽出放射能の主要成分は表10に示されている。

塊茎の総残留放射能は、第5回散布後よりも収穫時において増加していたが、葉部では最終散布5日後に最大となった後に減少した。

収穫時の葉試料の抽出放射能は98.5~98.7%TRR (6.91~11.2 mg/kg)、抽出残渣は1.4%TRR (0.10~0.16 mg/kg) であった。

塊茎の抽出放射能の主要成分は極性画分であり、微量のエタボキサムが検出された。その他の代謝物の同定はできなかった。収穫時の塊茎試料についてデンプン抽出し、各画分の放射能を測定した結果、デンプンが41.2~42.9%TRR (0.012~0.030 mg/kg)、グルコースが38.1~39.3%TRR (0.011~0.028 mg/kg)、グ

ルコサゾンが 18.3～22.8%TRR (0.005～0.017 mg/kg) 検出された。エタボキサムは代謝分解を経てデンプン画分に取り込まれたことから、炭水化物の一部として生体成分に取り込まれると推定された。(参照 5)

表 9 ばれいしょの各試料中の総残留放射能 (mg/kg)

試料	試料採取時期	[thz- <sup>14</sup> C]	[thp- <sup>14</sup> C]
		エタボキサム	エタボキサム
塊茎	第 1 回散布後	0.001	0.001
	第 5 回散布後	0.037	0.020
	最終散布 5 日後	0.073	0.033
	最終散布 14 日後	0.073	0.029
葉部	第 1 回散布後	3.17	3.90
	第 5 回散布後	13.8	12.1
	最終散布 5 日後	25.0	19.0
	最終散布 14 日後	11.4	7.02

表 10 ばれいしょ塊茎試料における放射能分布及び抽出放射能の主要成分

試料採取時期		第 5 回散布後		最終散布 5 日後		最終散布 14 日後	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[thz- <sup>14</sup> C] エタボキサム	抽出放射能	0.035	94.2	0.069	94.1	0.069	94.6
	抽出残渣	0.002	5.7	0.004	5.9	0.004	5.4
	エタボキサム	0.003	8.7	0.001	1.4	<0.001	<0.9
	極性画分	0.014	38.2	0.034	46.7	0.033	44.9
[thp- <sup>14</sup> C] エタボキサム	抽出放射能	0.019	94.6	0.031	92.9	0.027	91.9
	抽出残渣	0.001	5.4	0.002	7.1	0.002	8.2
	エタボキサム	0.002	8.0	<0.001	<1.9	0.001	2.7
	極性画分	0.011	56.1	0.021	65.1	0.017	58.4

### (3) トマト

トマト (品種 : Monkey maker) に、10%フロアブル剤に調製した[thz-<sup>14</sup>C]エタボキサム又は[thp-<sup>14</sup>C]エタボキサムを 200 g ai/ha (慣行圃場施用濃度) の用量で 3 回 (収穫 37、29 及び 21 日前) 植物全体に茎葉散布し、第 1 回及び第 3 回散布後並びに最終散布 3、7 及び 14 日後に果実試料を、最終散布 21 日後 (収穫時) に成熟果実、葉部、茎部及び根部試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、試験液が直接曝露しないよう 3 個の果実を保護したトマトにも散布処理し、果実への移行性について検討された。

トマトの各試料中の総残留放射能は表 11 に、トマト果実試料における放射能分布及び抽出放射能の主要成分は表 12 に示されている。

果実の総残留放射能は最終散布 3 日後に最大 (1.32～1.47 mg/kg) となり、収穫時 (最終散布 21 日後) にはその 1/2～1/3 に減少した。保護果実への移行量は少なかった。収穫時前には、果実中残留放射能の大部分が果実表面洗浄液に認められ、果実ホモジネート中放射能は、収穫時に増加していた。果実表面洗浄液及

びホモジネート抽出放射能の主要成分はエタボキサム及び極性画分であり、  
[thp-<sup>14</sup>C]エタボキサム処理区では、微量の代謝物 G も認められた。

収穫時の葉試料では、表面洗浄液で 66.1~68.0%TRR (36.1~37.5 mg/kg)、  
抽出液で 24.6~25.8%TRR (13.4~14.2 mg/kg)、抽出残渣で 6.2~9.3%TRR (3.42  
~5.08 mg/kg) の放射能が認められ、抽出放射能の主要成分はエタボキサム (45.4  
~60.1%TRR、24.8~33.2 mg/kg) であった。(参照 6)

表 11 トマトの各試料中の総残留放射能 (mg/kg)

試料	試料採取時期	[thz- <sup>14</sup> C]	[thp- <sup>14</sup> C]
		エタボキサム	エタボキサム
果実	第 1 回散布後	0.643	0.514
	第 3 回散布後	0.987	1.06
	最終散布 3 日後	1.32	1.47
	最終散布 21 日後	0.399	0.685
果実 (保護試料)	最終散布 21 日後	0.053	0.016
葉部	最終散布 21 日後	55.2	54.6
莖部	最終散布 21 日後	6.85	5.30
根部	最終散布 21 日後	0.70	1.06

表 12 トマト果実試料における放射能分布及び抽出放射能の主要成分

試料採取時期		第 3 回散布後		最終散布 3 日後		最終散布 21 日後	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[thz- <sup>14</sup> C] エタボキサム	果実表面洗浄液	0.807	81.8	1.11	84.1	0.087	21.7
	果実ホモジネート	0.180	18.2	0.210	15.9	0.312	78.3
	抽出残渣	0.032	3.2	0.025	1.9	0.029	7.3
	エタボキサム	0.884	89.6	0.849	64.3	0.196	49.2
	主な極性画分	0.014	1.4	0.073	5.5	0.069	17.4
	未同定代謝物	0.008	0.8	0.032	2.4	0.012	3.0
[thp- <sup>14</sup> C] エタボキサム	果実表面洗浄液	0.887	83.7	1.25	85.1	0.240	36.3
	果実ホモジネート	0.173	16.3	0.219	14.9	0.436	63.7
	抽出残渣	0.029	2.7	0.022	1.5	0.042	6.2
	エタボキサム	0.962	90.8	0.920	62.6	0.395	57.7
	代謝物 G	0.007	0.7	0.050	3.4	0.027	3.9
	主な極性画分	0.008	0.8	0.043	2.9	0.071	10.3
未同定代謝物	0.011	1.0	0.103	7.0	0.022	3.2	

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

砂壤土 (英国) に、[thz-<sup>14</sup>C]エタボキサム又は[thp-<sup>14</sup>C]エタボキサムを 0.33  
mg/kg 乾土となるように混合処理し、好氣的条件下、20℃の暗所で 180 日間イ  
ンキュベートして土壌中運命試験が実施された。

処理土壌からの放射能回収率及び抽出放射能の主要成分は表 13 に示されてい  
る。

エタボキサム処理区の土壌における抽出放射能は処理後速やかに減少し、抽出残渣が処理 30 日後で約 40~50%TAR まで増加した。 $^{14}\text{CO}_2$  は処理 12 時間後以降に検出され、処理 180 日後で約 30~60%TAR に達した。抽出残渣の放射能の大部分 (11.5~26.6%TAR) はフミンに結合していた。

土壌処理されたエタボキサムは、インキュベーションの時間とともに速やかに減少し、処理 120 日後で 2%TAR 未満となった。両標識体処理土壌から、微量の分解物 H 及び I が同定された。他に多数の未同定分解物が認められたが、5.8%TAR を超えるものはなかった。エタボキサムは加水分解により分解物 H 及び I に分解され、さらに  $^{14}\text{CO}_2$  へ無機化されると考えられた。

エタボキサムの好氣的土壌における推定半減期は 1.5~1.8 日であった。(参照 7)

表 13 処理土壌からの放射能回収率及び抽出放射能の主要成分 (%TAR)

標識体	処理後経過日数	抽出放射能	抽出残渣	$^{14}\text{CO}_2$	抽出放射能の主要成分		
					エタボキサム	分解物 H	分解物 I
[thz- $^{14}\text{C}$ ] エタボキサム	0	103	2.2	—	98.2	0.4	0.4
	2	72.5	20.0	2.2	41.7	0.9	5.2
	7	43.8	39.0	8.0	15.9	0.9	3.2
	30	26.5	49.8	19.0	5.7	0.7	2.4
	120	11.7	53.2	31.5	1.4	<0.1	1.3
	180	9.3	54.8	34.8	/	/	/
[thp- $^{14}\text{C}$ ] エタボキサム	0	100	2.2	—	94.1	<0.3	0.3
	2	62.4	21.0	6.1	34.1	1.0	4.2
	7	41.4	33.6	19.1	17.9	1.4	2.2
	30	20.9	36.9	38.6	6.3	0.4	2.7
	120	9.6	29.8	55.4	1.8	0.3	1.4
	180	6.1	30.3	61.1	/	/	/

— : 試料なし、/ : 抽出放射能が 10%TAR 未満であったため分析せず

## (2) 好氣的土壌中運命試験 (分解速度検討試験)

3 種類の英国土壌 (砂壤土、埴壤土及び砂質シルト壤土) に、[thz- $^{14}\text{C}$ ]エタボキサムを 0.33 mg/kg 乾土となるように混合処理し、好氣的条件下、20 又は 10°C (砂質シルト質壤土のみ) の暗所で 120 日間インキュベートして分解速度検討試験が実施された。

各土壌からの放射能回収率及び抽出放射能の主要成分は表 14 に示されている。いずれの土壌においても抽出放射能は処理後速やかに減少した。

20°C でインキュベートした土壌では、抽出残渣が処理 7~30 日後に最大 (60.4~70.4%TAR) となり、その後減少した。砂壤土及び砂質シルト土壌では、抽出残渣の放射能の大部分はフルボ酸画分 (24.6~42.5%TAR) に、埴壤土ではフミン画分 (15.1~27.9%TAR) に由来していた。 $^{14}\text{CO}_2$  は処理 12 時間後以降に検出



され、処理 120 日後で 33.0~46.5% TAR に達した。

10°C でインキュベートした土壌では、抽出残渣は処理 120 日後まで増加した。抽出残渣の放射能の大部分 (21.6~29.1% TAR) はフルボ酸画分に由来していた。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は処理 12 時間後以降に検出され、処理 120 日後で 21.8% TAR に達した。

すべての供試土壌中で、エタボキサムの他に微量の分解物 H 及び I が同定された。他に多数の未同定分解物が認められたが、8.3% TAR を超えるものはなかった。

エタボキサムの好氣的条件下での土壌における推定半減期は、20°C の砂壤土、埴壤土及び砂質シルト壤土でそれぞれ 0.6、4.4 及び 1.1 日、10°C の砂質シルト壤土で 6.1 日であり、低温条件において分解は遅くなった。(参照 8)

表 14 各土壌からの放射能回収率及び抽出放射能の主要成分 (%TAR)

土壌	処理後 経過日数	抽出 放射能	抽出残渣	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	抽出放射能の主要成分		
					エタボ キサム	分解物 H	分解物 I
砂壤土 (20°C)	0	97.3	2.7	—	91.4	<0.5	<0.5
	7	19.0	68.7	6.8	3.4	0.5	1.1
	14	13.5	66.9	26.0	2.3	0.4	0.6
	30	8.6	61.0	34.2	/	/	/
	120	6.6	56.3	46.5	/	/	/
埴壤土 (20°C)	0	95.4	1.5	—	85.6	<0.2	2.1
	7	53.7	31.4	6.2	29.9	0.4	4.1
	14	38.9	44.7	8.5	16.7	0.5	6.6
	30	23.8	60.4	19.6	9.3	0.1	3.9
	120	10.3	53.9	33.0	2.6	0.3	1.8
砂質シルト 壤土 (20°C)	0	98.3	1.0	—	92.7	0.3	0.3
	7	32.4	51.2	9.7	12.1	0.5	1.8
	14	18.6	70.4	14.2	5.2	0.4	1.2
	30	13.6	69.7	21.7	2.7	0.3	1.6
	120	5.6	57.9	33.2	/	/	/
砂質シルト 壤土 (10°C)	0	95.7	1.0	—	88.7	<0.5	<0.5
	7	49.9	43.4	3.8	28.4	0.4	3.1
	14	48.0	40.8	4.1	28.3	0.3	2.3
	30	26.6	56.9	10.4	9.8	0.4	1.3
	120	11.1	59.2	21.8	2.2	0.4	0.8

— : 試料なし、/ : 該当データなし

### (3) 水/底質系における土壌中運命試験

2 種類の英国の水/底質系 (pH 7.8 の池水/埴壤土及び pH 6.3 の湖水/砂質壤土) に、[thz-<sup>14</sup>C]エタボキサム又は[thp-<sup>14</sup>C]エタボキサムを 0.08 mg/L の用量で土壌処理し、20°C の暗所で 100 日間インキュベートして土壌中運命試験が実施された。

各水/底質系からの放射能回収率は表 15 に、水/底質系における抽出放射能の主要成分は表 16 に示されている。

処理 100 日後における底質抽出残渣の放射能は、埴壤土では主にフミン画分 (17.2~23.1%TAR) に、砂質埴土ではフルボ酸画分 (12.6~17.4%TAR) に存在した。標識体間での違いはほとんどなかった。

水相及び底質中の主要分解物は I であった。分解物 H も検出されたが、底質及び水相のいずれにおいても 3%TAR 未満であった。その他に多くの未同定分解物が検出されたが、いずれも 10%TAR を超えるものはなかった。

エタボキサムの推定半減期は、池水/埴壤土系の水相、水/底質及び底質でそれぞれ 6.0、29 及び 81 日、湖水/砂質埴土系では、3.3、12 及び 47 日であった。

推定分解経路は、エタボキサムの加水分解による H の生成、そのアルコール体 (J) 及びアルデヒド体 (K) を経て未同定分解物及び CO<sub>2</sub> への無機化、また、エタボキサムの加水分解による I の生成を経て未同定分解物及び CO<sub>2</sub> への無機化であると考えられた。(参照 9)

表 15 各水/底質系からの放射能回収率 (%TAR)

水/ 底質系	処理後 経過 日数	[thz- <sup>14</sup> C]エタボキサム				[thp- <sup>14</sup> C]エタボキサム			
		水相	底質		<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	水相	底質		<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>
			抽出 放射能	抽出 残渣			抽出 放射能	抽出 残渣	
池水/ 埴壤土	0	108	0.3	<0.2	—	106	0.6	0.2	—
	14	41.4	52.6	7.5	0.1	26.7	43.4	13.8	6.9
	30	23.2	50.9	24.7	2.4	17.2	45.3	17.2	12.4
	60	13.2	53.2	22.1	3.3	4.4	27.7	33.7	32.7
	100	7.4	38.7	37.6	12.1	2.1	28.7	27.2	34.8
湖水/ 砂質埴土	0	106	2.1	0.2	—	106	2.0	0.2	—
	4	39.0	37.8	21.5	1.2	39.9	34.1	15.7	0.9
	7	33.1	37.0	25.0	2.3	43.5	35.8	11.3	2.0
	30	35.4	39.6	18.9	3.4	11.6	26.9	27.0	27.7
	60	11.3	19.3	43.4	20.2	15.7	22.0	20.3	30.6
	100	4.0	26.0	43.1	17.9	1.2	11.8	30.6	47.2

—: 試料なし

表 16 水/底質系における抽出放射能の主要成分 (%TAR)

水/ 底質系	標識体	処理後 経過 日数	エタボキサム		分解物 H		分解物 I		分解物 J又はK	
			水相	底質	水相	底質	水相	底質	水相	底質
池水/ 埴壤土	[thz- <sup>14</sup> C] エタボ キサム	1	79.2	13.1	<0.4	0.2	<0.4	0.4	0.7	0.4
		30	7.1	27.3	0.6	1.5	1.0	3.0	<0.1	0.9
		60	3.3	29.2	2.3	2.3	1.1	4.9	0.1	1.0
		100	0.7	16.7	0.6	2.0	0.5	3.5	<0.1	0.8
	[thp- <sup>14</sup> C] エタボ キサム	1	74.0	16.4	<0.3	<0.1	<0.3	0.5	<0.3	0.4
		30	9.3	30.9	2.4	0.7	1.2	3.5	<0.1	1.5
		60	1.7	16.7	0.2	0.6	0.6	2.4	<0.1	1.1
		100	/	19.1	/	0.6	/	2.4	/	0.9
湖水/ 砂質 壤土	[thz- <sup>14</sup> C] エタボ キサム	1	77.1	10.3	<0.4	0.2	<0.4	1.5	1.0	1.1
		30	12.7	23.2	1.3	0.9	2.7	3.8	<0.2	1.4
		60	0.6	7.5	1.2	0.6	1.0	2.0	<0.1	0.7
		100	/	7.5	/	2.3	/	2.7	/	0.7
	[thp- <sup>14</sup> C] エタボ キサム	1	70.4	16.6	<0.3	<0.1	<0.3	0.7	0.7	0.2
		30	4.4	16.5	1.1	0.9	2.2	2.3	<0.3	0.7
		60	5.3	10.6	1.1	0.7	2.7	2.5	<0.9	2.0
		100	/	4.6	/	0.3	/	1.3	/	1.2

/ : 試料の放射能活性が低かったため分析を実施せず

#### (4) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [砂丘未熟土 (宮崎)、黒ボク土 (埼玉及び茨城) 及び灰色低地土 (栃木)] を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 2.31~14.8 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 251~903 であった。(参照 10)

### 4. 水中運命試験等

#### (1) 加水分解試験

pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、[thz-<sup>14</sup>C]エタボキサム又は[thp-<sup>14</sup>C]エタボキサムを 5.0 mg/L とするよう添加した後、20±2°C の暗所で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 4、7 及び 9 において、エタボキサムは 30 日後にそれぞれ 89.4~87.9、96.9~97.4 及び 85.8~87.3% TAR 検出された。両標識体処理区で、pH 4 及び 7 では分解物 I 及び R が、pH 9 では分解物 H 及び I がそれぞれ 10% TAR 未満検出された。また、[thz-<sup>14</sup>C]エタボキサム処理区では、各緩衝液中から分解物 L が微量検出された。

エタボキサムの推定半減期は、pH 4、7 及び 9 でそれぞれ 194、1,350 及び 163 日であり、いずれの緩衝液においてもエタボキサムは加水分解に比較的安定であった。(参照 11)

## (2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

滅菌緩衝液 (pH 7.0) に[thz-<sup>14</sup>C]エタボキサム又は[thp-<sup>14</sup>C]エタボキサムを 5 mg/L となるように添加した後、20±3℃で 144 時間、キセノンアーク灯 (光強度: 38.7 W/m<sup>2</sup>、波長範囲: 300~400 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

照射 144 時間後に、エタボキサムは 4.4~6.0% TAR まで減少した。両標識体処理区における主要分解物は M であり、92 時間後に最大で 9.7~11.4% TAR 検出された。その他に 10% TAR 未満の少量分解物として、両標識体処理区では J、K、N、O 及び P が、[thp-<sup>14</sup>C]エタボキサム処理区では Q 及び R が検出された。

推定半減期は 30.6~33.7 時間 (平均 32.2 時間) であり、東京春季太陽光下に換算すると、6.50~6.99 日 (平均 6.75 日) であった。(参照 12)

## (3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)

滅菌自然水 [河川水 (英国)、pH 7.7] に、[thz-<sup>14</sup>C]エタボキサム又は[thp-<sup>14</sup>C]エタボキサムを、5 mg/L となるように添加した後、25±2℃で 72 時間、キセノンアーク灯 (光強度: 43.5 W/m<sup>2</sup>、波長範囲: 300~400 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

照射 72 時間後に、エタボキサムは 1.9~2.3% TAR まで減少した。両標識体共通の主要分解物は M (最大 10.0~10.6% TAR) 及び P (最大 13.8~15.3% TAR) であり、少量分解物として N 又は O のいずれかとして同定されたものが最大 4.5% TAR 検出された。さらに、[thz-<sup>14</sup>C]エタボキサム処理区では Y (最大 33.6% TAR) が、[thp-<sup>14</sup>C]エタボキサム処理区では R (最大 33.6% TAR)、Q (最大 4.2% TAR) 及び G (最大 4.9% TAR) が検出された。

分解推定半減期は 12.7~13.6 日、東京春季太陽光下に換算すると 2.96~3.17 日であった。(参照 13)

## (4) 加工処理条件下における加水分解試験<参考資料>

pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 5 (酢酸緩衝液) 及び pH 6 (リン酸緩衝液) の各緩衝液に、[thz-<sup>14</sup>C]エタボキサム又は[thp-<sup>14</sup>C]エタボキサム 1 mg/L となるように添加した後、pH 4 では 90℃で 20 分間、pH 5 では 100℃で 60 分間、pH 6 では 120℃で 20 分間インキュベートして加水分解試験が実施された。

インキュベーション終了時点において、エタボキサムは、120、100 及び 90℃でそれぞれ 72.0~72.9、91.3~92.5 及び 96.0~97.1% TAR 検出された。加水分解の受けやすさの順番は、120℃ (殺菌処理条件下) > 100℃ (醸造・パン製造加熱・煮沸処理条件) > 90℃ (低温殺菌処理条件) であった。

120℃における主要分解物は L (16.8% TAR、[thz-<sup>14</sup>C]エタボキサム処理区のみ) であり、他に分解物 I (6.5~6.7% TAR) 及び H (2.7% TAR) が検出された。

推定分解経路は、シアノ基の酸化的置換による $\alpha$ -カルボニル化合物 (I) の生成、続くチオフェンカルボニル基の加水分解によるチアゾールカルボキサミド (L) の生成、又はシアノ基のアミドへの変換による $\alpha$ -アミド化合物 (H) への分解、続くチオフェンカルボキサミドの開裂によるチアゾールカルボキサミド (L) の生成であると考えられた。(参照 14)

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壤土（高知）を用いて、エタボキサム及び分解物 I を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 15）

表 17 土壌残留試験成績

試験		濃度 <sup>1)</sup>	土壌	推定半減期 (日) 総エタボキサム <sup>2)</sup>
容器内試験	畑水分状態	0.45 mg/kg	火山灰土・軽埴土	≤1
			沖積土・埴壤土	約 2
圃場試験	畑地状態	450 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	約 3
			沖積土・埴壤土	約 3

<sup>1)</sup> 容器内試験では純品、圃場試験ではフロアブル剤を使用

<sup>2)</sup> エタボキサム＋分解物 I のエタボキサム換算値

## 6. 作物残留試験

### (1) 作物残留試験

野菜及び果実を用いて、エタボキサム及び代謝物 G 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。

エタボキサムの最大残留値は、散布 7 日後に収穫したぶどう（果実）の 4.22 mg/kg、代謝物 G の最大残留値は、散布 21 日後に収穫したぶどう（果実）の 0.04 mg/kg であった。（参照 16）

### (2) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、エタボキサムを暴露評価対象化合物とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 18 に示されている（詳細は別紙 4）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法からエタボキサムが最大の残留を示す使用条件で、今回新規申請されたすべての適用作物（ばれいしょ、はくさい、トマト、きゅうり及びぶどう）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下に行った。

表 18 食品中より摂取されるエタボキサムの推定摂取量

	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)
摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	76.1	46.4	52.3	63.5

## 7. 一般薬理試験

エタボキサムのラット、マウス及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 19 に示されている。(参照 17)

表 19 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)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (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 4	0、200、600、 2,000 (経口) <sup>a</sup>	2,000	—	影響なし
呼吸 器系	呼吸数、 1 回換気量、 分時換気量	Wistar ラット	雄 8	0、200、600、 2,000 (経口) <sup>a</sup>	2,000	—	影響なし
循環 器系	血圧、 心拍数、 心電図波形	ビーグル 犬 (覚醒下)	雄 2 雌 2	0、200、600、 2,000 (経口) <sup>b</sup>	2,000	—	影響なし

注) <sup>a</sup>は溶媒として 1%メチルセルロース液を、<sup>b</sup>はゼラチンカプセルを用いた。  
—: 最小作用量は設定できなかった。

## 8. 急性毒性試験

エタボキサム原体及び代謝物 G のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 20 に示されている。(参照 18~21)

表 20 急性毒性試験概要

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
エタボキサム原体	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	飲水量増加、尿量増加、淡黄色尿、立毛、脱毛、体重増加抑制 死亡例なし
	経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	体重増加抑制 死亡例なし
	吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		呼吸深大、呼吸雑音、 体重増加抑制 死亡例なし
		>4.89	>4.89		
代謝物 G	経口	SD ラット 雌 3 匹	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		尿量増加、黄青緑色又は青緑色尿、立毛、流涎、体重増加抑制 死亡例なし
				>5,000	

### 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施され、ウサギの眼粘膜及び皮膚に対して刺激性は認められなかった。(参照 22、23)

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 24)

### 10. 亜急性毒性試験

#### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、650 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	650 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.3	49.7	154
	雌	17.9	58.0	164

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雌において脱毛の発生頻度の増加がみられたが、これは摂餌量の減少に伴う低栄養に起因する変化であると考えられた。また、全投与群の雌のケージでトレイ上の吸収紙の黄染が認められたが、これは尿中に排泄された検体の代謝物によるものであり、毒性学的に意義はないと考えられた。

投与 12 週に飲水量が測定された。その結果、200 ppm 以上投与群の雌で有意な減少が認められた。しかし、2,000 ppm 投与群でみられた飲水量の減少は投与

自体の影響ではなく、同時に認められた摂餌量の減少を反映したものと考えられた。その他の投与群の平均飲水量は、対照群の平均値の±16%以内であり、投与に関連した変化とは考えられなかった。

血液学的検査において、650 ppm 以上投与群の雌で MCHC の有意な減少がみられたが、RBC、Hb 又は Ht に変動がみられないことから、毒性学的に意義のない偶発性変化であると考えられた。

尿検査において、2,000 ppm 投与群の雄で尿量の有意な減少が認められたが、尿検査のその他の項目で異常はみられなかったため、検体投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査において、650 ppm 以上投与群の雌雄で肺のうっ血が増加したが、対応する病理組織学的所見において変化が認められないことから、本所見は投与に関連したものではないと考えられた。本試験において、650 ppm 以上投与群の雄で精巣上体の管内異常精子形成細胞存在等が、雌で肝比重量<sup>2</sup>及び補正重量<sup>3</sup>増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄：16.3 mg/kg 体重/日、雌：17.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 25)

表 22 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食餌効率低下</li> <li>・Chol 増加</li> <li>・肝比重量及び補正重量増加</li> <li>・精巣絶対重量、比重量及び補正重量減少</li> <li>・精巣上体絶対及び比重量減少</li> <li>・精巣上体小型化</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・精巣萎縮及び間細胞過形成</li> <li>・精巣上体管内精子消失</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脱毛発生頻度増加</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・食餌効率低下</li> <li>・APTT 延長</li> <li>・Chol 及び ALP 増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・副腎球状帯微細空胞化</li> </ul>
650 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・精巣異常精子細胞 (650 ppm のみ)</li> <li>・精巣上体の管内異常精子形成細胞存在</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量及び補正重量増加</li> </ul>
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、200、450、1,000 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が、発がん性試験の予備試験として実施された。病理組織学的検査は肝及び精巣についてのみ実施された。

<sup>2</sup> 体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

<sup>3</sup> 最終体重を共変量として補正した値 (以下同じ)。



表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	450 ppm	1,000 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	33	74	163	405
	雌	41	93	195	483

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、450 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌で、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (33 mg/kg 体重/日)、雌で 450 ppm (93 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 26)

表 24 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
2,500 ppm		・摂餌量減少
1,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・肝比重量増加	・肝比重量及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
450 ppm 以上	・肝補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	450 ppm 以下 毒性所見なし
200 ppm	毒性所見なし	

### (3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、15、40 及び 100 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験では、100 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が投与 2 週目に脳及び脊髄の髄膜炎により切迫と殺されたが、同個体以外に同様の所見は認められなかったことから、この変化は偶発的と考えられた。

また、100 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例及び 40 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例がそれぞれ投与 7 及び 10 週目に切迫と殺された。臨床症状においてこの 2 例には貧血がみられ、組織学的にも脾臓の顕著な鉄貪食細胞及び肝臓の類洞内細胞色素沈着並びに胸骨及び大腿骨の骨髓過形成が認められたことから、切迫と殺の原因は溶血性貧血と推察された。この貧血は検体投与によるものと考えられた。

投与期間を通じて、すべての投与群の雌雄において体重増加量の用量依存的な抑制が認められた。

尿検査において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で尿量の減少及び尿比重の軽度な高値が示されたが対照群の変動範囲内であることから、投与に関連した変化であるとは考えられなかった。投与終了後に骨髓検査が実施され、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で前赤芽球数の有意な増加がみられた。しかし、個体別データの比較では対照群との間で明らかな差はみられないことから、これは投与とは関

連性のない生物学的変動による変化と考えられた。

本試験において、すべての投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 15 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 27)

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
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、Hb 及び RBC 減少</li> <li>・ MCHC 増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大<sup>a</sup></li> <li>・ 胸腺退縮/萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ Ht 及び Hb 減少</li> <li>・ 胸腺絶対重量減少</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大<sup>a</sup></li> </ul>
40 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対重量増加</li> <li>・ 脾臓髓外造血/骨髓過形成<sup>d</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ 網赤血球率減少</li> <li>・ T.Chol 増加<sup>a</sup></li> <li>・ 肝絶対重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大<sup>a</sup></li> <li>・ 胸腺退縮/萎縮</li> <li>・ 切迫と殺(1例)<sup>a</sup></li> </ul>
15 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制<sup>a</sup></li> <li>・ T.Chol 増加<sup>c</sup></li> <li>・ 無機リン減少</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大<sup>a</sup> (15 及び 40 mg/kg 体重/日のみ)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制<sup>b</sup></li> </ul>

<sup>a</sup> 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

<sup>b</sup> 15 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

<sup>c</sup> 15 及び 40 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

<sup>d</sup> 40 mg/kg 体重/日投与群 1 例の所見であるが、雌の貧血による切迫と殺動物にも認められた所見であるので毒性影響と判断した。

#### (4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、250、600 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	600 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18	43	106
	雌	21	50	122

本試験において、1,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、雌ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 600 ppm (43 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 1,500 ppm (122 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 28)

#### (5) 代謝物 G の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝物 G : 0、300、1,250 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 代謝物 G の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,250 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19.7	81.9	327
	雌	22.4	93.0	367

血液学的検査において、5,000 ppm 投与群の雌では、Lym の増加による WBC の有意な増加が認められたが、毒性影響を示すものではないと考えられた。

血液生化学的検査において、1,250 ppm 以上投与群の雄で ALT 及び AST の有意な減少、TP 及び Alb 増加、GGT 濃度の減少、電解質濃度 (カルシウム、無機リン及びナトリウム) の増加がみられた。しかし、ALT 及び AST 及び GGT は減少であり、肝臓に投与による病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のない変化であると考えられた。電解質濃度の変化は対照群の範囲内であり、電解質異常を示すその他の変化が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。また、5,000 ppm 投与群の雄では Glu 濃度の有意な減少がみられたが、概して背景データの範囲内にあったことから、投与の影響ではないと考えられた。雌の 5,000 ppm 群で ALT 及び AST が増加したが、1 例が異常値を示したためであり、投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、いずれの投与群でも毒性影響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 5,000 ppm (雄 : 327 mg/kg 体重/日、雌 : 367 mg/kg 体重/日) であると考えられた。代謝物 G の毒性はエタボキサムと比較し弱いと考えられた。(参照 29)

#### 1.1. 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) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、5、10 及び 30 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

血液学的検査において、30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、投与 12 週までにハプトグロビン値の増加が散見されたが、以後は対照群の値を下回った。本変化は軽微な急性相の溶血を反映して、投与初期に一過性の炎症反応が生じた可能性が考えられた。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞肥大が認められたため、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 30)

表 28 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
30 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制<sup>a</sup></li> <li>・ PLT 及び網赤血球率増加</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ ALP 活性上昇</li> <li>・ 肝比重量及び補正重量増加</li> <li>・ 肝細胞褐色細胞沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ ALP 活性上昇</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝細胞褐色細胞沈着</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝細胞肥大<sup>b</sup></li> </ul>
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

<sup>b</sup> 10 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、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）

SD ラット（主群：一群雌雄各 60 匹、衛星群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300 及び 650 ppm：平均検体摂取量は表 29 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 29 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	650 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.5	16.4	35.8
	雌	7.0	21.0	45.5

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 30 に、精巣の間細胞腺腫の発生頻度は表 31 に示されている。

300 ppm 以上投与群でケージのトレイの吸収紙に橙染がみられたが、これはエタボキサム及び代謝物が尿中へ排泄されたものであり、毒性所見でなはいと考えられた。

血液生化学的検査において、100 及び 300 ppm 投与群でも T.Chol、Glu 及び TP 増加がみられたが、これらの投与群では投与に関連した肝臓の組織学的変化はみられず、一過性に認められた変化であることから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

また、全投与群で卵巣の黄体消失の発生頻度に有意な増加がみられた。しかし、その発生頻度（48～55%）は背景値（40～68%）の範囲内であったのに対して、本試験の対照群における発生頻度（28%）は背景値の下限を大きく下回っていること、当該試験と同用量で実施されたラット 2 世代繁殖試験 [12. (1)] の雌において、発情周期に影響が認められなかったことから、本所見の発生頻度の増加は投与による影響ではなく、対照群の発生頻度が低かったことによるものと考えら

れた。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、300 ppm 以上投与群の雄で精巣間細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で精巣上体絶対重量減少等が、650 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (5.5 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (21.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 31)

(精巣間細胞腺腫の発生機序に関しては [14. (1)] を参照)

表 30 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
650 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ T.Chol、Glu 及び TP 増加</li> <li>・ 精巣上体比重量減少</li> <li>・ 精囊 (凝固腺を含む) 絶対重量減少</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大<sup>a</sup></li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大<sup>a</sup></li> <li>・ 精巣上体の精子数減少</li> <li>・ 前立腺の腺房細胞萎縮<sup>a</sup></li> <li>・ 精囊萎縮<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 食餌効率低下</li> <li>・ T.Chol、Glu 及び TP 増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大<sup>a</sup></li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 精巣上体絶対重量減少</li> <li>・ 精巣の限局性間細胞過形成<sup>a</sup></li> <li>・ 精巣の両側性精細管萎縮<sup>b</sup></li> <li>・ 精巣上体の精子消失<sup>b</sup></li> <li>・ 精巣上体管内異常精子形成細胞の存在<sup>b</sup></li> <li>・ 精巣上体の管上皮空胞化及び上皮内空隙形成<sup>b</sup></li> </ul>	300 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

<sup>a</sup> 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

<sup>b</sup> 300 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

表 31 精巣の間細胞腺腫の発生頻度 (全動物)

投与群	0 ppm	100 ppm	300 ppm	650 ppm
精巣間細胞腺腫	1/60	4/60	6/60*	7/60*#

\*: p<0.05 (ペアワイズ比較法)、 #: p<0.05 (Fisher の直接確率計算法)

### (3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、300 及び 900 ppm: 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 32 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	900 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.8	35.0	117
	雌	13.8	43.8	135

900 ppm 投与群において、雌雄で体重増加抑制が、さらに雌では肝比重量及び補正重量増加が認められた。同群雄においても肝比重量は有意に増加し、肝補正重量にも統計学的に有意ではなかったが増加傾向が認められた。

病理組織学的検査では、900 ppm 投与群の雄で頸部脊髄の神経線維変性の発生頻度 (46%) が有意に高かったが、本系統雄マウスの背景データ (最大発生率 63%) の範囲内であり、雌では有意な変化はみられず、臨床症状にも異常は観察されなかったことから、検体投与とは関連性のない偶発性変化であると考えられた。

本試験において、900 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄 : 35.0 mg/kg 体重/日、雌 : 43.8 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 32)

## 1 2. 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 28~32 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 65, 200 及び 650 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 33 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			65 ppm	200 ppm	650 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	5.2	16.2	52.6
		雌	5.7	17.6	56.1
	F <sub>1</sub> 世代	雄	5.8	17.7	60.4
		雌	6.2	18.5	60.7

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

650 ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub> 世代の雌において、副腎絶対及び比重量の有意な減少がみられたが、同系統のラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] 及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] では、2,000 及び 650 ppm 投与群で副腎に検体投与の影響はみられなかったことから、この副腎の重量減少に毒性学的な意義はないものと考えられた。

本試験において、650 ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub> 世代の雌雄及び F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 児動物で体重増加抑制等が、650 ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub> 世代の雄で精子の運動性低下、形態異常精子増加等が、さらに F<sub>1</sub> 世代の雄では交尾率、授精率及び妊孕率の低下等が認められたので、一般毒性及び繁殖能に対する無毒性量はともに、親

動物及び児動物とも 200 ppm (P 雄 : 16.2 mg/kg 体重/日、P 雌 : 17.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 17.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 18.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 33)

表 34 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	650 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> </ul> 精子 <ul style="list-style-type: none"> <li>・運動性低下</li> <li>・形態異常精子増加</li> </ul> 精巣上体 <ul style="list-style-type: none"> <li>・管内異常精子形成細胞存在</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・包皮分離完了遅延</li> <li>・交尾率低下</li> <li>・交尾所要日数増加</li> <li>・授精率低下</li> <li>・妊孕率低下</li> </ul> 精子 <ul style="list-style-type: none"> <li>・運動性低下</li> <li>・形態異常精子増加</li> <li>・精巣上体尾部精子数減少</li> </ul> 精巣 <ul style="list-style-type: none"> <li>・小型化、軟化<sup>a</sup>及び暗調化<sup>a</sup></li> <li>・全生殖細胞消失精細管</li> <li>・異常精子形成細胞</li> </ul> 精巣上体 <ul style="list-style-type: none"> <li>・小型化<sup>a</sup></li> <li>・絶対及び比重量減少</li> <li>・精子数減少</li> <li>・管内異常精子形成細胞存在</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・膻開口遅延</li> <li>・腎絶対及び比重量減少</li> <li>・妊娠期間延長</li> <li>・着床数減少</li> </ul>
	200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	650 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・新生児生存率低下</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・生存児数減少</li> <li>・新生児生存率低下</li> </ul>	
	200 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

<sup>a</sup> 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

## (2) 発生毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌 22~24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

母動物に顕著な毒性がみられる 1,000 mg/kg 体重/日投与群では、胎児で内臓奇形、内臓変異及び骨格変異の発生頻度増加が認められた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等、100 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で低体重が認められたので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。

(参照 34)

表 35 発生毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・背部脱毛</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・全胚吸収 (3 腹) <sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・内臓奇形 (下垂体前葉の蝶形骨への突出、横隔膜ヘルニア) 増加</li> <li>・内臓変異 (肝臓の分葉異常、肝臓中間葉の突出を伴う横隔膜薄化<sup>a</sup>、精巣位置異常) 増加</li> <li>・骨格変異 (後肢帯骨及び指骨不完全骨化、胸椎椎体不整骨化、胸骨分節不完全骨化) 増加</li> </ul>
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎 (投与後)</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・飲水量増加</li> <li>・妊娠子宮重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・骨格変異 (胸骨分節未骨化) 増加</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日以上	100 mg/kg 体重/日 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> </ul>

<sup>a</sup> 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

## (3) 発生毒性試験 (ラット) ②

前述の試験 [12. (2)] において、胎児の無毒性量が得られなかったため、本試験は胎児の無毒性量決定を目的として行われた。

SD ラット (一群雌 19~25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、10、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

全投与群の母動物で飲水量増加が認められ、これは検体投与の影響と考えられた。しかし、10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群では母動物に対する悪影響は認められなかったことから、両群における飲水量増加に毒性学的な意義はないと考え



られた。

300 mg/kg 体重/日投与群の胎児では、骨格変異である14肋骨（腰肋）及び内臓変異である肝臓の分葉異常の発生頻度に増加傾向がみられたが、統計学的な有意差はなかった。外表奇形、内臓及び骨格異常を示す胎児の発現頻度には対照群との間に差はなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で背部脱毛増加等、300 mg/kg 体重/日投与群の胎児で変異発生頻度増加が認められたので、無毒性量は母動物で30 mg/kg 体重/日、胎児で100 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 35）

表 36 発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
300 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少（一過性）	・ 内臓変異（肝臓の分葉異常）増加 <sup>a</sup> ・ 骨格変異（14肋骨）増加 <sup>a</sup>
100 mg/kg 体重/日以上	・ 背部脱毛増加 ・ 飲水量増加	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

<sup>a</sup> 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

以上、ラットを用いた発生毒性試験①及び②の総合評価として、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で背部脱毛増加等が、胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも30 mg/kg 体重/日であると考えられた。300 mg/kg 体重/日までの用量では催奇形性は認められなかった。

#### （4）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、25、75 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、75 mg/kg 体重/日以上投与群で長期の食欲不振及び摂餌量減少が認められ、125 mg/kg 体重/日投与群で投与初期における顕著な体重減少の結果、2 例が切迫と殺された。胎児ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 125 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 36）

### 1 3. 遺伝毒性試験

エタボキサム（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒト末梢リンパ球細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核

試験が実施された。

結果は表 37 に示されている。復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験及び小核試験の結果は陰性であった。ヒト末梢リンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下で軽度の染色体異常誘発性が示された。しかしながら、この染色体異常誘発性は、その後の細胞毒性試験の結果から過度の細胞毒性による非特異的な反応と考えられ、陰性と判断される。*in vivo* 小核試験も陰性であり、エタボキサム（原体）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 37～39、41）

（ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験における細胞毒性に関しては [14. (4)] を参照）

表 37 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	50~5,000 µg/l <sup>a</sup> 経口 (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y TK <sup>+</sup> )	2.3~300 µg/mL (+/-S9) (3 時間処理) 0.25~10 µg/mL (-S9) (24 時間処理) 10~300 µg/mL (+S9) (3 時間処理)	陰性
	染色体異常試験 ヒト末梢リンパ球細胞	1 回目 : 125~1,000 µg/mL (+/-S9) (処理 3 時間、回復 16 時間) 2 回目 : 20~100 µg/mL (-S9) (処理 19 時間) 20~80 µg/mL (+S9) (処理 3 時間、回復 16 時間)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 SD ラット(骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 G について、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢リンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

試験結果は表 38 に示されているとおり、いずれも陰性であった。（参照 42、43）

表 38 遺伝毒性試験概要 (代謝物 G)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
染色体異常試験	ヒト末梢リンパ球細胞	1 回目 : 488~1,952 µg/mL (+/-S9) (処理 3 時間、回復 17 時間) 2 回目 : 976~1,952 µg/mL (-S9) (処理 20 時間) 976~1,952 µg/mL (+S9) (処理 3 時間、回復 17 時間)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 1 4. その他の試験

##### (1) 雄ラットの生殖ホルモン濃度と生殖腺病理検査

SD ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)]、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] 及び 2 世代繁殖試験 [12. (1)] において、雄の生殖器官に顕著な病理学的変化がみられたため、本試験は、検体の生殖ホルモンに及ぼす影響及びその器質的変化の発現機序を検討する目的で実施された。

SD ラット (一群雄 10 匹) に、エタボキサム原体を 0、650 及び 2,000 ppm (平均検体摂取量 : 0、34.8 及び 114 mg/kg 体重/日) の濃度で 13 週間混餌投与し、投与開始前、投与 7、14、28 及び 91 日に血漿中テストステロン、LH 及び FSH 濃度が測定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

650 ppm 以上投与群で頭部の褐色着色が、2,000 ppm 投与群で体表面被毛の黄色着色が認められたが、これはエタボキサム又は代謝物の尿中への排泄を反映したもので、毒性学的意義はないと考えられた。

2,000 ppm 投与群において、投与 7 及び 14 日にテストステロン血中濃度の減少が認められ、投与 28 日においても有意ではないが減少傾向が観察された。さらに、投与 91 日には LH 及び FSH 濃度の軽度な上昇がみられた。650 ppm 投与群では、顕著なホルモン変動は観察されなかったが、投与 91 日のテストステロン血中濃度に減少傾向がみられた。

エタボキサムはラットのテストステロンの血中濃度を減少させる作用を有すると考えられ、その結果ネガティブフィードバックとして下垂体前葉での LH 及び FSH 産生量が増加したものと考えられた。(参照 44)

表 39 各投与群で認められた毒性所見

投与群	雄
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少</li> <li>・血中テストステロン濃度減少</li> <li>・血中 LH 及び FSH 濃度軽度上昇</li> <li>・精巣上体小型化</li> <li>・精巣小型化、軟化</li> <li>・精巣上体比重量減少</li> <li>・精巣絶対及び比重量減少</li> <li>・精巣上体：炎症、管腔内細胞残屑、精子数減少、精子消失、上皮空胞化、管腔内多核巨細胞</li> <li>・精巣：両側性多核巨細胞形成、両側性間細胞過形成</li> </ul>
650 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・食餌効率低下</li> <li>・精巣上体絶対重量減少</li> <li>・精巣：両側性生殖細胞消失/変性</li> </ul>

(2) ヒトエストロゲン受容体 $\alpha$  及びヒトアンドロゲン受容体に対する影響検討試験 (*in vitro*)

エタボキサムのヒトエストロゲン受容体 $\alpha$  (hER $\alpha$ ) 及びヒトアンドロゲン受容体 (hAR) に対する影響を検討するために、これら 2 種の核内受容体に対応するヒト遺伝子を用い、ヒト由来培養細胞 HeLa 細胞において転写活性を指標としたレポーター遺伝子アッセイが実施された。エタボキサムの濃度は 100 pM、1nM、10 nM、100 nM 及び 1 $\mu$ M と設定された。

hER $\alpha$  及び hAR のレポーター遺伝子アッセイにおいて、各受容体に対する陽性対照 (hER $\alpha$  のアゴニスト：17 $\beta$ -エストラジオール、hER $\alpha$  のアンタゴニスト：4-ヒドロキシタモキシフェン、hAR のアゴニスト：ジヒドロテストステロン、hAR のアンタゴニスト：ヒドロキシフルタミド) はそれぞれアゴニスト活性及びアンタゴニスト活性を示したが、エタボキサム (1 $\mu$ M 以下) は両受容体に対してアゴニスト活性及びアンタゴニスト活性のいずれも示さなかった。(参照 47)

(3) テストステロン合成に対する影響検討試験 (*in vitro*)

ヒト副腎由来 NCI-H295R 細胞を用いて、エタボキサムのテストステロン合成に対する影響について検討された。

24 時間培養後の細胞に、エタボキサムを 100 pM、1nM、10 nM、100 nM、1  $\mu$ M、10  $\mu$ M 及び 100  $\mu$ M の濃度で添加し、24 時間後の培地中のテストステロン濃度が測定された結果、いずれの濃度においても対照群と比較して有意差は認められず、テストステロン合成の影響はないと判定された。(参照 48)

以上より、90日間亜急性毒性試験 [10. (1)] 及び2年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] においてラットで観察された精巣毒性の発現については、本検体の薬効として菌の分裂装置に作用することが示唆されることから、同様に精子細胞の分裂に影響を及ぼした可能性も一因として挙げられるが、機序は不明である。テストステロン血中濃度減少については、本剤投与に関連していると考えられるが、減少に至る経路については不明である。また、ラットにみられた精巣間細胞の増殖性病変（間細胞過形成及び間細胞腺腫）は、検体の混餌投与に関連して生じたテストステロンの血中濃度減少に対し、ネガティブフィードバック機構が持続的に働いた結果、LHの血中濃度が増加し、間細胞へ慢性的な刺激がもたらされた結果である可能性が考えられた。

#### (4) サイトカラシンBを用いた細胞毒性試験

ヒト末梢リンパ球細胞を用いた染色体異常試験において、低濃度から分裂中期細胞の増加が認められ、分裂指数の減少を指標として本剤の細胞毒性を評価することができなかつたため、本試験では、ヒト末梢リンパ球細胞を代謝活性化系非存在下で、検体（10～1,000 µg/mL）処理後3時間培養した後に、サイトカラシンB（6 µg/mL）を添加して16時間培養し、細胞毒性について検討された。

その結果、20 µg/mL以上の濃度で分裂中期細胞が増加したが、用量依存性は認められなかつた。40 µg/mL以上の濃度では二核細胞が減少し、強い細胞増殖抑制が認められた。いずれの濃度においても倍数体は誘発されなかつた。以上より、本試験条件下で本剤は40 µg/mL以上の濃度で強い細胞毒性を示すと結論された。

細胞毒性がみられない低濃度で認められた分裂指数の増加については、エタボキサムは病原菌の微小管に作用することで薬効を示すことが示唆されており、哺乳動物細胞の分裂装置にも同様に作用するポテンシャルを有しているものと考えられた。（参照 40）

### III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「エタボキサム」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}\text{C}$  で標識したエタボキサムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたエタボキサムの投与後 48 時間における体内吸収率は、低用量群で 71~72%、高用量群で 48~61%と算出された。臓器及び組織には速やかに分布して排泄され、体内への残留傾向は認められなかった。排泄は速やかで、投与後 48 時間で 90% TAR が尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は糞中 (66~92% TAR) であった。糞中放射能の主要成分はエタボキサムであり、主要代謝物は D、E 及び F であった。尿中の主要代謝物は C 及び D、胆汁中の主要代謝物は B 及び D であった。

$^{14}\text{C}$  で標識したエタボキサムを用いた植物体内運命試験の結果、収穫時の可食部 (果実及び塊茎) における主要残留物はエタボキサム及び極性画分であり、10% TRR を超える代謝物は G [ぶどう (果実) で最大 18.4% TRR] であった。

エタボキサム及び代謝物 G を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、エタボキサムの最大残留値はぶどう (果実) の 4.22 mg/kg、代謝物 G の最大残留値はぶどう (果実) の 0.04 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、エタボキサム投与による影響は、主に精巣 (精細管萎縮等: ラット)、肝臓 (肝細胞肥大等) 及び血液 (貧血: イヌ) に認められた。神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

発生毒性試験において、ラットで母動物に顕著な毒性が認められる用量で、胎児に内臓奇形、内臓変異及び骨格変異の発生頻度増加が認められたが、無毒性量が得られている。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

亜急性毒性試験、慢性毒性/発がん性併合試験及び繁殖試験において、雄ラットで顕著な精巣毒性が認められ、繁殖試験ではさらに交尾率、授精率及び妊孕率低下、精子の運動性低下等が、発がん性試験では精巣間細胞腺腫の発生頻度増加が認められた。メカニズム試験の結果では精巣毒性の発現機序は明らかにならなかったが、テストステロン血中濃度減少は本剤投与に関連した変化と考えられた。また、精巣の間細胞腺腫は、検体投与によりテストステロンの血中濃度が減少し、それに対するネガティブフィードバック機構が働いた結果、間細胞に慢性的な刺激がもたらされて起きた可能性が高いと考えられた。したがって、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

代謝物 G は植物固有の代謝物で、最大 18.4% TRR 検出されたが、急性経口毒性試験の結果はエタボキサムと同等であり、90 日間亜急性毒性試験では検体投与による影響は認められず、エタボキサムより毒性は弱いと考えられた。また、遺伝毒性試験の結果もすべて陰性であった。

各種試験結果より、農産物中の暴露評価対象物質をエタボキサム (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。

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験で無毒性量が設定できず、最小毒性量が 15 mg/kg 体重/日であったが、より低い用量で、また、より長期で実施された 1 年間慢性毒性試験において無毒性量 5 mg/kg 体重/日が得られていることから、イヌにおける無毒性量は 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 5mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を一日許容摂取量 (ADI) と設定した。

ADI	0.05mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 40 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)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0, 200, 650, 2000 ppm	雄: 16.3 雌: 17.9	雄: 49.7 雌: 58.0	雄: 精巣上体の管内 異常精子形成細胞存 在等 雌: 肝比重量及び補 正重量増加
		雄: 0, 16.3, 49.7, 154 雌: 0, 17.9, 58.0, 164			
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0, 250, 600, 1,500 ppm	雄: 43 雌: 122	雄: 106 雌: -	雄: 体重増加抑制及 び摂餌量減少 雌: 毒性所見なし  (神経毒性は認められ ない)
		雄: 0, 18, 43, 106 雌: 0, 21, 50, 122			
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 100, 300, 650ppm	雄: 5.5 雌: 21.0	雄: 16.4 雌: 45.5	雄: 精巣上体絶対重 量減少 雌: 体重増加抑制等  (精巣間細胞腺腫発生 頻度増加)
		雄: 0, 5.5, 16.4, 35.8 雌: 0, 7.0, 21.0, 45.5			
	2 世代 繁殖試験	0, 65, 200, 650ppm	親動物、児動物 及び繁殖能	親動物、児動物 及び繁殖能	親動物及び児動物: 体重増加抑制等  繁殖能: 雄の交尾率、 授精率、妊孕率低下 等
P雄: 0, 52, 162, 526 P雌: 0, 57, 176, 561 F <sub>1</sub> 雄: 0, 58, 177, 60.4 F <sub>1</sub> 雌: 0, 62, 185, 60.7		P雄: 16.2 P雌: 17.6 F <sub>1</sub> 雄: 17.7 F <sub>1</sub> 雌: 18.5	P雄: 52.6 P雌: 56.1 F <sub>1</sub> 雄: 60.4 F <sub>1</sub> 雌: 60.7		
発生毒性 試験①	0, 100, 300, 1,000	母動物: 100 胎児: -	母動物: 300 胎児: 100	母動物: 体重増加抑 制等 胎児: 低体重等	
発生毒性 試験②	0, 10, 30, 100, 300	母動物: 30 胎児: 100	母動物: 100 胎児: 300	母動物: 背部脱毛増 加等 胎児: 変異発生頻度 増加	
発生毒性 試験 ①及び②の 総合評価		母動物: 30 胎児: 30	母動物: 100 胎児: 100	母動物: 背部脱毛増 加等 胎児: 低体重等	



動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0, 200, 450, 1,000, 2,500ppm ----- 雄:0, 33, 74, 163, 405 雌:0, 41, 93, 195, 483	雄: 33 雌: 93	雄: 74 雌: 195	雌雄: 小葉中心性肝 細胞肥大等
	18か月間 発がん性 試験	0, 100, 300, 900ppm ----- 雄:0, 118, 350, 117 雌:0, 138, 438, 135	雄: 35.0 雌: 43.8	雄: 117 雌: 135	雌雄: 体重増加抑制 等  (発がん性は認められ ない)
ウサギ	発生毒性 試験	0, 25, 75, 125	母動物: 25 胎児: 125	母動物: 75 胎児: -	母動物: 摂餌量減少 等 胎児: 毒性所見なし  (催奇形性は認められ ない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0, 15, 40, 100	雄: - 雌: -	雌雄: 15	雌雄: 体重増加抑制 等
	1年間 慢性毒性 試験	0, 5, 10, 30	雌雄: 5	雌雄: 10	雌雄: 肝細胞肥大

<sup>1)</sup> 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

- : 無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	LGC-32794 TzB22	2-アミノ-N-[シアノ(2-チエニル)メチル]-4-エチル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
C	LGC-32800 U17	2-アミノ-N-[シアノ(2-チエニル)チル]-4-エチル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド-1-オキシド
D	LGC-32801 U13, B15, FE14	2- {[4-エチル-2-(エチルアミノ)-1,3-チアゾール-5-イル] (ヒドロキシ)メチル]イミノ} -2-(チエニル)アセトアミド
E	LGC-32802 FE17	{[シアノ(2-チエニル)メチル]アミノ} [4-エチル-2-(エチルアミノ)-1,3-チアゾール-5-イル]メチルヒドロゲンサルフェート
F	LGC-32803 FE15	{[シアノ(2-チエニル)メチル]アミノ} [2-(エチルアミノ)-4-(2-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチルヒドロゲンサルフェート 又は {[シアノ(2-チエニル)メチル]アミノ} {4-エチル-2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]1,3-チアゾール-5-イル]メチルヒドロゲンサルフェート
G	LGC-35523	{[シアノ(2-チエニル)メチル]アミノ} (オキソ)酢酸
H	LGC-32525	N-[2-アミノ-2-オキソ-1-(2-チエニル)エチル]-4-エチル-2-(エチルアミノ)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
I	LGC-32533	4-エチル-2-(エチルアミノ)-N-(2-チエニルカルボニル)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
J	LGC-32787	4-エチル-2-(エチルアミノ)-N-[(1Z)-2-ヒドロキシ-1-(2-チエニル)エチリデン]1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
K	LGC-32788	4-エチル-2-(エチルアミノ)-N-[2-オキソ-1-(2-チエニル)エチル]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
L	LGC-32523	4-エチル-2-(エチルアミノ)-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
M	LGC-35525	N-[シアノ(2-チエニル)メチル]プロパンアミド
N	LGC-32790	4-エチル-2-(エチルアミノ)-N-[2-イミノ-1-(2-チエニル)エチル]-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド
O	LGC-32791	[[4-エチル-2-(エチルアミノ)-1,3-チアゾール-5-イル] (ヒドロキシ)メチル]アミノ-(2-チエニル)アセトニトリル
P	LGC-32789 エタボキサム異性体	N-[シアノ(2-チエニル)メチル]-4-エチル-2-(エチルアミノ)-1,3-チアゾール-5-カルボキシミド酸
Q		2-チオフェンカルボキサミド
R		2-チオフェンカルボン酸
Y		プロピオン酸

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
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) ]
Chol	コレステロール
C <sub>max</sub>	最高濃度
FSH	卵胞刺激ホルモン
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) ]
Glu	グルコース (血糖)
hAR	ヒトアンドロゲン受容体
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
hERα	ヒトエストロゲン受容体α
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCHC	平均赤血球血色素濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<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 ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					エタボキサム				代謝物 G			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ぼいしょ [露地] (塊茎) 2003年度	1	散布： 375-500	4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	1			7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
はくさい [露地] (茎葉) 2006年度	1	土壌 混和： 188	混和1 散布3	7	0.19	0.18	0.59	0.59	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.06	0.06	0.07	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	散布： 250-375		7	0.72	0.70	0.76	0.74	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				14	0.06	0.06	0.09	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
トマト [施設] (果実) 2007年度	1	散布： 375	4	1	0.35	0.34	0.33	0.30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.28	0.28	0.26	0.26	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.37	0.37	0.21	0.20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.24	0.23	0.12	0.12	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.12	0.12	0.22	0.21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1		1	0.40	0.40	0.41	0.39	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	0.41	0.40	0.42	0.42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			7	0.36	0.35	0.41	0.39	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			14	0.31	0.31	0.29	0.28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			21	0.22	0.22	0.21	0.20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	1	1	1	1	1	1	1	1	
トマト [施設] (果実) 2003年度	1	散布： 560-875	4	1	0.84	0.78	0.74	0.74	<0.01	<0.01	/	/
				3	0.68	0.66	0.61	0.59	0.01	0.01		
				7	0.78	0.77	0.52	0.52	<0.01	<0.01		
	1			1	0.73	0.70	1.14	1.13	<0.01	<0.01	/	/
				3	0.82	0.82	1.12	1.11	<0.01	<0.01		
				7	0.94	0.92	0.85	0.82	<0.01	<0.01		
きゅうり [施設] (果実) 2003年度	1	散布： 250-500	4	1	0.13	0.12	0.17	0.17	<0.01	<0.01	/	/
				3	0.07	0.07	0.11	0.10	<0.01	<0.01		
				7	0.02	0.02	0.06	0.05	<0.01	<0.01		
	1			1	0.16	0.16	0.10	0.10	<0.01	<0.01	/	/
				3	0.11	0.11	0.08	0.08	<0.01	<0.01		
				7	0.03	0.02	0.03	0.03	<0.01	<0.01		
ぶどう [施設・無網] (果実) 2007年度	1	散布： 625	4	7	2.80	2.75	1.62	1.56	0.03	0.03	0.01	0.01
				14	1.92	1.87	1.45	1.44	0.03	0.03	0.01	0.01
				21	2.46	2.42	1.39	1.38	0.04	0.04	0.02	0.02
				28	2.65	2.64	1.77	1.74	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				40	2.06	2.02	0.85	0.80	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1		7	0.98	0.96	1.01	1.00	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			14	0.80	0.78	0.63	0.62	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			21	0.55	0.54	0.68	0.66	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			28	0.69	0.68	1.41	1.40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			40	0.46	0.46	0.65	0.64	<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)							
					エタボキサム				代謝物 G			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう [施設・無網] (果実) 2006年度	1	散布： 250-625	4	7	0.96	0.96	0.98	0.90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.96	0.95	1.64	1.56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	0.80	0.80	1.77	1.64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	7			3.14	3.14	4.22	4.16	0.02	0.02	<0.01	<0.01	
	14			1.46	1.43	1.37	1.32	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	21			1.58	1.58	1.74	1.72	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

注) ・試験にはフロアブル剤が使用された。

・すべ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>

食品名	残留値 (mg/kg)	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)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
はくさい	0.74	29.4	21.76	10.3	7.62	21.9	16.21	31.7	23.46
トマト	1.13	24.3	27.46	16.9	19.10	24.5	27.69	18.9	21.36
きゅうり	0.17	16.3	2.77	8.2	1.39	10.1	1.72	16.6	2.82
ブドウ	4.16	5.8	24.13	4.4	18.30	1.6	6.66	3.8	15.81
合計			76.1		46.4		52.3		63.5

注)・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均値のうち、エタボキサムの最大値を用いた(参照 別紙3)。

- ・「ff」：平成10~12年の国民栄養調査(参照50~52)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値から求めたエタボキサムの推定摂取量(μg/人/日)
- ・ばれいしょのデータはすべて定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。

<参照>

- 1 農薬抄録 エタボキサム (殺菌剤) (平成 21 年 9 月 1 日改訂) : 住商アグロインターナショナル株式会社、一部公表予定
- 2 ラットにおける代謝試験 (吸収・分布・排泄・代謝) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003 年、未公表
- 3 ラットにおける代謝試験 (組織内分布) (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, LLC (米国)、2009 年、未公表
- 4 ぶどうにおける代謝試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003 年、未公表
- 5 ばれいしょにおける代謝試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2002 年、未公表
- 6 トマトにおける代謝試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2004 年、未公表
- 7 好氣的土壤代謝試験 (分解経路) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2002 年、未公表
- 8 三種類の土壤中における好氣的分解速度 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003 年、未公表
- 9 実験室条件下での水/底質系における分解試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003 年、未公表
- 10 エタボキサムの土壤吸着試験 (GLP 対応) : (財) 化学物質評価研究機構、2008 年、未公表
- 11 加水分解運命試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2002 年、未公表
- 12 水中光分解運命試験 (緩衝液) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003 年、未公表
- 13 水中光分解運命試験 (滅菌自然水) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2008 年、未公表
- 14 加工処理条件下における加水分解試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2002 年、未公表
- 15 土壤残留試験成績 : 住商アグロインターナショナル株式会社、2004 年、未公表
- 16 作物残留試験成績 : 住商アグロインターナショナル株式会社、2004~2008 年、未公表
- 17 生体の機能に及ぼす影響試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003 年、未公表
- 18 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2001 年、未公表
- 19 ラットを用いた急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2001 年、未公表
- 20 ラットを用いた急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、

- 2001年、未公表
- 21 代謝物 LGC-35523 (G) のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003年、未公表
  - 22 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2001年、未公表
  - 23 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2001年、未公表
  - 24 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2001年、未公表
  - 25 ラットにおける飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1997年、未公表
  - 26 マウスにおける飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2002年、未公表
  - 27 イヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2001年、未公表
  - 28 ラットにおける 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, LLC (米国)、2009年、未公表
  - 29 代謝物 LGC-35523 (G) のラットにおける飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2006年、未公表
  - 30 イヌにおける 52 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2001年、未公表
  - 31 ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性および 2 年間発がん性併合試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2002年、未公表
  - 32 マウスにおける用いた飼料混入投与による 78 週間発がん性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2002年、未公表
  - 33 ラットにおける 2 世代繁殖試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2002年、未公表
  - 34 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1997年、未公表
  - 35 ラットにおける催奇形性試験 (追加試験) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1997年、未公表
  - 36 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1997年、未公表
  - 37 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2001年、未公表
  - 38 哺乳類培養細胞を用いる突然変異試験 (マウスリンホーマ TK 試験) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2001年、未公表
  - 39 ヒト末梢リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life



- Sciences Ltd. (英国)、2001年、未公表
- 40 ヒト末梢リンパ球におけるサイトカラシン B を用いる毒性研究 [メカニズム試験] (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003年、未公表
  - 41 ラットの骨髄細胞を用いた小核試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2001年、未公表
  - 42 代謝物 LGC-35523 (G) の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003年、未公表
  - 43 代謝物 LGC-35523 (G) のヒト末梢リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003年、未公表
  - 44 雄ラットの生殖ホルモン濃度と生殖腺病理検査 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2002年、未公表
  - 45 食品健康影響評価について (平成 21 年 11 月 20 日付け厚生労働省発食安 1120 第 9 号)
  - 46 エタボキサムの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について : 住友化学株式会社、2011年、未公表
  - 47 エタボキサムのヒトエストロゲンレセプター $\alpha$ 、ヒトアンドロゲンレセプターに対するインビトロ影響評価 : 住友化学株式会社、2010年、未公表
  - 48 エタボキサムのテストステロン合成に対する影響評価 : 住友化学株式会社、2010年、未公表
  - 49 農薬抄録 エタボキサム (殺菌剤) (平成 23 年 12 月 12 日改訂) : 住友化学株式会社、一部公表予定
  - 50 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
  - 51 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
  - 52 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