

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 |
| ○ 食品安全委員会農業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 α 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 | 代田真理子 | 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
根岸友惠
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-チエニル)-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

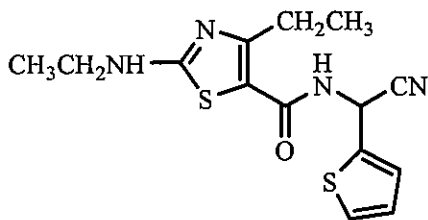
4. 分子式

$C_{14}H_{16}N_4OS_2$

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}C で標識したもの（以下「[thz- ^{14}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}C で標識したもの（以下「[thp- ^{14}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}C]エタボキサム若しくは [thp- ^{14}C]エタボキサムを、10 mg/kg 体重（以下 [1.]において「低用量」という。）若しくは 150 mg/kg 体重（以下 [1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は [thz- ^{14}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}C]エタボキサム | | | | [thp- ^{14}C]エタボキサム | | | | [thz- ^{14}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 ^a | 36.0 | 33.7 | 40.6 | 31.8 | 36.4 | 46.9 | 56.4 ^a |
| | 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 ^a | 110 ^a | 69.3 ^a | 107 ^a | 124 ^a | 162 ^a | 96.6 ^a | 129 ^a | 143 ^a | 213 ^a |
| | AUC_{120} (hr $\cdot\mu\text{g/g}$) | 36.3 | 51.2 | 357 | 497 | 37.7 | 53.9 | 394 | 507 | 167 | 295 |

^a 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¹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-¹⁴C]エタボキサム若しくは[thp-¹⁴C]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-¹⁴C]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-¹⁴C]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 ^a |
|------|----------------------------------|-------------------|----|---|
| 単回経口 | [thz- ¹⁴ 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) |
| | [thp- ¹⁴ 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- ¹⁴ 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)、精巢上体(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) |

^a 反復経口投与群では、最終投与 120 時間後

¹ 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-¹⁴C]エタボキサム又は[thp-¹⁴C]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-¹⁴C]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 _{max} 付近 ^a | 投与 24 時間後 | 投与 120 時間後 |
|----------------------------------|-------------------|----|---|--|---|
| [thz- ¹⁴ 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 _{max} 付近 ^a | 投与 24 時間後 | 投与 120 時間後 |
|----------------------------------|------------------|----|--|--|---|
| [thp- ¹⁴ 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) |

^a 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- ¹⁴ 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- ¹⁴ 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- ¹⁴ 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-¹⁴C]エタボキサム若しくは[thp-¹⁴C]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-¹⁴C]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- ¹⁴ C]エタボキサム | | | | [thp- ¹⁴ C]エタボキサム | | | | [thz- ¹⁴ 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 ^a | 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 |

^a 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-¹⁴C]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-¹⁴C]エタボキサム又は[thp-¹⁴C]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-¹⁴C]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 *o*-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 α -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- ¹⁴ C] | [thp- ¹⁴ C] |
|-----------|----------|------------------------|------------------------|
| | | エタボキサム | 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- ¹⁴ 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- ¹⁴ 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) ばれいしょ

ばれいしょ (品種: Estima) に、12.5%水和剤に調製した[thz-¹⁴C]エタボキサム又は[thp-¹⁴C]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。

ばれいしょの各試料中の総残留放射能は表9に、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- ¹⁴ C] | [thp- ¹⁴ 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- ¹⁴ 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- ¹⁴ 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-¹⁴C]エタボキサム又は[thp-¹⁴C]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-¹⁴C]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-¹⁴C] エタボキサム | ^[thp-¹⁴C] 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 |
| 茎部 | 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-¹⁴C] 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-¹⁴C] 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. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

砂壤土 (英国) に、^[thz-¹⁴C]エタボキサム又は^[thp-¹⁴C]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°C の暗所で 180 日間インキュベートして土壤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。¹⁴CO₂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 ¹⁴CO₂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 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 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 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-¹⁴C]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。¹⁴CO₂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。¹⁴CO₂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 | ¹⁴ 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 |
| 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-¹⁴C]エタボキサム又は[thp-¹⁴C]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、砂質埴壤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/砂質埴壤土系では、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 CO₂ 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 CO₂ 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- ¹⁴ C]エタボキサム | | | | [thp- ¹⁴ C]エタボキサム | | | |
|--------------|-----------------|------------------------------|-----------|----------|-------------------------------|------------------------------|-----------|----------|-------------------------------|
| | | 水相 | 底質 | | ¹⁴ CO ₂ | 水相 | 底質 | | ¹⁴ CO ₂ |
| | | | 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/ 砂質埴壤土 | 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- ¹⁴ 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- ¹⁴ 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- ¹⁴ 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- ¹⁴ 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-¹⁴C]エタボキサム又は[thp-¹⁴C]エタボキサムを 5.0 mg/L となるように添加した後、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-¹⁴C]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-¹⁴C]エタボキサム又は[thp-¹⁴C]エタボキサムを 5 mg/L となるように添加した後、20±3°Cで 144 時間、キセノンアーク灯 (光強度: 38.7 W/m²、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-¹⁴C]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-¹⁴C]エタボキサム又は[thp-¹⁴C]エタボキサムを、5 mg/L となるように添加した後、25±2°Cで 72 時間、キセノンアーク灯 (光強度: 43.5 W/m²、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-¹⁴C]エタボキサム処理区では Y (最大 33.6%TAR) が、[thp-¹⁴C]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-¹⁴C]エタボキサム又は[thp-¹⁴C]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°Cで 20 分間、pH 5 では 100°Cで 60 分間、pH 6 では 120°C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°C 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°C (殺菌処理条件下) >100°C (醸造・パン製造加熱・煮沸処理条件) >90°C (低温殺菌処理条件) であった。

120°Cにおける主要分解物は L (16.8%TAR、[thz-¹⁴C]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 α -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 α -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 ¹⁾ | 土壌 | 推定半減期 (日) |
|-------|-------|------------------|----------|-----------------------|
| | | | | 総エタボキサム ²⁾ |
| 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 |

¹⁾ 容器内試験では純品、圃場試験ではフロアブル剤を使用

²⁾ 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（ばれいしよ、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) ^a | 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) ^a | 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) ^b | 2,000 | — | 影響なし |

注) ^aは溶媒として 1%メチルセルロース液を、^b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 ₅₀ (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 ₅₀ (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 ₅₀ (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²及び補正重量³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"> ・食餌効率低下 ・Chol 増加 ・肝比重量及び補正重量増加 ・精巣絶対重量、比重量及び補正重量減少 ・精巣上体絶対及び比重量減少 ・精巣上体小型化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・精巣萎縮及び間細胞過形成 ・精巣上体管内精子消失 | <ul style="list-style-type: none"> ・脱毛発生頻度増加 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・APTT 延長 ・Chol 及び ALP 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎球状帯微細空胞化 |
| 650 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・精巣異常精子細胞 (650 ppm のみ) ・精巣上体の管内異常精子形成細胞存在 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量及び補正重量増加 |
| 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。

² 体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

³ 最終体重を共変量として補正した値 (以下同じ)。