

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> <u>精子</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>・運動性低下</li> <li>・形態異常精子増加</li> </ul> <u>精巣上体</u> <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> <u>精子</u> <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> <u>精巣</u> <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> <u>精巣上体</u> <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>・膣開口遅延</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）

### 13. 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> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/7 <sup>レ</sup> ト (+/-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った。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った。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。

<sup>14</sup>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。

<sup>14</sup>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, 2,000 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, 5.2, 16.2, 52.6 P雌：0, 5.7, 17.6, 56.1 F <sub>1</sub> 雄：0, 5.8, 17.7, 60.4 F <sub>1</sub> 雌：0, 6.2, 18.5, 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	
	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

1) 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		
ばいしょ [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	<0.01				
				21	<0.01	<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	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			
			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・無袋] (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			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・無袋] (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
	1			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