

消食基第276号
令和7年4月24日

食品衛生基準審議会
会長 曾根 智史 殿

内閣総理大臣 石破 茂
(公 印 省 略)

諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13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の設定について

農薬エスプロカルブ
農薬エタボキサム
農薬ピカルブトラゾクス
農薬ポリオキシシンD亜鉛塩
農薬ヨウ化メチル

以上

令和7年4月24日

農薬・動物用医薬品部会
部会長 堤 智昭 殿

食品衛生基準審議会
会長 曾根 智史

農薬の食品中の残留基準の設定について（付議）

標記について、下記のとおり内閣総理大臣から諮問があったので、食品衛生基準審議会規程第6条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

記

令和7年4月24日付け消食基第276号

次に掲げる農薬の食品中の残留基準の設定について

農薬エスプロカルブ
農薬エタボキサム
農薬ピカルブトラゾクス
農薬ポリオキシシンD亜鉛塩
農薬ヨウ化メチル

以上

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（昭和23年法律第82号）に基づく適用拡大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から、農薬・動物用医薬品部会（以下、「本部会」という。）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。

なお、本報告では、今般提出された作物残留試験成績に基づき、前回審議からの変更点を取りまとめる。また、今般の基準値設定依頼に当たって、毒性や代謝に関する新たな知見の提出がなく、既存の食品健康影響評価の結果に影響はないと考えられることから、本部会での審議後に食品安全委員会に対して食品健康影響評価の要請を行うこととしている。

1. 概要

- (1) 品目名：エタボキサム[Ethaboxam (ISO)]
- (2) 分類（用途）：農薬（殺菌剤）
- (3) 化学名：CAS名及びCAS番号は変更なし（添付資料1参照）

(*RS*)-*N*-[Cyano(thiophen-2-yl)methyl]-4-ethyl-2-(ethylamino)thiazole-5-carboxamide (IUPAC)

- (4) 構造式及び物性：変更なし（添付資料1参照）

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の国内における適用の範囲及び使用方法は、別紙1のとおり。なお、今般の基準値設定依頼にかかる新たな適用の範囲及び使用方法は網掛けとしている。

3. 代謝試験

変更なし（添付資料1参照）

4. 作物残留試験

(1) 分析の概要

変更なし（添付資料1参照）

(2) 作物残留試験結果

国内作物残留試験については、ミニトマトの試験成績を追加した。試験成績の概要を別紙2に示す。

5. 許容一日摂取量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）の評価

先の審議の際に、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おいて、エタボキサムのADIを0.05 mg/kg体重/日、ARfDを0.75 mg/kg体重と設定すると評価している。

6. 諸外国における状況

変更なし（添付資料1参照）

7. 残留規制

（1）残留の規制対象：変更なし

エタボキサムとする。

植物代謝試験において、主な残留物は親化合物であり、作物残留試験においても親化合物の残留が認められ、分析の指標として親化合物で十分であると考えられることから、残留の規制対象には、代謝物を含めずエタボキサムのみとする。

（2）基準値案

別紙3のとおりである。

8. 暴露評価

（1）暴露評価対象：変更なし

エタボキサムとする。

植物代謝試験において、可食部中で10%TRR以上認められる代謝物は代謝物G（ぶどう）であったが、作物残留試験において最大で0.03 mg/kg程度の残留濃度であること、食品安全委員会においてエタボキサムに比べて毒性が弱いと評価していることから、暴露評価対象には代謝物Gを含めずエタボキサムのみとする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、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）としている。

（2）暴露評価結果

① 長期暴露評価

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。詳細な暴露評価は別紙4参照。

| | EDI/ADI (%) ^{注)} |
|--------------|---------------------------|
| 国民全体 (1 歳以上) | 7.2 |
| 幼小児 (1~6 歳) | 12.3 |
| 妊婦 | 8.2 |
| 高齢者 (65 歳以上) | 7.1 |

注) 各食品の平均摂取量は、平成17~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

EDI試算法：作物残留試験成績の中央値 (STMR) 等×各食品の平均摂取量

② 短期 (1日経口) 暴露評価

各食品の短期推定摂取量 (ESTI) を算出したところ、国民全体 (1 歳以上) 及び幼小児 (1~6 歳) のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量 (ARfD) を超えていない^{注)}。詳細な暴露評価は別紙 5-1 及び 5-2 参照。

注) 基準値案、作物残留試験における最高残留濃度 (HR) 又は中央値 (STMR) 等を用い、平成 17~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成 22 年度の厚生労働科学研究の結果に基づき ESTI を算出した。

エタボキサムの適用の範囲及び使用方法 (国内)

2025年4月9日時点版

| 作物名 | 剤型 | 使用方法 | 希釈倍数 又は 使用量 | 使用時期 | 散布液量 (目安) | 使用回数 | エタボキサム を含む農薬の 総使用回数 |
|--------|----------|---------------|-------------------|---------|----------------|------|---------------------------------------|
| ばれいしょ | 12.5% SC | 散布 | 500～750倍 | 収穫7日前まで | 100～300 L/10 a | 4回以内 | 4回以内 |
| はくさい | 12.5% SC | 散布 | 1000倍 | 収穫7日前まで | 100～300 L/10 a | 3回以内 | 4回以内 (全面土壌混和は 1回以内、 散布は3回以内) |
| | | 全面処理後 土壌混和 | 1.0～1.5 L/10 a | 定植前 | 100～150 L/10 a | 1回 | |
| キャベツ | 12.5% SC | 散布 | 1000倍 | 収穫前日まで | 100～300 L/10 a | 3回以内 | 3回以内 |
| ブロッコリー | 12.5% SC | 散布 | 1000倍 | 収穫前日まで | 100～300 L/10 a | 3回以内 | 3回以内 |
| レタス | 12.5% SC | 散布 | 1000倍 | 収穫前日まで | 100～300 L/10 a | 3回以内 | 3回以内 |
| 非結球レタス | 12.5% SC | 散布 | 1000倍 | 収穫前日まで | 100～300 L/10 a | 3回以内 | 3回以内 |
| トマト | 12.5% SC | 散布 | 1000倍 | 収穫前日まで | 100～300 L/10 a | 4回以内 | 4回以内 |
| ミニトマト | 12.5% SC | 散布 | 1000倍 | 収穫前日まで | 100～300 L/10 a | 4回以内 | 4回以内 |
| きゅうり | 12.5% SC | 散布 | 1000倍 | 収穫前日まで | 100～300 L/10 a | 4回以内 | 4回以内 |
| ぶどう | 12.5% SC | 散布 | 1000倍 | 収穫7日前まで | 200～700 L/10 a | 4回以内 | 4回以内 |

SC：フロアブル

今回基準値設定依頼のあった適用の範囲及び使用方法を網掛けで示した。

エタボキサムの作物残留試験一覧表 (国内)

| 農作物 | 試験圃場数 | 試験条件 | | | | 各化合物の残留濃度 (mg/kg) ^{注)} 【エタボキサム/代謝物G】 | 設定の根拠等 |
|----------------|-------|----------|--|-----|-------------------|---|--------|
| | | 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% SC | 500倍散布 150, 200 L/10 a | 4 | 7, 14, 21 | 圃場A:<0.01/<0.01 圃場B:<0.01/<0.01 | ◎ |
| はくさい (茎葉) | 2 | 12.5% SC | 100倍定植前全面処理後土壌混和 150 L/10 a + 1000倍散布 200~300 L/10 a | 1+3 | 7, 14, 21 | 圃場A:0.38/<0.01 圃場B:0.72/0.02 | ◎ |
| キャベツ (葉球) | 6 | 12.5% SC | 1000倍散布 175~293 L/10 a | 3 | 1, 3, 7, 14, 21 | 圃場A:0.48/- 圃場B:1.07/- 圃場C:0.14/- 圃場D:1.80/- 圃場E:0.34/- 圃場F:0.48/- (3回, 7日) | ◎ |
| ブロッコリー (花蕾) | 3 | 12.5% SC | 1000倍散布 200~281 L/10 a | 3 | 1, 3, 7, 14, 21 | 圃場A:2.44/- 圃場B:4.42/- 圃場C:1.74/- | ◎ |
| 結球レタス (茎葉) | 6 | 12.5% SC | 1000倍散布 208~296 L/10 a | 3 | 1, 3, 7, 14, 21 | 圃場A:5.39/- 圃場B:3.22/- 圃場C:0.72/- 圃場D:0.68/- 圃場E:3.21/- (3回, 3日) 圃場F:3.26/- | |
| リーフレタス (茎葉) | 2 | 12.5% SC | 1000倍散布 172, 182 L/10 a | 3 | 1, 3, 7, 14 | 圃場A:18.2/- 圃場B:12.1/- | ◎ |
| サラダ菜 (茎葉) | 2 | 12.5% SC | 1000倍散布 178, 180 L/10 a | 3 | 1, 3, 7, 14 | 圃場A:17.7/- 圃場B:13.7/- | ◎ |
| トマト (果実) | 2 | 12.5% SC | 500倍散布 224.2, 350 L/10 a | 4 | 1, 3, 7 | 圃場A:*0.76/*0.01 (*4回, 3日) (#) 圃場B:*0.96/<0.01 (*4回, 3日) (#) | ◎ |
| | 2 | | 1000倍散布 300 L/10 a | 4 | 1, 3, 7, 14, 21 | 圃場A:0.32/<0.01 圃場B:*0.41/<0.01 (*4回, 3日) | |
| ミニトマト (果実) | 3 | 12.5% SC | 1000倍散布 249~282 L/10 a | 4 | 1, 3, 7, 14 | 圃場A:0.50/- (4回, 14日) 圃場B:1.52/- (4回, 7日) 圃場C:0.46/- | |
| きゅうり (果実) | 2 | 12.5% SC | 1000倍散布 200, 400 L/10 a | 4 | 1, 3, 7 | 圃場A:0.14/<0.01 圃場B:0.13/<0.01 | ◎ |
| ぶどう (果実) | 4 | 12.5% SC | 1000倍散布 | 4 | 7, 14, 21, 28, 40 | 圃場A:*2.19/**0.03 (*4回, 28日, **4回, 21日) | ◎ |
| | | | 500 L/10 a | | | 圃場B:*1.04/<0.01 (*4回, 28日) | |
| | | | 1000倍散布 200, 500 L/10 a | 4 | 1, 3, 7, 14, 21 | 圃場C:*1.26/<0.01 (*4回, 14日) 圃場D:3.65/0.02 | |

SC:フロアブル

-:分析せず

(#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。今回、新たに提出された作物残留試験成績を網掛けで示した。

基準値の設定根拠及び暴露評価にも使用されているものに◎で示した。

注) 当該農薬の登録又は申請された適用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が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濃度の最大値を示した。

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濃度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濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について () 内に記載した。

| 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 | 国/地域 基準値 ppm | |
| ばれいしょ | 0.05 | 0.05 | ○ | | | <0.01,<0.01(¥) |
| はくさい | 2 | 2 | ○ | | | 0.38,0.72(¥) |
| キャベツ | 4 | 4 | ○ | | | 0.14~1.80(n=6) |
| ブロッコリー | 9 | 9 | ○ | | | 1.74,2.44,4.42 |
| レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。) | 50 | 25 | ○ | | | 13.7(サラダ菜)、 12.1,18.2(リーフレタス) |
| トマト | 3 | 1 | ○・申 | | | 0.32~0.48(n=4)(#)(トマト)※1、 0.46,0.50,1.52(ミニトマト) |
| きゅうり(ガーキンを含む。) | 0.5 | 0.5 | ○ | | | 0.13,0.14(¥) |
| ぶどう | 7 | 8 | ○ | | | 1.04~3.65(n=4) |
| はちみつ | 0.05 | | | | | ※2 |

太枠:本基準(暫定基準以外の基準)を見直した基準値

○:既に、国内において登録等がされているもの

申:農薬の登録申請等に伴い基準値設定依頼がなされたもの

(#):適用の範囲内で試験が行われていない作物残留試験成績

(¥):基準値設定の根拠とした作物残留試験成績(最大値)

※1)トマトについては、プロポーションナリティ(proporcionality)の原則に基づき、処理濃度の比例性を考慮して換算した。なお、GAPに適合した使用量としては、12.5%SC1000倍散布を基に換算した。

※2)「食品中の農薬の残留基準設定の基本原則について」(令和6年6月25日食品衛生基準審議会農薬・動物用医薬品部会)の別添3「はちみつ中の農薬等の基準設定の方法について」に基づき設定。

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

| 食品名 | 基準値案 (ppm) | 暴露評価に 用いた数値 (ppm) | 国民全体 (1歳以上) EDI | 幼小児 (1~6歳) EDI | 妊婦 EDI | 高齢者 (65歳以上) EDI |
|---------------------|---------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|-----------|-----------------------|
| ばれいしょ | 0.05 | 0.01 | 0.4 | 0.3 | 0.4 | 0.4 |
| はくさい | 2 | 0.55 | 9.7 | 2.8 | 9.1 | 11.9 |
| キャベツ | 4 | 0.48 | 11.6 | 5.6 | 9.1 | 11.4 |
| ブロッコリー | 9 | 2.44 | 12.7 | 8.1 | 13.4 | 13.9 |
| レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。) | 50 | 13.7 | 131.5 | 60.3 | 156.2 | 126.0 |
| トマト | 3 | 0.460 | 14.8 | 8.7 | 14.7 | 16.8 |
| きゅうり (ガーキンを含む。) | 0.5 | 0.135 | 2.8 | 1.3 | 1.9 | 3.5 |
| ぶどう | 7 | 1.725 | 15.0 | 14.1 | 34.8 | 15.5 |
| はちみつ | 0.05 | ● 0.05 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.1 |
| 計 | | | 198.5 | 101.3 | 239.8 | 199.5 |
| ADI比 (%) | | | 7.2 | 12.3 | 8.2 | 7.1 |

EDI: 推定一日摂取量 (Estimated Daily Intake)

EDI試算値: 作物残留試験成績の中央値 (STMR) 等 × 各食品の平均摂取量

●: 個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値 (案) の数値を用いた。

エタボキサムの推定摂取量（短期）：国民全体(1歳以上)

| 食品名 (基準値設定対象) | 食品名 (ESTI推定対象) | 基準値案 (ppm) | 評価に用いた 数値 (ppm) | ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) | ESTI/ARFD (%) |
|--------------------|-------------------|---------------|-----------------------|---|------------------|
| ばれいしょ | ばれいしょ | 0.05 | 0.05 | 0.5 | 0 |
| はくさい | はくさい | 2 | 2 | 25.9 | 3 |
| キャベツ | キャベツ | 4 | ○ 1.8 | 17.2 | 2 |
| ブロッコリー | ブロッコリー | 9 | 9 | 54.1 | 7 |
| レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。) | レタス類 | 50 | 50 | 282.1 | 40 |
| トマト | トマト | 3 | ○ 1.52 | 16.6 | 2 |
| きゅうり(ガーキンを含む。) | きゅうり | 0.5 | 0.5 | 3.2 | 0 |
| ぶどう | ぶどう | 7 | ○ 3.65 | 49.2 | 7 |
| はちみつ | はちみつ | 0.05 | 0.05 | 0.0 | 0 |

ESTI：短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD(%)の値は、有効数字1桁(値が100を超える場合は有効数字2桁)とし四捨五入して算出した。

○：作物残留試験における最高残留濃度(HR)又は中央値(STMR)を用いて短期摂取量を推計した。

○を付していない食品については、基準値案の値又は暴露評価対象物質の残留濃度から推定される基準値に相当する値を使用した。

エタボキサムの推定摂取量（短期）：幼児(1～6歳)

| 食品名 (基準値設定対象) | 食品名 (ESTI推定対象) | 基準値案 (ppm) | 評価に用いた 数値 (ppm) | ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) | ESTI/ARFD (%) |
|--------------------|-------------------|---------------|-----------------------|---|------------------|
| ばれいしょ | ばれいしょ | 0.05 | 0.05 | 1.1 | 0 |
| はくさい | はくさい | 2 | 2 | 31.4 | 4 |
| キャベツ | キャベツ | 4 | ○ 1.8 | 28.1 | 4 |
| ブロッコリー | ブロッコリー | 9 | 9 | 129.7 | 20 |
| レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。) | レタス類 | 50 | 50 | 491.2 | 70 |
| トマト | トマト | 3 | ○ 1.52 | 41.3 | 6 |
| きゅうり(ガーキンを含む。) | きゅうり | 0.5 | 0.5 | 7.3 | 1 |
| ぶどう | ぶどう | 7 | ○ 3.65 | 111.7 | 10 |
| はちみつ | はちみつ | 0.05 | 0.05 | 0.1 | 0 |

ESTI：短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD(%)の値は、有効数字1桁(値が100を超える場合は有効数字2桁)とし四捨五入して算出した。

○：作物残留試験における最高残留濃度(HR)又は中央値(STMR)を用いて短期摂取量を推計した。

○を付していない食品については、基準値案の値又は暴露評価対象物質の残留濃度から推定される基準値に相当する値を使用した。

(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連絡及び基準値設定依頼（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 |
| 平成25年8月6日 | 残留基準告示 |
| 令和元年7月1日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：キャベツ、ブロッコリー等） |
| 令和2年2月13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 |
| 令和2年9月1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 |
| 令和2年10月28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 |
| 令和3年5月27日 | 残留基準告示 |
| 令和6年4月11日 | 農林水産省から消費者庁へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ミニトマト） |
| 令和7年4月24日 | 食品衛生基準審議会へ諮問 |
| 令和7年5月15日 | 食品衛生基準審議会農薬・動物用医薬品部会 |

● 食品衛生基準審議会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | | |
|-----|-----|---------------------------|
| 大山 | 和俊 | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長 |
| ○折戸 | 謙介 | 学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部教授 |
| 加藤 | くみ子 | 北里大学薬学部教授 |
| 近藤 | 麻子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長 |
| 須恵 | 雅之 | 東京農業大学応用生物科学部教授 |
| 瀧本 | 秀美 | 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所理事 |
| 田口 | 貴章 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| ◎堤 | 智昭 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 中島 | 美紀 | 金沢大学ナノ生命科学研究所（薬学系兼任）教授 |
| 野田 | 隆志 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |

(◎：部会長、○：部会長代理)

答申（案）

エタボキサムについては、以下のとおり食品中の農薬の残留基準を設定することが適当である。

エタボキサム

今回残留基準を設定する「エタボキサム」の規制対象は、エタボキサムとする。

| 食品名 | 残留基準値 ppm |
|--------------------|--------------|
| ばれいしょ | 0.05 |
| はくさい | 2 |
| キャベツ | 4 |
| ブロッコリー | 9 |
| レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。） | 50 |
| トマト | 3 |
| きゅうり（ガーキンを含む。） | 0.5 |
| ぶどう | 7 |
| はちみつ | 0.05 |

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適用拡大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

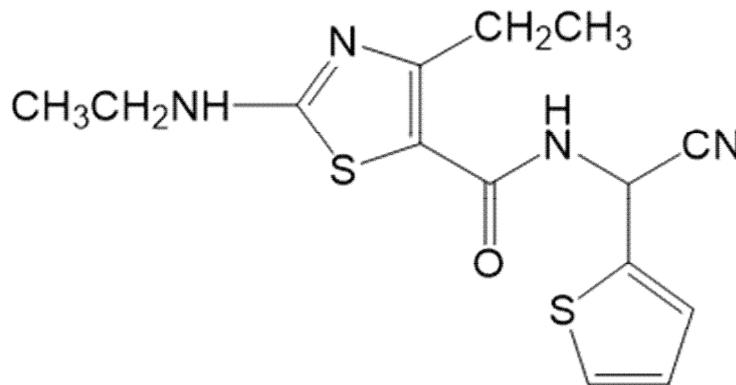
チアゾールカルボキサミド系殺菌剤である。病原菌の孢子形成等を阻害することで殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

(*RS*)-*N*-(α -Cyano-2-thenyl)-4-ethyl-2-(ethylamino)-1,3-thiazole-5-carboxamide (IUPAC)

5-Thiazolecarboxamide, *N*-(cyano-2-thienylmethyl)-4-ethyl-2-(ethylamino)-
(CAS : No. 162650-77-3)

(4) 構造式及び物性



| | |
|------|--|
| 分子式 | C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₂ |
| 分子量 | 320.44 |
| 水溶解度 | 4.8 × 10 ⁻³ g/L (20°C) |
| 分配係数 | log ₁₀ P _{ow} = 2.89 (pH 7) |

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。

作物名となっているものについては、今回農薬取締法（昭和23年法律第82号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

(1) 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 | 希釈倍数 | 使用液量 | 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 | 500～750倍 | 100～300 L/10 a | 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 | | | 収穫前日 まで | | 3回以内 |
| キャベツ ブロッコリー レタス 非結球レタス | | | | 3回以内 | | | 3回以内 |
| トマト | 疫病 | | | 4回以内 | 4回以内 | | |
| きゅうり | べと病 | | 200～700 L/10 a | 収穫7日 前まで | 4回以内 | 4回以内 | |
| ぶどう | | | | | | | |

| 作物名 | 適用 | 使用量 | 使用液量 | 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 |
|------|------|-------------------|-------------------|------|---------|---------------|---------------------------------------|
| はくさい | 根こぶ病 | 1.0～1.5 L/10 a | 100～150 L/10 a | 定植前 | 1回 | 全面処理後 土壌混和 | 4回以内 (全面土壌混和 は1回以内、 散布は3回以内) |

3. 体内運命試験（代謝試験）

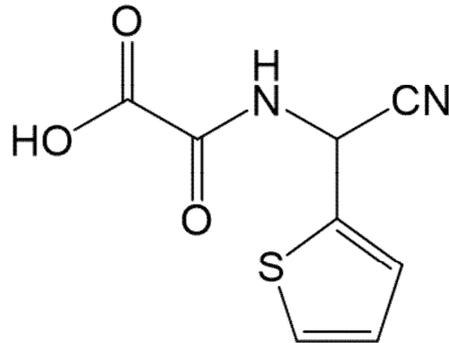
(1) 植物体内運命試験

植物体内運命試験が、ぶどう、ばれいしょ及びトマトで実施されており、可食部で10%TRR^{注)}以上認められた代謝物は、代謝物Gであった。

注) %TRR：総放射性残留物（TRR：Total Radioactive Residues）濃度に対する比率（%）

【代謝物略称一覧】

| 略称 | 化学名 |
|----|-------------------------|
| G | {[シアノ(2-チエニル)メチル]アミノ}酢酸 |



代謝物 G

注) 残留試験の分析対象、残留の規制対象及び暴露評価対象となっている代謝物について構造式を明記した。

4. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象物質

- ・エタボキサム
- ・代謝物G

② 分析法の概要

i) 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、カルボキシジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体 (WCX) カラム及びシリカゲルカラム、多孔性ケイソウ土カラム及びフロリジルカラム又はC₁₈カラム等を用いて精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV)、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) 又は液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界 : 0.01 mg/kg

ii) 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カラムを用いて精製した後、LC-MSで定量する。

または、試料からメタノールで抽出し、*n*-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 : 0.01 mg/kg

(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。

5. ADI及びARfD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おいて、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

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

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において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、食品安全委員会は評価にあたり閾値を設定することは可能であると判断した。

(参考)

復帰突然変異試験及び遺伝子突然変異試験の結果は陰性であった。ヒト末梢血リンパ球*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認められた。食品安全委員会は、これは過度の細胞毒性による非特異的な反応と考えられ、陰性と判断している。ヒト末梢血リンパ球*in vitro*小核試験において、代謝活性化系非存在下で小核誘発性が認められ、腹腔内投与によるマウス*in vivo*小核試験のうち1試験において、死亡例が認められる用量で小核出現頻度の増加が認められた。いずれにおいても、FISH^{注)}検査の結果、小核誘発は異数性誘発性に起因するものと考えられた。経口投与によるラット*in vivo*小核試験及びマウス*in vivo*染色体異常試験の結果は陰性であった。

以上のことから食品安全委員会は、*in vitro*小核試験及び腹腔内投与によるマウス*in vivo*小核試験の一部において認められた小核誘発頻度増加の誘発機序は異数性であり、DNA直接反応性でないことから、閾値があると考えられた。また、経口投与によるラット*in vivo*小核試験は陰性であり、エタボキサムには生体において問題となる遺伝毒性はないものとしている。

注) Fluorescence *in situ* hybridization (蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション)

(2) ARfD

無毒性量：75 mg/kg 体重/day

(動物種) ウサギ

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 発生毒性試験

(期間) 妊娠6～28日

安全係数：100

ARfD：0.75 mg/kg 体重

6. 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、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてうり科野菜、ぶどう等に、カナダにおいて小麦、大麦等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

エタボキサムとする。

作物残留試験では、一部の作物において代謝物Gが測定されているが、定量限界未満か親化合物と比較して低い残留濃度であることから、規制対象はエタボキサムのみとする。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価対象

エタボキサムとする。

植物体内運命試験の結果、可食部試料中で10%TRRを超える代謝物として代謝物Gが認められたが、作物残留試験において定量限界未満かエタボキサムと比較して低い残留濃度であること及び食品安全委員会がエタボキサムに比べて毒性が弱いと評価していることを踏まえ、暴露評価対象をエタボキサムのみとする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、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）としている。

(4) 暴露評価

① 長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量の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。

| | TMDI/ADI (%) ^{注)} |
|-------------|----------------------------|
| 国民全体 (1歳以上) | 19.3 |
| 幼小児 (1～6歳) | 34.8 |
| 妊婦 | 22.1 |
| 高齢者 (65歳以上) | 19.4 |

注) 各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

<参考>

| | EDI/ADI (%) ^{注)} |
|-------------|---------------------------|
| 国民全体 (1歳以上) | 8.5 |
| 幼小児 (1～6歳) | 14.6 |
| 妊婦 | 9.7 |
| 高齢者 (65歳以上) | 8.3 |

注) 各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量 (ESTI) を算出したところ、国民全体 (1歳以上) 及び幼小児 (1～6歳) のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量 (ARfD) を超えていない^{注)}。詳細な暴露評価は別紙4-1及び4-2参照。

注) 基準値案、作物残留試験における最高残留濃度 (HR) を用い、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成22年度の厚生労働科学研究の結果に基づきESTIを算出した。

エタボキサムの作物残留試験一覧表 (国内)

| 農作物 | 試験圃場数 | 試験条件 | | | | 各化合物の残留濃度 (mg/kg) ^{注)} 【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 150, 200 L/10 a | 4 | 7, 14, 21 | 圃場A:<0.01/<0.01 圃場B:<0.01/<0.01 |
| はくさい (茎葉) | 2 | 12.5%フロアブル | 100倍定植前全面処理 150 L/10 a + 1000倍散布 200~300 L/10 a | 1+3 | 7, 14, 21 | 圃場A:0.59/<0.01 圃場B:0.74/0.02 |
| キャベツ (葉球) | 6 | 12.5%フロアブル | 1000倍散布 175~293 L/10 a | 3 | 1, 3, 7, 14, 21 | 圃場A:0.48/- 圃場B:1.07/- 圃場C:0.14/- 圃場D:1.80/- 圃場E:0.34/- 圃場F:0.48/- (3回, 7日) |
| ブロッコリー (花蕾) | 3 | 12.5%フロアブル | 1000倍散布 200~281 L/10 a | 3 | 1, 3, 7, 14, 21 | 圃場A:2.44/- 圃場B:4.42/- 圃場C:1.74/- |
| レタス (茎葉) | 6 | 12.5%フロアブル | 1000倍散布 208~296 L/10 a | 3 | 1, 3, 7, 14, 21 | 圃場A:5.39/- 圃場B:3.22/- 圃場C:0.72/- 圃場D:0.68/- 圃場E:3.21/- (3回, 3日) 圃場F:3.26/- |
| リーフレタス (茎葉) | 2 | 12.5%フロアブル | 1000倍散布 172, 182 L/10 a | 3 | 1, 3, 7, 14 | 圃場A:18.2/- 圃場B:12.1/- |
| サラダ菜 (茎葉) | 2 | 12.5%フロアブル | 1000倍散布 178, 180 L/10 a | 3 | 1, 3, 7, 14 | 圃場A:17.7/- 圃場B:13.7/- |
| トマト (果実) | 2 | 12.5%フロアブル | 500倍散布 224, 2, 350 L/10 a | 4 | 1, 3, 7 | 圃場A:*0.78/**0.01 (*4回, 1日, **4回, 3日) (#) 圃場B:*1.13/*<0.01 (*4回, 1日) (#) |
| | 2 | | 1000倍散布 300 L/10 a | 4 | 1, 3, 7, 14, 21 | 圃場A:*0.37/<0.01 (*4回, 7日) 圃場B:*0.42/<0.01 (*4回, 3日) |
| きゅうり (果実) | 2 | 12.5%フロアブル | 1000倍散布 200, 400 L/10 a | 4 | 1, 3, 7 | 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 500 L/10 a | 4 | 7, 14, 21, 28, 40 | 圃場A:2.75/*0.04 (*4回, 21日) 圃場B:*1.40/<0.01 (*4回, 28日) |
| | 2 | | 1000倍散布 200, 500 L/10 a | 4 | 1, 3, 7, 14, 21 | 圃場A:*1.64/<0.01 (*4回, 21日) 圃場B:4.16/0.02 |

- : 分析せず

(#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

注) 当該農薬の登録又は申請された適用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濃度の最大値を示した。

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濃度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濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について () 内に記載した。

| 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 | 0.05 | ○ | | | <0.01,<0.01(¥) |
| はくさい | 2 | 2 | ○ | | | 0.59,0.74(¥) |
| キャベツ | 4 | | 申 | | | 0.14~1.80(n=6) |
| ブロッコリー | 9 | | 申 | | | 1.74,2.44,4.42 |
| レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。) | 25 | | 申 | | | 13.7,17.7(¥)(サラダ菜) |
| トマト | 1 | 1 | ○ | | | 0.37,0.42(¥) |
| きゅうり(ガーキンを含む。) | 0.5 | 0.5 | ○ | | | 0.16,0.17(#)(¥) |
| ぶどう | 8 | 10 | ○ | | | 1.40~4.16(n=4) |

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートライセンス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

「登録有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で農薬等としての使用が認められていることを示している。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内で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。

(#)これらの作物残留試験は、登録又は申請の適用の範囲内で試験が行われていない。

(¥)作物残留試験結果の最大値を基準値設定の根拠とした。

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

| 食品名 | 基準値案 (ppm) | 暴露評価に 用いた数値 (ppm) | 国民全体 (1歳以上) TMDI | 国民全体 (1歳以上) EDI | 幼児 (1~6歳) TMDI | 幼児 (1~6歳) EDI | 妊婦 TMDI | 妊婦 EDI | 高齢者 (65歳以上) TMDI | 高齢者 (65歳以上) EDI |
|----------------------|---------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|------------|-----------|------------------------|-----------------------|
| ばれいしょ | 0.05 | 0.01 | 1.9 | 0.4 | 1.7 | 0.3 | 2.1 | 0.4 | 1.8 | 0.4 |
| はくさい | 2 | 0.665 | 35.4 | 11.8 | 10.2 | 3.4 | 33.2 | 11.0 | 43.2 | 14.4 |
| キャベツ | 4 | 0.718 | 96.4 | 17.3 | 46.4 | 8.3 | 76.0 | 13.6 | 95.2 | 17.1 |
| ブロッコリー | 9 | 2.867 | 46.8 | 14.9 | 29.7 | 9.5 | 49.5 | 15.8 | 51.3 | 16.3 |
| レタス (サラダ菜及びびんしゃを含む。) | 25 | 15.7 | 240.0 | 150.7 | 110.0 | 69.1 | 285.0 | 179.0 | 230.0 | 144.4 |
| トマト | 1 | 0.395 | 32.1 | 12.7 | 19.0 | 7.5 | 32.0 | 12.6 | 36.6 | 14.5 |
| きゅうり (ガーキンを含む。) | 0.5 | 0.165 | 10.4 | 3.4 | 4.8 | 1.6 | 7.1 | 2.3 | 12.8 | 4.2 |
| ぶどう | 8 | 2.488 | 69.6 | 21.6 | 65.6 | 20.4 | 161.6 | 50.2 | 72.0 | 22.4 |
| 計 | | | 532.6 | 232.8 | 287.4 | 120.1 | 646.5 | 285.1 | 542.9 | 233.7 |
| ADI比 (%) | | | 19.3 | 8.5 | 34.8 | 14.6 | 22.1 | 9.7 | 19.4 | 8.3 |

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

EDI試算法: 作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

エタボキサムの推定摂取量（短期）：国民全体(1歳以上)

| 食品名 (基準値設定対象) | 食品名 (ESTI推定対象) | 基準値案 (ppm) | 評価に用いた 数値 (ppm) | ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/day) | ESTI/ARfD (%) |
|--------------------|-------------------|---------------|-----------------------|---|------------------|
| ばれいしょ | ばれいしょ | 0.05 | 0.05 | 0.5 | 0 |
| はくさい | はくさい | 2 | 2 | 25.9 | 3 |
| キャベツ | キャベツ | 4 | ○ 1.8 | 17.2 | 2 |
| ブロッコリー | ブロッコリー | 9 | 9 | 54.1 | 7 |
| レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。) | レタス類 | 25 | 25 | 141.0 | 20 |
| トマト | トマト | 1 | 1 | 10.9 | 1 |
| きゅうり(ガーキンを含む。) | きゅうり | 0.5 | 0.5 | 3.2 | 0 |
| ぶどう | ぶどう | 8 | ○ 4.16 | 56.0 | 7 |

ESTI：短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁(値が100を超える場合は有効数字2桁)とし四捨五入して算出した。

○：作物残留試験における最高残留濃度(HR)を用いて短期摂取量を推計した。

○を付していない食品については、基準値案の値又は暴露評価対象物質の残留濃度から推定される基準値に相当する値を使用した。

エタボキサムの推定摂取量（短期）：幼小児(1～6歳)

| 食品名 (基準値設定対象) | 食品名 (ESTI推定対象) | 基準値案 (ppm) | 評価に用いた 数値 (ppm) | ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/day) | ESTI/ARfD (%) |
|---------------------|-------------------|---------------|-----------------------|---|------------------|
| ばれいしょ | ばれいしょ | 0.05 | 0.05 | 1.1 | 0 |
| はくさい | はくさい | 2 | 2 | 31.4 | 4 |
| キャベツ | キャベツ | 4 | ○ 1.8 | 28.1 | 4 |
| ブロッコリー | ブロッコリー | 9 | 9 | 129.7 | 20 |
| レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。) | レタス類 | 25 | 25 | 245.6 | 30 |
| トマト | トマト | 1 | 1 | 27.2 | 4 |
| きゅうり (ガーキンを含む。) | きゅうり | 0.5 | 0.5 | 7.3 | 1 |
| ぶどう | ぶどう | 8 | ○ 4.16 | 127.4 | 20 |

ESTI：短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：作物残留試験における最高残留濃度（HR）を用いて短期摂取量を推計した。

○を付していない食品については、基準値案の値又は暴露評価対象物質の残留濃度から推定される基準値に相当する値を使用した。

(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連絡及び基準値設定依頼（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 |
| 平成25年 8月 6日 | 残留農薬基準告示 |
| 令和 元年 7月 1日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：キャベツ、ブロッコリー等） |
| 令和 2年 2月13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 |
| 令和 2年 9月 1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 |
| 令和 2年10月26日 | 薬事・食品衛生審議会へ諮問 |
| 令和 2年10月28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]

- 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝 埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
井之上 浩一 学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
大山 和俊 一般財団法人残留農薬研究所化学部長
折戸 謙介 学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部生理学教授
魏 民 公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科
環境リスク評価学准教授
佐々木 一昭 国立大学法人東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐野 元彦 国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
瀧本 秀美 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
永山 敏廣 学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井 俊一 元 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
吉成 浩一 静岡県公立大学法人静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：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 |
| キャベツ | 4 |
| ブロッコリー | 9 |
| レタス（サラダ菜及びちしやを含む。） | 25 |
| トマト | 1 |
| きゅうり（ガーキンを含む。） | 0.5 |
| ぶどう | 8 |



農薬評価書

工夕ボキサム (第2版)

2020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..... | 4 |
| ○ 食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿..... | 7 |
| ○ 要 約..... | 8 |
| | |
| I. 評価対象農薬の概要..... | 9 |
| 1. 用途..... | 9 |
| 2. 有効成分の一般名..... | 9 |
| 3. 化学名..... | 9 |
| 4. 分子式..... | 9 |
| 5. 分子量..... | 9 |
| 6. 構造式..... | 9 |
| 7. 開発の経緯..... | 9 |
| | |
| II. 安全性に係る試験の概要..... | 11 |
| 1. 動物体内運命試験..... | 11 |
| (1) ラット..... | 11 |
| 2. 植物体内運命試験..... | 17 |
| (1) ぶどう..... | 17 |
| (2) ばれいしょ..... | 18 |
| (3) トマト..... | 20 |
| 3. 土壌中運命試験..... | 21 |
| (1) 好氣的土壌中運命試験..... | 21 |
| (2) 好氣的土壌中運命試験（分解速度検討試験）..... | 22 |
| (3) 水/底質系における土壌中運命試験..... | 23 |
| (4) 土壌吸着試験..... | 25 |
| 4. 水中運命試験等..... | 25 |
| (1) 加水分解試験..... | 25 |
| (2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）..... | 25 |
| (3) 水中光分解試験（滅菌自然水）..... | 25 |
| (4) 加工処理条件下における加水分解試験<参考資料>..... | 26 |
| 5. 土壌残留試験..... | 26 |
| 6. 作物残留試験..... | 27 |
| (1) 作物残留試験..... | 27 |
| (2) 推定摂取量..... | 27 |

| | |
|--|----|
| 7. 一般薬理試験 | 28 |
| 8. 急性毒性試験 | 28 |
| (1) 急性毒性試験 | 28 |
| (2) 急性神経毒性試験 (ラット) | 29 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 | 30 |
| 10. 亜急性毒性試験 | 30 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) | 30 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) | 31 |
| (3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) | 32 |
| (4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット) | 33 |
| (5) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) | 33 |
| (6) 90日間亜急性毒性試験 (代謝物G、ラット) | 34 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 35 |
| (1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) | 35 |
| (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) | 35 |
| (3) 18か月間発がん性試験 (マウス) | 37 |
| 12. 生殖発生毒性試験 | 38 |
| (1) 2世代繁殖試験 (ラット) | 38 |
| (2) 発生毒性試験 (ラット) ① | 39 |
| (3) 発生毒性試験 (ラット) ② | 40 |
| (4) 発生毒性試験 (ウサギ) | 41 |
| 13. 遺伝毒性試験 | 41 |
| 14. その他の試験 | 44 |
| (1) 雄ラットの生殖ホルモン濃度と生殖腺病理検査 | 44 |
| (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>) | 45 |
| (3) テストステロン合成に対する影響検討試験 (<i>in vitro</i>) | 45 |
| (4) サイトカラシンBを用いた細胞毒性試験 | 46 |
| (5) 28日間免疫毒性試験 (ラット) | 46 |
| III. 食品健康影響評価 | 48 |
| ・別紙1：代謝物/分解物略称 | 54 |
| ・別紙2：検査値等略称 | 55 |
| ・別紙3：作物残留試験成績 | 56 |
| ・別紙4：推定摂取量 | 60 |
| ・参照 | 61 |

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 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値設定依頼（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）（参照50）
- 2013年 8月 6日 残留農薬基準値告示（参照51）

－第2版関係－

- 2019年 7月 1日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：キャベツ、ブロッコリー等）
- 2020年 2月 13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（厚生労働省発生食0213第4号）、関係書類の接受（参照52～69）
- 2020年 2月 18日 第773回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2020年 3月 23日 第89回農薬専門調査会評価第二部会
- 2020年 6月 5日 第2回農薬第三専門調査会
- 2020年 6月 16日 第782回食品安全委員会（報告）
- 2020年 6月 17日 から7月16日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2020年 8月 26日 農薬第三専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2020年 9月 1日 第788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) | (2015年6月30日まで) |
| 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*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9日から

熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2011年1月13日から

佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山本茂貴 (委員長代理)
川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口逸子
吉田 充

<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)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

三枝順三**
佐々木有
代田真理子
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
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

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

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人（座長）
西川秋佳*（座長代理）
三枝順三（座長代理**）
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子（座長）
赤池昭紀（座長代理）
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑（座長）
松本清司（座長代理）
泉 啓介

栞形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）
納屋聖人（座長代理）
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)
山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

川口博明
代田眞理子
玉井郁巳

根本信雄
森田 健
與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2020年3月31日まで)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
赤池昭紀
浅野 哲
小野 敦

代田眞理子
清家伸康
中島美紀
永田 清
長野嘉介

本間正充
松本清司
森田 健
與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)
平塚 明 (座長代理)
堀本政夫 (座長代理)
赤池昭紀
石井雄二

篠原厚子
清家伸康
豊田武士
中塚敏夫

福井義浩
藤本成明
森田 健
吉田 充*

・評価第二部会

松本清司 (座長)
平林容子 (座長代理)
義澤克彦 (座長代理)
小澤正吾
久野壽也

栗形麻樹子
中島美紀
本多一郎
増村健一

山手丈至
山本雅子
若栗 忍
渡邊栄喜

・評価第三部会

小野 敦 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
美谷島克宏 (座長代理)
太田敏博
腰岡政二

佐藤 洋
杉原数美
高木篤也
永田 清

中山真義
八田稔久
藤井咲子
安井 学

・評価第四部会

本間正充 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
與語靖洋 (座長代理)
乾 秀之

加藤美紀
川口博明
代田眞理子
高橋祐次

玉井郁巳
中島裕司
西川秋佳
根岸友恵

* : 2018年6月30日まで

<食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿>

(2020年4月1日から)

| | | |
|-------------|-------|------|
| 松本清司 (座長) | 栗形麻樹子 | 山本雅子 |
| 平林容子 (座長代理) | 古武弥一郎 | 若栗 忍 |
| 小澤正吾 | 中島美紀 | 渡邊栄喜 |
| 久野壽也 | 山手丈至 | |

<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 |
|------|-----|

<第2回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>

| | | |
|------|------|------|
| 八田稔久 | 増村健一 | 義澤克彦 |
|------|------|------|

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、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(キャベツ、ブロッコリー等)、急性神経毒性試験(ラット)、28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)、遺伝毒性試験、28日間免疫毒性試験(ラット)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(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、免疫毒性(ラット)等である。

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、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

2世代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、いずれの試験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、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。

各種試験結果から、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/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、エタボキサムの単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量 75 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 0.75 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 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

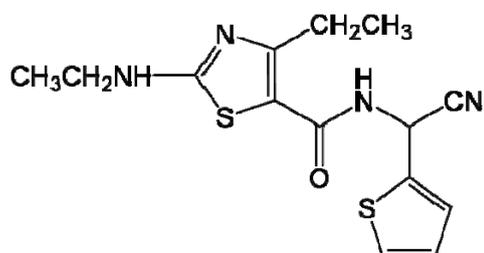
4. 分子式

C₁₄H₁₆N₄OS₂

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により殺菌効果を示すと考えられている。

日本では 2013 年に農薬登録され、海外では米国、カナダ等において農薬登録されている。

今回、農薬取締法に基づく登録申請（適用拡大：キャベツ、ブロッコリー等）がなされている。

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比放射能（質量放射能）からエタボキサムの濃度 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 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。

いずれの投与群においても、放射能濃度は雄に比べて雌で高かった。

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）に比べて高用量群（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）に比べて血球中（69～162 時間）において長かった。

反復経口投与群では、血漿に比べて血球中で高い蓄積が認められた。（参照 1、2、49）

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 | |
|------|------------------------------|------------------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------------------|-------------------|
| 標識体 | | [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 | | 10 mg/kg 体重 | | 150 mg/kg 体重 | | 10 mg/kg 体重 | | 150 mg/kg 体重 | | 10 mg/kg 体重/日 | |
| 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} (μg/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・μg/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} (μg/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・μg/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ことから、推定値となる。

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1) ⑤b.] 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中残留率の合計から、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。

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。

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、単回投与群における濃度の 5~15 倍であった。（参照 1、2、49）

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）。

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 | 性別 | 投与 120 時間後 ^a |
|------|----------------------------------|----------------------|----|---|
| 単回経口 | [thz- ¹⁴ C] エタボキサム | 10 mg/kg 体重 | 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 mg/kg 体重 | 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 mg/kg 体重 | 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 mg/kg 体重 | 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 mg/kg 体重 /日 | 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) |

^a : 反復経口投与群では最終投与 120 時間後

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、経時的な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。

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投与群で 1 µg/g 未満、高用量投与群で 8 µg/g 未満であった。

エタボキサムの経時的な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が、[thz-¹⁴C] エタボキサム投与群の雌雄の甲状腺における残留放射能濃度のみがこれらの傾向と異なり、投与後 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、いずれの試料採取時点においても 0.01% TAR 以下であった。

血漿中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て血漿からより早く消失すると考えられた。(参照 1、3、49)

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 | 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 mg/kg 体重 | 雄 | 肝臓(12.9)、腎臓(8.93)、副腎(4.80)、血漿(4.51) | 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 | 肝臓(11.3)、腎臓(8.40)、副腎(5.23)、血漿(5.09) | 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)、副腎(0.10)、脾臓(0.09)、血漿(0.09) |
| | 150 mg/kg 体重 | 雄 | 肝臓(44.4)、腎臓(26.3)、副腎(17.5)、血漿(15.4) | 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)、血漿(0.62) |
| | | 雌 | 肝臓(49.1)、腎臓(29.3)、副腎(26.0)、血漿(21.4) | 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) |
| [thp- ¹⁴ C] エタボキサム | 10 mg/kg 体重 | 雄 | 肝臓(10.5)、腎臓(6.67)、副腎(3.60)、血漿(3.59) | 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 | 肝臓(10.1)、腎臓(7.08)、血漿(4.25) | 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)、血漿(0.07) |

| 標識体 | 投与量 | 性別 | T _{max} 付近 ^a | 投与 24 時間後 | 投与 120 時間後 |
|-----|-----------------|----|---|---|---|
| | 150 mg/kg 体重 | 雄 | 肝臓(42.7)、腎臓 (23.9)、副腎(18.2)、血 漿(14.6) | 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 | 肝臓(39.9)、腎臓 (24.0)、副腎(24.9)、血 漿(17.4) | 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. (1) ⑤a.] で得られた尿、糞及び肝臓並びに胆汁中排泄試験 [1. (1) ⑤b.] 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。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 4 に示されている。

代謝物プロファイルは、標識体及び用量間で類似しており、性差は認められなかった。尿中の主要代謝物として C 及び D が認められた。糞中放射能の主要成分は未変化のエタボキサムであり、主要代謝物として D、E 及び F が認められた。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。

ラットにおけるエタボキサムの主要代謝経路は、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代謝物 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代謝物 E の生成、次いで水酸化による代謝物 F の生成であると考えられた。(参照 1、2、49)

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 | 性別 | 試料 ^a | エタボキサム | 代謝物 |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------|---------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| 単回経口 | [thz- ¹⁴ C] エタボキサム | 10 mg/kg 体重 | 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 mg/kg 体重 | 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 mg/kg 体重 | 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 mg/kg 体重 | 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 mg/kg 体重/ 日 | 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

^a：投与後 48 時間（反復経口投与群においては、最終投与後 48 時間）の試料。

⑤ 排泄

a. 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、性別及び投与量にかかわらず、投与放射能は主に糞中（66%TAR～92%TAR）に、次いで尿中（13%TAR～30%TAR）に排泄された。呼気中に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。

低用量単回経口投与群と反復経口投与群の排泄パターンに差は認められなかった。（参照 1、2、49）

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 | 10 mg/kg 体重 | | 150 mg/kg 体重 | | 10 mg/kg 体重 | | 150 mg/kg 体重 | | 10 mg/kg 体重/日 | |
| 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 |

/: 測定されず

^a: 投与後 48 時間の排泄率

b. 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、低用量投与群で 37%~45%、高用量投与群で 26%~36%であった。（参照 1、2、49）

表6 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与量 | 10 mg/kg 体重 | | 150 mg/kg 体重 | |
|-------------|-------------|------|--------------|------|
| | 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(内容物を含む) | 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（慣行ほ場施用濃度）の用量で 5 回（収穫 46 日、38 日、30 日、22 日及び 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 日、10 日及び 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。

果実及び葉試料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、未変化の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。ほか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から、糖構造を有していると考えられた。(参照 1、4、49)

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] エタボキサム | [thp- ¹⁴ 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 | 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 (慣行ほ場施用濃度) の用量で 5 回

(収穫 46 日、38 日、30 日、22 日及び 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 日、10 日及び 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 回散布後に比べて収穫時において増加していたが、茎葉では最終散布 5 日後に最大となった後に減少した。

収穫時の茎葉試料における抽出放射能は 98.5%TRR~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、微量の未変化のエタボキサムが認められた。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、各画分の放射能が測定された結果、デンプンが 41.2%TRR~42.9%TRR (0.012~0.030 mg/kg)、グルコースが 38.1%TRR~39.3%TRR (0.011~0.028 mg/kg)、グルコサゾンが 18.3%TRR~22.8%TRR (0.005~0.017 mg/kg)、それぞれ認められた。(参照 1、5、49)

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 |
| 茎葉 | 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（慣行ほ場施用濃度）の用量で3回（収穫37日、29日及び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日、7日及び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、試験液が直接暴露しないよう3個の果実を保護したトマト植物体にも散布処理し、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未変化の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。

収穫時の葉部試料では、表面洗浄液で66.1%TRR～68.0%TRR（36.1～37.5 mg/kg）、抽出液で24.6%TRR～25.8%TRR（13.4～14.2 mg/kg）、抽出残渣で6.2%TRR～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未変化のエタボキサム（45.4%TRR～60.1%TRR、24.8～33.2 mg/kg）であった。（参照1、6、49）

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- ¹⁴ C] エタボキサム | [thp- ¹⁴ C] 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- ¹⁴ 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- ¹⁴ 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 |

植物におけるエタボキサムの主要代謝経路は、チアゾール環の切断による代謝物 G の生成であり、その後、炭水化物として生体成分に取り込まれると考えられた。

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 乾土の用量で混合処理し、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 日後に約 40%**TAR**～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%**TAR**～60%**TAR** に達した。抽出残渣中放射能の大部分（11.5%**TAR**～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 日後に 2%**TAR** 未満となった。いずれの標識体処理土壌においても、微量の分解物 H 及び I が認められた。そのほか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。

エタボキサムの好氣的土壌における推定半減期は 1.5～1.8 日と算出された。

好氣的土壌において、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。（参照 1、7、49）

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 (日) | 抽出 放射能 | 抽出放射能の主要成分 | | | ¹⁴ CO ₂ | 抽出 残渣 |
|----------------------------------|--------------------|-----------|------------|-------|-------|-------------------------------|----------|
| | | | 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 | 98.2 | 0.4 | 0.4 | — | 2.2 |
| | 2 | 72.5 | 41.7 | 0.9 | 5.2 | 2.2 | 20.0 |
| | 7 | 43.8 | 15.9 | 0.9 | 3.2 | 8.0 | 39.0 |
| | 30 | 26.5 | 5.7 | 0.7 | 2.4 | 19.0 | 49.8 |
| | 120 | 11.7 | 1.4 | <0.1 | 1.3 | 31.5 | 53.2 |
| | 180 | 9.3 | / | / | / | 34.8 | 54.8 |
| [thp- ¹⁴ C] エタボキサム | 0 | 100 | 94.1 | <0.3 | 0.3 | — | 2.2 |
| | 2 | 62.4 | 34.1 | 1.0 | 4.2 | 6.1 | 21.0 |
| | 7 | 41.4 | 17.9 | 1.4 | 2.2 | 19.1 | 33.6 |
| | 30 | 20.9 | 6.3 | 0.4 | 2.7 | 38.6 | 36.9 |
| | 120 | 9.6 | 1.8 | 0.3 | 1.4 | 55.4 | 29.8 |
| | 180 | 6.1 | / | / | / | 61.1 | 30.3 |

—：試料なし、/：抽出放射能が 10%TAR 未満であったことから、分析されず

(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 乾土の用量で混合処理し、好氣的条件下、10℃（砂質シルト質壤土のみ）又は 20℃の暗所で 120 日間インキュベートして、土壌中運命試験（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。

10℃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。抽出残渣中放射能の大部分（21.6%TAR～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。

20℃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%TAR～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、抽出残渣中放射能の大部分はフルボ酸画分（24.6%TAR～42.5%TAR）に、埴壤土ではフミン画分（15.1%TAR～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%TAR～46.5%TAR に達した。

いずれの土壌中においても、未変化のエタボキサムのほか、微量の分解物 H 及び I が認められた。そのほか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土壌における推定半減期は、10℃の砂質シルト壤土で 6.1 日、20℃の砂壤土で 0.6 日、埴壤土で 4.4 日、砂質シルト壤土で 1.1 日と算出され、低温条件において分解は遅くなった。（参照 1、8、49）

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

— : 試料なし、/ : 分析されず

(3) 水/底質系における土壌中運命試験

2種類の水/底質系（池水/埴壤土：pH 7.8 及び湖水/砂質壤土：pH 6.3、いずれも英国）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℃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中放射能は、埴壤土では主にフミン画分（17.2%TAR～23.1%TAR）に、砂質壤土ではフルボ酸画分（12.6%TAR～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。

水層及び底質中の主要分解物は I であった。分解物 H も認められたが、底質及び水層のいずれにおいても 3%TAR 未満であった。そのほかに多数の未同定分解物が認められたが、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/埴壤土系の水層で 6.0 日、水/底質で 29 日、底質で 81 日、湖水/砂質壤土系の水層で 3.3 日、水/底質で 12 日、底質で 47 日と

算出された。

水/底質系におけるエタボキサムの主要分解経路は、①加水分解による分解物 H の生成並びにそのアルコール体（分解物 J）及びアルデヒド体（分解物 K）を経た未同定分解物及び CO₂ への無機化、②加水分解による分解物 I の生成を経た未同定分解物及び CO₂ への無機化であると考えられた。（参照 1、9、49）

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 (日) | [thz- ¹⁴ C]エタボキサム | | | | [thp- ¹⁴ C]エタボキサム | | | |
|-------------|-------------|------------------------------|-------|------|-------------------------------|------------------------------|-------|------|-------------------------------|
| | | 水層 | 底質 | | ¹⁴ CO ₂ | 水層 | 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 (日) | エタボキサム | | 分解物 H | | 分解物 I | | 分解物 J 又は K | |
|-------------|----------------------------------|-------------|--------|------|-------|------|-------|-----|------------|-----|
| | | | 水層 | 底質 | 水層 | 底質 | 水層 | 底質 | 水層 | 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ことから、分析されず

(4) 土壤吸着試験

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、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 1、10、49）

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 の用量で添加し、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。

未変化のエタボキサムは処理 30 日後に、pH 4 では 87.9%TAR～89.4%TAR、pH7 では 96.9%TAR～97.4%TAR、pH9 では 85.8%TAR～87.3%TAR 認められた。いずれの標識体処理区においても、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 未満認められた。また、[thz-¹⁴C]エタボキサム処理区では、各緩衝液中に分解物 L が微量認められた。

エタボキサムの推定半減期は、pH 4 で 194 日、pH7 で 1,350 日、pH9 で 163 日と算出され、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 1、11、49）

(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 の用量で添加し、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、未変化のエタボキサムは 4.4%TAR～6.0%TAR まで減少した。いずれの標識体処理区においても主要分解物は M であり、照射 92 時間後に最大 9.7%TAR～11.4%TAR 認められた。そのほかに、10%TAR 未満の少量分解物として、いずれの標識体処理区においても 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 が認められた。

推定半減期は 30.6～33.7 時間（平均 32.2 時間）と算出され、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 1、12、49）

(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 の用量で添加し、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、未変化のエタボキサムは 1.9%TAR～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%TAR～10.6%TAR) 及び P (最大 13.8%TAR～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 認められた。更に、[thz-¹⁴C]エタボキサム処理区では分解物 Y (最大 33.6%TAR) が、[thp-¹⁴C]エタボキサム処理区では分解物 R (最大 33.6%TAR)、G (最大 4.9%TAR) 及び Q (最大 4.2%TAR) が認められた。

推定半減期は 12.7～13.6 日と算出され、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 1、13、49)

(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]エタボキサムを 1 mg/L の用量で添加し、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、未変化のエタボキサムは、120℃処理区で 72.0%TAR～72.9%TAR、100℃処理区で 91.3%TAR～92.5%TAR、90℃処理区で 96.0%TAR～97.1%TAR 認められた。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)の順であった。

120℃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、ほかに分解物 I (6.5%TAR～6.7%TAR) 及び H (2.7%TAR) が認められた。

主要分解経路は、シアノ基の酸化的置換による α -カルボニル化合物(分解物 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(分解物 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(分解物 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(分解物 L)の生成であると考えられた。(参照 1、14、49)

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(容器内及びほ場)が実施された。

結果は表 17 に示されている。(参照 1、15、49)

表 17 土壌残留試験成績

| 試験 | | 濃度 ^a | 土壌 | 推定半減期(日) |
|-------|-------|-----------------|----------|----------------------|
| | | | | 総エタボキサム ^b |
| 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 |
| ほ場試験 | 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 |

a: 容器内試験では純品、ほ場試験ではフロアブル剤が用いられた。

b: 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、最終散布 1 日後に収穫したリーフレタス(茎葉)の 18.3 mg/kg、代謝物 G の最大残留値は、最終散布 21 日後に収穫したぶどう(果実)の 0.04 mg/kg であった。(参照 1、16、49、53~60)

(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、食品中から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 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法から、エタボキサムが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 18 食品中から摂取されるエタボキサムの推定摂取量

| | 国民平均 (体重: 55.1 kg) | 小児(1~6 歳) (体重: 16.5 kg) | 妊婦 (体重: 58.5 kg) | 高齢者(65 歳以上) (体重: 56.1 kg) |
|-----------------|-----------------------|----------------------------|---------------------|------------------------------|
| 摂取量 (µg/人/日) | 307 | 163 | 378 | 309 |

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 1、17、49)

表 19 一般薬理試験結果概要

| 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) | 雌雄 各 2 | 0、200、600、 1,000 (経口) ^b | 1,000 | — | 影響なし |

注) 溶媒として、a: 1%MC 液、b: ゼラチンカプセルが、それぞれ用いられた。
—: 最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 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 1、18~21、49)

表 20 急性毒性試験結果概要

| 被験物質 | 投与経路 | 動物種 性別・匹数 | 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 ^a | SD ラット 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 投与量：5,000 mg/kg 体重 雌雄：飲水量増加、尿量増加及び淡黄色尿(雄：投与 2～9 日後、雌：4～8 日後) 雄：立毛(投与 2～9 日後)、体重減少及び体重増加抑制(投与 8 日、各 1 例) 雌：脱毛(投与 4 日以降) 死亡例なし |
| | 経皮 ^b | 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 ^c | SD ラット 雌雄各 5 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 呼吸深大、呼吸雑音及び体重増加抑制 死亡例なし |
| | | | >4.89 | >4.89 | |
| 代謝物 G | 経口 ^d | 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(投与後 5 日)及び体重増加抑制(投与 15 日) 死亡例なし |
| | | | | >5,000 | |

／：該当なし

a：毒性等級法による評価。溶媒として、コーン油が用いられた。

b：24 時間閉塞貼付

c：4 時間暴露（ダスト）

d：毒性等級法による評価。溶媒として、1%MC が用いられた。

(2) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、300、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.1%Tween 80 を含む 1%MC 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 2,000 mg/kg 体重投与群の雌で体重増加抑制²が認められたことから、無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重、雌で 1,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。

(参照 53、61)

² 1,000 mg/kg 体重投与群の雄及び 2,000 mg/kg 体重投与群の雌では投与当日～7 日後、2,000 mg/kg 体重投与群の雄では投与当日～7 日後及び投与当日～14 日後に認められた。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 1、22～24、49）

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増加が認められたが、これは摂餌量減少に伴う低栄養に起因した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、毒性学的意義はないと考えられた。

投与 12 週に飲水量が測定され、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 投与群で認められた飲水量減少は、投与自体の影響ではなく、同時期に認められた摂餌量減少を反映したものと考えられた。そのほか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 の有意な減少が認められたが、RBC、Hb 又は Ht に変動が認められないことから、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、他の尿検査項目では異常は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。

肉眼的病理検査において、650 ppm 以上投与群の雌雄で肺うっ血の増加が認められたが、対応する病理組織学的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³及び補正重量⁴増加が認められたことから、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 1、25、49)

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(投与 1~13 週) ・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 ・精巣上体絶対重量及び比重量減少 ・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(投与 1 週以降) ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降)^{§2} ・食餌効率低下(投与 1~13 週) ・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^a ・摂餌量減少(投与 1~13 週)^{§1} ・精巣異常精子細胞^b ・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 |

^{§1}: 650 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^{§2}: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a: 650 ppm 投与群では投与 2 週以降、2,000 ppm 投与群では投与 1 週以降で認められた。

b: 650 ppm 投与群でのみ認められた。

(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臓及び精巣についてのみ実施された。

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ことから、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

³ 体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

⁴ 最終体重を共変量とした共分散分析値を補正重量という (以下同じ)。

照 1、26、49)

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(投与 1 週以降) |
| 1,000 ppm 以上 | ・ 体重増加抑制(投与 4~13 週) ・ 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、偶発的変化と考えられた。

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 週及び 10 週に切迫と殺された。臨床症状においてこの 2 例には貧血がみられ、病理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、全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減少及び尿比重の軽度な高値が認められたが、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認められた。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認められないことから、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、雌雄とも 15 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が認められたことから、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 1、27、49）

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 |
|--------------------|--|---|
| 100mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb 及び RBC 減少 ・ MCHC 増加 ・ び慢性肝細胞肥大^{§1} ・ 胸腺退縮/萎縮 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少(投与 1～13 週) ・ Ht 及び Hb 減少 ・ 胸腺絶対重量減少 ・ び慢性肝細胞肥大^{§1} |
| 40mg/kg 体重/日 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対重量増加 ・ 脾臓髓外造血/骨髓過形成^{§2} | <ul style="list-style-type: none"> ・ 切迫と殺(1 例) ・ RBC 及び網赤血球率減少 ・ T.Chol 増加^{§1} ・ 肝絶対重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大^{§1} ・ 胸腺退縮/萎縮 |
| 15mg/kg 体重/日 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1～13 週)^{§1} ・ T.Chol 増加^{§4} ・ 無機リン減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大^{§1, a} | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1～13 週)^{§3} |

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：40 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ことから検体投与の影響と考えられた。

§3：15 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§4：15 及び 40 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：15 及び 40 mg/kg 体重/日投与群で認められた。

(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（投与 4 週以降）及び摂餌量減少（投与 1 週以降）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ことから、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 1、28、49）

(5) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制が認められた。病理組織学的検

査において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で投与部位に角化亢進を伴う上皮過形成が認められ、1,000 mg/kg 体重/日投与群では潰瘍も認められた。雌ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、雄では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、300 mg/kg 体重/日以上投与群で投与部位の上皮過形成等が認められ、雌ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったことから、全身性の無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日、皮膚の局所作用に対する無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 53、62）

(6) 90 日間亜急性毒性試験（代謝物 G、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 90 日間亜急性毒性試験（代謝物 G、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 Lym 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 濃度の減少並びに電解質濃度（カルシウム、無機リン及びナトリウム）の増加が認められた。しかし、ALT、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認められたが、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ことから、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に比べて弱いと考えられた。（参照 1、29、49）

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ことから、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 1、30、49）

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"> ・ 体重増加抑制(投与 1～52 週)^{§1} ・ PLT 及び網赤血球率増加 ・ T.Chol 増加 ・ ALP 活性上昇 ・ 肝比重量及び補正重量増加 ・ 肝細胞褐色細胞沈着 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1～52 週) ・ ALP 活性上昇 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞褐色細胞沈着 |
| 10 mg/kg 体重/日 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝細胞肥大^{§2} |
| 5 mg/kg 体重/日 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

^{§1}：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^{§2}：10 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（発がん性群：一群雌雄各 60 匹、慢性毒性群：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認められたが、これはエタボキサム又は代謝物が尿中へ排泄されたものであり、毒性所見ではないと考

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 増加が認められたが、これらの投与群では投与に関連した肝臓の病理組織学的変化は認められず、一過性として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、全投与群で卵巣黄体消失の発生頻度に有意な増加が認められた。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検体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ことから、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 1、31、49）

（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"> ・ 摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ T.Chol、Glu 及び TP 増加 ・ 精巣上体比重量減少 ・ 精囊(凝固腺を含む)絶対重量減少 ・ び慢性肝細胞肥大^{§1} ・ 小葉中心性肝細胞肥大^{§1} ・ 精巣上体の精子数減少 ・ 前立腺の腺房細胞萎縮^{§1} ・ 精囊萎縮^{§1} | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ 食餌効率低下(投与 1 週以降) ・ T.Chol、Glu 及び TP 増加 ・ び慢性肝細胞肥大^{§1} |
| 300 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 精巣上体絶対重量減少 ・ 精巣の限局性間細胞過形成^{§1} ・ 精巣の両側性精細管萎縮^{§2} ・ 精巣上体の精子消失^{§2} ・ 精巣上体管内異常精子形成細胞の存在^{§2} ・ 精巣上体の管上皮空胞化及び上皮内空隙形成^{§2} | 300 ppm 以下 毒性所見なし |
| 100 ppm | 毒性所見なし | |

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：300 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 31 精巣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（雄：投与 0～14 週以降、雌：投与 14～78 週）が、雌で肝比重量及び補正重量増加が認められた。同投与群の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認められず、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。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

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ことから、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 1、32、49）

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 ₁ 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 F₁ 世代の雌において、副腎絶対及び比重量の有意な減少が認められたが、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認められなかったことから、この副腎の重量減少に毒性学的意義はないものと考えられた。

本試験において、親動物では 650 ppm 投与群の P 及び F₁ 世代の雌雄で体重増加抑制等が、同投与群の P 及び F₁ 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 F₁ 世代の雄では交尾率、授精率及び妊孕率低下等が、それぞれ認められ、児動物では 650 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 世代で体重増加抑制等が認められたことから、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、F₁ 雄：17.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：18.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、33、49）

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 ₁ | | 親：F ₁ 、児：F ₂ | | |
|-----|----------------------|---|--|---|---|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | |
| 親動物 | 650 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1～5 週以降) ・摂餌量減少(投与 1～3 週) <u>精子</u> <ul style="list-style-type: none"> ・運動性低下 ・形態異常精子増加 <u>精巣上体</u> <ul style="list-style-type: none"> ・管内異常精子形成細胞存在 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(哺育 14 日) | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・交尾率低下 ・交尾所要日数増加 ・授精率低下 ・妊孕率低下 <u>精子</u> <ul style="list-style-type: none"> ・運動性低下 ・形態異常精子増加 ・精巣上体尾部精子数減少 <u>精巣</u> <ul style="list-style-type: none"> ・小型化、軟化[§]及び暗調化[§] ・全生殖細胞消失精細管 ・異常精子形成細胞 <u>精巣上体</u> <ul style="list-style-type: none"> ・小型化[§] ・絶対及び比重量減少 ・精子数減少 ・管内異常精子形成細胞存在 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・腎絶対及び比重量減少 ・妊娠期間延長 ・着床数減少 |
| | 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"> ・体重増加抑制(投与 1～7 日以降) ・新生児生存率低下 ・包皮分離完了遅延及び臍開口遅延 | | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・生存児数減少 ・新生児生存率低下 | |
| | 200 ppm 以下 | 毒性所見なし | | 毒性所見なし | |

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(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認められる 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ことから、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 1、34、49)

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"> ・背部脱毛(妊娠 8 日以降) ・摂餌量減少(妊娠 6~7 日以降) ・全胚吸収(3 腹)[§] | <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・内臓変異(肝臓分葉異常、肝臓中間葉突出を伴う横隔膜薄化[§]、精巣位置異常)増加 ・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 |
| 300 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・流涎(妊娠 17 日以降) ・体重増加抑制^a ・飲水量増加^b ・妊娠子宮重量減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・骨格変異(胸骨分節未骨化)増加 |
| 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"> ・低体重 |

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^a : 300 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6~12 日、1,000 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6~8 日以降に認められた。

^b : 300 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 8 日以降、1,000 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 7 日以降に認められた。

(3) 発生毒性試験 (ラット) ②

ラットを用いた発生毒性試験① [12. (2)] において、胎児の無毒性量が得られなかったことから、本試験は胎児の無毒性量の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、両投与群における飲水量増加に毒性学的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分葉異常の発生頻度に増加傾向が認められたが、統計学的有意差はなかった。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が、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ことから、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 1、35、49)

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(妊娠 6~8 日以降) ・摂餌量減少(妊娠 6~7 日) | ・内臓変異(肝臓分葉異常)増加 [§] ・骨格変異(14 肋骨)増加 [§] |
| 100 mg/kg 体重/日以上 | ・背部脱毛増加(妊娠 6 日以降) ・飲水量増加 ^a | 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 | |

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^a : 100 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 11 日以降、300 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 7 日以降に認められた。

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、胎児で低体重が認められたことから、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、125 mg/kg 体重/日投与群で投与初期 (妊娠 6~8 日) に軽度な体重減少が認められ、状態悪化により 2 例が切迫と殺 (妊娠 15 日及び 16 日) された。75 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少 (妊娠 6~7 日) が認められた。胎児では、いずれの投与群において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 1、36、49)

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、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (マウスリンフォーマ TK 試験)、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及び小核試験並びにラット及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験、マウスを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 37 に示されている。

復帰突然変異試験及び遺伝子突然変異試験の結果は陰性であった。ヒト末梢血リンパ球を用いた *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認められた。しかし、この染色体異常誘発性は、その後に実施された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。

ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験において、代謝活性化系非存在下で小核誘発性が認められ、腹腔内投与により実施されたマウスを用いた *in vivo* 小核試験のうち 1 試験において、死亡例が認められる用量で小核出現頻度の増加が認められた。いずれの試験においても、FISH 検査の結果、小核誘発は異数性誘発性に起因するものと考えられた。経口投与により実施されたラットを用いた *in vivo* 小核試験及びマウスを用いた *in vivo* 染色体異常試験の結果は陰性であった。

以上のことから、*in vitro* 小核試験及び腹腔内投与で実施されたマウスを用いた *in vivo* 小核試験の一部において認められた小核誘発頻度増加の誘発機序は異数性であり、DNA 直接反応性でないことから、閾値があると考えられた。また、経口投与で実施されたラットを用いた *in vivo* 小核試験は陰性であり、エタボキサム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 1、37～39、41、49、53、63～68)

(ヒト末梢血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 遺伝毒性試験結果概要 (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/プレート(+/-S9) | 陰性 |
| | マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+}) マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+}) マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+}) マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+}) | 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 |
| | ヒト末梢血リンパ球 | 1 回目：125～1,000 µg/mL(+/-S9) (3 時間処理、16 時間培養) 2 回目：20～100 µg/mL(-S9) (19 時間処理) 20～80 µg/mL(+S9) (3 時間処理、16 時間培養) | 陰性 |
| | ヒト末梢血リンパ球 | 1～20 µg/mL(-S9) (PHA 存在下で 24 時間培養後、20 時間処理 ^a) 25～75 µg/mL(+S9) (PHA 存在下で 24 時間培養後、3 時間処理、17 時間培養 ^a) | 陽性 ^{§1} |

| 試験 | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|----------------|----------------------------------|---|---|
| 小核試験 | ヒト末梢血リンパ球 | ①15～35 µg/mL(-S9) ②8～27.5 µg/mL(-S9) (PHA 存在下で①：24 時間、②：48 時間培養後、いずれも 20 時間処理 a) | 陽性 ^{§2} |
| | ヒト末梢血リンパ球 | ①0.5～10 µg/mL(-S9) ②0.5～4 µg/mL(-S9) (PHA 存在下で①：24 時間、②：48 時間培養後、いずれも 20 時間処理 a) | 陽性 ^{§3} |
| <i>in vivo</i> | SD ラット(骨髄細胞) (一群雄 7 匹) | 500、1,000、2,000 mg/kg 体重 ^b (単回経口投与、500 及び 1,000 mg/kg 体重投与群：投与 24 時間後に、2,000 mg/kg 体重投与群：投与 24 時間及び 48 時間後に、それぞれ標本作製) | 陰性 |
| | ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 7 匹) | 50、150、300 mg/kg 体重/日 ^c (24 時間間隔で 2 回腹腔内投与、最終投与 24 時間及び 48 時間後に標本作製) | 陰性 ^{§4} |
| | ICR マウス(骨髄細胞及び末梢血) (一群雄 10 匹) | 150、200、250、300 mg/kg 体重/日 ^d (24 時間間隔で 2 回腹腔内投与、最終投与 24 時間及び 48 時間後に標本作製) | 陽性 ^{§5} |
| | 染色体異常試験 | ICR マウス(精原細胞) (一群雄 5 匹) | 250、500、1,000 mg/kg 体重/日 (5 日間強制経口投与、最終投与 24 時間後に標本作製) |

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

^{§1}：-S9 条件下で小核誘発性が認められ、FISH 検査の結果、セントロメア陽性小核が高頻度で認められたことから、異数性誘発性に起因するものと考えられた。

^{§2}：PHA48 時間処理群において小核誘発性が認められ、FISH 検査の結果、セントロメア陽性小核が高頻度で認められたことから、異数性誘発性に起因するものと考えられた。また、染色体特異的 DNA プローブを用いた二核細胞観察の結果、染色体不分離を示す細胞の増加が認められた。

^{§3}：PHA24 時間及び 48 時間処理群において小核誘発性が認められ、FISH 検査（染色体特異的 DNA プローブを用いた二核細胞観察）の結果、いずれの処理群においても染色体喪失を示す二核細胞の増加が認められ、異数性誘発性に起因するものと考えられた。

^{§4}：300 mg/kg 体重/日投与群（最終投与 24 時間及び 48 時間後標本）において、小核を有する多染性赤血球の増加（0.11%～0.13%）が認められたが、同投与群では骨髄細胞毒性が認められており、試験実施機関における背景データ（0.02%～0.16%）の範囲内であること、また、対照群の値が低値であったことに起因して統計学的有意差が認められたと考えられることから、生物学的意義はない変化と考えられた。

^{§5}：300 mg/kg 体重/日投与群（最終投与 24 時間後の骨髄標本）で小核を有する多染性赤血球の増加が認められ、同投与群の末梢血においても小核を有する網状赤血球の増加が認められた。骨髄標本を用いた FISH 検査の結果、セントロメア陽性小核が 80%～90%認められたことから、エタボキサム投与による小核誘発は、異数性誘発性に起因するものと考えられた。

a：エタボキサム処理後、サイトカラシン B を 6 µg/mL の用量で添加して、更に 28 時間培養後に標本作製された。

b：500 mg/kg 体重以上体重投与群で立毛、神経過敏行動、歩行異常等（投与 1 時間後以降）が認められた。

c：300 mg/kg 体重/日投与群では、死亡（3 例）及び切迫と殺（1 例）が認められたほか、体重減少、チアノーゼ、呼吸緩徐等の全身状態の悪化が認められた。50 mg/kg 体重/日以上投与群では、活動性低下、立毛、腹臥位、円背位、呼吸不規則及び眼瞼下垂が認められた。

d：300 mg/kg 体重/日投与群で死亡（2 例）、150 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少、体温低下立毛、活動性低下、耳蒼白、紅涙、眼瞼下垂、眼瞼閉鎖、頻呼吸、円背位及び嗜眠が認められた。

代謝物 G (植物及び水中由来) について、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球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 1、42、43、49)

表 38 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物 G)

| 試験 | | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|----------|----------|--|---|----|
| in vitro | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 50~5,000 µg/プレート(+/-S9) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 | ヒト末梢血リンパ球 | 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 |

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

14. 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組織学的変化が認められたことから、本試験は、エタボキサム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、投与開始前並びに投与 7 日、14 日、28 日及び 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影響は表 39 に示されている。

2,000 ppm 投与群で体表面被毛の黄色着色が、650 ppm 以上投与群で頭部の褐色着色が認められたが、これら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 日及び 14 日に血中テストステロン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認められた。また、投与 91 日には LH 及び FSH 濃度の軽度な上昇が認められた。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認められた。

本試験結果から、エタボキサムはラットの血中テストステロン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により下垂体前葉での LH 及び FSH 産生量が増加したものと考えられた。(参照 1、44、49)

表 39 各投与群で認められた影響

| 投与群 | 雄 |
|---------------|---|
| 2,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少(投与 1 週) ・ 血中テストステロン濃度減少 ・ 血中 LH 及び FSH 濃度軽度上昇 ・ 精巣上体小型化 ・ 精巣小型化、軟化 ・ 精巣上体比重量減少 ・ 精巣絶対及び比重量減少 ・ 精巣上体：炎症、管腔内細胞残屑、精子数減少、精子消失、上皮空胞化及び管腔内多核巨細胞 ・ 精巣：両側性多核巨細胞形成及び両側性間細胞過形成 |
| 650 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ 食餌効率低下(投与 1~13 週) ・ 精巣上体絶対重量減少 ・ 精巣：両側性生殖細胞消失/変性 |

(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 (*in vitro*)

エタボキサムのヒトエストロゲン受容体 α (hER α) 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、1 nM、10 nM、100 nM 及び 1 μ M と設定された。

hER α 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 α のアゴニスト：17 β -エストラジオール、hER α 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 μ 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、49)

(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、1 nM、10 nM、100 nM、1 μ M、10 μ M 及び 100 μ 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に対する影響はないと判定された。（参照 48、49）

以上の結果から、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)] において認められた精巣毒性の発現については、エタボキサム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。

血中テストステロン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、ラットに認め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血中テストステロン濃度減少に対し、ネガティブフィードバック機構が持続的に働いた結果、血中 LH 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

ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 [13.] 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ったことから、本試験では、ヒト末梢血リンパ球を代謝活性化系非存在下で、エタボキサム（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。

以上のことから、本試験条件下においてエタボキサムは 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 1、40、49）

（5）28 日間免疫毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雄 10 匹）に混餌（原体：0、250、650 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与し、投与 25 日に SRBC を単回静脈内投与して、28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 40 28 日間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 | 250 ppm | 650 ppm | 1,500 ppm |
|-------------------------|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 21 | 52 | 121 |

650 ppm 以上投与群において、体重増加抑制（投与 1～8 日以降）及び摂餌量減少（投与 1～4 週）が認められた。

1,500 ppm 投与群において副腎、脾臓及び胸腺の絶対重量減少が認められたが、比重量に検体投与の影響は認められないことから、体重増加抑制に起因するものと考えられた。

いずれの投与群においても、脾臓細胞数及び脾臓における SRBC 特異的 IgM 抗体産生細胞数に検体投与による影響は認められなかった。

本試験条件下において免疫毒性は認められなかった。（参照 53、69）

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。なお、今回、作物残留試験（キャベツ、ブロッコリー等）、急性神経毒性試験（ラット）、28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）、遺伝毒性試験、28日間免疫毒性試験（ラット）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C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、主に糞中に排泄された。糞中放射能の主要成分は未変化のエタボキサムであり、主要代謝物としてD、E及びFが認められた。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。

¹⁴C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未変化のエタボキサム及び極性画分であり、10%TRRを超える代謝物としてG [ぶどう（果実）で最大18.4%TRR]が認められた。

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リーフレタス（茎葉）の18.3 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、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫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、血中テストステロン濃度減少は本剤投与に関連した変化と考えられた。また、精巣間細胞腺腫は、検体投与により血中テストステロン濃度が減少し、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。

植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてGが認められた。代謝物Gは、ラットで認められていないが、急性経口毒性試験の結果はエタボキサムと同等（LD₅₀：5,000 mg/kg 体重超）であり、90日間亜急性毒性試験ではいずれの投与群でも毒性影響は認められなかったことから、エタボキサムに比べて毒性は

弱いと考えられた。また、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験の結果は、いずれも陰性であった。更に、作物残留試験における代謝物 G の残留値は、エタボキサムに比べて低かった。以上のことから、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 41 に、単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 42 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、最小毒性量は 15 mg/kg 体重/日であったが、より低用量で、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/日を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/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、エタボキサムの単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量 75 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 0.75 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

| | |
|--------------|-----------------|
| ADI | 0.05 mg/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 |

| | |
|---------------|---------------|
| ARfD | 0.75 mg/kg 体重 |
| (ARfD 設定根拠資料) | 発生毒性試験 |
| (動物種) | ウサギ |
| (期間) | 妊娠 6～28 日 |
| (投与方法) | 強制経口 |
| (無毒性量) | 75 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

<参考>

<EPA、2017年>

| | |
|---------------|------------------|
| cRfD | 0.055 mg/kg 体重/日 |
| (cRfD 設定根拠資料) | 慢性毒性試験/発がん性併合試験 |
| (動物種) | ラット |
| (期間) | 2年間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 5.5 mg/kg 体重/日 |
| (不確実係数) | 100 |
| aRfD | 設定されず |

<HC、2014年>

| | |
|---------------|------------------|
| ADI | 0.055 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性試験/発がん性併合試験 |
| (動物種) | ラット |
| (期間) | 2年間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 5.5 mg/kg 体重/日 |
| (不確実係数) | 100 |
| ARfD | 1.0 mg/kg 体重 |
| (ARfD 設定根拠資料) | 発生毒性試験① |
| (動物種) | ラット |
| (期間) | 妊娠 6～19 日 |
| (投与方法) | 強制経口 |
| (無毒性量) | 100 mg/kg 体重/日 |
| (不確実係数) | 100 |

(参照 71～74)

表 41 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 ^a |
|--|--|--|--|--|---|
| 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 (亜急性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、650 ppm | 雄：5.5 雌：21.0 | 雄：16.4 雌：45.5 | 雄：精巣上体絶対重量減少等 雌：体重増加抑制等 (精巣間細胞腺腫の発生頻度増加) |
| 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、650 ppm | 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 ₁ 雄：0、5.8、 17.7、60.4 F ₁ 雌：0、6.2、 18.5、60.7 | P 雄：16.2 P 雌：17.6 F ₁ 雄：17.7 F ₁ 雌：18.5 | P 雄：52.6 P 雌：56.1 F ₁ 雄：60.4 F ₁ 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 (内臓奇形・変異及び骨格変異発生頻度増加) | |

| 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 ^a |
|------------|---------------------|--|-------------------------------|-----------------------|---|
| | 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 (催奇形性は認められない) |
| | 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 |
| マウス | 90日間 亜急性 毒性試験 | 0、200、450、 1,000、2,500 ppm | 雄：33 雌：93 | 雄：74 雌：195 | 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 |
| | | 雄：0、33、74、 163、405 雌：0、41、93、 195、483 | | | |
| マウス | 18か月間 発がん性 試験 | 0、100、300、900 ppm | 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) |
| | | 雄：0、11.8、35.0、 117 雌：0、13.8、43.8、 135 | | | |
| 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 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 | 雌雄：- | 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 |
| ADI | | | NOAEL：5 SF：100 ADI：0.05 | | |
| ADI 設定根拠資料 | | | イヌ 1年間慢性毒性試験 | | |

ADI：許容一日摂取量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

-：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

a：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 42 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日) | 無毒性量及び急性参照用量設定に関連 するエンドポイント (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日) ^a |
|-------------|----------|-----------------------------------|--|
| ラット | 急性神経毒性試験 | 0、300、1,000、2,000 | 雄：300 雌：1,000 雌雄：体重増加抑制 |
| | 発生毒性試験① | 0、100、300、1,000 | 母動物：300 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 |
| | 発生毒性試験② | 0、10、30、100、300 | 母動物：100 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 |
| | 小核試験 | 0、500、1,000、2,000 | 雄：- 立毛、神経過敏行動、歩行異常等 |
| ウサギ | 発生毒性試験 | 0、25、75、125 | 母動物：75 母動物：体重減少及び摂餌量減少 |
| ARfD | | | NOAEL：75 SF：100 ARfD：0.75 |
| ARfD 設定根拠資料 | | | ウサギ発生毒性試験 |

ARfD：急性参照用量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

－：無毒性量は設定できなかった。

^a：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<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-カルボキサミド酸 |
| 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)] |
| AUC | 薬物濃度曲線下面積 |
| Chol | コレステロール |
| C _{max} | 最高濃度 |
| EPA | 米国環境保護庁 |
| FISH | 蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション |
| 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) |
| HC | カナダ保健省 |
| Ht | ヘマトクリット値 |
| hERα | ヒトエストロゲン受容体α |
| Ig | 免疫グロブリン |
| LC ₅₀ | 半数致死濃度 |
| LD ₅₀ | 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 |
| PHA | フィトヘマグルチニン |
| PHI | 最終使用から収穫までの日数 |
| PLT | 血小板数 |
| RBC | 赤血球数 |
| SRBC | ヒツジ赤血球 |
| T _{1/2} | 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 _{max} | 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 ほ場 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 |
| ばれいしょ [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 | <0.01 | <0.01 | | |
| | 7 | | | <0.01 | <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 | <0.01 | | | | | |
| 21 | <0.01 | <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 + 散布： 250～ 375 | 4(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 | |
| | 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 | | | | |
| キャベツ [露地] (葉球) 2013、2014 年度 | 1 | 散布： 300～ 350 | 3 | 1 | 0.48 | 0.48 | | | | | | |
| | | | | 3 | 0.25 | 0.25 | | | | | | |
| | | | | 7 | 0.12 | 0.12 | | | | | | |
| | | | | 14 | <0.01 | <0.01 | | | | | | |
| 21 | <0.01 | <0.01 | | | | | | | | | | |
| 1 | 1.08 | 1.07 | | | | | | | | | | |
| 3 | 0.95 | 0.95 | | | | | | | | | | |
| 7 | 0.79 | 0.78 | | | | | | | | | | |
| 14 | 0.16 | 0.16 | | | | | | | | | | |
| 21 | 0.07 | 0.07 | | | | | | | | | | |
| キャベツ [露地] (葉球) 2014年度 | 1 | 散布： 366 | 3 | 1 | 0.15 | 0.14 | | | | | | |
| | | | | 3 | 0.07 | 0.07 | | | | | | |
| | | | | 7 | <0.01 | <0.01 | | | | | | |
| | | | | 14 | <0.01 | <0.01 | | | | | | |
| | 21 | <0.01 | <0.01 | | | | | | | | | |
| | 1 | 1.84 | 1.80 | | | | | | | | | |
| | 3 | 1.55 | 1.54 | | | | | | | | | |
| | 7 | 1.46 | 1.44 | | | | | | | | | |
| | 14 | 0.39 | 0.38 | | | | | | | | | |
| | 21 | 0.47 | 0.46 | | | | | | | | | |
| | 1 | 0.35 | 0.34 | | | | | | | | | |
| | 3 | 0.34 | 0.34 | | | | | | | | | |
| 7 | 0.13 | 0.12 | | | | | | | | | | |
| 14 | 0.02 | 0.02 | | | | | | | | | | |
| 21 | 0.02 | 0.02 | | | | | | | | | | |
| 1 | 0.35 | 0.34 | | | | | | | | | | |
| 3 | 0.27 | 0.26 | | | | | | | | | | |
| 7 | 0.48 | 0.48 | | | | | | | | | | |
| 14 | 0.10 | 0.10 | | | | | | | | | | |
| 21 | 0.05 | 0.05 | | | | | | | | | | |

| 作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度 | 試験 ほ場 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 | | | | |
| ブロッコリー [露地] (花蕾) 2013 年度 | 1 | 散布： 250～ 308 | 3 | 1 | 2.46 | 2.44 | / | / | / | / | / | / | | | | |
| | | | | 3 | 1.54 | 1.53 | | | | | | | | | | |
| | | | | 7 | 0.69 | 0.68 | | | | | | | | | | |
| | | | | 14 | 0.01 | 0.01 | | | | | | | | | | |
| | 21 | <0.01 | <0.01 | / | / | / | / | | | | | | | | | |
| | 1 | 4.49 | 4.42 | | | | | | | | | | | | | |
| | 3 | 3.73 | 3.73 | | | | | | | | | | | | | |
| | 7 | 1.16 | 1.16 | | | | | | | | | | | | | |
| | 14 | 0.19 | 0.19 | / | / | / | / | | | | | | | | | |
| 21 | 0.11 | 0.10 | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 1.76 | 1.74 | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 1.40 | 1.39 | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 1.30 | 1.30 | / | / | / | / | | | | | | | | | | |
| 14 | 0.35 | 0.35 | | | | | | | | | | | | | | |
| 21 | 0.06 | 0.06 | | | | | | | | | | | | | | |
| レタス [施設] (茎葉) 2013 年度 | 1 | 散布： 274～ 311 | | | | | 3 | 1 | 5.40 | 5.39 | / | / | / | / | / | / |
| | | | 3 | 5.15 | 5.14 | | | | | | | | | | | |
| | | | 7 | 3.44 | 3.44 | | | | | | | | | | | |
| | | | 14 | 0.85 | 0.84 | | | | | | | | | | | |
| | 21 | 0.98 | 0.97 | / | / | / | / | | | | | | | | | |
| | 1 | 3.23 | 3.22 | | | | | | | | | | | | | |
| | 3 | 1.75 | 1.74 | | | | | | | | | | | | | |
| | 7 | 0.76 | 0.76 | | | | | | | | | | | | | |
| | 14 | 0.66 | 0.66 | / | / | / | / | | | | | | | | | |
| 21 | 0.04 | 0.04 | | | | | | | | | | | | | | |
| レタス [施設] (茎葉) 2014 年度 | 1 | 散布： 360 | 3 | | | | | 1 | 0.73 | 0.72 | / | / | / | / | / | / |
| | | | | | | | | 3 | 0.48 | 0.48 | | | | | | |
| | | | | 7 | 0.12 | 0.12 | | | | | | | | | | |
| | | | | 14 | 0.03 | 0.03 | | | | | | | | | | |
| | 21 | 0.02 | 0.02 | / | / | / | / | | | | | | | | | |
| | 1 | 0.68 | 0.68 | | | | | | | | | | | | | |
| | 3 | 0.66 | 0.66 | | | | | | | | | | | | | |
| | 7 | 0.42 | 0.42 | | | | | | | | | | | | | |
| | 14 | 0.12 | 0.12 | / | / | / | / | | | | | | | | | |
| 21 | 0.08 | 0.08 | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 2.85 | 2.85 | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 3.23 | 3.21 | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 1.55 | 1.54 | / | / | / | / | | | | | | | | | | |
| 14 | 0.79 | 0.78 | | | | | | | | | | | | | | |
| 21 | 0.40 | 0.40 | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 散布： 309 | 3 | | | | | 1 | 3.32 | 3.26 | / | / | / | / | / | / | |
| | | | 3 | 2.44 | 2.43 | | | | | | | | | | | |
| | | | 7 | 0.63 | 0.62 | | | | | | | | | | | |
| | | | 14 | 0.19 | 0.19 | | | | | | | | | | | |
| 21 | 0.01 | 0.01 | / | / | / | / | | | | | | | | | | |

| 作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度 | 試験 ほ場 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 | | | |
| リーフ レタス [施設] (茎葉) 2013 年度 | 1 | 散布： 228 | 3 | 1 | 18.3 | 18.2 | | | | | | | | | |
| | | | | 3 | 13.6 | 13.5 | | | | | | | | | |
| | | | | 7 | 13.6 | 13.5 | | | | | | | | | |
| | | | | 14 | 10.6 | 10.4 | | | | | | | | | |
| | 1 | 散布： 215 | 3 | 1 | 12.2 | 12.1 | | | | | | | | | |
| | | | | 3 | 11.3 | 11.3 | | | | | | | | | |
| | | | | 7 | 9.72 | 9.69 | | | | | | | | | |
| | | | | 14 | 8.80 | 8.70 | | | | | | | | | |
| サラダ菜 [施設] (茎葉) 2013 年度 | 1 | 散布： 223 | 3 | 1 | 17.8 | 17.7 | | | | | | | | | |
| | | | | 3 | 15.6 | 15.6 | | | | | | | | | |
| | | | | 7 | 10.7 | 10.6 | | | | | | | | | |
| | | | | 14 | 5.20 | 5.20 | | | | | | | | | |
| | 1 | 散布： 225 | 3 | 1 | 13.8 | 13.7 | | | | | | | | | |
| | | | | 3 | 13.2 | 13.0 | | | | | | | | | |
| | | | | 7 | 11.0 | 10.9 | | | | | | | | | |
| | | | | 14 | 6.14 | 5.93 | | | | | | | | | |
| 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 | 散布： 375 | 4 | 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 | 散布： 561～ 875 ^a | 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 | | |
| 1 | 散布： 250～ 500 | 4 | 7 | 0.78 | 0.77 | 0.52 | 0.52 | <0.01 | <0.01 | | | | | | |
| | | | 1 | 0.73 | 0.70 | 1.14 | 1.13 | <0.01 | <0.01 | | | | | | |
| 1 | 散布： 250～ 500 | 4 | 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 | 0.16 | 0.16 | 0.10 | 0.10 | <0.01 | <0.01 | | | | | |
| | 1 | 散布： 250～ 500 | 4 | 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 | | | | | |
| | | | | 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 | | | |
| 1 | 散布： 625 | 4 | 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 | | | | |
| 1 | 散布： 625 | 4 | 40 | 2.06 | 2.02 | 0.85 | 0.80 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | | | | |
| | | | 7 | 0.98 | 0.96 | 1.01 | 1.00 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | | | | |
| 1 | 散布： 625 | 4 | 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 | | | | |
| 1 | 散布： 625 | 4 | 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 ほ場 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 | 1 ^a | 0.81 | 0.81 | 0.41 | 0.40 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 3 ^a | 0.87 | 0.86 | 1.33 | 1.29 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 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 | | | 1 ^a | 3.47 | 3.45 | 3.48 | 3.40 | 0.02 | 0.02 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 3 ^a | 2.16 | 2.16 | 4.60 | 4.35 | 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 |

- ・各試験にはフロアブル剤が使用された。
 - ・農薬の使用量、使用時期 (PHI) が登録された使用方法から逸脱している場合は、使用方法に a を付した。
 - ・全てのデータが定量限界未満の場合は、定量限界値の平均に<を付して記載した。
- ／：分析されず

<別紙4：推定摂取量>

| 食品名 | 残留値 (mg/kg) | 国民平均 (体重：55.1 kg) | | 小児(1～6歳) (体重：16.5 kg) | | 妊婦 (体重：58.5 kg) | | 高齢者(65歳以上) (体重：56.1 kg) | |
|--------------------|----------------|----------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|--------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
| | | ff (g/人/日) | 摂取量 (μg/人/日) | ff (g/人/日) | 摂取量 (μg/人/日) | ff (g/人/日) | 摂取量 (μg/人/日) | ff (g/人/日) | 摂取量 (μg/人/日) |
| はくさい | 0.74 | 17.7 | 13.1 | 5.1 | 3.77 | 16.6 | 12.3 | 21.6 | 16.0 |
| キャベツ | 1.80 | 24.1 | 43.4 | 11.6 | 20.9 | 19.0 | 34.2 | 23.8 | 42.8 |
| ブロッコリー | 4.42 | 5.2 | 23.0 | 3.3 | 14.6 | 5.5 | 24.3 | 5.7 | 25.2 |
| レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。) | 18.2 | 9.6 | 175 | 4.4 | 80.1 | 11.4 | 207 | 9.2 | 167 |
| トマト | 0.42 | 32.1 | 13.5 | 19.0 | 7.98 | 32.0 | 13.4 | 36.6 | 15.4 |
| きゅうり | 0.17 | 20.7 | 3.52 | 9.6 | 1.63 | 14.2 | 2.41 | 25.6 | 4.35 |
| ぶどう | 4.16 | 8.7 | 36.2 | 8.2 | 34.1 | 20.2 | 84.0 | 9.0 | 37.4 |
| 合計 | | | 307 | | 163 | | 378 | | 309 |

- ・残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数のエタボキサムの平均値のうち最大のものを用いた(別紙3参照)。
- ・「ff」：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照70)の結果に基づく食品摂取量(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』については、全データが定量限界未満であったことから、摂取量の計算に用いなかった。
- ・『レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)]』について、結球レタス、サラダ菜及びリーフレタスのうち残留値の高いリーフレタスの値を用いた。

<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、未公表
- 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 好氣的土壌代謝試験（分解経路）（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.
（英国）、2002 年、未公表
- 8 三種類の土壌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 エタボキサムの土壌吸着試験（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 土壌残留試験成績：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 α 、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
- 50 食品健康影響評価の通知について（平成 21 年 9 月 3 日付け府食第 855 号）
- 51 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370）の一部を改正する件（平成 25 年 8 月 6 日付け平成 25 年厚生労働省告示第 268 号）
- 52 食品健康影響評価について（令和 2 年 2 月 13 日付け厚生労働省発生食 0213 第 4 号）
- 53 農薬抄録 エタボキサム（殺菌剤）（平成 31 年 4 月 25 日改訂）：住友化学株式会社、一部公表
- 54 エタボキサム（エトフィン）フロアブル キャベツ 作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
- 55 エタボキサム（エトフィン）フロアブル キャベツ 作物残留試験（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
- 56 エタボキサム（エトフィン）フロアブル ブロッコリー 作物残留試験報告書（GLP 対応）：一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
- 57 エタボキサム（エトフィン）フロアブル 結球レタス 作物残留試験報告書（GLP

- 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
- 58 エタボキサム(エトフィン)フロアブル 結球レタス 作物残留試験報告書(GLP対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2015年、未公表
- 59 エタボキサム(エトフィン)フロアブル リーフレタス作物残留試験報告書 : 一般財団法人日本食品分析センター 多摩研究所、2014年、未公表
- 60 エタボキサム(エトフィン)フロアブル サラダ菜作物残留試験報告書 : 一般財団法人日本食品分析センター 多摩研究所、2014年、未公表
- 61 ETHABOXAM : Neurotoxicity Study by a Single Oral Administration to Sprague-Dawley Rats Followed by a 14-Day Observation Period (GLP対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2011年、未公表
- 62 REPORT AMENDMENT 1, LGC-30473 TWENTY-EIGHT DAY DERMAL TOXICITY STUDY IN THE RAT (GLP対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003年、未公表
- 63 LGC-30473 *IN VITRO* MICRONUCLEUS TEST IN CULTURED HUMAN LYMPHOCYTES (GLP対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2006年、未公表
- 64 Ethaboxam : Induction of micronuclei in cultured human peripheral blood lymphocytes (GLP対応) : Covance Laboratories Ltd. (英国)、2008年、未公表
- 65 LGC-30473 *IN VITRO* MICRONUCLEUS TEST IN CULTURED HUMAN LYMPHOCYTES (GLP対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2009年、未公表
- 66 LGC-30473 MOUSE MICRONUCLEUS TEST (GLP対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2009年、未公表
- 67 Ethaboxam : Induction of micronuclei in the bone marrow of treated mice and subsequent FISH staining (GLP対応) : Covance Laboratories Ltd. (英国)、2009年、未公表
- 68 LGC-30473 : Spermatogonial Chromosome Aberration Test : Korea Institute of Toxicology, KRICT (韓国)、2003年、未公表
- 69 Ethaboxam : 4 Week Dietary Immunotoxicity Study in the Male Sprague-Dawley Rat (GLP対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2011年、未公表
- 70 平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査(薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014年2月20日)
- 71 EPA① : Federal Register ; “Ethaboxam” Vol.82, No.148 : 36086-36090, 2017年
- 72 EPA② : Ethaboxam. Revised Human Health Risk Assessment for requested Tolerances on Grapes and Processed Commodities. 2006年

- 73 EPA③ : Ethaboxam. Human Health Risk Assessment for the Proposed First Food Uses on Fruiting Vegetables (Pepper/Eggplant Subgroup 8-10B), Cucurbit Vegetables (Group9), Ginseng, and Potato (Tuberous and Corn Vegetables Subgroup 1C). 2016 年
- 74 HC : Proposed Registration Document PRD2014-13 ; Ethaboxam、2014 年