

# 農薬評価書

# エトフメセート

2012年5月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 開発の経緯	8
II. 安全性に係る試験の概要	10
1. 動物体内運命試験	10
(1) ラット	10
(2) ビーグル犬	11
(3) 畜産動物(ウシ)	12
(4) 畜産動物(ニワトリ)	13
2. 植物体内運命試験	14
(1) てんさい	14
(2) ライグラス	15
(3) 後作物(ハツカダイコン、キャベツ、小麦)	16
3. 土壌中運命試験	16
(1) 好氣的土壌中運命試験	16
(2) 嫌氣的土壌中運命試験	17
(3) 好氣的湛水土壌中運命試験	17
(4) 土壌表面における光分解試験	18
(5) 土壌カラムリーチング試験	18
(6) 土壌吸着試験①	18
(7) 土壌吸着試験②	18
4. 水中運命試験	18
(1) 加水分解試験	18
(2) 水中光分解試験①(緩衝液)	19
(3) 水中光分解試験②(緩衝液) <参考資料>	19

(4) 水中光分解試験③ (自然水)	19
5. 土壌残留試験	19
6. 作物等残留試験	20
(1) 作物残留試験	20
(2) 後作物残留試験	20
7. 一般薬理試験	21
8. 急性毒性試験	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	23
10. 亜急性毒性試験	23
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	23
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	24
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	24
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	25
(5) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	25
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1年間慢性毒性試験 (ラット)	25
(2) 2年間慢性毒性試験 (イヌ)	26
(3) 2年間発がん性試験 (ラット)	26
(4) 18か月間発がん性試験 (マウス)	27
(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験① (ラット)	28
(6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験② (ラット)	28
12. 生殖発生毒性試験	29
(1) 3世代繁殖試験 (ラット)	29
(2) 2世代繁殖試験 (ラット)	29
(3) 発生毒性試験 (ラット)	30
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	31
13. 遺伝毒性試験	32
Ⅲ. 食品健康影響評価	33
・別紙1: 代謝物/分解物略称	40
・別紙2: 検査値等略称	41
・別紙3: 作物残留試験成績	42
・参照	43

### <審議の経緯>

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示(参照1)
2007年	3月	6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0305009号)、関係書類の接受(参照2~6)
2007年	3月	8日	第181回食品安全委員会(要請事項説明)
2007年	4月	13日	第6回農薬専門調査会確認評価第一部会
2010年	2月	12日	農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準設定依頼(新規:てんさい)
2010年	6月	18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0618第3号)、関係書類の接受(参照7~53)
2010年	6月	24日	第337回食品安全委員会(要請事項説明)
2011年	2月	4日	第5回農薬専門調査会評価第四部会
2012年	2月	13日	追加資料受理(参照54~55)
2012年	3月	26日	第16回農薬専門調査会評価第四部会
2012年	4月	18日	第82回農薬専門調査会幹事会
2012年	4月	26日	第429回食品安全委員会(報告)
2012年	4月	26日	から5月25日まで 国民からの御意見・情報の募集
2012年	5月	29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	5月	30日	第433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>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2011年1月7日から)
見上 彪(委員長)	小泉直子(委員長)	小泉直子(委員長)
小泉直子(委員長代理*)	見上 彪(委員長代理*)	熊谷 進(委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常

\*: 2007年2月1日から

\*: 2009年7月9日から

\*: 2011年1月13日から

\*\* : 2007年4月1日から

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)	三枝順三	西川秋佳**
----------	------	--------

林 真 (座長代理\*)  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
江馬 眞  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

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  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*

布柴達男  
根岸友恵  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(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

中澤憲一\*

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1月19日まで

\*\* : 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)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*1	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

納屋聖人 (座長)	佐々木有	細川正清
西川秋佳 (座長代理)	代田眞理子	堀本政夫
相磯成敏	玉井郁巳	本間正充
赤池昭紀	田村廣人	増村健一
浅野 哲	津田修治	松本清司
泉 啓介	永田 清	森田 健
上路雅子	長野嘉介	山崎浩史
小野 敦	根岸友恵	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋
桑形麻樹子	八田稔久	義澤克彦
腰岡政二	福井義浩	吉田 緑

<sup>1</sup> 第16回農薬専門調査会評価第四部会に参考人として出席

三枝順三

藤本成明

若栗 忍

**<第 82 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

小澤正吾

林 真

## 要 約

ベンゾフラン環を有する除草剤である「エトフメセート」(CAS No.26225-79-6)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、イヌ、ウシ及びニワトリ)、植物体内運命(てんさい、ライグラス等)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、3及び2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、エトフメセート投与による影響は主に体重(増加抑制)及び肝臓(重量増加)に認められた。また、ウサギの発生毒性試験において、胎児に骨化遅延が認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の30 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0.3 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。



## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：エトフメセート

英名：Ethofumesate (ISO 名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-2-エトキシ-2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチルベンゾフラン  
-5-イルメタン sulfonate

英名：(RS)-2-ethoxy-2,3-dihydro-3,3-dimethylbenzofuran  
-5-ylmethanesulfonate

CAS (No.26225-79-6)

和名：2-エトキシ-2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-5-ベンゾフラン  
メタン sulfonate

英名：2-ethoxy-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-5-benzofuranyl  
methanesulfonate

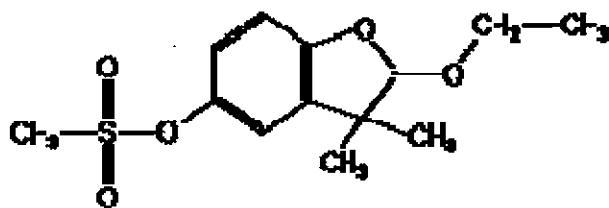
### 4. 分子式

$C_{13}H_{18}O_5S$

### 5. 分子量

286.3

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

エトフメセートは、シェーリング社（現バイエルクロップサイエンス株式会社）によって開発されたベンゾフラン環を有する除草剤であり、その作用機構は細胞分裂の阻害に加えて、光合成及び呼吸の抑制によるものと考えられる。エトフメセートは米国等 30 以上の諸外国で登録されており、EU（2002 年）及び米国（2005 年）

においてADIが設定されている。日本では、ポジティブリスト制度の導入に伴い、暫定基準が設定されている。

また、バイエルクロップサイエンス社より農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：てんさい）がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

新規登録に係る資料並びに米国（2005年）、EU（2010年）及び豪州評価書を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2～55）

各種運命試験〔II. 1～4〕は、エトフメセートのベンゼン環部分の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[p<sup>14</sup>C]エトフメセート」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はエトフメセートに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙1及び2に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット

SDラット（一群雌雄各5匹）に[p<sup>14</sup>C]エトフメセートを10 mg/kg体重（以下〔1. (1)〕において「低用量」という。）若しくは500 mg/kg体重（以下〔1. (1)〕において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は低用量のエトフメセートを14日間反復経口投与後、15日目に[p<sup>14</sup>C]エトフメセートを低用量で単回経口投与（以下〔1. (1)〕において「反復経口投与」という。）し、体内運命試験が実施された。

#### ①吸収率

排泄試験〔1. (1)④〕の尿中排泄率から推定された吸収率は、少なくとも70%であった。（参照3、7、8、54）

#### ②分布

標識体投与5日後のと殺時に血液及び組織内の残留放射能が測定され、体内分布試験が実施された。

いずれの投与群においても血液及び組織中の放射能濃度は僅かで、ほとんどが検出限界未満であった。残留放射能濃度は肝臓、胃消化管及びカーカス<sup>2</sup>で比較的高く、最大値は高用量単回投与群雄の胃消化管で7.43 µg/g (0.202% TAR)であった。組織内残留放射能の分布は、単回の低用量群及び反復経口投与群で同様の傾向を示し、雌雄差は認められなかった。（参照7、8、54）

#### ③代謝

投与後48時間までの尿及び糞を試料とし、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中に検出された代謝物のプロファイルは、いずれの投与群においても同様であり、尿中には主要成分としてM3が約67～87% TAR、ほかにM2が0.6

<sup>2</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

～1.3%TAR、M1 が 0.12%TAR 以下検出された。未変化のエトフメセートは 1%TAR 未満であった。糞中には高用量単回投与群で未変化のエトフメセートが 6～13%TAR 程度存在したが、低用量の単回及び反復投与群では 1%TAR 未満であった。糞中の主要代謝物は尿と同様で、M3 が 9%TAR 未満、他に M2 及び M1 が 0.5%TAR 未満検出された。（参照 3、7、8、54）

#### ④排泄

最終投与後 120 時間までの尿及び糞を試料とし、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中には 95%TAR 以上の放射能が排泄され、その大部分が投与後 24 時間で速やかに排泄された。主要排泄経路は尿中で、70～90%TAR が尿中から排泄された。高用量単回投与群での尿への排泄はやや遅く、10%TAR 程度低いことから、吸収の飽和が示唆された。低用量の単回及び反復投与群並びに高用量の単回投与群で排泄のパターンは同様で、雌雄間に顕著な差は認められなかった。また、呼気中への排泄は僅かであると推察された。（参照 3、7、8、54）

### (2) ビーグル犬

ビーグル犬(一群雌雄各 1 匹)に[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートをカプセル経口(10、50 及び 250 mg/kg 体重)投与し、体内運命試験が実施された。

#### ①吸収

各投与群における血漿中放射能から得られた薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

排泄試験 [1. (2)③] の尿中排泄率から推定された吸収率は、60～85%であった。（参照 7、9、54）

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	10 mg/kg 体重		50mg/kg 体重		250 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C <sub>max</sub> (µg/mL)	7.2	16.5	22.4	33.0	101	162
T <sub>1/2</sub> (hr)	2.1	2.2	2.0	2.5	2.6	2.1
AUC <sub>0-168</sub> (µg・min/mL)	2,000	1,610	5,480	5,980	17,100	37,200

#### ②代謝

血漿中濃度推移試験 [1. (2)①] 並びに尿及び糞中排泄試験 [1. (2)③] で得られた血漿、尿及び糞を試料とし代謝試験が実施された。

血漿中の放射能成分のうち親化合物は微量で、250 mg/kg 体重投与群の雌の血漿中エトフメセート濃度の最大値は投与 2 時間後の 0.12 µg/ml 未満 [総放射能

濃度 (162 µg/mL) ]であったことから、エトフメセートは速やかに代謝され、血中に未変化のエトフメセートは僅かであると考えられた。

投与後 12 時間の尿中代謝物は表 2 に示されている。

糞中には未変化のエトフメセートのみが認められたことから、胆汁中排泄はほとんどないと推測された。(参照 7、9、54)

表 2 投与後 12 時間の尿中代謝物 (%TRR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	エトフメセート	代謝物
10	雄	n.d.	M8(67)、M3(28)、その他(5)
	雌	n.d.	M3(62)、M8(35)、その他(3)
50	雄	n.d.	M3(65)、M8(33)、その他(2)
	雌	n.d.	M3(55)、M8(42)、その他(3)
250	雄	n.d.	M3(59)、M8(38)、その他(3)
	雌	n.d.	M8(59)、M3(33)、その他(8)

n.d. : 検出せず

### ③排泄

投与後 12、24 及び 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 48 時間で尿及び糞中へ 88.6~96.6% TAR の放射能が排泄され、大部分の 82.6~91.6% TAR が投与 12 時間後までに速やかに排泄された。主要排泄経路は尿中で、投与後 48 時間で 61.5~85.1% TAR が尿中へ排泄され、投与量に依存して糞中排泄率が増加した。(参照 7、9、54)

表 3 投与後 12、24 及び 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料		投与量 (mg/kg 体重)	10		50		250	
		性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	採取時間 (投与後時間)	12	78.7	83.8	67.3	70.8	60.9	59.0
		24	81.7	84.9	70.8	73.1	62.4	61.2
		48	82.0	85.1	71.0	73.4	62.7	61.5
糞		12	11.7	7.8	23.1	13.2	21.7	24.3
		24	13.4	8.4	25.5	22.2	30.1	26.8
		48	13.6	8.6	25.6	22.8	30.1	27.1
総回収率			95.6	93.7	96.6	96.2	92.8	88.6

### (3) 畜産動物 (ウシ)

泌乳期ウシ (品種 : ホルスタイン、一群雌 1 匹) に [phe-<sup>14</sup>C] エトフメセートを 200 mg/日 (飼料中濃度 13 ppm に相当) で 7 日間反復カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。(参照 3、7、10、54)

### ①吸収

投与直前の血液が毎日採取され、血中濃度推移が検討された。放射能濃度は投与 2 日後に一定値に達し、全血で 0.008~0.009 µg/mL、血漿で 0.010~0.013 µg/mL であった。

### ②分布

乳汁（1日2回、投与約 18 及び 6 時間後）及び最終投与 23 時間後のと殺時の組織が採取され、組織内残留放射能が測定された。

乳汁中の残留放射能は<0.002~0.005 µg/mL で推移した。

放射能濃度は腎及び肝臓で高く、それぞれ 0.122 及び 0.027 µg/g であった。筋肉及び脂肪の残留放射能は、0.010 µg/g 未満であった。

### ③代謝

投与 1 日及び 7 日後の尿、体内分布の検討 [1. (3)②] で採取された腎及び肝臓を用いて代謝物同定・定量が実施された。

各試料中の代謝物は表 4 に示されている。

組織残留放射能中に未変化のエトフメセートは僅かであり、主要成分として M3 が腎臓で 90.0%TRR (0.122 µg/g)、肝臓で 12.6%TRR (0.027 µg/g) 認められた。

表 4 各試料中の代謝物

試料	試料採取	エトフメセート (µg/g)	代謝物 (%TRR)
尿	投与 1 日後	n.d.	M3(96.9)、その他(3.1)
	投与 7 日後	n.d.	M3(94.4)、その他(5.6)
腎臓	と殺時	n.d.	M3(90.0)、その他(1.6)
肝臓	と殺時	0.005	M3(12.6)、その他(6.8)

n.d. : 検出せず

### (4) 畜産動物 (ニワトリ)

産卵ニワトリ (品種 : Ross Hisex Brown、雌、対照群 : 2 匹、投与群 : 6 匹) に [phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを 1.04 mg/日 (飼料中濃度 8.4 ppm に相当) で 14 日間反復カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。(参照 3、7、11、54)

### ①分布

卵及び最終投与約 24 時間後の血液及び組織を採取し、組織内残留放射能が測定された。

試験期間中の卵中の残留放射能は、0.004 µg/g 未満であった。

最終投与約 24 時間後の残留放射能濃度は、胃消化管で 0.0358 µg/g、胃消化管

内容物で 0.160 µg/g、肝臓で 0.028 µg/g、筋肉、脂肪及び皮膚ではいずれも 0.01 µg/g 未満であった。

## ②代謝

排泄試験 [1. (4)③] 及び体内分布の検討 [1. (4)①] で得られた排泄物及び肝臓を用いて代謝物同定・定量が実施された。

排泄物中には未変化のエトフメセートが 4~17%TRR、M1 が 1.4~2.7%TRR、M2 が 2.7~10.9%TRR、M3 が 63~79%TRR 認められた。

## ③排泄

投与 2 日前から 24 時間間隔で最終投与約 24 時間後までの排泄物を試料とし、排泄試験が実施された。排泄物中には 82.3%TAR が認められ、初回投与後 24 時間で 82.5%TAR が排泄物中に回収された。

エトフメセートの動物体内での代謝反応は、ラット、ウシ及びニワトリと同様と考えられ、①脱エチル反応による M1 の生成、②M1 の酸化による M2 の生成、③M2 のカルボン酸体 M3 への代謝と考えられ、尿及び糞中に排泄されると考えられた。

## 2. 植物体内運命試験

### (1) てんさい

てんさい (品種 : Gala) の 2~3 葉期に、フロアブル製剤に調製した [phe-<sup>14</sup>C] エトフメセートを 1,270 g ai/ha (通常処理区) 又は 6,370 g ai/ha (5 倍処理区) の用量で散布処理し、処理 0 (処理約 1 時間後)、10、30、81 及び 152 日後に採取された試料を用いて、植物体内運命試験が実施された。

通常処理区における各試料中の総残留放射能並びに表面洗浄液及び溶媒抽出画分中の代謝物は表 5 に示されている。

茎葉部及び根部に認められた溶媒抽出画分中の代謝物は共通しており、M2、M3 及び M1 が認められた。

通常処理区 152 日後の茎葉部では原点を含む高極性画分に 57.0%TRR 残留していたが、6M 塩酸加水分解処理後の代謝物解析により、M2 が 58.4%TRR、M3 が 14.4%TRR、M1 が 4.3%TRR 認められた。

通常処理区の根部では、残留量が 0.02 mg/kg と僅かで 41.9%TRR が高極性画分に存在していたため、残留成分を同定できなかった。5 倍処理区 10 日後の根部試料の 6M 塩酸加水分解処理後の代謝物解析から、M2 が 33.9%TRR、M1 が 12.1%TRR 認められた。通常処理区 152 日後の茎葉試料の 6M 塩酸加水分解処理後の代謝物解析では M2 が 58.4%TRR、M3 が 14.4%TRR 認められ、M1 は僅かであった。この結果から、てんさいの体内では M1 及び M3 の抱合体である

M8 及び M9 が残留していると推察された。(参照 3、7、12、54)

表 5 通常処理区における各試料中の総残留放射能並びに表面洗浄液及び溶媒抽出画分中の代謝物

試料	採取日 (処理後 日数)	総残留 放射能濃度 (mg/kg)	エトフメセート (%TRR)	代謝物 (%TRR)
茎葉	0	163		
	10	35.0	59.5	M3(4.1)、M1(1.5)
	30	3.25	20.9	M3(2.7)、M1(0.3)
	81	0.98	37.6	M3(43.5*)
	152	0.41	0.1	M3(21.1)、M1(0.2)、M2(0.1)
根	0	0.49		
	10	0.25	未同定成分(41.9)	
	30	0.04		
	81	0.02		
	152	0.02		

/: 分析されず \* : 原点を含む値

## (2) ライグラス

1年生ライグラス(品種: Billion)の2~3葉期に、フロアブル製剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを2,090 g ai/ha(通常処理量)の用量で散布処理し、処理0(処理約1時間後)、7、28日後及び16週後に採取された茎葉部を試料として植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能表面洗浄液及び抽出液における代謝物は表6に示されている。

処理16週後に採取した茎葉中に代謝物M3が23.2%TRR検出された以外に10%TRRを超える代謝物は認められなかった。

処理28日及び16週後の試料には高極性未同定化合物が相当量含まれていたが、6M塩酸加水分解処理後の代謝物解析からライグラスの体内ではM1及びM3の抱合体であるM8及びM9の形で残留していると推察された。(参照3、7、13、54)

表 6 各試料中の総残留放射能並びに表面洗浄液及び溶媒抽出画分中の代謝物

処理後日数	総残留放射能濃度 (mg/kg)	エトフメセート (%TRR)	代謝物 (%TRR)
0日	566	96.1	M1(0.8)、M3(0.6)
7日	47.6	80.9	M1(2.4)、M3(1.0)、M2(0.4)
28日	3.01	26.9	M1(1.6)、M3(1.2)
16週	1.37	8.7	M3(23.2)、M1(4.1)、M2(2.3)



植物体中におけるエトフメセートの代謝反応は、てんさい及びライグラスで共通し、①脱エチル反応による M1 の生成、②M1 の酸化による M2 の生成、③M2 のカルボン酸体 M3 への代謝と考えられた。また、植物体内において、M1 及び M3 は抱合体 M8 及び M9 の形で存在していると考えられる。

### (3) 後作物 (ハツカダイコン、キャベツ、小麦)

温室条件下において、[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを、約 4,600 g ai/ha の用量で砂壌土に処理し、処理 96、157、276 及び 366 日後に後作物のハツカダイコン、キャベツ及び小麦を植え付けて、植物体内運命試験が実施された。

ハツカダイコンの根部では、残留放射能中の主要成分は未変化のエトフメセートで最大 60%TRR 検出されたが、キャベツ、小麦のわら及び子実では、未変化のエトフメセートは 3%TRR 未満であった。残留放射能中には M2 が最大で 57%TRR、M3 が最大で 26%TRR 認められた。(参照:3)

## 3. 土壌中運命試験

### (1) 好氣的土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを最大溶水量 75% (湿潤条件) 又は 1.75% (乾燥条件) に調製した砂壌土(英国)及びシルト質壤土(英国:湿潤条件のみ)に 4.8 mg/kg (4.8 kg ai/ha に相当) となるように滴下処理後、暗条件下 25±1°C で CO<sub>2</sub> を含まない加湿空気を送風しながら最長 365 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌中での推定半減期は表 7 に示されている。

いずれの場合もエトフメセートの土壌中での分解様式は同様で、主に <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 及び未抽出の結合残留物へと分解され、土壌処理後 365 日までに、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は湿潤土壌で最大 22~25%TAR、乾燥土壌で 12%TAR であった。土壌処理 365 日後における未抽出残渣は、湿潤土壌では最大 55~57%TAR、乾燥土壌では 41%TAR であった。同定された分解物は M5 が最も量が多く最大値は 3.38%TRR (湿潤砂壌土)、2.42%TRR (湿潤シルト質壤土) 及び 12.2%TRR (乾燥砂壌土) であった。M1、M2 及び M3 は最大 1.5~6%TAR 認められた。主要分解経路は①脱エチル反応による M1 の生成、②M1 の酸化による M2 の生成、③M2 のカルボン酸体 M3 への代謝であり、他にスルホン酸メチル部分が水酸化した M4 (未検出) や M1 から M5 への経路も推測された。これら分解物は土壌結合残留物へ分解されることが考えられた。(参照 5、7、14、54)

表7 好氣的土壤中での推定半減期（日）

土壌		推定土壌半減期
湿潤	砂壤土	122
	シルト質壤土	83
乾燥	砂壤土	253

## (2) 嫌氣的土壤中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを砂壤土（英国）の土壌表面に約 4.8 mg/kg（通常使用量）となるように滴下後、CO<sub>2</sub> を含まない加湿空気を通気しながら暗条件下 25±1℃の水浴中でインキュベーションした。処理 30 日後に脱イオン水で湛水（3 cm 深）したが、嫌氣条件が達成されなかったことから、さらに湛水 37 日後に CO<sub>2</sub> を含まない加湿空気を加湿室素で置換し、嫌氣条件を確認し、検体処理 221 日後まで嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的条件下では、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> への無機化の進行や未抽出残渣に分布する代謝物の増加が見られ、湛水条件下では 19～25%TAR の放射能の水層への脱着が認められた。嫌氣的条件下では分解は緩慢になり、推定半減期は 759 日であった。

嫌氣的条件下では分解物 M1、M2、M3 及び M5 が最大で 2.60%TAR 認められ、他に好氣的条件下では未検出であった M4 が 1%TAR 未満認められた。嫌氣的土壤中での分解経路は緩やかではあるものの、好氣的条件下と同様に <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> へと無機化するとともに未抽出残渣に分布する代謝物が増加すると考えられたが、微生物を介した酸化的無機化は認められなかった。（参照 5、7、15、54）

## (3) 好氣的湛水土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを 0.38 mg ai/L の用量で、【実験系 1】河川水とその底質（壤質砂土）及び【実験系 2】池水とその底質（埴壤土）に処理し、20±1℃の暗所条件下で 103 日間インキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

いずれの系においても、エトフメセートの分解は緩慢で、試験系全体の半減期は 103 日以上であり、エトフメセートは、処理 0～7 日後で 91.2～99.0%TAR、試験終了時には 48.8～60.4%TAR に減少した。水層のエトフメセートは、処理 0 日後で 92.4～96.1%TAR、2 週間後で 46.4～54.9%TAR、試験終了時で 11.9～21.5%TAR と減少した。底質層のエトフメセートは、処理 2 日後で 6.8～10.0%TAR、1 か月後で 47.6～51.0%TAR、試験終了時で 34.8～46.4%TAR であった。エトフメセートの半減期は、【実験系 1】では、水層、底質層及び試験系全体で、それぞれ 35 日、169 日及び 105 日であり、【実験系 2】では、それぞれ 45 日、258 日及び 156 日であった。（参照 5）

#### (4) 土壤表面における光分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを 15 µg/cm<sup>2</sup> の用量で砂壤土に処理し、28.5°C で 212 時間、二重ガラスフィルター使用のキセノンランプによる光照射 (290~320 nm、北緯 40 度での夏期真昼の太陽光に相当) を行い、土壤表面における光分解試験が実施された。

エトフメセートは、処理直後には 92.6% TAR であったが、処理 70.5 時間後では 63.0% TAR、212 時間後では 34.6% TAR に減衰した。半減期は 165 時間で、日照 12 時間の太陽光換算で 14 日であった。主要分解物として M1 が、212 時間後で最大 29.8% TAR 認められた。一方、暗所対照では、親化合物は 82.9~92.6% TAR の幅で存在し、M1 が 3% TAR 程度認められた。(参照 5)

#### (5) 土壤カラムリーチング試験

砂壤土を用いて土壤カラムリーチング試験が実施された。

エトフメセートはエージング中に CO<sub>2</sub> に分解されたが、溶媒抽出物中に中間代謝物は認められなかった。土壤カラム中の未抽出残渣は 32.4% TAR であり、カラムの溶出液中からの回収放射能は 2.38~3.11% TAR であった。溶出液中にはエトフメセート及び分解物 M3 が、それぞれ 0.3% TAR 及び 0.2% TAR 検出された。(参照 5)

#### (6) 土壤吸着試験①

壤質砂土 (宮崎)、壤土 (北海道)、砂壤土 (岡山) 及び埴土 (茨城) を用いて土壤吸着試験が実施された。

壤質砂土、壤土、砂壤土及び埴土の吸着係数  $K_F$  は、それぞれ 1.4、5.5、6.8 及び 5.4 で、有機炭素含有率で補正した有機炭素吸着係数  $K_{FOC}$  は、84、289、405 及び 141 であり、移動性は中程度であった。(参照 7、16、54)

#### (7) 土壤吸着試験②

砂土、砂壤土、シルト質埴壤土及び埴土を用いて土壤吸着試験が実施された。

砂土における吸着係数  $K$  は 0.73 で、エトフメセートの移動性は極めて高かった。砂壤土、シルト質埴壤土及び埴土における Freundlich の吸着係数  $K$  は、それぞれ 2.35、5.32 及び 6.16 であった。(参照 5)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを pH 5 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 10 及び 100 mg/L となるように加えた後、25 及び 35°C でインキュベートする加水分解試験が実施された。

エトフメセートは pH 7 及び pH 9 の緩衝液中ではいずれの温度においても処

理 36 日後まで加水分解せず、分解物は認められなかった。

pH 5 の緩衝液中での加水分解は僅かであり、36 日後に 96.9~98.7% TAR がエトフメセートとして残留し、唯一の分解物 M1 が最大 1.57% TAR 検出された。pH 5 における推定半減期は 25°C で 2,050 日、35°C で 940 日であった。(参照 5、7、17、54)

## (2) 水中光分解試験① (緩衝液)

[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを pH 7 (トリス-マレイン酸緩衝液) の滅菌緩衝液に 25 mg/L となるように加えた後、20±3°C で最長 15 日間キセノン光 (光強度: 443 W/m<sup>2</sup>、波長: 290~800 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

エトフメセートは 15 日後に 23.5% TAR まで経時的に分解した。分解物 M4 及び M7 (推定分解物) が最大で約 5% TAR、M6 (推定分解物) は経時的に増加し最大約 18% TAR 認められた。他に未同定分解物が 3% TAR 未満、極性画分には約 50% TAR の分解物が存在した。

エトフメセートの緩衝液中の推定半減期は 7 日、北緯 35°C (東京、春) に換算した推定半減期は 31 日であった。暗対照区では、エトフメセートは分解しなかった。(参照 5、7、17、54)

## (3) 水中光分解試験② (緩衝液) <参考資料>

[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを pH7 の滅菌緩衝液に 50 mg/L の用量で添加し、27°C で 70.9 時間、水銀灯による光照射 (290~320 nm、北緯 40 度での夏期真昼の太陽光の 3~5 倍に相当) を行い、水中光分解試験が実施された。

半減期は 31.1 時間であり、分解物として M4 が、22.7 時間で最大 6.2% TAR、70.9 時間で 2.3% TAR 検出された。(参照 5)

## (4) 水中光分解試験③ (自然水)

[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを滅菌した自然水 (池水、英国) に 1.01 mg/L となるように加えた後、25±2°C で 7 日間キセノン光 (光強度: 338 W/m<sup>2</sup>、波長: 290~750 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

エトフメセートは 7 日後に 15.6% TAR まで経時的に分解した。分解物 M4 が最大で約 2.5% TAR、M5 が最大で約 0.5% TAR 認められた。

エトフメセートの自然水中の推定半減期は 3.02 日、北緯 35°C (東京、春) に換算した推定半減期は 14.8 日であった。暗対照区では、エトフメセートは分解しなかった。(参照 7、19、54)

## 5. 土壌残留試験

洪積・埴壤土 (北海道) 及び火山灰・埴壤土 (北海道) を用いて、エトフメセートを分析対象とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 8 に示されている。(参照 7、54)

表 8 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期 (日)
圃場試験	450 g ai/ha	洪積・植壤土	31
	450 g ai/ha	火山灰・植壤土	12

\*: 10%乳剤を使用

砂壤土 (米国) 及び植壤土 (米国) におけるエトフメセートの土壌残留試験が実施された。

エトフメセートの分解は二相性を示し、砂壤土での半減期は、処理 0~120 日後のデータから 75 日と、120~546 日後のデータから 120 日とされた。植壤土では 95 日及び 150 日であった。(参照 5)

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

てんさいを用いてエトフメセート及び代謝物 M2 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 に示されているとおり、エトフメセート及び M2 の根 (可食部) における残留は、ともに定量限界未満であった。(参照 7、54)

### (2) 後作物残留試験

エトフメセートを、約 3,470 g ai/ha 及び約 5,600 g ai/ha の用量でてんさいに処理し、3 及び 7 か月 (カリフォルニア州) 又は 10 か月 (ノースダコタ州) の PBI の後に後作物 (ニンジン、ほうれんそう、飼料用大麦、キャベツ、飼料用エンバク) を植え付け、後作物残留試験が実施された。

エトフメセートは、3 か月の PBI の後に植え付けたニンジン (0.15 mg/kg) にもみ検出され、代謝物 M1 は、3 か月の PBI の後に植え付けたほうれんそう (0.08 mg/kg) 及び飼料用大麦 (barley fodder) (0.05 mg/kg) に検出された。M2 は 10 か月までの PBI の後に植え付けたキャベツ (0.08 mg/kg) 及び飼料用エンバク (oat fodder) (0.09 mg/kg) に認められた。

このほかに、エトフメセートを、総処理量約 4,600~5,160 g ai/ha の用量でてんさいに 2 回 (出芽前及び出芽後) 処理し、10 か月までのいくつかの PBI の後に後作物 (レタス、小麦、大麦、ニンジン) を植え付けて、後作物残留試験が実施された。

エトフメセートの残留値は、レタス、小麦及び大麦の茎葉飼料や子実では、全ての試料で定量下限値 (0.05 mg/kg) 未満であった。10 か月の PBI の後に植え付けた作物では、ニンジン地上部の 1 試料及び根部の 2 試料においてのみエトフ

メセートが 0.051~0.207 mg/kg 検出された。M1 の残留値は、全ての試料で定量下限値未満であった。M2 も多くの試料に認められた (最大 0.126 mg/kg) が、大部分が定量下限値未満であった。(参照 3)

## 7. 一般薬理試験

マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 9 に示されている。睡眠延長作用の最大無作用量は 60 mg/kg 体重であった。(参照 7、20、54)

表 9 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/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	一般症状 (FOB)	SD ラット	雄 5 0、200、600 及び 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 3 0、200、600 及び 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
	自発 運動量	SD ラット	雄 5 0、200、600 及び 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
	睡眠作用	ICR マウス	雄 8 1 回目：0、200、 600 及び 2,000 2 回目：0、2、6、 20、60 及び 200 (経口)	60	200	200 mg/kg 体重以上投 与群で睡眠 延長
	体温 (FOB に 含む)	SD ラット	雄 5 0、200、600 及び 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
循環系	血圧・ 心拍数	SD ラット	雄 5 0、200、600 及び 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
自律神経系	瞳孔径 (FOB に 含む)	SD ラット	雄 5 0、200、600 及び 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
腎機能	尿量、電解 質及び 浸透圧	SD ラット	雄 5 0、200、600 及び 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし

∴ 最小作用量を設定できなかった。

注) 検体は 1%MC 水溶液に懸濁して用いられた。

## 8. 急性毒性試験

エトフメセート（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 10 に示されている。（参照 3、4、7、21～28、54）

表 10 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 一群雌雄各 4 匹	>6,400	>6,400	症状及び死亡例なし <sup>§</sup>
	SD ラット 一群雌雄各 6 匹	>6,400	>6,400	症状及び死亡例なし
	SD ラット 一群雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし <sup>§</sup>
経皮	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ 一群雌雄各 5 匹	>20,050	>20,050	症状及び死亡例なし <sup>§</sup>
吸入	SD ラット 一群雄 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )		症状及び死亡例なし <sup>§</sup>
		>500		
	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>300	>300	症状及び死亡例なし <sup>§</sup>
	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,385	>5,385	症状及び死亡例なし

<sup>§</sup>：投与に用いられた原体の純度不明

代謝物 M1 及び M2 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 11 に示されている。（参照 7、29、30、54）

表 11 急性毒性試験概要（代謝物 M1 及び M2）

代謝物	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状	
			雄	雌		
M1 <sup>§</sup>	経口	Wistar ラット 一群雌 2 匹	/		>1,200	症状及び死亡例なし
		Hartley モルモット 一群雌 2 匹			900	1,200 mg/kg 体重投与群で死亡 (全例)
	腹腔	Wistar ラット 一群雌 2 匹	/		300	300 mg/kg 体重投与群で頻呼吸 (1 例 <sup>#</sup> ) 及び死亡 (1 例)
M2 <sup>§</sup>	経口	Wistar ラット 一群雌 2 匹			/	
		Hartley モルモット 一群雌 2 匹	>1,100	症状及び死亡例なし		
	腹腔	Wistar ラット 一群雌 2 匹	/		>275	症状及び死亡例なし

§：投与に用いられた原体の純度不明

#：死亡動物とは別個体

### 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た。眼に対して一過性の軽微な刺激性が認められた。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、結果は陽性であった。一方、モルモット（系統不明）を用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施され、陰性であった。（参照 3、4、7、31～34、54）

### 10. 亜急性毒性試験

#### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、3,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	3,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.2	190	1,900
	雌	23.4	230	2,310

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、30,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm（雄：190 mg/kg 体重/日、雌：230 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、4、7、35、54）



表 13 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
30,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝<sup>§</sup>及び腎の補正重量<sup>3</sup>増加</li> <li>・門脈周囲性肝細胞好酸性変化<sup>§</sup>及び脂肪滴沈着<sup>§</sup></li> <li>・腎臓尿細管の好塩基性化、拡張、炎症及び線維症<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量低下</li> <li>・肝補正重量増加</li> </ul>
3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差はないが影響と判断した。

### (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、300、3,000、10,000 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。ただし、血液及び尿検査値は評価しておらず、眼科的検査は実施していない。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量<sup>4</sup>

投与群		300 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	45	450	1,500

本試験において、いずれの投与群にも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量である 10,000 ppm (1,500 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 3、4)

### (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）を用いた強制経口 [原体：0、250、750 及び 1,500 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 水溶液（試験 1～4 日）、0.5%CMC 水溶液（試験 5～8 日）及び 2%MC 水溶液（試験 9～最終投与日）<sup>5</sup>] 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 15 に示されている。

本試験において、750 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 1,500 mg/kg 体重/日投与群の雌で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雄で 250 mg/kg 体重/日、雌で 750 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 7、36、53、55)

3 最終体重の共分散値から補正した値（以下同じ。）

4 Food factor (0.15) を用いた計算値

5 1%MC 及び 0.5%CMC では懸濁液が均一に調整できなかったため、9 日後以降は 2%MC が溶媒に

表 15 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
1,500 mg/kg 体重/日		・ALP 増加 <sup>§</sup>
750 mg/kg 体重/日以上	・ALP 増加 <sup>§</sup> ・カルシウム及びTP 減少 ・肝絶対 <sup>§</sup> 及び比重量増加	750 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
250 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

<sup>§</sup>：有意差はないが影響と判断した。

#### (4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、1,750、5,000 及び 16,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 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 16 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		1,750 ppm	5,000 ppm	16,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	118	342	1,140
	雌	151	425	1,370

16,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。

本試験において、雄では検体投与による影響は認められず、16,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量の 16,000 ppm (1,140 mg/kg 体重/日)、雌で 5,000 ppm (425 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 7、37、54)

#### (5) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（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）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、検体投与による影響は認められなかったので、一般毒性及び投与局所の無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、4、7、38、53、54)

### 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（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、2,000、7,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

用いられた。

表 17 1年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	7,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	135	470	1,340
	雌	164	630	1,850

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、7,000 ppm 以上投与群の雄で変異肝細胞巣、雌で門脈周囲の肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄: 135 mg/kg 体重/日、雌: 164 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、7、39、54)

表 18 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量低下<sup>§</sup></li> <li>・門脈周囲性肝細胞好酸性変化</li> <li>・甲状腺ろ胞の嚢胞状拡張</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝臓の補正重量増加</li> </ul>
7,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・変異肝細胞巣</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・門脈周囲の肝細胞肥大</li> </ul>
2,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 有意差はないが影響と判断した。

### (2) 2年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 8 匹）を用いた混餌（原体：0、800、4,000、20,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 19 2年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		800 ppm	4,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	24.5	118	632
	雌	23.7	109	620

20,000 ppm 投与群の雌雄で ALP 及び ALT 増加傾向、同群の雄で肝絶対及び比重量増加並びに同群の雌で肝絶対重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4,000 ppm (雄: 118 mg/kg 体重/日、雌: 109 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、4、7、40、54)

### (3) 2年間発がん性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、2,000、7,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 20 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	7,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	115	392	1,160
	雌	143	529	1,600

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に、投与に関連した腫瘍の発生頻度は表 22 に示されている。

7,000 ppm 以上投与群の雄で精巣の間細胞腺腫の増加が認められ、限局性間細胞過形成を伴っていたが、背景データの範囲内であり、発がん性を示すとは考えられなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄及び 7,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 7,000 ppm (392 mg/kg 体重/日)、雌で 2,000 ppm (143 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 3、4、7、41、54)

表 21 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
20,000ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少<sup>§</sup></li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・門脈周囲性肝細胞好酸性変化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝補正重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・膵臓の巣状肥大</li> <li>・尿細管上皮の色素沈着（リポフスチン）</li> </ul>
7,000 ppm 以上	7,000 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制
2,000 ppm		毒性所見なし

<sup>§</sup>：有意差はないが投与の影響と判断した

表 22 2年間発がん性試験（ラット）で認められた腫瘍性病変

性別		雄				背景データ
投与群 (ppm)		0	2,000	7,000	20,000	
検査動物数		50	50	50	50	
精巣	間細胞腺腫	0	5	6*	8**	0/100~9/48
	限局性間細胞過形成	1	4	2	6	2/19~10/50

Fisher 検定；\*：p<0.05、\*\*：p<0.01

#### (4) 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、1,000、3,000、10,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 23 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	161	477	1,600
	雌	204	644	2,150

雄では検体投与による影響は認められず、3,000 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 10,000 ppm (1,600 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (204 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 3、4、7、42、54)

(5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①（ラット）

Wistar ラット（対照群及び高用量群：一群雌雄各 60 匹、中間用量の 3 群：一群雌雄各 40 匹）を用いた混餌（原体：0、8、40、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 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 24 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①（ラット）の平均検体摂取量

投与群		8 ppm	40 ppm	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.29	1.47	7.36	37.6	207
	雌	0.36	1.73	8.68	44.5	236

雄では検体投与による影響は認められず、5,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は、雄で本試験の最高用量である 5,000 ppm (207 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (44.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 4、7、43、54、55)

(6) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②（ラット）

Wistar ラット [慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹（対照）又は一群雌雄各 20 匹（最高用量）、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹] を用いた混餌（原体：0 及び 10,000 ppm（慢性毒性試験群）又は 0、100、1,000 及び 10,000 ppm（発がん性試験群）：平均検体摂取量は表 25 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 25 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.9	69.0	715
	雌	9.8	101	1,170

雄では検体投与による影響は認められず、10,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は、雄で本試験の最高用量である 10,000 ppm (715 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (101 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 7、44、53、54、55)

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、1,000 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 26 3 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	P	14.7	73.4	389
		F <sub>1</sub>	15.8	79.2	401
		F <sub>2</sub>	16.2	80.2	400
	雌	P	17.5	89.2	448
		F <sub>1</sub>	18.4	93.3	472
		F <sub>2</sub>	18.0	91.1	468

5,000 ppm 投与群の P 世代の雌で、甲状腺の絶対及び比重量が増加したが、病理組織学的所見は認められなかったため、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄ともに本試験の最高用量 5,000 ppm (P 雄: 389 mg/kg 体重/日、P 雌: 448 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 401 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 472 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄: 400 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌: 468 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 3、4、7、45、54)

### (2) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、3,000、10,000 及び 30,000 ppm: 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 27 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			3,000 ppm	10,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	P	233	778	2,380
		F <sub>1</sub>	289	968	3,060
	雌	P	219	794	2,740
		F <sub>1</sub>	350	1,200	3,870

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

親動物では 30,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、10,000 ppm 以上投与群の雌で卵巣絶対及び比重量減少等、児動物では 10,000 ppm 以上投与群の F<sub>2</sub> 世代で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 10,000 ppm (P 雄: 778 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 968 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (P 雌: 219 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 350 mg/kg 体重/日)、児動物では雌雄ともに 3,000 ppm (P 雄: 233 mg/kg 体重/日、P 雌: 219 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 289 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 350 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能への影響は認められなかった。(参照 7、46、54)

表 28 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群		親: P、児: F <sub>1</sub>		親: F <sub>1</sub> 、児: F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	30,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・下垂体絶対重量減少	・体重増加抑制 <sup>§</sup>	・下垂体絶対重量減少
	10,000 ppm 以上	10,000 ppm 以下 毒性所見なし	・卵巣絶対及び比重量減少	10,000 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 ・卵巣絶対及び比重量減少
	3,000 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	30,000 ppm	・低体重 ・開眼遅延 <sup>§</sup>		・同腹児数減少	
	10,000 ppm 以上	10,000 ppm 以下 毒性所見なし		・低体重 ・開眼遅延	
	3,000 ppm			毒性所見なし	

<sup>§</sup>: 有意差はないが影響と判断した。

### (3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物ではいずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかった。

胎児では 100 mg/kg 体重/日投与群で内臓逆位が、10 mg/kg 体重/日投与群で動脈幹遺残、浮腫及び大動脈弓位置異常が認められたが、用量相関性がなかったことから、投与による影響ではないと判断された。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3、4、7、47、54)

#### (4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、30、300 及び 3,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% CMC 水溶液) 投与し、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 29 に示されている。

胎児では 3,000 mg/kg 体重/日投与群で臍帯ヘルニア (1 例)、300 mg/kg 体重/日投与群で水頭症 (1 例)、30 及び 300 mg/kg 体重/日投与群で腎盂拡張が認められたが、臍帯ヘルニア及び水頭症は例数が少なかったことから検体投与の影響と明確に判断されず、腎盂拡張は用量相関性が認められなかったことから検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、母動物で 3,000 mg/kg 体重/日投与群で体重減少等が、胎児で 300 mg/kg 体重/日以上投与群で椎骨弓の骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 30 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 3、4、7、48、54)

表 29 発生毒性試験 (ウサギ) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
3,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡例増加</li> <li>・体重減少・吸収胚増加</li> <li>・生存胎児数減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重<sup>§</sup></li> <li>・骨格変異 (13 肋骨及び第 4 胸骨)</li> <li>・骨化遅延 (頭頂骨、舌骨及びいずれかの指趾骨)</li> </ul>
300 mg/kg 体重/日以上	300 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・骨化遅延 (椎骨弓)
30 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

<sup>§</sup> : 有意差はないが影響と判断した。



### 13. 遺伝毒性試験

エトフメセートの細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 30 に示されているとおり、試験結果は全て陰性であったので、エトフメセートに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3、4、7、49～52、54)

表 30 遺伝毒性試験概要

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)	15～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> CM881 (WP2 <i>uvr</i> /pKM101) CM891 (WP2 <i>uvr</i> A/pKM101)	50～5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	F344 ラット (雄、1 匹) (初代培養肝細胞)	1.56～200 µg/mL (-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) ( <i>Hgp</i> rt 遺伝子座)	7.9～250 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球 (健常者、例数不明)	11～110 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) (骨髓細胞)	8,100mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「エトフメセート」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したエトフメセートのラットを用いた動物体内運命試験において、尿中排泄率から推定された吸収率は、少なくとも 70%であった。投与 5 日後までに 95%TRR 以上が排泄され、そのうちのほとんどが投与 24 時間後までに速やかに排泄された。主要排泄経路は尿中であり、主要代謝物は M3 であった。

<sup>14</sup>C で標識したエトフメセートの畜産動物（ウシ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験が実施され、ウシにおいては、組織残留放射能中に未変化のエトフメセートは僅かであり、主要成分として M3 が腎臓で 90%TRR (0.122 µg/g)、肝臓で 12.6%TRR (0.027 µg/g) 認められた。ニワトリでは組織中残留放射能濃度の最高値は、胃消化管で 0.036 µg/g であった。

<sup>14</sup>C で標識したエトフメセートを用いた植物体内運命試験の結果、ライグラスにおいて M3 が 10%TRR 以上認められ、後作物においては、10%TRR を超える代謝物として M2 及び M3 が認められた。

てんさいを用いてエトフメセート及び代謝物 M2 を分析対象とした国内における作物残留試験が実施されており、エトフメセート及び M2 は、ともに根（可食部）ではいずれも定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、エトフメセート投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び肝臓（重量増加）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において骨化遅延が認められたが、奇形の増加は認められなかった。また、ラットにおいては胎児への影響が認められなかった。これらのことから、エトフメセートに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をエトフメセート（親化合物のみ）と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 31 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がウサギを用いた発生毒性試験の 30 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 0.3 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.3 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～18 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 31 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重 /日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>D</sup>				
			米国	EU	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、300、3,000、 30,000ppm 雄:0、18.2、190、 1,900 雌:0、23.4、230、 2,310	雄: 190 雌: 230  雌雄: 体重増加抑制等			雄: 190 雌: 230  雌雄: 体重増加抑制等	雄: 190 雌: 230  雌雄: 体重増加抑制等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、1,750、5,000、 16,000 ppm 雄:0、118、342、 1,140 雌:0、151、425、 1,370				雄: 1,140 雌: 425  雄: 毒性所見なし 雌: 体重増加抑制等  (神経毒性は認められ ない)	雄: 1,140 雌: 425  雄: 毒性所見なし 雌: 体重増加抑制等  (神経毒性は認められ ない)
	1年間 慢性毒性 試験	0、2,000、7,000、 20,000 ppm 雄:0、135、470、 1,340 雌:0、164、630、 1,850	雄: 115 雌: 144  雄: 肝臓の病理組織学 的变化 雌: 体重増加抑制			雄: 135 雌: 164  雄: 変異肝細胞巣 雌: 門脈周囲の肝細胞 肥大等	雄: 135 雌: 164  雄: 肝細胞変化 雌: 体重増加抑制等
	2年間 発がん性 試験	0、2,000、7,000、 20,000 ppm 雄:0、115、392、 1,160 雌:0、143、529、 1,600	雄: 332 雌: 127  雄: 肝細胞の病理組織 学的変化 雌: 体重増加抑制等			雄: 392 雌: 143  雌雄: 体重増加抑制等  (発がん性は認められ ない)	雄: 392 雌: 143  雌雄: 体重増加抑制等  (発がん性は認められ ない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重 /日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)				
			米国	EU	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
			(発がん性は認められない)				
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ①	0、8、40、200、 1,000、5,000 ppm 雄：0、0.29、 1.47、7.36、 37.6、207 雌：0、0.36、 1.73、8.68、 44.5、236	雄：37.6 雌：44.5  雄：死亡率増加 雌：体重増加抑制  (発がん性は認められない)			雄：207 雌：44.5  雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制  (発がん性は認められない)	雄：37.6 雌：44.5  雄：死亡率増加 雌：体重増加抑制  (発がん性は認められない)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ②	0、100、1,000、 10,000 ppm 雄：0、6.9、69.0、 715 雌：0、9.8、 101、1,170	雌雄：7  雌雄：詳細不明  (発がん性は認められない)			雄：715 雌：101  雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制  (発がん性は認められない)	<参考データ> 雄：715 雌：101  雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制  (発がん性は認められない)
	3世代 繁殖試験	0、200、1,000、 5,000 ppm P 雄：0、14.7、 73.4、389 P 雌：0、17.5、 89.2、448 F <sub>1</sub> 雄：0、15.8、 79.2、401	親動物 雄：396.8 雌：462.5  児動物 雄：396.8 雌：462.5	親動物及び児動物 雌雄：78  児動物：親動物の影響 に伴う低体重  繁殖能：記載なく詳細 不明		親動物及び児動物 P 雄：389 P 雌：448 F <sub>1</sub> 雄：401 F <sub>1</sub> 雌：472 F <sub>2</sub> 雄：400 F <sub>2</sub> 雌：468	親動物及び児動物 P 雄：389 P 雌：448 F <sub>1</sub> 雄：401 F <sub>1</sub> 雌：472 F <sub>2</sub> 雄：400 F <sub>2</sub> 雌：468

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)				
			米国	EU	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
		F <sub>1</sub> 雌：0、18.4、93.3、472 F <sub>2</sub> 雄：0、16.2、80.2、400 F <sub>2</sub> 雌：0、18.0、91.1、468	親動物及び児動物：毒性所見なし  (繁殖能に対する影響は認められない)			親動物及び児動物：毒性所見なし  (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物：毒性所見なし  (繁殖能に対する影響は認められない)
	2世代 繁殖試験	0、3,000、10,000、30,000 ppm P雄：0、233、778、2,380 P雌：0、219、794、2,740 F <sub>1</sub> 雄：0、289、968、3,060 F <sub>1</sub> 雌：0、350、1,200、3,870	/	/	/	親動物 P雄：778 P雌：219 F <sub>1</sub> 雄：968 F <sub>1</sub> 雌：350  児動物 P雄：233 P雌：219 F <sub>1</sub> 雄：289 F <sub>1</sub> 雌：350  親動物 雄：体重増加抑制 雌：卵巣絶対及び比重量減少等  児動物：低体重等  (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 P雄：233 P雌：219 F <sub>1</sub> 雄：289 F <sub>1</sub> 雌：350  親動物 雌雄：体重増加抑制  児動物：低体重等  (繁殖能に対する影響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			米国	EU	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	発生 毒性試験	0、10、100、 1,000	母動物及び胎児：1,000  母動物及び胎児：毒性 所見なし  (催奇形性は認められ ない)			母動物及び胎児：1,000  母動物及び胎児：毒性 所見なし  (催奇形性は認められ ない)	母動物及び胎児：1,000  母動物及び胎児：毒性 所見なし  (催奇形性は認められ ない)
マ ウ ス	90日間 亜急性 毒性試験	0、300、3,000、 10,000 ppm 雌雄：0、45、 450、1,500	雌雄：1,500  雌雄：毒性所見なし			雌雄：1,500  雌雄：毒性所見なし	
	18か月間 発がん性 試験	0、1,000、3,000、 10,000ppm 雄：0、161、477、 1,600 雌：0、204、644、 2,150	雄：1,600 雌：2,150  雌雄：毒性所見なし  (発がん性は認められ ない)			雄：1,600 雌：204  雄：毒性所見なし 雌：肝絶対及び比重量 増加  (発がん性は認められ ない)	雄：1,600 雌：204  雄：毒性所見なし 雌：肝絶対及び比重量 増加  (発がん性は認められ ない)
ウ サ ギ	発生 毒性試験	0、30、300、 3,000	母動物：300 胎児：30  母動物：体重増加抑制 等 胎児：椎骨弓骨化遅延	母動物及び胎児：300  母動物：吸収胚 胎児：骨化遅延等		母動物：300 胎児：30  母動物：体重減少等 胎児：椎骨弓骨化遅延 (催奇形性は認められ ない)	母動物及び胎児：300  母動物：体重減少等 胎児：低体重等  (催奇形性は認められ ない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重 /日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)					
			米国	EU	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)	
			(催奇形性は認められない)					
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、250、750、 1,500		雌雄：250  雌雄：肝及び腎臓重量 増加		雄：250 雌：750  雌雄：ALP 増加等	雄：250 雌：750  雌雄：ALP 増加等	
	2年間 慢性毒性 試験	0、800、4,000、 20,000 ppm 雄：0、24.5、118、 632 雌：0、23.7、109、 620	雄：117.8 雌：109  雌雄：ALP 増加等			雄：118 雌：109  雌雄：ALP 増加等	雄：118 雌：109  雌雄：ALP 増加等	
	ADI (cRfD)		(一般) NOAEL：127 cRfD：1.3 UF：100 (13～49歳の女性) NOAEL：30 cRfD：0.3 UF：100	NOAEL：7 SF：100 ADI：0.07	NOEL：30 SF：100 ADI：0.3	NOAEL：30 SF：100 ADI：0.3	NOAEL：109 SF：100 ADI：1.09	
	ADI (cRfD) 設定根拠資料		(一般) ラット2年間 発がん性試験 (13～49歳の女性) ウサギ発生毒性 試験	ラット2年間 慢性毒性/発がん性 併合試験②	詳細不明	ウサギ発生毒性試験	イヌ2年間慢性毒性試験	

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

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した



<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
M1	2,3-dihydro-2-hydroxy-3,3-dimethyl-5-benzofuranyl methanesulfonate
M2	2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxobenzofuran-5-yl methanesulfonate
M3	2-(2-hydroxy-5-methanesulfoxy-phenyl)-2-methylpropanoic acid
M4	2-ethoxy-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-5-hydroxy benzofuran
M5	2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2,5-dihydroxybenzofuran
M6	4-[ethoxy(hydroxyl)methoxy]phenyl methanesulfonate
M7	3-(1-ethoxy-2-methylpropan-2-yl)benzoic acid
M8	M1 の抱合体
M9	M3 の抱合体

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
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) ]
AUC	薬物濃度曲線下面積
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MC	メチルセルロース
PBI	休憩期間
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (kg ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				残留値 (mg/kg)			
					エトフメセート				M2			
					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	最高値	最高値	最高値	最高値	最高値	最高値	平均値
てんさい (根) 2002年	1	60 <sup>EC</sup>	2	62	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1		2	60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

EC：乳剤

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改定する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働小告示第 499 号）
2. U.S.EPA : Reregistration Eligibility Decision (RED) for Ethofumesate (2005)
3. U.S.EPA : HED Human Health Risk Assessment For Phase 2; Response to Error Only Comments from the Registrant (2005)
4. U.S.EPA : Toxicology Disciplinary Chapter for the Reregistration Eligibility Decision Document (2004)
5. U.S.EPA : Environmental Fate and Effects Division's Risk Assessment for the Reregistration Eligibility Decision Document for Ethofumesate (2005)
6. Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority (APVMA) : Australian Residues Monograph for Ethofumesate
7. 農薬抄録 エトフメセート（除草剤）（平成 21 年 11 月 13 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
8. ラットにおける  $^{14}\text{C}$  エトフメセートの代謝（GLP 対応）：ハンチンドン リサーチセンター、1992 年、未公表
9.  $^{14}\text{C}$  エトフメセートのビーグル犬における薬物動態及び代謝（非 GLP 対応）：Finsons Limited、1977 年、未公表
10.  $^{14}\text{C}$  標識エトフメセートを用いた乳牛における代謝試験（GLP 対応）：ハンチンドンリサーチセンター、1992 年、未公表
11.  $^{14}\text{C}$  標識エトフメセートを用いた雌鶏における代謝試験（GLP 対応）：ハンチンドンリサーチセンター、1992 年、未公表
12. てんさいにおける  $^{14}\text{C}$ -エトフメセートの代謝（GLP 対応）：Inveresk Research International、1992 年、未公表
13. ライグラスにおける  $^{14}\text{C}$ -エトフメセートの代謝（GLP 対応）：Inveresk Research International、1992 年、未公表
14. [ $^{14}\text{C}$ ] -エトフメセート：2 種土壌における好氣的代謝（GLP 対応）：Hazleton UK、1992 年、未公表
15. [ $^{14}\text{C}$ ] -エトフメセート：嫌気条件土壌における代謝（GLP 対応）：Hazleton UK、1992 年、未公表
16. エトフメセートの土壌吸着試験（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス株式会社、2005 年、未公表
17. [ $^{14}\text{C}$ ] -エトフメセートの加水分解運命試験（緩衝液）：Finsons Limited、1978 年、未公表
18. [ $^{14}\text{C}$ ] -エトフメセートの水中光分解運命試験（緩衝液）（GLP 対応）：インバレスク リサーチ、2000 年、未公表
19. [ $^{14}\text{C}$ ] -エトフメセートの水中光分解運命試験（自然水）（GLP 対応）：Battelle Agrifood Ltd.、2004 年、未公表

20. 生体機能への影響 (GLP 対応) : (株) バイリス研究所、2005 年、未公表
21. エトフメセートのラットにおける急性経口毒性試験 : Finsons Limited、1973 年、未公表
22. エトフメセートのラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Finsons Limited、1980 年、未公表
23. エトフメセートのラットにおける急性経口毒性試験 : Safepharm Laboratories Ltd.、1988 年、未公表
24. エトフメセートのウサギにおける急性経皮毒性試験 : Inveresk Research International、1978 年、未公表
25. エトフメセートのラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG、2005 年、未公表
26. エトフメセートのラットを用いた急性吸入毒性試験 : Finsons Limited、1977 年、未公表
27. エトフメセートのラットを用いた急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : ハンチンドンリサーチセンター、1989 年、未公表
28. エトフメセートのラットを用いた急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG、2006 年、未公表
29. 代謝物 NC8493 のラット及びモルモットにおける急性毒性 (経口及び腹腔内投与) 試験 : Finsons Limited、1973 年、未公表
30. 代謝物 NC9607 のラット及びモルモットにおける急性毒性試験 : Finsons Limited、1973 年、未公表
31. エトフメセートのウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (GLP 対応) : Schering Agrochemicals Ltd.、1991 年、未公表
32. エトフメセートのウサギを用いた眼一次刺激性試験 : Finsons Limited、1976 年、未公表
33. エトフメセートのウサギを用いた眼一次刺激性試験 (GLP 対応) : Schering Agrochemicals Ltd.、1991 年、未公表
34. エトフメセートのモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) (GLP 対応) : ハンチンドンリサーチセンター、1984 年、未公表
35. エトフメセートのラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : ハンチンドンリサーチセンター、1989 年、未公表
36. エトフメセートのイヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Toxicol Laboratories Limited、1994 年、未公表
37. エトフメセートのラットを用いた反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : バイエルクロップサイエンス LP、2005 年、未公表
38. エトフメセートのウサギを用いた経皮投与による 21 日間亜急性毒性試験 (GLP 対応) : ハンチンドンリサーチセンター、1991 年、未公表
39. エトフメセートのラットを用いた混餌投与による 1 年間反復経口投与毒性試験

- (GLP 対応) : Inveresk Research International、1991 年、未公表
40. エトフメセートのイヌを用いた 2 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : ハンチンドンリサーチセンター、1980 年、未公表
  41. エトフメセートのラットを用いた混餌投与による 2 年間反復経口投与発がん性試験 (GLP 対応) : Inveresk Research International、1991 年、未公表
  42. エトフメセートのマウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : Toxicol Laboratories Ltd.、1992 年、未公表
  43. エトフメセートのラットを用いた 2 年間反復経口毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Finsons Limited、1976 年、未公表
  44. エトフメセートのラットを用いた 2 年間反復経口毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Rallis Agrochemical Research Station、1995 年、未公表
  45. エトフメセートのラットを用いた三世代繁殖試験 (GLP 対応) : ライフサイエンスラボラトリーズ、1980 年、未公表
  46. エトフメセートのラットの繁殖性に及ぼす影響 (GLP 対応) : Toxicol Laboratories Ltd.、1990 年、未公表
  47. エトフメセートのラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Hazleton UK、1991 年、未公表
  48. エトフメセートのウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Schering、1986 年、未公表
  49. エトフメセートの細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : ハンチンドンリサーチセンター、1994 年、未公表
  50. エトフメセートのマウスリンパ腫細胞—HGPR (前進突然変異) 法による *in vitro* 変異原性誘発試験 : Microtest Research Ltd.、1986 年、未公表
  51. エトフメセートのラット初代肝培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA (UDS) 試験 : Inveresk Research International、1988 年、未公表
  52. エトフメセートの染色体異常誘発作用を評価するためのヒトのリンパの培養における *In vitro* 細胞遺伝学試験 : ハンチンドンリサーチセンター、1986 年、未公表
  53. Review report for the active substance ethofumesate (2002)
  54. 農薬抄録 エトフメセート (除草剤) (平成 23 年 11 月 15 日改訂) : バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表予定
  55. エトフメセートの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について (回答) : バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表