

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

# 農薬抄録

## エトフメセート

(除草剤)

(作成年月日) 平成 21 年 4 月 28 日  
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

連絡先 (社名)	(担当部課)	(担当者名)	(TEL)
バイエルクロップサイエンス (株)			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 目 次

	頁
I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	4
III. 生物活性	15
IV. 適用及び使用上の注意	16
V. 残留性及び水質汚濁性	17
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	21
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	32
VIII. 毒性	毒-1
1. 原体を用いた試験	毒-5
(1) 急性毒性	毒-5
(2) 刺激性	毒-16
(3) 感作性	毒-19
(4) 急性神経毒性	毒-23
(5) 急性遅発性神経毒性	毒-24
(6) 90日間反復経口毒性	毒-25
(7) 21日間反復経皮投与毒性	毒-34
(8) 90日間反復吸入毒性	毒-37
(9) 反復経口投与神経毒性	毒-38
(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性	毒-42
(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	毒-43
(12) 繁殖毒性及び催奇形性	毒-110
(13) 変異原性	毒-139
(14) 生体の機能に及ぼす影響	毒-156
2. 代謝物	毒-161
3. 製剤の急性毒性	毒-164
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	代-1
1. 動物体内運命に関する試験	代-12
2. 植物体内運命に関する試験	代-39
3. 土壌中運命に関する試験	代-53
4. 水中運命に関する試験	代-73
5. 水中光運命に関する試験	代-75
6. 土壌吸着性試験	代-86
代謝のまとめ	代-89

[付] エトフメセートの開発年表

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## I 開発の経緯

エトフメセート(ethofumesate)はシェーリング社(現バイエルクロップサイエンス社)によって見出されたベンゾフラン環を有する化合物で、光合成及び呼吸を阻害することによって細胞分裂の増殖を抑制し、効果を発現すると推測されている。1975年にてんさい用の除草剤としてフランスで上市された。

雑草に対する除草効果は土壌からの取り込みによる雑草発生前の効果、及び葉面を通して接触・移行による雑草発芽後の効果の両面を有し、一年生イネ科雑草及び広葉雑草を対象とした幅広い草種に有効であるが、特に、イネ科雑草に対する効果の持続性が長い。さらに、てんさいに対して高い選択性を有するため、処理時期がてんさいの生育ステージに影響されにくく、処理適期の広い除草剤として使いやすいことが特長である。

上記の特性を持つエトフメセートに、主に広葉雑草に対し茎葉処理効果を有する既登録のフェンメディファム及びデスメディファムを配合することで、一年生イネ科雑草及び広葉雑草と幅広い雑草を長期間防除することが可能になる。

日本において、エトフメセートは混合剤として、てんさいの移植栽培のみならず直播栽培でも雑草防除に有効な剤として開発に至った。平成12年より(財)日本植物調節剤研究協会を通じて、てんさいの茎葉処理除草剤として公的試験を実施し、平成14年度試験終了後、「移植栽培において実用性あり」、平成15年度試験終了後、「直播栽培において実用性あり」の判定を受けた。

### 諸外国における評価

エトフメセートは米国EPA(RED, 2005年)、及びEU(Review Report for active substance ethofumesate, 2002年)において評価をうけている。

### 諸外国における登録状況等

エトフメセートは単剤及び混合剤として、ヨーロッパを始めオーストラリア、カナダ、ニュージーランド、アメリカ合衆国を含む30以上の国々で主にてんさい分野で使用されている。

また、本混合剤は、「ベタナールエキスパート」の商品名で諸外国ではすでに上市されている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

米国、豪州、EUにおける適用作物及び残留規準値を下記に示した。

適用作物

合衆国：	てんさい、ビート、エシャロット、たまねぎ、 にんにく、にんじん、ライグラス
オーストラリア：	てんさい、フォッダービート、レッドビート、 たまねぎ、ライグラス、牧草、ポピー
EU：	てんさい、フォッダービート、レッドビート、 たまねぎ、ライグラス、パセリ、えんどう豆、 ほうれん草、イチゴ、まめ、ごぼう、チョコリ、 マジョラム、ローズマリー等

米国残留規準値

部位	ppm
ビート、ガーデン、根部	0.5
ビート、ガーデン、地上部	5.0
てんさい、糖蜜	0.5
てんさい、精糖	0.2
てんさい、根部	0.3
てんさい、地上部	4.0
牛、脂肪	0.05
牛、筋肉	0.05
牛、肉副産物	0.05
にんにく	0.25
やぎ、脂肪	0.05
やぎ、筋肉	0.05
やぎ、肉副産物	0.05
牧草、わら	1.0
馬、脂肪	0.05
馬、筋肉	0.05
馬、肉副産物	0.05
たまねぎ、塊茎	0.25
シャロット、塊茎	0.25
シャロット、生鮮葉	0.25
羊、脂肪	0.05
羊、筋肉	0.05
羊、肉副産物	0.05

(Federal Register 2007年9月12日付け)

豪州規準値

部位	ppm
ビート根部	0.1
球根野菜	*0.1
チャード (シルバービート)	1
可食内臓肉 (哺乳類)	0.5
肉 (哺乳類) (脂肪)	0.5
乳 (脂肪)	0.2
けしの実	*0.02

\*は定量限界値 (2008年9月)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

EU 残留規準値

グループ及び 作物名	ppm <sup>2)</sup>
ビート根部	0.1
スベリヒユ	1
ハーブ類 <sup>1)</sup>	1
草木抽出物（乾燥物） <sup>1)</sup>	0.5
花類	0.5
葉類	0.5
根部	0.5
その他の草木抽出物	0.5
スパイス類 <sup>1)</sup>	0.5
種子類	0.5
果実及びベリー類	0.5
樹皮	0.5
根部あるいは根茎	0.5
芽	0.5
花の柱頭	0.5
種皮	0.5
てんさい（根部）	0.5

1) グループ名を示し、各個別の作物名は省略した。

2) 定量限界の値が設定されている作物は省略した。

(2008年9月1日)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## II. 物理的・化学的性状

### 1. 有効成分の名称及び化学構造

1) 一般名 エトフメセート ethofumesate (ISO名)

2) 別名：商品名：ベタナールエキスパート乳剤

試験名：AVH-001

3) 化学名

(IUPAC名)

(±)-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сульホナート,

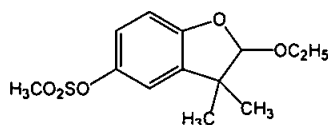
(±)-2-ethoxy-2,3-dihydro-3,3-dimethylbenzofuran-5-yl methanesulfonate

(CA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сульホナート

(±)-2-ethoxy-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-5-benzofuranyl methanesulfonate

4) 構造式



5) 分子式

$C_{13}H_{18}O_5S$

6) 分子量

286.3

7) CAS NO.

26225-79-6

### 2. 有効成分の物理的・化学的性状

項目	測定値(測定条件)	測定方法/試験機関/GLP
色調	白色	バイエルクロップサイエンス(株) 平成20年
形状	固体(結晶)	
臭気	穏やかな芳香臭	
密度	1.29 g/cm <sup>3</sup> (20℃)	比重びん法/シェリング社/GLP/1990年
融点	69.6℃ ~ 70.7℃ (キャピラリー法) 70.7℃ (DSC法)	キャピラリー法/シェリング社/GLP/1990年、 示差走査熱量分析(DSC)/シーメンス社/GLP/2008年
沸点	283℃以上(分解を伴う)	示差走査熱量分析(DSC)・キャピラリー法/シーメンス社/GLP/2008年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

蒸気圧	6.5×10 <sup>-4</sup> Pa (25℃)		気体流動法/シェリング社 /GLP/1988年	
解離定数	解離しない		シェリング社/GLP/1990年	
溶解度	水	50 mg/L (25℃)		フラスコ法/シェリング社/GLP/ 1988年 (25℃)
	有機溶媒	アセトン	>600 g/L	フラスコ法/シェリング社/GLP/ 1990年 (25℃)
		ジクロロメタン	>600 g/L	
		酢酸エチル	>600 g/L	
		ヘキサン	4.67 g/L	
		エタノール	60-75 g/L	
		メタノール	120-150 g/L	
		2-プロパノール	25-30 g/L	
		トルエン	300-600 g/L	
		p-キシレン	300-600 g/L	
ジメチルスルホキシド	>600 g/L			
オクタノール/水 分配係数	logPow=2.7 (25℃)		フラスコ振とう法/シェリング社 /GLP/1990年	
土壌吸着係数	K <sub>F</sub> =1.4、5.4、5.5、6.8 K <sub>Foc</sub> =84、141、289、405 試験温度 25℃		OECD106/バイエルクロップサイエ ンス株式会社/2005年	
加水分解性	t <sub>1/2</sub> (25℃) pH 5: 2050 日 pH 7: 安定 pH 9: 安定		シェリング社/1978年	

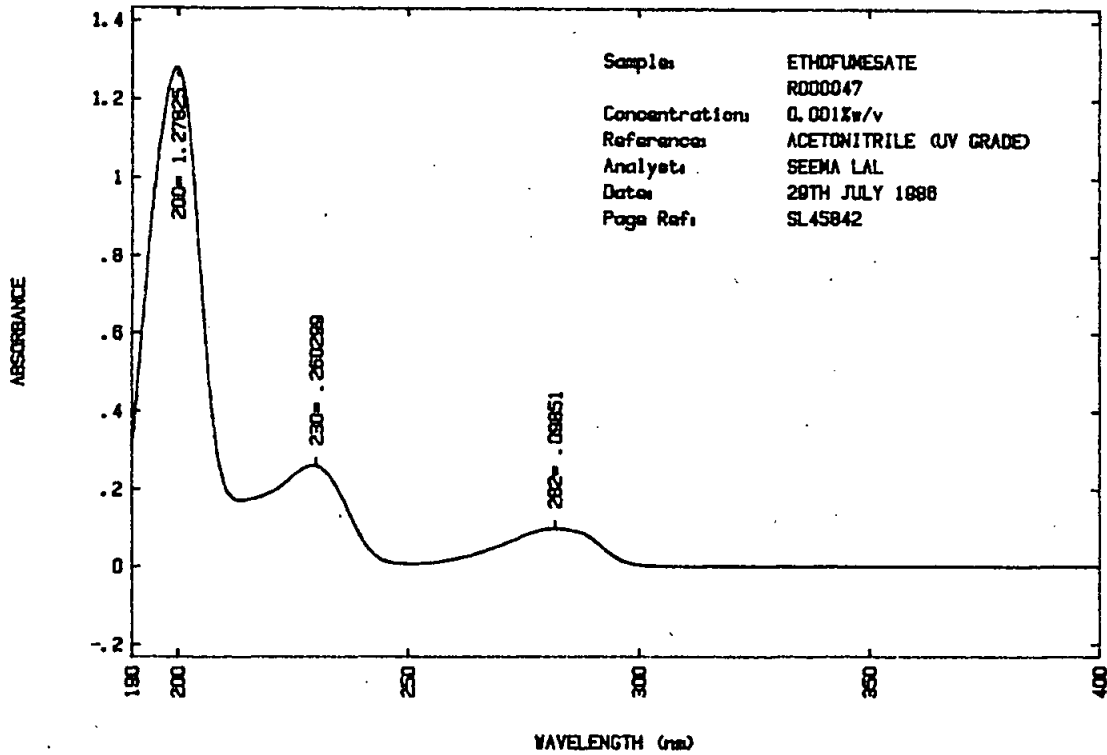
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

水中光分解性 <sup>1)</sup>	エトフメセート半減期		緩衝液：インバレスクリサーチ /GLP/2000年  自然水：Battelle AgriFood Ltd/GLP/2004年	
		実験条件下		東京換算
	緩衝液	7日		31日
	自然水	3.02日		14.8日
		光強度	測定波長	
	緩衝液	443 W/m <sup>2</sup>	290-800 nm	
	自然水	338 W/m <sup>2</sup>	290-750 nm	
生物濃縮性	理由書 (log Pow が 3.5 未満)			
安定性	305°C以上で分解		示差走査熱量分析 (DSC) ・ キャピラリー法/シーメンス社 /GLP/2008年	
スペクトル	次頁に示す			

1) 代謝試験として実施



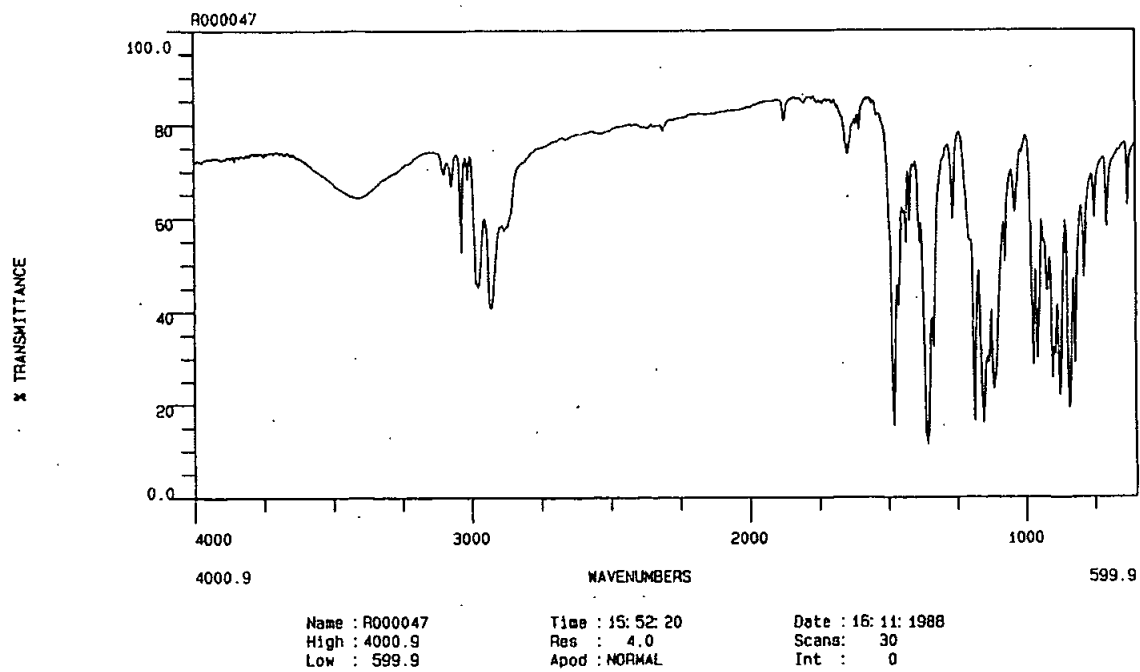
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。



被験物質	エトフメセート	
純度		
測定年月日	1986年7月29日	
試験機関	Schering Agrochemicals Limited	
溶媒	アセトニトリル	
測定濃度	0.001%	
モル吸光係数	波長	モル吸光係数 (L・モル <sup>-1</sup> ・cm <sup>-1</sup> )
	200	32.7 x 10 <sup>3</sup>
	230	6.65 x 10 <sup>3</sup>
	282	2.52 x 10 <sup>3</sup>

図1 紫外可視吸収スペクトル

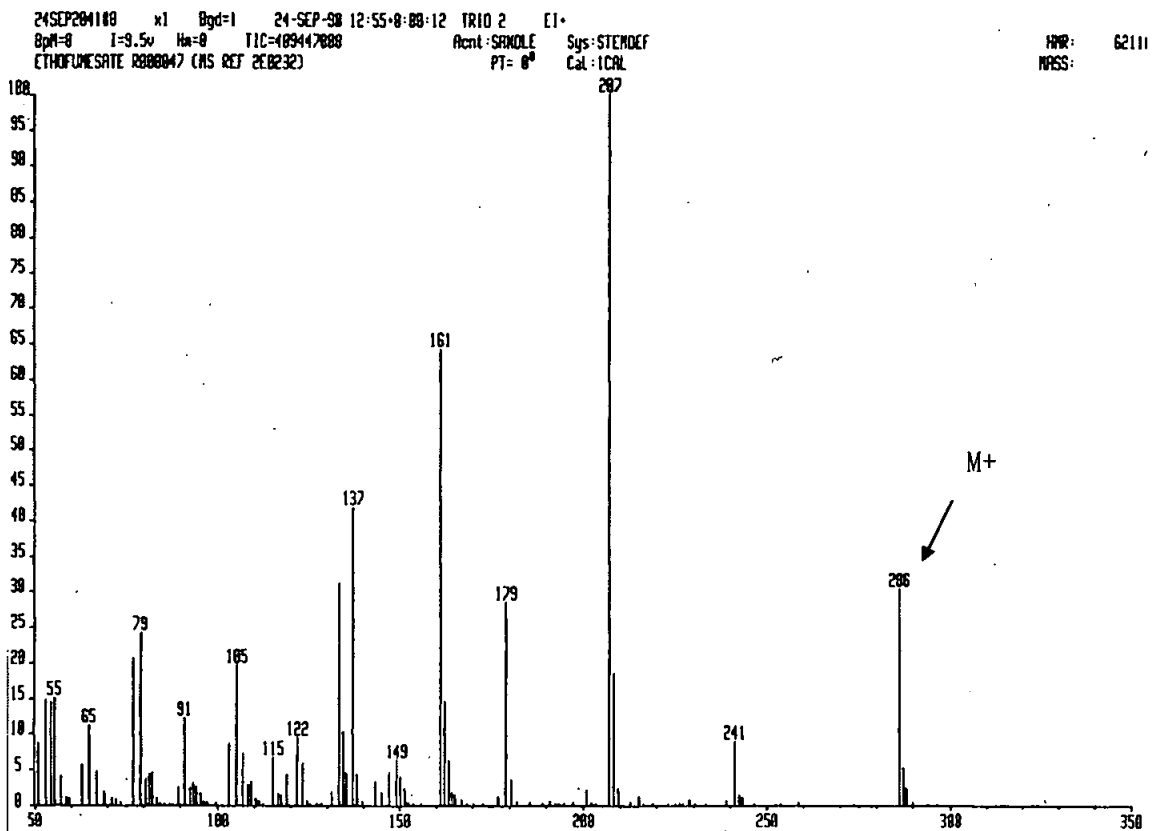
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。



被験物質	エトフメセート	
純度		
測定年月日	1988年11月16日	
試験機関	Schering Agrochemicals Limited	
ピークの帰属	吸収波長 (cm <sup>-1</sup> )	吸収部位
	1300	-O-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
	1400	-O-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>

図2 赤外吸収スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。



被験物質	エトフメセート
純度	
測定年月日	1990年9月24日
試験機関	Schering Agrochemicals Limited

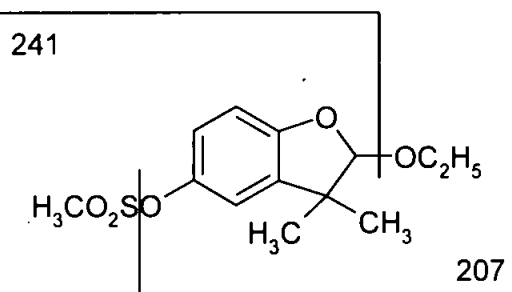
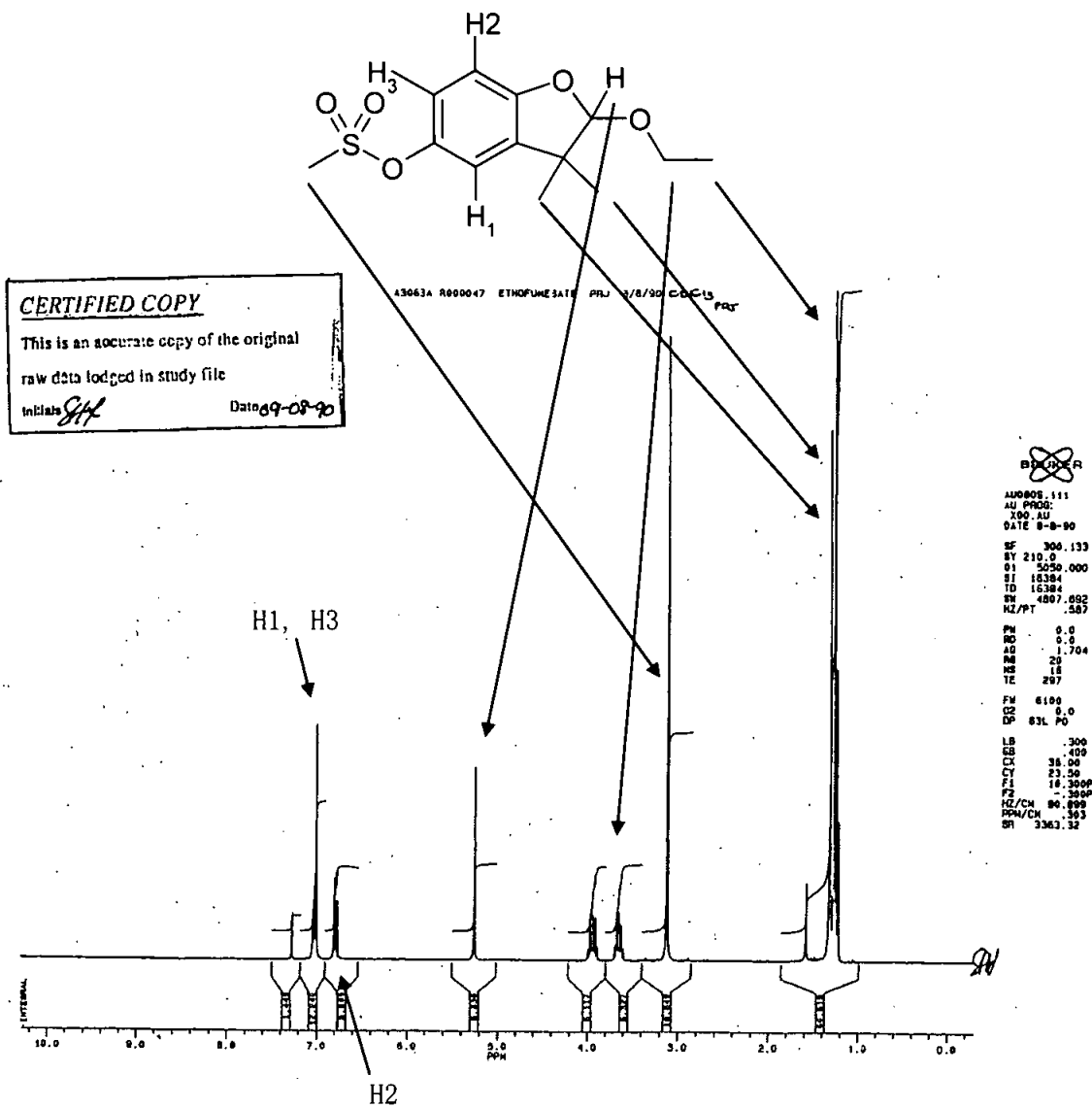


図3 質量スペクトル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。



被験物質	エトフメセート
純度	
測定年月日	1990年8月8日
試験機関	Schering Agrochemicals Limited

図4 核磁気共鳴スペクトル (<sup>1</sup>H)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

<sup>13</sup>C NMR SPECTRUM  
ANALYTICAL GRADE ETHOFUMESATE 101.1 Mg/0.5 Ml CDCl<sub>3</sub>  
PURITY MIN 99 % (w/w)

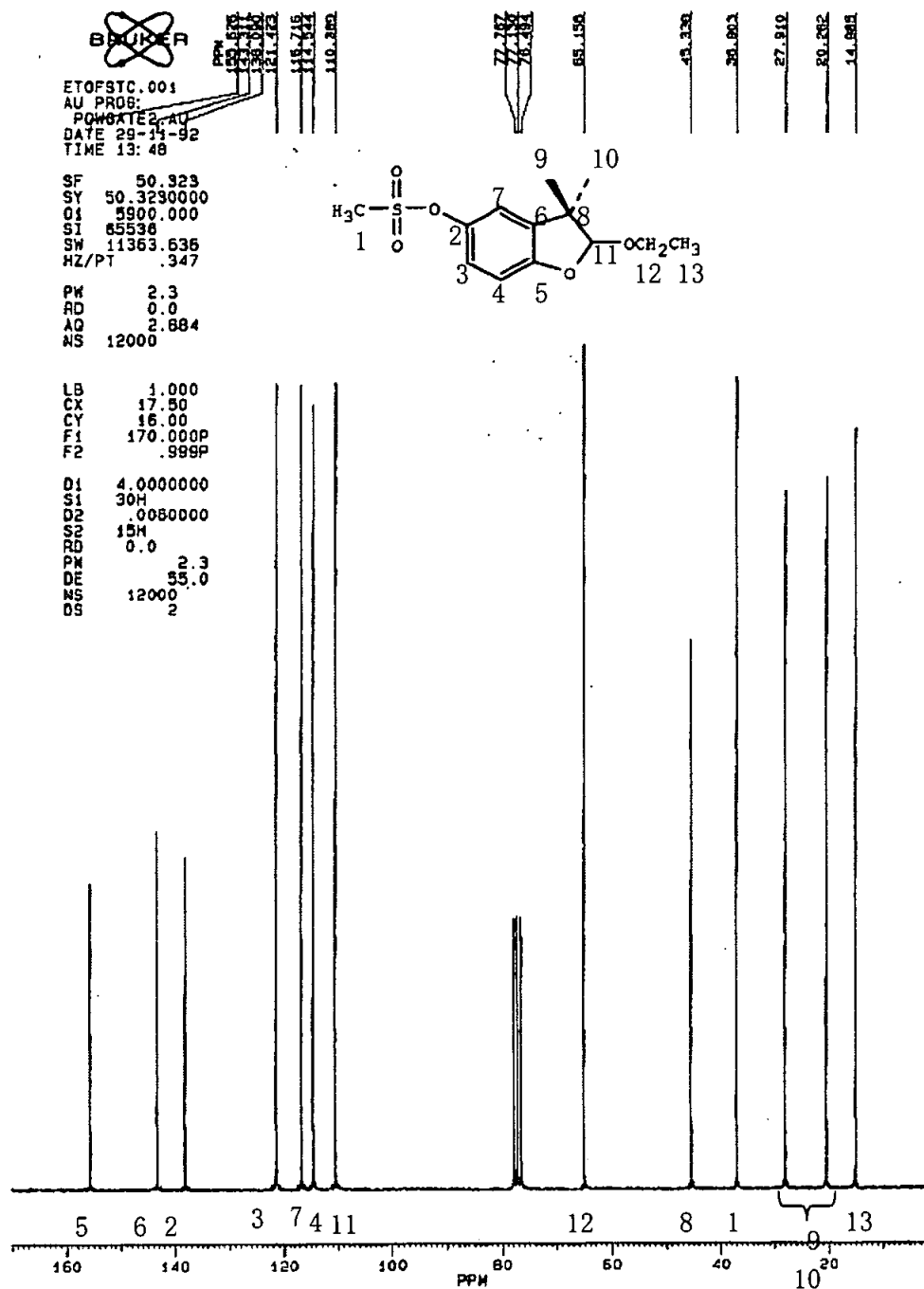
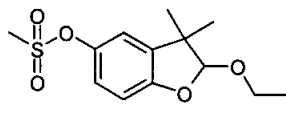


図5 核磁気共鳴スペクトル (<sup>13</sup>C)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### 3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量(%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値
有効成分	エトフメセート	(±)-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сульホナート		C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub> S	286.37		
混在物							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

混 在 物							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

#### 4. 製剤の組成

##### 1) 10%乳剤 (ベタナールエキスパート)

エトフメセート	10.0%
デスメディファム	6.4%
フェンメディファム	8.2%
有機溶剤、界面活性剤等	75.4%



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### III. 生物活性

#### 1. 活性の範囲

エトフメセートは、てんさい圃場に発生するスズメノカタビラ、ノビエ、シロザ、アオビユ、ハコベ、タデ類などの主要な一年生雑草に、発生前から発生始期の処理時期で効果を示し、特に、イネ科雑草に対しては長い残効性を有する。

てんさいに対する選択性は高く、移植のみならず直播栽培においても使用が可能で、土壌条件による影響も受けにくい。

#### 2. 作用機作

エトフメセートは非ホルモン型浸透移行性除草剤で、光合成及び呼吸活性を減少させることによって細胞分裂を阻害するものと推測されている。発芽前の雑草に対しては、発芽を抑制し、発芽しても竦み、奇形となり、時間が経過するとともに壊死、枯死に至らしめる。生育期の雑草に対しては、葉色の濃緑化をともなう生育抑制を引き起こし、特に、広葉雑草では奇形葉を呈することもあり、時間とともに枯死に至らしめる。

しかし、本化合物の生物化学的な作用機作は、光合成及び呼吸活性の減少による有糸分裂阻害に関連していると類推されるが、明確なことはわかっていない。

#### 3. 作用特性と防除上の利点

エトフメセートに、主に広葉雑草に対し茎葉処理効果を有するデスメディファム及びフェンメディファムを混合することによって、雑草発生前から発生始期まで幅広い期間に、一年生イネ科及び広葉雑草の防除が可能になり、長い残効性も有していることから、てんさいの初期生育期間の雑草防除の回数を軽減できる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

#### IV. 適用及び使用上の注意

##### 1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

(エトフメセート 10.0%、デスメディファム 6.4%、フェンメディファム 8.2% 乳剤)

作物名	適用 雑草名	使用時期	適用土 壤	使用量		本剤の 使用回 数	使用 方法	適用 地帯
				薬量	希釈水 量			
てんさい (移植栽培)	一年生 雑草	活着後雑 草発生揃 期、た だし、収 穫 60日前 まで	全土壌	350 ~ 450mL/10a	60 ~ 80L/10a	2回以内	雑草 茎葉 散布	北海道
てんさい (直播栽培)		てんさい 2葉期以 降雑草発 生揃期、 た だし、収 穫 60日前 まで						

エトフメセートを含む 農薬の 総使用回数	デスメディファムを含む 農薬の 総使用回数	フェンメディファムを含む 農薬の 総使用回数
2回以内	2回以内	3回以内

##### 2. 使用上の注意事項

(エトフメセート 10.0%、デスメディファム 6.4%、フェンメディファム 8.2% 乳剤)

- (1) 使用量にあわせて薬液を調製し、使いきること。
- (2) 適用作物以外の作物には薬害の恐れがあるので、できるだけ他の畑に飛散しないように注意すること。
- (3) 本剤の使用にあたっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、とくに初めて使用する場合には、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

##### 3. 水産動植物に有毒な農薬についてはその旨

(エトフメセート 10.0%、デスメディファム 6.4%、フェンメディファム 8.2% 乳剤)

この登録に係る使用方法では該当がない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## V. 残留性及び環境中予測濃度算定関係

### 1. 作物残留性試験

#### 1) 分析法の原理と操作概要

磨砕した試料に酢酸エチル/ヘキサン混液を加え加熱還流してエトフメセート及び遊離の  を抽出し、抽出液<sup>A)</sup>と残留物に分離する。残留物へ水及び塩酸を加え更に加熱還流して、抱合体の抽出及び  への変換を行なう。還流抽出液を pH3 に調整後、酢酸エチル/ヘキサン混液へ転溶する<sup>B)</sup>。A) と B) を合わせた後、シリカゲル、中性アルミナ、C18 カラムで精製し、ガスクロマトグラフィー (MSD 又は FPD-S) で定量する。

#### 2) 分析対象の化合物

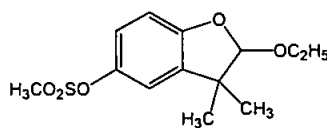
エトフメセート

化学名：(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-イルメタンスルホナート

分子式：C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>S

分子量：286.3

代謝経路図での記号：[ I ]



#### 3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は使用 用量・使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					エトフメセート		エトフメセート	
					最大値	平均値	最大値	平均値
分析機関名					(財)日本食品分析センター		バイエルクロップサイエンス(株)	
てんさい (露地) 根(泥を水で軽く洗い落とす) 平成14年(2002年)	10%乳剤 450mL/水 60L/10a	日本植物調節剤研究協会研究所北海道試験地	0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	62	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		日本植物調節剤研究協会十勝試験地	0	-	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			2	60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

参考資料

分析結果

1) 分析法の原理と操作概要

親化合物エトフメセートの分析法に示した方法は、エトフメセート及び代謝物の同時抽出を行なっているため、同様の分析方法を行なう。

2) 分析対象の化合物

3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数又は使 用量・使用方法	試料調製場所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
分析機関名								
てんさい (露地) 根(泥を水で軽 く洗い落とす) 平成14年(2002 年)	10%乳剤 450mL/水 60L/10a	日本植物調節剤研究 協会研究所北海道試 験地	0	-				
			2	62				
		日本植物調節剤研究 協会十勝試験地	0	-				
			2	60				

( )内は親化合物換算値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 2. 土壌残留性試験

### 1) 分析法の原理と操作概要

アセトンで抽出後、多孔性けいそう土カラムクロマトグラフィー、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、NH<sub>2</sub>シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、高速液体クロマトグラフィー (UV) を用いて定量する。

### 2) 分析対象の化合物

エトフメセート [I]

化学名：(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-  
イルメタンスルホナート

分子式：C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>S

分子量：286.3

代謝経路図での記号：[I]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### 3) 残留試験結果

#### ほ場試験

推定半減期： 北海道試験地（洪積・埴壤土） 約 31 日  
 十勝試験地（火山灰・埴壤土） 約 12 日

分析機関： (財) 日本食品分析センター

No.	試料調製及び 採取場	被験物質の処理方法		経過 日数	測定値 (ppm)	
		濃度	回数		エトフメセト	
					最高値	平均値
1	日植調研究所 北海道試験地 (洪積・埴壤土) 平成 13 年	10%乳剤 450mL/10a	2	-	<0.01	<0.01
				0	1.12	1.09
				7	0.83	0.81
				14	0.74	0.74
				30	0.57	0.57
				58	0.29	0.28
				90	0.29	0.28
				120	0.29	0.29
				168	0.25	0.25
2	日植調研究所 十勝試験地 (火山灰・埴壤土) 平成 13 年	10%乳剤 450mL/10a	2	-	<0.01	<0.01
				0	1.69	1.66
				7	1.73	1.73
				14	0.71	0.70
				30	0.48	0.48
				60	0.62	0.61
				90	0.24	0.23
				120	0.25	0.25
				164	0.06	0.06

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## VI. 有用動植物等に及ぼす影響

### 1. 水産動植物に対する影響

・原体

番号	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当たりの供試数	試験方法	試験水温 (°C)	LC <sub>50</sub> 値 (mg/L) { ( ) 内は有効成分換算値 }				試験機関 (報告年)	記載頁
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP	魚類急性毒性試験原体	コイ	(10尾/群)	半止水式	20.2 ~ 23.8	>30.8	27.9	27.9	27.9	(2009)	23

番号	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当たりの供試数	試験方法	試験水温 (°C)	LC <sub>50</sub> 値又は EC <sub>50</sub> 値 (mg/L)				試験機関 (報告年)	記載頁
						3h	6h	24h	48h		
2 GLP	ミジンコ類急性遊泳阻害試験原体	オオミジンコ	30	止水式	21.1 ~ 20.3	—	—	55.8	34.0	(2009)	24

番号	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当たりの供試数	試験方法	試験水温 (°C)	結果 (mg/L)	試験機関 (報告年)	記載頁
3 GLP	藻類生長阻害試験原体	藻類 <i>Pseudo-kirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 1×10 <sup>4</sup> cells/mL	振とう培養法	22.0 ~ 22.2	ErC50 (0-72h): 16.3 NOECr (0-72h): 5.91	(2008)	25

数値はいずれも実測値に基づく

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

・ 製剤：ベタナールエキスパート

番号	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当たりの供試数	試験方法	試験水温(°C)	LC <sub>50</sub> 値 (mg/L) { ( ) 内は有効成分換算値 }				試験機関 (報告年)	記載頁
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP	製剤*	ニジマス	(10尾/群)	止水式	12.8 ～ 13.8	14.3	13.4	13.4	13.4	(1999)	26
2 GLP	製剤*	オオミジンコ	(20頭/群)	止水式	19.4 ～ 20.0	>32	2.8	-	-	(1999)	27

番号	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当たりの供試数	試験方法	試験水温(°C)	結果 (mg/L)	試験機関 (報告年)	記載頁
3 GLP	製剤*	藻類 <i>Pseudo-kirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 1×10 <sup>4</sup> cells/mL	振とう培養法	24.2 ～ 25.2	EbC <sub>50</sub> (0-72hr):0.88mg/L ErC <sub>50</sub> (0-72hr):8.54mgL NOECr:0.32mg/L(0-72hr)	(1999)	28

\*エトフメセート・デスメディファム・フェンメディファム乳剤(10.0%・6.4%・8.2%)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

1. 水産動植物に対する影響  
原体の魚類急性毒性試験

(資料 No. 水産原体-1)

試験機関：

報告書作成年：2009年[GLP 対応]

検 体： 原体

供試生物： コイ (*Cyprinus carpio*) 1群 10匹

体長； 5.5(5.3-5.8)cm、体重； 2.2(1.7-2.6)g

方 法： 半止水式(48時間毎換水)、試験水量 50L、16時間明。弱い通気をおこなった。pH 7.3~7.9、溶存酸素 71~101%、硬度 54mg/L(CaCO<sub>3</sub> として)。

被験物質の所定量を少量の HCO-40 10%添加 DMSO に添加し、20 分間超音波で懸濁した。これを各濃度区について最終濃度 100mg/L となるよう加え、試験水で定容した。

試験水温： 20.2~23.8℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0, 13, 17, 23, 30, 40	
	実測濃度 (平均)	0, 11.2, 14.4, 19.2, 23.2, 30.8	
LC <sub>50</sub> (mg/L) <sup>1</sup> (95%信頼限界)	24h	>30.8	
	48h	27.9(23.3~30.1)	
	72h		
	96h		
NOEC(mg/L) <sup>1</sup> , 96h	11.2		
死亡例の認められなかった最高濃度(mg/L) <sup>1</sup>	23.2		

<sup>1</sup> 実測濃度に基づく

23mg/L 以上の濃度区では、被験物質の沈殿がみられた。17 mg/L 以下の濃度区では試験液は澄明であった。

17mg/L 以上の濃度区では自発運動の減少が、23mg/L 以上の濃度区で横転及び体色黒化、23mg/L で表層遊泳が、30 mg/L で平衡失調が、40 mg/L で死亡が認められた。溶媒対照区及び対照区では、異常遊泳行動は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 原体のミジンコ類遊泳阻害試験

(資料 No. 水産原体-2)

試験機関：

報告書作成年：2009年[GLP 対応]

検 体： 原体

供試生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*)、  
一群各 30 頭 (生後 24 時間齢の個体)、6 反復。

方 法： 止水式。試験水液量は 50mL。16 時間明条件。

pH; 7.7~7.9、溶存酸素; 8.3~8.7mg/L

検体を希釈液に加え超音波処理を行い調製した。

試験液中の検体濃度は HPLC にて測定した。

試験水温： 21.1~20.3°C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	3.13, 6.25, 12.5, 25, 50	
	実測濃度 (平均)	3.83, 7.68, 14.5, 31.8 66.1	
EC <sub>50</sub> (mg/L) <sup>1</sup> (95%信頼限界)	24h	55.8	
	48h	34.0	
NOEC (mg/L) <sup>1</sup> 48h	14.5		

<sup>1</sup>実測濃度に基づく。

試験液の分析の結果、調製直後の検体濃度は平均で 123%、暴露終了後の検体濃度は平均で 125%であったため、結果は実測濃度で示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 原体の藻類生長阻害試験

(資料 No. 水産原体-3)

試験機関：

報告書作成年：2008年[GLP 対応]

検 体： 原体

供試生物： 藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*) SAG 61.81

初期濃度 10,000 cells/mL

方 法： 振とう培養、72 時間、試験培地 150mL/検体、温度 22±1℃、

照明 4400～8800Lux (連続照明) pH: 8.1～8.7

一濃度区につき 3 連。

検体をアセトンに溶解して保存溶液を調整した。この保存溶液の所定量を一連の希釈培地に移し、各濃度の試験培地を調整した。

試験水温： 22.0～22.2℃

結 果： 試験結果は平均実測濃度で示す。

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0.179、0.572、1.83、5.86、18.8、60.0
	実測濃度(平均)	0.144、0.495、1.74、5.91、16.0、14.6
ErC <sub>50</sub> (mg/L) <sup>1</sup> (95%信頼限界) (0～72hr)		16.3(15.4～17.7)
NOECr (0～72h) (mg/L)		5.91

<sup>1</sup>実測濃度に基づく。

暴露期間中の pH は 8.1～8.7、培養装置内の照度は平均 8128lux であった。各濃度区の実測濃度の設定濃度に対する割合は、最高濃度区を除くと暴露開始時は 70～101%、暴露終了は 81～104% であった。最高濃度区では暴露開始時で 24%、暴露終了時で 25% で、検体の沈殿も認められた。これは水溶解度を上回る濃度であったためと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### 製剤の魚類急性毒性試験

(資料 No. 水産製剤-1)

試験機関：

報告書作成年：1999年[GLP 対応]

検 体： エトフメセート・デスメディファム・フェンメディファム乳剤

供試生物： ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*) 1群 10匹

体長； 5.16cm 体重； 2.33g

方 法： 止水式、試験水量 50L、16 時間明。pH 7.3～8.0、溶存酸素 5.7～9.9mg/L、  
硬度 1.75mmol/L (Ca 及び Mg として)。

被験物質の所定量を少量の試験水に乳化させ、このものを試験水で 50L に定容した。

試験水温： 12.8～13.8℃

結 果：

試験濃度 (mg/L) <sup>1</sup>	0, 1.8, 3.2, 5.6, 10, 18, 32	
LC <sub>50</sub> (mg/L) <sup>1</sup> (95%信頼限界)	24h	14.3 (10～18)
	48h	13.4 (10～18)
	72h	13.4 (10～18)
	96h	13.4 (10～18)
NOEC (mg/L) <sup>1</sup>	5.6	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) <sup>1</sup>	10	

<sup>1</sup> 設定濃度に基づく。

試験濃度 10 mg/L 以上の濃度区での中毒症状として、遊泳停止または横向き遊泳、浮上および/または弛緩行動が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### 製剤のミジンコ類遊泳阻害試験

(資料 No. 水産製剤-2)

試験機関：

報告書作成年：1999年[GLP 対応]

検 体： エトフメセート・デスメディファム・フェンメディファム乳剤  
供試生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各 20 頭 (生後 24 時間齢の個体)、  
10 頭を 2 反復。

方 法： 止水式。試験水液量は 200mL。16 時間明条件。  
pH 7.8~8.1、溶存酸素 8.9~9.2mg/L  
検体を希釈液に加え調製した。  
調製時及び 48 時間後に試験液中の検体濃度を HPLC にて測定した。

試験水温： 19.4~20.0℃

結 果：

試験濃度 (mg/L) <sup>1</sup>	0, 1.8, 3.2, 5.6, 10, 18, 32	
EC <sub>50</sub> (mg/L) <sup>1</sup> (95%信頼限界)	24h	>32
	48h	2.8 (2.3-3.3)
NOEC (mg/L) <sup>1</sup> 48h	<1.8	

<sup>1</sup>設定濃度に基づく。

試験液実濃度は設定濃度の±20%の範囲にあることが示されたため、結果は設定濃度で示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

製剤の藻類生長阻害試験

(資料 No. 水産製剤-3)

試験機関：

報告書作成年：1999年[GLP 対応]

検 体： エトフメセート・デスメディファム・フェンメディファム乳剤

供試生物： 藻類 (*Pseudokirchneriella subcapitata*)

初期濃度 10000 cells/mL

方 法： 振とう培養、96 時間、試験水量 100mL、汎用白色灯 72.3 $\mu$ E/m<sup>2</sup>/s を連続照明  
一濃度区につき 3 連。

pH 7.0~10.0、溶存酸素 7.0~8.7mg/L

試験水温： 24.2~25.2°C

結 果：

試験濃度 (mg/L) <sup>1</sup>	0.32、0.56、1、1.8、 3.2、5.6、10、18
EbC <sub>50</sub> (mg/L) (95% 信頼 限界) (0-72hr) <sup>1</sup>	0.88 (0.56-1.0)
ErC <sub>50</sub> (mg/L) (95% 信頼 限界) (0-72hr) <sup>1</sup>	8.54 (5.6-10)
NOECr (mg/L) (0-72hr) <sup>1</sup>	0.32

<sup>1</sup> 設定濃度に基づく。

試験液中の被験物質濃度の測定は試験開始時及び終了時におこなった。試験開始時と終了時の有効成分の分析結果から、検体濃度が設定濃度の 20%以内であったため、設定濃度で示した。

EC<sub>50</sub> 値は 24 時間~96 時間で時間と共に増加し、すなわち毒性は時間と共に低下がみられ、試験濃度範囲では生長阻害が可逆的であることを示していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

### 2-1 蚕

本剤の適用作物は「てんさい」のみであり、北海道における蚕の飼育が無いことから、試験を省略した。

### 2-2 ミツバチ

No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1試験区当たりの供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	実施機関 (報告年)
1	ミツバチ影響試験	セイヨウミツバチ (Apis mellifera L.)	1区 50頭 2反復	エトフメセート原体	<p><b>接触試験</b> エトフメセートをアセトンに溶解し、50、5、0.5、0.05 mg/mL の4濃度の処理溶液を調製した。</p> <p>CO<sub>2</sub> で麻酔したミツバチ胸背部に処理溶液 1μL を処理した。処理量は50、5、0.5、0.05μg/頭となる。</p> <p><b>経口摂取試験</b> エトフメセートを少量のアセトンに溶解した後、50%ショ糖水で希釈して、2.5、0.25、0.025、0.0025mg/mL 溶液を調製した。</p> <p>試験溶液 200μL を給餌管に入れ給餌した。溶液が消費された約2時間後に被験物質を含まない無処理の50%ショ糖水と交換した。</p> <p>上記2方法とも処理18、24、36、48時間後に死虫率と症状を観察した。</p>	<p><b>接触試験</b> 自然死亡率の許容限度である8%を超える死虫率は認められず、用量相関性も認められなかった。</p> <p><b>経口摂取試験</b> コントロールの死虫率は2%を超えなかった。0.5μg/頭区では14%であったが、50μg/頭区では2%を超えなかったことから、被験物質による影響とは考えられなかった。2反復目の試験でも被験物質による死亡は確認されなかった。</p>	(1991)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2-3 天敵

No	試験の種類・被験物質	供試生物	1試験区当たりの供試虫数	供試薬剤	試験方法	試験結果	実施機関 (報告年)
2	天敵影響試験	クサカゲロウ ( <i>Chrysoperia carnea</i> ) 2-3 日齢幼虫	1 区 15 頭 3 連制	エトフメセート 50%フロアブル 50倍希釈液	ガラス板に50%フロアブル製剤の50倍希釈液を散布して乾燥した。そのガラス板上で2-3日齢幼虫を蛹化し、成虫が羽化するまで飼育し、幼虫の死虫率を求めた。さらに生き残った成虫の産卵数を求めた。	幼虫の死虫率はコントロールと比較して増加しなかった。産卵数は雌1匹あたり243個でコントロールよりも34.3%多かった。	(1990)
3	天敵影響試験	ナミテントウ幼虫 1日齢	1 区 1 頭 30 連制	エトフメセート原体  対照薬剤：ジメトエート 43%乳剤	<u>薬液浸漬試験</u> 原体を少量のアセトンに溶解し、展着剤を加用した水で希釈して、0.75ppm濃度を調製した。ナミテントウ幼虫を薬液に浸漬した。処理後2時間、1、2、7、12、17、21日後に死亡数を調査した。また、17、21日後には羽化数も調査した。	実用濃度の0.75ppmにおいて処理7日後の補正死亡率が0%であった。また、17、21日後には新成虫の羽化が86.7%認められ、無処理区と同等であった。	(平成 16 年)
4	天敵影響試験	アオムシ サムライ コマユバチ成虫 羽化 1-2 日後	1 区 10 頭 3 連制	エトフメセート原体  対照薬剤：ジメトエート 43%乳剤	<u>ろ紙接触試験</u> エトフメセート 0.75ppm 溶液をろ紙に処理して1時間後、ろ紙上にアオムシを移し、接触させた。2、4、24、48時間後に死亡数を調査した。  <u>経口摂取試験</u> エトフメセート 0.75ppm を含む20%ショ糖液を含ませたペーパータオルを容器内側側面に付着させた中に供試虫を入れ、2、4、24、48、72時間後に死亡数を調査した。	<u>ろ紙接触試験</u> いずれの経過時間においても死亡率は0%であった。  <u>経口摂取試験</u> 処理72時間後の死亡率が0%であった。	(平成 16 年)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

#### 2-4 鳥類影響試験

試験の種類・被験物質	供試生物	1群当りの供試数	処理方法	投与量	LD50値又はLC50及び無影響量	観察された影響等	試験機関(報告年)
急性経口毒性試験原体	マガモ	雌雄各5羽	強制経口投与	0, 500, 1000, 2000mg/kg	LD50 >2000 NOEL >2000 (mg/kg)	なし	(1990年)
亜急性混餌投与毒性試験原体	マガモ	性別不明各10羽	混餌投与	650, 1300, 2600, 5200ppm	LD50 >5200 NOEL >5200 (ppm)	なし	(1991年)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## VII. 使用時安全上の注意事項、解毒法

### 1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。誤って飲み込んだ場合には吐き出させないで、直ちに医師の手当を受けさせること。
- (2) 散布の際は、農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
- (3) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (4) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので、皮膚に付着しないよう注意すること。皮膚に付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

### 2. 解毒法及び治療法

特になし。

### 3. 製造時、使用時等における事故例

特になし。

## VIII 毒性

### 1. 原体

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
1	急性毒性 (7日間観察)	ラット	♂♀各4	経口 (カオリン混和1:1)	♂♀:1600, 3200, 6400	♂♀:>6400	(1973年)	毒-5	
2 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各6	経口	♂♀:6400	♂♀:>6400	(1980年)	毒-6	
3 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各6	経口	♂♀:5000	♂♀>5000	(1988年)	毒-7	
4	急性毒性 (14日間観察)	ウサギ	♂♀各5	経皮	♂♀:2000, 20050	♂♀>20050	(1978年)	毒-8	
5 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀:2000	♂♀:>2000	(2005年)	毒-9	
6	急性毒性 (7日間観察)	ラット	♂10	吸入鼻部暴露 (6時間)	カオリンと混和 (1:1)、ダスト。有効成分換算 20, 100, 500 (mg/m <sup>3</sup> )	♂:>500 (mg/m <sup>3</sup> )	(1977年)	毒-10	
7 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	吸入全身暴露 (4時間)	ダスト♂♀:0, 300 (mg/m <sup>3</sup> )	♂♀:>300 (mg/m <sup>3</sup> )	(1989年)	毒-12	
8 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	吸入鼻部暴露 (4時間)	エアロゾル♂♀:0, 5385 (mg/m <sup>3</sup> )	♂♀:>5385 (mg/m <sup>3</sup> )	(2006年)	毒-14	
9 GLP	皮膚刺激性	ウサギ	♀3	貼付	0.5g	刺激性なし	(1991年)	毒-16	
10	眼刺激性	ウサギ	♀4	点眼	100mg	刺激性なし	(1976年)	毒-17	
11 GLP	眼刺激性	ウサギ	♀3	点眼	0.1mL	軽度刺激性	(1991年)	毒-18	
12 GLP	皮膚感作性 Maximization	モルモット	感作群 ♀10 無感作群 ♀5	感作:皮内10%液 貼付25%液 惹起:貼付10,5%ココナツ油		皮膚感作性なし	(1984年)	毒-19	
13	急性神経毒性	本剤の急性毒性試験等の結果から、急性神経毒性を有するおそれがないと考えられることから提出除外。							毒-23
14	急性遅発性神経毒性	本剤の急性毒性試験等の結果から、遅発性神経毒性を有するおそれがないと考えられること、及び遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等から見て、遅発性神経毒性を有するおそれがないと考えられることから提出除外。							毒-24
15 GLP	90日間反復経口毒性	ラット	♂♀各10	混餌	ppm 0 0 0 300 18.2 23.4 3000 190 230 30000 1900 2309	3000ppm ♂:190mg/kg/日 ♀:230mg/kg/日	(1989年)	毒-25	
16 GLP	90日間反復経口毒性	イヌ	♂♀各4	経口 (カプセル)	0, 250, 750, 1500	♂:250, ♀:750	(1994年)	毒-30	
17 GLP	21日間反復経皮毒性	ウサギ	♂♀各5	経皮	0, 100, 300, 1000	♂♀:1000	(1991年)	毒-34	
18	90日間反復吸入毒性	本剤の急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと考えられることから提出除外。							毒-37

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)			LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
					ppm	♂	♀			
19 GLP	反復経口神経毒性 (13 週間)	ラット	♂♀各 12	混餌	0	0	0	一般毒性 ♂: 16000 ppm (1136mg/kg/日), ♀: 5000 ppm (425mg/kg/日) 神経毒性なし。	(2005 年)	毒 - 38
					1750	118	151			
					5000	342	425			
					16000	1136	1367			
20	28 日間反復遅発神経毒性	本剤の急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと考えられることから提出除外。								
21 GLP	慢性毒性 (104 週間)	イヌ	♂♀各 8	混餌	0	0	0	4000ppm ♂: 118 mg/kg/日 ♀: 109mg/kg/日	(1980 年)	毒 - 43
					800	24.5	23.7			
					4000	117.8	109.0			
					20000	632.4	618.9			
22 GLP	1 年間反復経口毒性	ラット	♂♀各 20	混餌	0	0	0	♂♀: 2000ppm ♂: 135 mg/kg/日 ♀: 164mg/kg/日	(1991 年)	毒 - 49
					2000	135	164			
					7000	470	630			
					20000	1338	1849			
23 GLP	発がん性 (24 ヶ月)	ラット	♂♀各 50	混餌	0	0	0	♂7000ppm: 392.2 mg/kg/日 ♀: 2000ppm: 143.3mg/kg/日	(1991 年)	毒 - 57
					2000	114.6	143.3			
					7000	392.2	528.6			
					20000	1161.0	1595.3			
24	発がん性 (24 ヶ月)	ラット	0, 5000ppm 群; ♂♀各 50 その他の群; ♂♀各 40	混餌	0	0	0	♂1000ppm: 37.6mg/kg/日 ♀1000ppm: 44.5mg/kg/日	(1976 年)	毒 - 73
					8	0.29	0.36			
					40	1.47	1.73			
					200	7.36	8.68			
					1000	37.6	44.5			
					5000	207	236			
参考 1	慢性及び発がん性併合試験 (2 年間)	ラット	本試験群 ♂♀各 50 衛星群, 対照群 ♂♀10 高用量群 ♂♀20	混餌	0	0	0	♂10000ppm: 715.2mg/kg/日 ♀1000ppm: 100.5mg/kg/日	(インド) (1995 年)	毒 - 84
					100	6.9	9.8			
					1000	69.0	100.5			
					10000	715.2	1168.8			
25 GLP	発がん性 (80 週間)	マウス	♂♀各 50	混餌	0	0	0	♂: 10000ppm 1601mg/kg/日 ♀: 1000ppm 204mg/kg/日	(1992 年)	毒 - 96
					1000	161	204			
					3000	477	644			
					10000	1601	2145			

参考資料について:

本試験は海外 (EU) において評価されており、ADI の設定根拠とされているため、今回参考資料として添付する。

申請者註

EU における本検体の評価 (2002 年) において、ADI は本試験の最低無毒性量である 100ppm (7mg/kg/日、安全係数 100) を根拠として設定しており、その毒性のエンドポイントは肝臓に対する影響とされている。しかし、本試験では肝臓に関連した所見は見られず、10000ppm 群の雌でわずかな増体重抑制がみられたのみであったため、申請者は本試験の無毒性量として雄では 10000ppm (715.2mg/kg/日) を、雌では 1000ppm (100.5mg/kg/日) と判断した。尚、本試験はインドの GLP で実施されているが、日本の GLP に対応したものではない。

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)			LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
					ppm	♂	♀			
26 GLP	繁殖試験 (3世代)	ラット	♂♀各 30	混餌	P	♂	♀	P 世代♂♀: 5000ppm ♂: 389.4mg/kg/日 ♀: 447.5mg/kg/日 F1 世代♂♀: 5000ppm ♂: 401.1mg/kg/日 ♀: 471.8mg/kg/日 F2 世代♂♀: 5000ppm ♂: 400mg/kg/日 ♀: 468mg/kg/日 繁殖毒性なし	(1980年)	毒-110
					0	0	0			
					200	14.7	17.5			
					1000	73.4	89.2			
					5000	389.4	447.5			
					F1	♂	♀			
					0	0	0			
					200	15.8	18.4			
					1000	79.2	93.3			
					5000	401.1	471.8			
F2	♂	♀								
0	0	0								
200	16.2	18.0								
1000	80.2	91.1								
5000	400	468								
27 GLP	繁殖試験 (2世代)	ラット	♂♀各 30	混餌	P	♂	♀	P 世代♂♀: 3000ppm ♂: 233mg/kg/日 ♀: 219mg/kg/日 F1 世代♂♀: 3000ppm ♂: 289mg/kg/日 ♀: 350mg/kg/日 繁殖毒性なし	(1990年)	毒-119
					0	0	0			
					3000	233	219			
					10000	778	794			
					30000	2375	2738			
					F1	♂	♀			
					0	0	0			
					3000	289	350			
					10000	968	1204			
					30000	3057	3863			
28 GLP	催奇形性	ラット	♀各 24	経口 (妊娠6~15日)	0, 10, 100, 1000	母動物、胎児とも: 1000 mg/kg/日 催奇形性なし	(1991年)	毒-131		
29 GLP	催奇形性	ウサギ	♀各 25	経口 (妊娠6~18日)	0, 30, 300, 3000	母動物、胎児とも: 300mg/kg/日 催奇形性なし	(1986年)	毒-135		
30 GLP	Ames 試験 復帰変異	カビ細菌; TA100, TA98, TA1535, TA1537 大腸菌; CM881 CM891	3プレート/ 群 2回反復	in vitro インキュベーション法/ フラインクレーション法	S-9 Mix -/+ 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg/プレート	変異原性 なし	(1994年)	毒-139		
31 GLP	前進突然変異原性	マウスリンパ腫培養細胞	-	in vitro	S-9 Mix -/+ ①0.079~250µg/mL ②50~250µg/mL	変異原性 なし	(1986年)	毒-143		
32 GLP	不定期 DNA 合成	ラット肝培養細胞	-	in vitro	1.56~200µg/mL	変異原性 なし	(1987年)	毒-147		
33 GLP	染色体異常誘発性	ヒトリンパ球由来細胞	2プレート/ 群	in vitro	S-9 Mix -/+ 11, 55, 110µg/mL	変異原性 なし	(1986年)	毒-150		
34 GLP	小核試験	マウス	♂♀各 15	in vivo	8100mg/kg 投与後 24, 48, 72 時間に標本作製	変異原性 なし	(1985年)	毒-154		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間		供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
35 GLP	生体の機能に及ぼす影響	中枢系	一般症状 (FOB)	ラット	♂:5	経口	0, 200, 600, 2000	無作用量 ♂:2000	(2005年)	毒-156
		一般症状 (Irwin)	マウス	♂♀:各3	経口	0, 200, 600, 2000	無作用量 ♂:2000			
		自発運動量	ラット	♂:5	経口	0, 200, 600, 2000	無作用量 ♂:2000			
		睡眠作用	マウス	♂:8	経口	0, 2, 6, 20, 60, 200, 600, 2000	無作用量 ♂:60			
		体温 (FOB に含む)	ラット	♂:5	経口	0, 200, 600, 2000	無作用量 ♂:2000			
		循環系	血圧, 心拍数	無麻酔ラット	♂:5	経口	0, 200, 600, 2000	無作用量 ♂:2000		
		自律神経系	瞳孔径 (FOB に含む)	ラット	♂:5	経口	0, 200, 600, 2000	無作用量 ♂:2000		
		腎機能	尿量, 尿中電解質, 尿浸透圧	ラット	♂:5	経口	0, 200, 600, 2000	無作用量 ♂:2000		

## 2. 代謝物

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1	代謝物 NC8493 急性毒性 (7日間観察)	ラット、モルモット	♀2	ラット;経口、腹腔内 モルモット;経口	ラット;経口:1200 ラット;腹腔内:300 モルモット;600,1200	ラット経口:>1200 ラット腹腔内:300 モルモット経口:900	(1973年)	毒-161
2	代謝物 NC9607 急性毒性 (7日間観察)	ラット、モルモット	♀2	ラット;経口、腹腔内 モルモット;経口	ラット;経口:1100 ラット;腹腔内:275 モルモット;550,1100	ラット経口:>1100 ラット腹腔内:>275 モルモット経口:>1100	(1973年)	毒-163

## 3. 製剤

混合剤 エトフメセート+デスメディファム+フェンメディファム乳剤

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	♂:5000 ♀:5000, 2000, 1260	♂:>5000 ♀:3255	(1999年)	毒-164
2 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀:5000	♂♀:>5000	(1999年)	毒-166
3	急性吸入	本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であることから試験除外						
4 GLP	皮膚刺激性	ウサギ	♀3	貼付	0.5mL	軽度刺激性	(1999年)	毒-168
5 GLP	眼刺激性	ウサギ	♂3	点眼	0.1mL	軽度刺激性	(1999年)	毒-170
6 GLP	皮膚感作性 Buehler	モルモット	♀10 対照群: ♀10	感作:貼付感作 惹起:貼付惹起 いずれも原液		皮膚感作性なし	(1999年)	毒-172

エトフメセート・デスメディファム・フェンメディファム乳剤 (10.0% : 6.4% : 8.2%)

## 1. 原体

### (1) 急性毒性

#### エトフメセートのラットにおける急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 原体-1)

試験機関：

報告書作成年：1973 年

検体の純度：

供試動物：ウイスター系アルビノ雌雄ラット、週齢不明、  
体重；雄 242～294g、雌 170～204g、1 群雌雄各 4 匹

観察期間：7 日間

投与方法：検体の融点が低いため、カオリンと 1:1 で混合し水を加えて有効成分 32% の懸濁液を調製し投与液とした。ラットに胃ゾンデを用いて単回経口投与した。投与量は体重 1kg あたり有効成分として 1600, 3200 及び 6400mg/kg とし投与容量は体重 1kg あたり 10～40mL であった。

観察・検査項目：

・ 一般症状の観察及び体重の測定

一般症状の観察は 7 日間行い、検体投与日は頻繁に、翌日からは毎日 1 回以上注意深く行った。体重測定は、検体投与直前、投与後 7 日に行った。

・ 剖検

観察終了時の全生存動物を屠殺し、剖検した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	1600, 3200, 6400
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄：>6400 雌：>6400
死亡開始時間及び 終了時間	雄：－ 雌：－
症状発現時間及び 消失時間	雄：－ 雌：－
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：6400 雌：6400
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：6400 雌：6400

中毒症状及び死亡は雌雄共に認められなかった。

順調な体重増加が雌雄共にみられた。

剖検において、雌雄共に検体に起因する所見は認められなかった。

## エトフメセートのラットにおける急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 原体-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1980年

検体の純度：  
供試動物：SD系雌雄ラット、週齢不明、体重；雄 277～358g、雌 184～228g、  
1群雌雄各6匹  
観察期間：14日間  
投与方法：検体を所定量秤量し、tragacanth ガム 0.5%液で 450mg/ml 懸濁液を調製し投与検体とした。ラットに胃ゾンデを用いて強制的に単回経口投与した。投与量は体重 1kg あたり 6400mg の限界用量とした。投与容量は体重 1kg あたり 14.2mL とした。

観察・検査項目：

- 一般症状の観察及び体重の測定  
一般症状の観察は 14 日間行い、検体投与日は頻繁に、翌日からは毎日 1 回以上注意深く行った。体重測定は、検体投与直前、投与後 7 日および 14 日に行った。
- 剖検  
観察終了時の全生存動物を二酸化炭素吸入により窒息させ屠殺後、剖検した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	6400
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄：>6400 雌：>6400
死亡開始時間及び 終了時間	雄：－ 雌：－
症状発現時間及び 消失時間	雄：－ 雌：－
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：6400 雌：6400
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：6400 雌：6400

中毒症状及び死亡は雌雄共に認められなかった。

順調な体重増加が雌雄共にみられた。

剖検において、雌雄共に検体に起因する所見は認められなかった。



## エトフメセートのラットにおける急性経口毒性試験

(毒性資料 No. 原体-3)

試験機関：

報告書作成年：1988年

- 検体の純度：  
供試動物：SD系 CFY 雌雄ラット、約5～8週齢、  
体重：雄120～122g、雌120～122g、1群雌雄各6匹  
観察期間：14日間  
投与方法：検体をピーナツ油（英国薬局方品）で500mg/mLとなるよう懸濁液を調製し、投与検体とした。ラットに胃ゾンデを用いて強制的に単回経口投与した。投与量は体重1kgあたり5000mgの限界用量とし、投与容量は体重1kgあたり10mLとした。

観察・検査項目：

- 一般症状の観察及び体重の測定  
一般症状の観察は14日間行い、検体投与日は投与1時間及び4時間後に、翌日からは毎日1回以上注意深く行った。体重測定は、検体投与直前、投与後7日および14日に行った。
- 剖検  
観察終了時の全生存動物を屠殺後、剖検した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄：>5000 雌：>5000
死亡開始時間及び 終了時間	雄：— 雌：—
症状発現時間及び 消失時間	雄：— 雌：—
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：5000 雌：5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：5000 雌：5000

中毒症状及び死亡は雌雄共に認められなかった。

順調な体重増加が雌雄共にみられた。

剖検において、雌雄共に検体に起因する所見は認められなかった。

## エトフメセートのウサギにおける急性経皮毒性試験

(毒性資料 No. 原体-4)

試験機関：

報告書作成年：1978年

検体の純度：

供試動物：ニュージーランド白色種ウサギ、週齢不明、  
体重；雄 2.60～3.22g、雌 2.43～2.87g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

投与方法：動物の前肢及び後肢の間の体幹部全体を剪毛した。皮膚面を採血針で傷つけ擦過傷を作った。所定量の検体を生理食塩水で湿らせ、体表の10%の皮膚面に塗布し、ガーゼで覆った。気密性のフィルムで覆い、テープで固定した。投与量は2000及び20050mg/kgとし、適用時間は24時間とした。24時間後に検体適用部位を丁寧に拭いた。

観察・検査項目：

- ・ 一般症状の観察及び体重の測定  
一般症状の観察は14日間とし、検体投与日は頻繁に、翌日からは毎日1回以上注意深く行った。体重測定は、検体投与前、投与後7日および14日に行った。
- ・ 剖検  
死亡例については発見後速やかに剖検した。観察終了時の生存動物はペントバルビタールで安楽死させた後、剖検した。
- ・ 病理組織学的検査  
皮膚及び腎臓については試料を採取し検査した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄雌：2000、20050
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄雌：>20050
死亡開始時間及び終了時間	雄雌：—
症状発現時間及び消失時間	雄雌：—
最小致死量 (mg/kg)	雄雌：—
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌：20050
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌：20050

死亡は認められなかった。検体に関連した中毒症状も認められなかった。体重の推移は順調であった。剖検及び病理組織学的検査でも検体投与に関連した所見は認められなかった。

## エトフメセートのラットにおける急性経皮毒性試験

(毒性資料 No. 原体-5)

試験機関：

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

検体の純度：

供試動物：ウイスター系雌雄ラット (HsdCpd:Wu)、試験開始時 9-13 週齢、  
体重;雄 231~253g, 雌 211~234g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：投与前日に動物の背腹部を剪毛した。所定量の検体を 6×5cm の湿らせたガーゼに載せ、気密性のフィルムで覆い、伸縮性テープで固定した。さらにラット用のジャケットを着用させ、動物が検体を摂取しないようにした。

投与量は 2000mg/kg 体重とし、適用時間は 24 時間とした。24 時間後に検体適用部位を微温湯と石鹼で洗浄し、水分を丁寧に拭った。

観察・検査項目：

- ・ 一般症状の観察及び体重の測定

一般症状の観察は 14 日間とし、検体投与日は頻繁に、翌日からは毎日 1 回以上注意深く行った。

体重測定は、検体投与前、投与後 7 日および 14 日に行った。

- ・ 剖検

死亡例については発見後速やかに剖検した。

観察終了時の生存動物は二酸化炭素で窒息させて屠殺後、剖検した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄雌： 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄雌： >2000
死亡開始時間及び終了時間	雄雌： —
症状発現時間及び消失時間	雄雌： —
最小致死量 (mg/kg)	雄雌： —
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌： 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌： 2000

中毒症状も死亡も全く認められなかった。

体重の推移は順調であった。剖検で著変は認められなかった。

## エトフメセートのラットを用いた急性吸入毒性試験

(毒性資料 No. 原体-6)

試験機関：

報告書作成年：1977年

検体の純度：

供試動物：SD系ラット、週齢不明、体重：400～600g 1群雄10匹

観察期間：7～8日間

暴露方法：検体の融点が低いため、カオリンと1:1で混合し、流動式吸入装置を用いて頭鼻部暴露による吸入毒性試験を行った。検体はダスト発生器を用いてダスト(0、20、100、500mg/m<sup>3</sup>、1×6時間)とし暴露は6時間行なった。暴露空気を捕集し、ガスクロマトグラフィーにより実測濃度を求めた。

暴露条件：

設定濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	20, 100, 500
実際濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	20, 85, 488
粒子径分布 (w/w%)	
< 10 μm	36
< 6 μm	14
空気力学的中位径 (μm)	不明
呼吸可能な粒子 (<6 μm) の割合 (w/w%)	14
チャンバー容積 (L)	不明
チャンバー内通気量 (L/分)	10～15L/分
暴露条件	ダスト6時間 頭鼻部暴露

### 観察・検査項目

#### 一般症状の観察及び体重の測定

観察期間は7日間(最高用量群は8日間)とし、検体曝露日は数回、その後は少なくとも1日1回注意深く臨床観察を行った。

#### 剖検

観察終了時に全生存例をペントバルビタールナトリウムで麻酔下屠殺し剖検した。

#### 病理組織学的検査

全生存動物の呼吸器系(肺及び気管)を病理組織学的検査に供した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

結 果：

投与方法	吸 入 (ダスト)
曝露濃度 (設定濃度 ; mg/m <sup>3</sup> )	20, 100, 500
LC50 (mg/m <sup>3</sup> )	雄 : >500
死亡開始時間及び終了時間	雄 : -
症状発現時間及び消失時間	雄 : -
毒性徴候の認められなかった最高曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄 : 500
死亡例の認められなかった最高曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄 : 500

死亡例及び中毒症状は認められなかった。剖検及び病理組織学的検査において投与に関連した所見は認められなかった。

## エトフメセートのラットを用いた急性吸入毒性試験

(毒性資料 No. 原体-7)

試験機関:

報告書作成年: 1989年

[GLP 対応]

検体の純度 :

供試動物 : ウィスター系アルビノラット、週齢: 雄7週齢、雌: 9週齢、  
体重: 雄 207~219g、雌 184~213g 1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間

暴露方法 : 流動式吸入装置による吸入毒性試験を全身暴露により行った。暴露は4時間行った。検体はそのままダスト発生器を用いてダストとし(0、0.3mg/L、1×4時間)試験を行った。暴露空気をガラスファイバーフィルターを用いて捕集し、HPLCにより実測濃度を求めた。

暴露条件;

設定濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	暴露できる最高濃度	
実際濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	300	
粒子径分布 (%) <sup>1)</sup>	1回目測定	2回目測定
>5.5 μm	44.7	58.0
3.5~5.5 μm	22.1	18.5
2.0~3.5 μm	17.2	13.5
0.3~2.0 μm	12.6	8.5
0.3 μm>	3.4	1.5
呼吸可能な粒子 (<5.5 μm) の割合 (%)	48.7	
チャンバー容積 (L)	120	
チャンバー内通気量 (L/分)	4L/分	
暴露条件	ダスト時間 全身暴露	

<sup>1)</sup> 重量測定法にて測定

### 観察・検査項目

#### 一般症状の観察及び体重の測定

観察期間は14日間とし、検体曝露日は数回、その後は少なくとも1日2回注意深く臨床観察を行った。

体重測定、摂餌量及び摂水量は、毎日行った。

#### 剖検及び病理組織学的検査

観察終了時に全生存例をペントバルビタールナトリウムで麻酔下屠殺し剖検した。肺、肝臓及び腎臓について病理組織学的検査を行った。

結 果：

投与方法	吸入 (ダスト)
曝露濃度 (実測濃度 ; mg/m <sup>3</sup> )	300
LC50 (mg/m <sup>3</sup> )	雄 : >300 雌 : >300
死亡開始時間及び 終了時間	雄 : - 雌 : -
症状発現時間及び 消失時間	雄 : 曝露開始 15 分後～曝露終了時 雌 : 曝露開始 15 分後～曝露終了時
毒性徴候の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄雌 : -
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄雌 : 300

死亡例は認められなかった。

検体曝露中の投与群で雌雄に一時的に軽度な緩徐呼吸がみられ、軽度の刺激性を有するダストの吸入によるものと考えられた。曝露終了後に症状はみられなかった。体重において検体曝露の影響はみられなかった。

雄の摂餌量が投与翌日に投与群で軽度に低下した。摂水量に変化はみられなかった。剖検及び病理組織学的検査に投与に関連した所見は認められなかった。

## エトフメセートのラットを用いた急性吸入毒性試験

(毒性資料 No. 原体-8)

試験機関：

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

- 検体の純度：  
供試動物：ウイスターSPF系ラット(Hsd Cpb:WU)、約2カ月齢、  
体重：雄；172～196g、雌；169～188g、1群雌雄各5匹  
観察期間：14日間  
暴露方法：流動式吸入装置による吸入毒性試験を頭鼻部暴露により行った。暴露は4時間行った。検体はそのまま融解しネブライザーを用いてエアロゾルとし(0、5000mg/m<sup>3</sup>、1×4時間)試験を行った。曝露空気をガラスファイバーフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実測濃度を求めた。

暴露条件；

設定濃度(mg/m <sup>3</sup> )	5000
実際濃度(mg/m <sup>3</sup> )	5385
粒子径分布(%) <sup>1)</sup>	
9μm<	8.21
9～5.8μm	12.47
5.8～4.7μm	8.13
4.7～3.3μm	24.78
<3.3μm	46.41
空気力学的中位径(μm)	3.36
呼吸可能な粒子(<3μm)の割合(%)	43.6
チャンバー容積(L)	3.8
チャンバー内通気量(L/分)	15L/分
暴露条件	エアロゾル4時間 頭鼻部暴露

<sup>1)</sup> 重量測定法により2回測定した平均

観察・検査項目：

一般症状の観察及び体重の測定；

観察期間は14日間とし、検体曝露日は数回、その後は少なくとも1日1回注意深く臨床観察を行った。観察項目は、皮膚及び被毛、眼、粘膜、呼吸器、循環器、自律及び中枢神経系、体性運動性並びに行動パターンの変化(振戦、痙攣、流涎、下痢、嗜眠、傾眠及び衰弱等)とした。

体重測定は、曝露開始前、曝露後3日、7日及び14日に行った。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

反射の測定；暴露翌日に反射について調べた。

直腸温；暴露終了後 30 分以内に直腸温を測定した。

剖検；観察終了時に全生存例をペントバルビタールナトリウムで麻酔下屠殺し剖検した。

結 果：

投与方法	吸 入 (エアロゾル)
曝露濃度 (実測濃度 ; mg/m <sup>3</sup> )	0, 5385
LC50 (mg/m <sup>3</sup> )	雄 : >5385 雌 : >5385
死亡開始時間及び終了時間	雄 : - 雌 : -
症状発現時間及び消失時間	雄 : 0 日 ~ 2 日 雌 : 1 日 ~ 3 日
毒性徴候の認められなかった最高曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄 : - 雌 : -
死亡例の認められなかった最高曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄 : 5385 雌 : 5385

死亡例は認められなかった。

中毒症状として、投与群で雌雄に一時的に軽度な緩徐呼吸、呼吸困難、能動性低下、高足歩行、立毛、粗毛がみられた。これらの症状は投与後 3 日目には消失した。

対照群では症状はみられなかった。

体重において検体暴露の影響はみられなかった。

#### 直腸温

体温に検体暴露の影響はみられなかった。

#### 反射

検体暴露の影響はみられなかった。

#### 剖検

投与群の雄 1 例に肺の一部灰色化が見られたが毒性学的に意義のあるものとは考えられなかった。その他の所見は認められなかった。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

エトフメセートのウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(毒性資料 No. 原体-9)

試験機関 :

報告書作成年 : 1991 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、約 11~13 週齢  
体重 : 2.367~2.537kg, 雌 3 匹

観察期間 : 3 日間観察

投与方法 : 検体 0.5 g を、刈毛した動物の背腹部に貼付した。  
貼付時間は 4 時間とした。

観察項目 : 検体除去 1、24、48 及び 72 時間後に、塗布部位の皮膚反応の程度を  
観察し、Draize 法に従って評価した。

結果 : 観察した刺激性の評価は以下のとおりである。  
全観察時点で紅斑・痂皮および浮腫はみられなかった。

動物 番号	項目	最高 評点	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
雌 1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
雌 2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
雌 3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

以上の結果、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性なしと判断された。

## エトフメセートのウサギを用いた眼一次刺激性試験

(毒性資料 No. 原体-10)

試験機関 :

報告書作成年 : 1976 年

検体の純度 :

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、週齢不明、体重 : 2~2.5kg、  
1 群雌 4 匹、3 群設定

観察期間 : 7 日間観察

投与方法 : 検体 100mg を右眼結膜嚢に適用した。左眼は無処置対照とした。第 1 群は適用後、洗眼しなかったが、第 2 群は適用 2 秒後に、第 3 群は適用 4 秒後に約 20mL の温水で洗眼した。

観察項目 : 点眼後 90 分、6、24、48 時間後および 7 日後に、角膜、虹彩、結膜の刺激性を Draize 法に従い観察した。

結 果 :

第 2 群の 1 例で 48 時間後に結膜に一過性の軽度の発赤が観察された以外、刺激性の変化は認められなかった。しかし洗眼をしなかった第 1 群の動物ではなんら反応がみられないことから、本所見は検体投与によるものとは考えられなかった。

以上の結果、本剤はウサギの眼刺激に対して刺激性はないと判断された。

エトフメセートのウサギを用いた眼一次刺激性試験

(毒性資料 No. 原体-11)

試験機関 :

報告書作成年 : 1991 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、約 11~13 週齢

体重 : 2.579~2.930kg, 雌 3 匹

観察期間 : 4 日間観察

投与方法 : 検体 0.1mL を一方の眼結膜嚢に適用した。反対の眼は無処置対照とした。

観察項目 : 点眼後 1、24、48、72 および 96 時間後に、角膜、虹彩、結膜の刺激性を OECD 405 (1987) 法に従い観察した。点眼後 1 時間の観察時を除き、観察時はフルオレセインで染色して観察した。

結果 : 軽度の結膜発赤が 1 時間後に全投与例で観察され、24 時間後にも 2/3 例で見られた。これらを含め 48 時間後にはいずれの変化もみられなかった。

表 刺激性変化

動物番号	項目	最高 評点	適用後時間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	
雌 1	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
雌 2	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
雌 3	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0

24、48、72 および 96 時間後はフルオレセインにより確認した。

以上の結果、本剤はウサギの眼に対して一過性の軽微な刺激性を有すると判断された。

### (3) 皮膚感作性

#### 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)

(毒性資料 No. 原体-12)

試験機関 :

報告書作成年 : 1984 年

[GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : ハートレイ/Dunkin 系雄モルモット、1 群 20 匹、試験開始時 ; 450~552g

観察期間 : 72 時間

試験操作 : 【Maximization 法】

投与量設定根拠 :

予備試験として、以下の濃度で皮内投与及び貼付を行った。

皮内投与 ; 1、5 および 10% の検体の精製ココナツ油溶液

貼付 ; 1、5、10 および 25 (調製可能最大濃度) % の検体の精製ココナツ油溶液

その結果、いずれの濃度でも対照群と比べ明白な皮膚反応はみられなかったため、感作濃度は皮内注射を 10%、貼付を 25% とした。また惹起濃度は 10% 及び 5% とした。

#### 検体試料の調製

検体投与前に精製ココナツ油に溶解した。

#### 1. 皮内感作

投与前 24 時間に刈毛した試験動物の背頸部の各長軸方向に、平行に 3 部位、各部位左右 2 ヶ所皮内注射を行った。注射部位あたりの投与容量は 0.1mL とした。

##### a) 感作群 (検体群)

第一注射部位 (頭方)

Freund の完全アジュバントと滅菌水の 1 : 1 混液

第二注射部位 (中央)

精製ココナツ油で調製した検体の 10% 液

第三注射部位 (尾方)

精製ココナツ油と Freund の完全アジュバントとの等量混合液で、検体の濃度は 10% の溶液

##### b) 無感作群 (対照群)

対照群の動物は、検体群と同様に処理したが、第二と第三注射部位の調製液には検体が含まれていなかった。

## 2. 貼付感作（皮内注射 1 週間後）

両肩甲骨間の貼付部位を貼付感作 1 日前に刈毛した。貼付感作日に下記の投与液を充分飽和させた濾紙(2×4 cm, Whatman No. 3)を皮膚に貼付し、不浸透性のプラスチック粘着性テープで覆い、さらに包帯で固定し、さらに不浸透性のプラスチック粘着性テープで覆い、皮膚に 48 時間固定した。

濾紙には以下の濃度の検体を飽和させた。

- a) 感作群：精製ココナツ油で調製した検体の 25%液
- b) 無感作群：精製ココナツ油

## 3. 貼付惹起（皮内注射から 3 週間後）

惹起操作 1 日前に動物の左腹側部を刈毛した。惹起時に感作群と無感作群の左腹側部に検体の 10%及(頭部)び 5%溶液(尾方)それぞれ 2mL で湿らせたろ紙(2×2 cm Whatman No. 3)を貼付し、不浸透性のプラスチック粘着性テープで覆い、さらに包帯で固定し皮膚に 24 時間固定した。投与容量はそれぞれ 0.2mL とした。

### 観察項目：

貼付除去後 24 時間、48 時間及び 72 時間の皮膚反応を、Draize 法の基準に従って評点した。

感作性の評価；惹起部位における皮膚反応が、対照群における最大皮膚反応を明らかに上回る、及び/又は持続する場合に感作性ありと判断した。

結 果：

群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	動物数	皮膚反応	感作反応動物数						陽性率 (%)		
					貼付除去後時間						24時間	48時間	72時間
					24時間		48時間		72時間				
					皮膚反応評点						24時間	48時間	72時間
0	1	0	1	0	1								
感作	皮内;10 貼付;25	10	20	紅斑	14	6	19	1 <sup>a</sup>	19	1 <sup>b</sup>	30	5	5
		5		浮腫	20	0	20	0	20	0			
			紅斑	19	1	20	0	20	0	5	0	0	
		浮腫	20	0	20	0	20	0					
無感作	皮内:0 貼付:0	10	20	紅斑	20	0	20	0	20	0	0	0	0
		5		浮腫	20	0	20	0	20	0			
			紅斑	20	0	20	0	20	0	0	0	0	
		浮腫	20	0	20	0	20	0					

<sup>a</sup><sup>b</sup> これらの動物は異なった個体であった。

検体処理群の貼付除去後 24 時間、48 時間及び 72 時間後に、それぞれ 20 例中 6 例、1 例及び 1 例で軽度の紅斑が見られたが、これらの皮膚反応は軽度で、惹起部位の全域にわたって見られたものではなくごく一部に限定しており、また持続してはみられなかったため、非特異的な反応と判断された\*。したがって感作性を示すものとは考えられなかった。

無感作群では、両判定時において皮膚反応は全く認められなかった。

一般観察及び体重増加において、感作群と対照群との差は認められなかった。

以上の結果、本検体の皮膚感作性は陰性であると判断された。

\*申請者注:これらの皮膚反応は惹起部位の限定されたわずかな領域に認められ、貼付除去後48時間観察時でほとんどが消失したことからも、惹起貼付による非特異的な皮膚反応と考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

陽性対照群結果

なお、既知の皮膚感作性陽性物質 について、別の実施した Maximization 法による試験結果を次に示す。

皮膚反応を示した動物数(1985年4月30日～5月28日)

群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	動物数	皮膚反応	感作反応動物数												陽性率 (%)		
					貼付除去後時間												24時間	48時間	72時間
					24時間				48時間				72時間						
					皮膚反応評点														
0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	24時間	48時間	72時間					
感作	皮内:0.1 貼付:10	5	10	紅斑	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	100	100	100
				浮腫	0	2	6	2	0	2	6	2	0	1	7	2			
	1	紅斑		0	10	0	0	3	7	0	0	3	7	0	0	100	100	70	
		浮腫		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0				
無感作	皮内:0 貼付:0	5	10	紅斑	3	7	0	0	6	4	0	0	6	4	0	0	70	40	40
				浮腫	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0			
	1	紅斑		9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	
		浮腫		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0				

溶媒は蒸留水。

既知の皮膚感作性陽性物質 には明らかな感作性が認められ、動物の感作性物質に対する感受性が確認された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

#### (4) 急性神経毒性

##### エトフメセートの急性神経毒性試験

(毒性資料 No. 原体-13)

##### 試験成績の提出除外

本薬についての急性神経毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第4 試験成績の提出の除外について」(2)⑦アの規定により提出除外にあてはまる。

##### [除外根拠]

本農薬原体の反復経口投与神経毒性試験の結果、神経毒性が示唆されなかった。従って、急性神経毒性試験の提出は不要であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

エトフメセートの急性遅発性神経毒性試験

(毒性資料 No. 原体-14)

試験成績の提出除外

本薬についての急性遅発性神経毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第4 試験成績の提出の除外について」(2)の⑧のイ」の試験成績の提出の除外にあてはまる。

[除外根拠]

本農薬原体は、リン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬である。したがって、本農薬原体は遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められるため、本急性遅発性神経毒性試験の提出は不要であると判断した。

## (6) 90 日間反復経口投与毒性

### 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

(毒性資料No.原体-15)

試験機関：

報告書作成年：1989 年 [GLP 対応]

検体の純度：

供試動物：ウイスター系ラット Cr1:CD(SD)BR、1 群雌雄各 10 匹

(試験開始時;約 8 週齢、試験開始時体重;雄 234-309g、雌 151-192g)

投与期間：投与期間 13 週間 (1988 年 4 月 15 日～7 月 18 日)

投与方法：

検体を 0 (対照群)、300、3000 および 30000ppm となるよう粉末飼料に混ぜ、13 週間にわたりラットに随時摂食させた。

観察・検査項目および結果：

#### 1. 臨床症状及び死亡率

動物は 1 日 2 回生死を確認し、1 日 1 回以上臨床症状と異常を観察した。

試験期間中、死亡例はみられなかった。臨床症状および行動は投与群と対照群の間で差を認めなかった。

#### 2. 眼検査

試験開始前に全群、試験終了週に対照群と最高用量群について眼科学的検査をおこなった。

検体に起因した変化はみられなかった。

#### 3. 体重

体重は投与開始前、その後は毎週 1 回測定した。

推移を図に示した。30000ppm 群の雌雄の体重は他群に対して低く推移し、雌で顕著であった。この群の増体重は、雌では試験期間中を通じて、雄では投与 1 週目のみに統計学的有意差を伴って低下したが、以降は差がみられなかった。このほかの群の体重は対照群と同等であった。

図1 体重推移

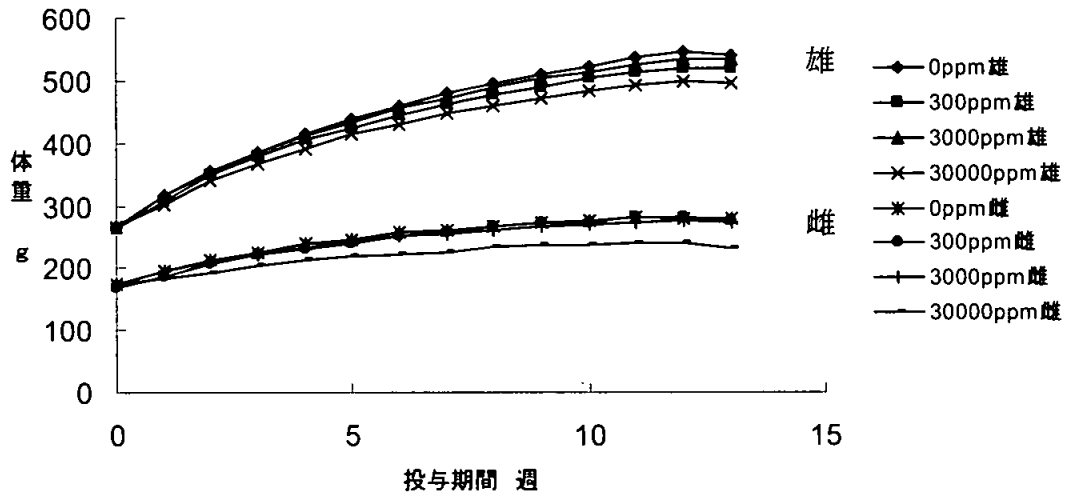


表1. 増体重(統計学的有意差の認められた項目)

	雄	雌
投与量(ppm)	30000	30000
0-1 週	↓79	↓33
1-13 週		↓59
0-13 週		↓53

↓: p<0.01 (William test)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

#### 4. 摂餌量および検体摂取量

摂餌量は試験開始から毎週 1 回測定した。

30000ppm 群の雌で軽度な低下(対照群に比べ 0-1 週に 82%、1-13 週に 90%、0-13 週では 90%、いずれも p<0.05) がみられた。雄の全群および雌のその他の群では変化はみられなかった。

検体摂取量を以下に示す。

表2. 検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与量(ppm)		300	3000	30000
検体摂取量	雄	18.2	190	1900
	雌	23.4	230	2309

#### 5. 飲水量

毎週、飲水量を測定した。

30000ppm 群の雄で飲水量が対照群に対し軽度に増加(+114%、投与期間中の累計)が認められたが、統計学的な有意差は伴わなかったことから、毒性学的に意味の

あるものとは考えなかった。その他の群の変化は変動の範囲内と考えられた。

## 6. 臨床生化学的検査

全動物について投与終了時に臨床生化学検査を行った。絶食下でエーテル麻酔し、後眼窩静脈叢から採血した。

### 6.1. 血液学的検査

全血について、血小板、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、平均血球容積(MCV)、トロンボプラスチン時間、ヘマトクリットおよび平均血球血色素濃度(MCHC)を測定又は算定し、白血球分画についても検査した。

検体に起因した変化は見られなかった。

### 6.2. 血液生化学的検査

血漿について、総蛋白(TP)、アルブミン、A/G比、尿素、クレアチニン(Cre)、Na、K、Ca、無機リン、Cl、コレステロール、アルカリホスファターゼ(ALP)、ビリルビン(Bil)、グルコース、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(ALT)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(AST)を測定した。

表に示したように、30000ppm群の雄でアルブミンの上昇、雌でALTの低下が統計学的に有意差を伴って認められた。しかしこれらの変化は軽度であり、本系統のラットに通常みとめられる範囲であった。3000ppm以上の群の雄でみられたNaの変動は、一定の傾向がみられないこと、また軽度であることから、偶発的なものと判断された。

表3. 血液生化学的検査(統計学的有意差の認められた項目)

性別	雄		雌
	3000	30000	30000
項目/ppm			
アルブミン		↑109	
ALT			↓70
Na	↑101	↓100	

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

↑↓:  $p < 0.05$  (Williams testによる)

## 7. 剖検

試験終了時に全動物を剖検した。

腎臓表面の癒痕が雄の3000ppm群に1例、30000群に4例認められ、対照群ではみられなかった。本所見を有した30000ppm群の4例では病理組織学検査で関連する所見がみられたが、3000ppm群の1例では関連する病理組織学的検査はみられなかった。従って腎臓表面の癒痕については30000ppm群の所見は毒性学的に意義のあるものと考えられたが3000ppm群では1例のみであり、病理組織学的検査で関連

する所見がないことから、毒性学的に意義はないと考えられた。

その他の変化は認められなかった。

#### 8. 臓器重量

剖検時に脳、卵巣、甲状腺、心臓、下垂体、子宮、肝臓、脾臓、腎臓、副腎および精巣の臓器重量を測定した。偏差が10%を越える場合は体重の影響をみるため、体重との共分散解析を行った。

30000ppm 群で雄の腎臓重量が、また雌の肝臓重量がわずかに増加した。雄の肝臓重量も統計学的有意差は認められないものの軽度に増加した。これらの変化が投与に関連した可能性を否定できなかった。その他の脾臓(雄)および子宮の変化は、個体別値の多くが正常範囲に含まれ、用量との関連性がなく、さらに関連するその他の所見がみられないことから、検体の影響とは考えなかった。

表 4. 臓器実重量(統計学的有意差の認められた項目)

性 別	雄		雌	
項目/ppm	30000	3000	30000	30000
腎臓*	▲110			
肝臓*	(106)			▲105
脾臓*	▲107			
子宮			↑168	↑115

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

↑↓ : p<0.05、 ▲▼ : p<0.01 Williams test による。

( )は統計学的有意差を認めなかった項目

\*これらの臓器における変化は対照群の10%以内であったため、最終体重を勘案した共分散解析を行った。

#### 9. 病理組織学的検査

対照群及び30000ppm 群の全動物について、以下の臓器および肉眼的異常変化を病理組織学的に検査した。肝臓と腎臓については300 および3000ppm 群についても検査した。

副腎、心臓、消化管、腎臓、肝臓、肺、大動脈、脳、卵巣、リンパ節、脾臓、下垂体、坐骨神経、胸骨、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、および子宮

肝臓の門脈周囲細胞の好酸性化が30000ppm 群の雄3匹に認められた。また門脈周囲細胞に軽微な脂肪沈着が同群の雄3例、3000ppm 群の雄1例に認められた。

3000ppm 群の所見は1例であり、またこのものが通常認められる所見であることおよび関連するその他の所見がみられないことから偶発的なものと考えられた。

30000ppm 群の雄において腎臓尿細管の好塩基性化、拡張、炎症あるいは/および線維症が合計4例に認められ、剖検所見と対応したことから検体に関連したのと考えられた。更に300ppm 群の2例にも尿細管の好塩基性変化がみられた。

雄のその他の群および雌の全群では変化はみられなかった。

表 5. 主要な病理所見

項目	ppm	雄				雌			
		0	300	3000	30000	0	300	3000	30000
<b>肝臓 検査数</b>		10	10	10	10	10	0	0	10
・門脈周囲好酸性化		0	0	0	3	0	0	0	0
・門脈周囲脂肪の蓄積(軽度)		0	0	1	3	0	0	0	0
<b>腎 検査数</b>		10	10	10	10	10	10	10	10
・尿細管;好塩基性化, 炎症, 線維症		0	1	0	1	0	0	0	0
・尿細管;好塩基性化(中等度)		0	1	0	2	0	0	0	0
・尿細管;拡張		0	0	0	1	0	0	0	0

Fischer 検定で有意差なし。申請者実施。

以上の結果、30000ppm 群の雌で増体重および軽度の摂餌量の抑制、肝臓重量の増加がみられた。30000ppm 群の雄では一時的な増体重の抑制、腎重量の増加がみられた。病理組織学的検査では、雄の 30000ppm 群で肝臓の門脈周囲細胞の好酸性化、脂肪沈着、および腎尿細管の好塩基性化が、雄の 300ppm でも尿細管の好塩基性化が見られ、無毒性量は求められなかった。

申請者注：雄の 300ppm で認められた尿細管の好塩基性化は 10 例中 2 例と頻度が低く、3000ppm 群ではみられないことから、検体投与の影響とは考えられない。従って無毒性量は 3000ppm (雄 190mg/kg/日、雌 230mg/kg/日) と考える。

## 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

(毒性資料 No. 原体-16)

試験機関：

報告書作成年：1994 年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹

投与開始時：25～29 週齢、平均体重；雄 12.1kg 雌 10.1kg

投与期間：13 週間(1993 年 8 月～1993 年 11 月)

投与方法：

検体の懸濁液を 13 週間にわたり、250、750 および 1500 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回強制経口投与した。別に溶媒のみを投与した対照群を設けた。溶媒は試験 1～4 日は 1%メチルセルロース、試験 5～8 日は低粘度の 0.5%カルボキシメチルセルロースを用いたが、投与液の均一性の保持が困難であったため、試験 9 日以降は 2%メチルセルロースを用いた。

観察・検査項目および結果：

### 1. 臨床症状および死亡率

一般状態および生死を毎日 2 回観察した。

試験期間中、死亡例はみられず、投与に起因する変化も認められなかった。

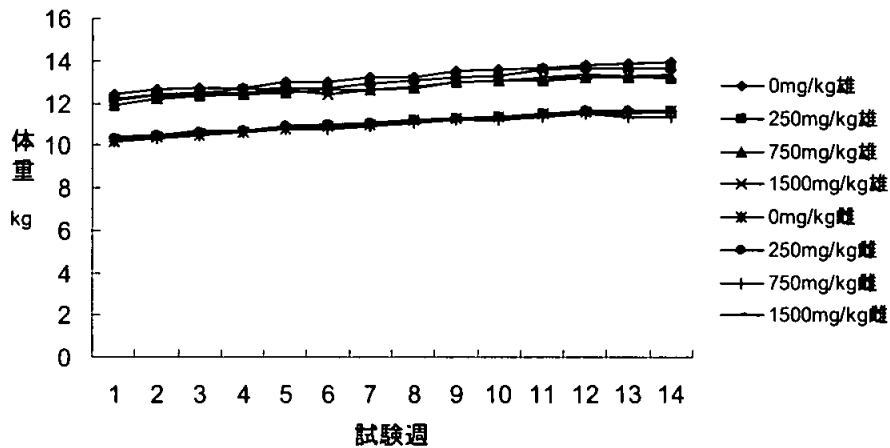
### 2. 体重変化 (図)

週 1 回体重を測定した。

体重および体重増加量に、検体投与の影響はみられなかった。



図 体重変化



3. 摂餌量

摂餌量を毎日記録した。

摂餌量は全群で同等であった。

4. 眼科学的検査

投与開始前および投与 13 週に、全動物の両眼を検査した。

投与に関連した眼の変化は認められなかった。

5. 血液学的検査 (表 1)

投与開始前、6 および 13 週に、全動物の頸静脈穿刺から採血し、以下の項目について測定を行った。

ヘモグロビン濃度、赤血球数、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、総白血球数、血小板数、白血球百分比、好中球、リンパ球、単球、好酸球、

雄のみでいくつかの項目に有意な変動が認められたが、用量との関連性および関連する項目に変化が認められなかったことから投与に関連したものとは考えられなかった。

表 1 血液学的検査 (有意差の認められた項目)

検査時期	雄				
	6 週		13 週		
投与量 (mg/kg)	750	1500	250	750	1500
ヘマトクリット	↓95	↓92			
平均赤血球容積 (MCV)			↑102		↑104
平均赤血球色素量 (MCH)			↑103		↑106
白血球分画%:リンパ球				↓78	
血小板				↑166	↑163
赤血球					↓89

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を表したもの。 ↑↓ : p<0.05 (Dun の検定)

## 6. 血液生化学的検査 (表 3)

投与開始前、6 及び 13 週に頸静脈から採血し以下の項目について測定を行った。

血中尿素窒素、グルコース、アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、総蛋白、アルブミン、A/G 比、ナトリウム、塩素、カリウム、カルシウム (Ca)、無機リン、ビリルビン、クレアチニン、コレステロール、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ

統計学的有意差の認められた項目を以下に示す。

表 3 血液生化学的検査 (有意差の認められた項目および変化の認められた項目)

検査時期	雄				雌		
	6 週		13 週		6 週	13 週	
投与量 (mg/kg)	750	1500	750	1500	1500	250	1500
ALP		(118)	(127)	(170)			(336)
Ca	↓95	↓93	↓94	↓92			100
総蛋白			↓93	↓91			
アルブミン			↓93	↓90			
Na					↑103		
K						↓93	↓91
Cl	↑104	↑105					

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

↑↓ : p<0.05, Dun の検定。( )内の数値は統計学的有意差は認められなかった項目。

統計学的有意差は伴わなかったが、ALP の上昇が雄で 6 週時に 1500 mg/kg 群、13 週時に 750 mg/kg 以上の群でみられた。また統計学的有意差を伴ったカルシウム値の減少が雄の 750 mg/kg 以上でいずれの検査時にもみられた。13 週時には雄の 750 mg/kg 以上の群では総蛋白の減少も認められ統計学的有意差を伴っていた。個体毎に見た場合、ALP、Ca 及び総蛋白で背景データ範囲の逸脱があった：

ALP; 6 週時に 1500 群の雄 1 例で、上昇 (454U/L)

13 週時に、1500 群の雄 3 匹で上昇 (408, 416, 557U/L)

750mg/kg 群の雄 1 例でも ALP の上昇 (419U/L)

13 週時に雌 1500 群の 1 例で大幅な上昇 (1222U/L) が認められた。

Ca; 6 週時に 1500 群の雄 1 例で低下 (10.1mg/dL)

13 週時に雄全例で低下 (9.7-10.1mg/dL) が認められた。

13 週時に雌 1500 群の 1 例で Ca の減少 (9.9mg/dL)

総蛋白; 13 週時に、1500 群の雄 3 匹で低下 (4.9, 4.7, 4.9g/dL)、

750mg/kg 群の雄 1 例で(4.7 g/dL)

有意差に見られたその他の変化は個体別が対照値の範囲内であり、関連するその他の所見もみられないことから毒性学的に意義はないと考えられた。

#### 7. 剖検

試験終了時に、全動物をペントバルビタールナトリウム麻酔で屠殺させ剖検した。その結果、本検体に関連した異常所見は認められなかった。

#### 8. 臓器重量 (表 4)

全例について、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、脾臓、精巣、胸腺および甲状腺(上皮小体を含む)の重量を記録した。

表 4 臓器重量 (有意差の認められた項目)

性別		雄	
投与量 (mg/kg)		750	1500
脾臓	実重量	↓72	
肝臓	対体重比	▲127	▲▲132

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

↓ : p<0.05, ▲ : p<0.01, ▲▲ : p<0.001 (分散分析)

雄の 750ppm でみられた脾臓重量の有意な減少は用量との関連性がないことから、偶発的なものと考えられた。雄の 750ppm 以上で肝臓重量対体重比が対照群と比べ有意に増加、また実重量も統計学的有意差は伴わないものの増加(750mg/kg 群 121%、1500 mg/kg 群 128%)が見られ、検体投与との関連性が示唆された。

#### 9. 病理組織学的検査

全動物を対象として、以下の臓器について病理標本を作製し、鏡検した。

副腎、大動脈、脳(3 レベル)、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼(視神経を含む)、大腿骨(関節面を含む)、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺(主気管支を含む)、乳腺(頭側)、腸間膜リンパ節、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄(3 レベル)、脾臓、胸骨(骨髄を含む)、胃、下顎リンパ節、精巣、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、気管、膀胱、子宮並びに全ての肉眼的病変部

少数の組織学的所見が記録されたが、正常値の範囲内にある変化であり、投与に関連すると考えられる病理所見は認められなかった。

以上の結果、本剤の影響として、雄の 750 mg/kg 以上の群、雌の 1500 mg/kg 群でのアルカリホスファターゼ値の上昇、カルシウム値の低下がみられた。また、雄の 750 mg/kg 以上の群では総蛋白の減少および肝臓重量(実重量、対体重比)の増加もみられた。従って、無毒性量は、雄 250 mg/kg/日、雌 750 mg/kg/日と考えられた。

## (7) 21 日間反復経皮投与毒性

### 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

(毒性資料No.原体-17)

試験機関：

報告書作成年：1991 年 [GLP 対応]

検体の純度：

供試動物：ニュージーランド白色腫ウサギ 12-14 週齢、  
1 群雌雄各 5 匹 投与時体重：雄 2591～2902g、雌 2556～3004g

投与期間：21 日間

投与方法：

背部及び側腹部を刈毛し、無傷皮膚に検体を以下の用量で毎日 6 時間、連続 21 日間経皮投与した。検体は以下の用量で秤量し、動物あたり 4mL の 1%(w/w)メチルセルロース蒸留水溶液で湿らせたものを適用皮膚面に塗り広げ、閉塞包帯で固定した。

0 (対照群)、100、300 及び 1000mg/kg

### 観察・検査項目及び結果

#### 1. 臨床症状及び死亡率

生死を 1 日 2 回、臨床症状を 1 日 1 回観察した。

その結果、死亡例は認められず、また投与に関連した異常は観察されなかった。

#### 2. 体重・摂餌量

体重及び摂餌量は、初回投与前、その後は週 1 回測定した。

投与に関連した影響は認められなかった。

#### 3. 皮膚反応

発赤と浮腫について Draize の方法で採点し、両項目を合計して刺激指数を算出した。

発赤と浮腫を平均した平均刺激指数の各群の平均値を各週毎に以下に示す。  
皮膚反応は 1000mg/kg 群ではほとんどみられなかった。反応の程度は軽度であり、100 および 300mg/kg 群で最も強く、時に明瞭な紅斑(評点 2)がみられた。本所見は粉体である検体が貼付部位での溶媒による高い湿度条件で刺激性を起こしたものであり、検体の直接的な刺激性によるものとは考えられなかった。1000mg/kg 群で刺激性がみられなかった理由として、溶媒が多量の検体に吸収され、貼付部位での湿度が低下したためと考えられた。  
従って、毒性学的に意義のある反応とは考えられなかった。

平均刺激指数

投与量 (mg/kg)	雄				雌			
	0	100	300	1000	0	100	300	1000
第1週	0.07	0.33	0.21	0.01	0.04	0.11	0.01	0.00
第2週	0.36	0.94	0.77	0.00	0.41	0.35	0.21	0.00
第3週	0.41	0.91	0.50	0.00	0.29	0.31	0.29	0.00

4. 臨床検査

投与開始前及び投与終了時に動物の耳介静脈から採血し血液学的、血液生化学的検査を実施した。

4-1. 血液学的検査

血小板、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、平均血球容積(MCV)、トロンボプラスチン時間(TPT)、ヘマトクリットおよび平均血球血色素濃度(MCHC)を測定又は算定し、白血球分画についても検査した。

雄のみに以下の統計的有意差が見られたがいずれも軽微な変化であり、関連するそのたの所見もみられないことから、偶発的なものと考えられた。

血液生化学的検査 (有意差を認めた項目、実測値を表示)

投与量 (mg/kg)	雄			
	0	100	300	1000
白血球分画; 単球 ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	0.0	↑0.09	↑0.04	↑0.00
白血球分画; 好塩基球 ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	0.10			↑0.27
TRT (秒)	19		↓17	↓18

↑ ↓ :  $p < 0.05$  (Williams test による)

4-2. 血液生化学的検査

総蛋白(TP)、アルブミン、A/G比、尿素、クレアチニン(Cre)、Na、K、Ca、無機リン、Cl、コレステロール、アルカリホスファターゼ (ALP)、ビリルビン (Bil)、グルコース、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) を測定した。

血液生化学的検査 (有意差を認めた項目)

性別	雄		雌
項目 mg/kg	300	1000	1000
総蛋白		↓90	
アルブミン		↓89	↑106
AST		↓55	
K	↑121		

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの  
 ↑ ↓ :  $p < 0.05$ , ▲ :  $p < 0.01$  (Williams test による)

有意差の要因となった変化の大きかった個体別値は多くがこの週齢の動物の正常範囲であり、検体に起因した変化とは判断されなかった。

5. 剖検

投与終了時に剖検を実施した。

投与に関連した肉眼的異常は認められなかった。

6. 臓器重量

試験終了時、全生存動物の副腎、腎臓、肝臓、精巢（精巢上体を含む）、卵巣の臓器重量を測定した。

投与に関連した変化は認められなかった。

7. 病理組織学的検査

対照群と最高用量群の全動物の以下の臓器について固定、HE染色し病理組織学的検査に供した。低用量群及び中間用量群については皮膚のみ検査した。

皮膚（投与部位及び無処理部位）、肝臓、腎臓、病変部位。

投与に関連した所見は認められなかった。

エトフメセートを最高 1000mg/kg の用量でウサギに連続 21 日間経皮投与したところ、投与に関連した変化は認められなかった。無毒性量は 1000mg/kg/日 と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## (8)90 日間反復吸入毒性

### エトフメセートの 90 日間反復吸入毒性試験

(毒性資料 No. 原体-18)

#### 試験成績の提出除外

本薬についての 90 日間反復吸入毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第 4 試験成績の提出の除外について」(2) ⑪イの規定により提出除外にあてはまる。

#### [除外根拠]

本農薬原体の急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性は認められていない。このようなことから、90 日間反復吸入毒性試験の提出は不要であると判断した。

## (9) 反復経口投与神経毒性

エトフメセートのラットにおける反復経口投与神経毒性試験 (13 週間混餌投与)

(毒性資料No.原体-19)

試験機関:

報告書作成年: 2005 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : ウィスター系ラット Cr1:WI[Glx/BRL/Han]IGS BR、1 群雌雄各 12 匹  
試験開始時; 雌雄 8 週齢(平均体重 雄 246g, 雌 160g)

投与期間 : 13 週間(2004 年 2 月 9 日~5 月 11 日)

投与方法:

検体を 0(対照群)、1750、5000 及び 16000ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって摂食させた。

観察・検査項目及び結果:

### 1. 臨床観察及び死亡率、一般状態および詳細な状態観察

ケージサイド観察は 1 日 2 回 (休日及び週末は 1 日 1 回) 行い、死亡又は瀕死の臨床症状について観察を行った。詳細な身体的観察は 1 週間に 1 回行った。

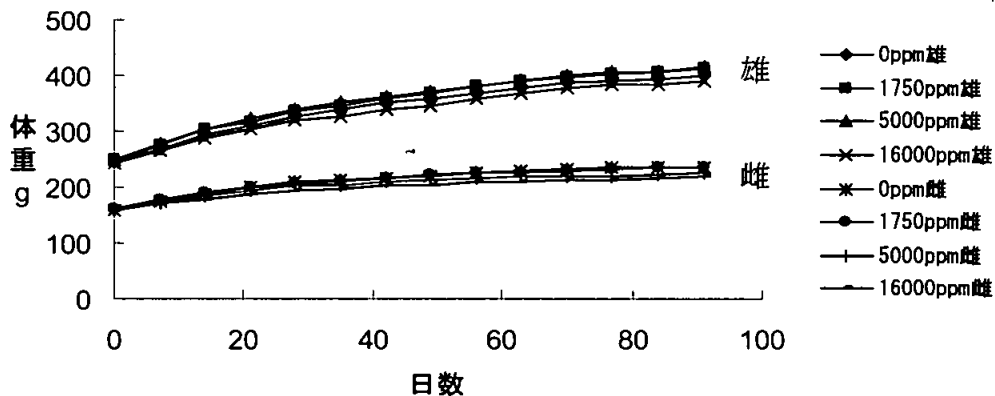
試験期間を通じて死亡例はみられず、検体に関連する症状も認められなかった。

### 2. 体重変化

毎週 1 回および屠殺日に体重の測定を行った。

第 8 週から試験終了時まで雌の 16000ppm 群の体重が対照群と比べ 7% から 9% 低下し、統計学的に有意差がみられた。雌のその他の群および雄では影響はみられなかった。





### 3. 摂餌量及び検体摂取量(表1)

毎週1回摂餌量の測定を行った。

第1週から試験終了時まで雌の16000ppm群の摂餌量が、対照群と比べ13%から18%低下し、統計学的に有意差がみられた。雌のその他の群および雄では影響はみられなかった。

飼料の実測濃度および摂餌量から計算した検体の平均1日摂取量を表1に示した。

表1. 検体摂取量

投与量(ppm)		1750	5000	16000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	118	342	1136
	雌	151	425	1367

### 4. 機能観察試験(FOB観察)

投与前1週、投与2、4、8及び13週の4回に、全動物についてFOB観察を行った。

このFOBは、Moser<sup>1)</sup>により記述された一連の試験に準拠した。なお、着地開脚幅及び握力の測定には、確立されている方法<sup>2)</sup>を用いた。

1) : Moser, V. C., "Screening Approaches to Neurotoxicity : A Functional Observational Battery", J. Am. Coll. Toxicol., 1989, 8, pp. 85-93.

2) : Edwards, P. M., and V. H. Parker. "A Simple, Sensitive, and Objective Method for Early Assessment of Acrylamide Neuropathy in Rats," Toxicol. Appl. Pharmacol., 1977, 40, pp. 589-591  
Meyer, D. A., H. A. Tilson, W. C. Byrd, M. T. Riley, "A Method for the Routine Assessment of Fore-and Hindlimb Grip Strength of Rats and Mice," Neurobehav. Toxicol., 1979, 1, pp. 233-236

投与8週に低用量群の雄の姿勢に統計学的有意差がみられた。

対照群 ; (正常な立位;7例、立ち上がり;4例、正常な座位や横臥位;1例)

低用量群 ; (正常な立位;2例、立ち上がり;7例、正常な座位や横臥位;3例)

本所見はその他の群ではみられず、また8週のみと一時的な所見であり、高用量

群ではみられないことから投与に関連しないものと考えられた。その他の変化はみられなかった。

#### 5. 運動能及び移動運動能試験

投与前1週、投与2, 4, 8及び13週の4回、全動物について行った。

運動能及び移動運動能は、8の字型迷路法を用い、60分間のセッション及び各々10分間のインターバルで自動化運動能測定装置によって測定して評価した。60分間のセッション間中の経時的な活動性の減少を順応性として評価した。

60分のセッションおよび10分間のインターバルではいずれの用量群においても雌雄ともに運動能あるいは移動運動能に統計学的に有意な差は認められなかった。順応性も、どの用量においても雌雄共に検体投与による影響は認められなかった。

#### 6. 眼科学的検査

投与前及び投与終了前に眼科的検査を行った。瞳孔反射試験ではペンライトあるいは透光器を用いて行い、更に散瞳剤を各々の眼に点眼し瞳孔を散大させた後、眼瞼、結膜、角膜、眼房水及び水晶体をスリットランプ検眼鏡を用い検査し、硝子体液、網膜、脈絡膜及び視神経円板は間接検眼鏡及び集光レンズを用い検査した。

眼科学的所見に、検体投与に関連した変化は認められなかった。

#### 7. 肉眼的病理検査

全動物について投与終了後に剖検を行った。組織採取用の動物(各群番号の最初の6匹)はペントバルビタールナトリウム麻酔下で、左心室から0.7%の亜硝酸ナトリウム・燐酸緩衝液を勢いよく注入後、0.5%(w/v)グルタルアルデヒドと4%(w/v)のEM用ホルムアルデヒドのリン酸緩衝液からなるUniversal固定液を灌流して灌流固定をおこなった。脳、脊髄、両眼(視神経を含む)、末梢神経(両側;坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経)、ガッサー神経節、腓腹筋、両前足、神経組織および骨格筋の病変部及び個体標識部位を採取し、10%リン酸緩衝ホルマリンで後固定した。

また残りの動物は炭酸ガスにより窒息死させ、組織を採取することなく剖検した。

剖検時に検体の投与に関連する所見はみられなかった。

#### 8. 最終体重及び脳重量の測定

最終体重を麻酔前に測定した。脳は、灌流固定後直ちに重量を測定した。また対体重比も求めた。

雌の 16000ppm 群の最終体重は対照群に比べ統計学的に有意(92%)に減少した。脳重量には変化は認められなかった。

#### 9. 病理組織学的検査

灌流固定した対照群と最高投与群の雌雄より採取した神経系組織について、鏡検検索を実施した。中間用量群については、最高投与群に検体投与に起因した病変が見られなかったことから評価しなかった。

以下の組織を検査した：脳(8 部位)、脊髄(4 部位/頸部、胸部、腰部及び馬尾)、ガッセル神経節、後根神経節、脊髄神経根、坐骨神経、脛骨神経、腓骨神経、視神経、眼球および腓腹筋

脳、脊髄、眼球、視神経、腓腹筋はパラフィンで包埋し、5 $\mu$ m の切片とし、H&E 染色した。脊椎神経根および後根神経節、ガッセル神経節および末梢神経(坐骨、脛骨、腓腹神経)はグリコールメタアクリレート(GMA)に包埋し、2~3 $\mu$ m の切片とし、Lee の変法(LEE)で染色した。

病理組織学的検査の結果、検体に関連した所見は16000ppm群の雌雄共に認められなかった。

以上の結果、本試験の条件では16000ppm群雌でみられた摂餌量の低下を伴った増体重抑制から、全身的な無毒性量は、雌は5000ppm(425mg/kg/日)、雄は16000ppm(1136mg/kg/日)であると判断した。神経毒性は本検体のいずれの投与用量においても認められず、神経毒性に関する無毒性量は雌雄共に16000ppm(雄：1136mg/kg/日、雌：1367mg/kg/日)であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(10) 28 日間反復投与遅発性神経毒性

エトフメセートの 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験

(毒性資料 No. 原体-20)

試験成績の提出除外

本薬についての 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第 4 試験成績の提出の除外について」(2) ⑬の規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本農薬原体は、リン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬である。したがって、本農薬原体は遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められるため、28 日間反復投与遅発性神経毒性試験の提出は不要であると判断した。

(11) 1年間反復経口投与毒性および発がん性  
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

(毒性資料 No. 原体-21)

試験機関:

報告書作成年: 1980年 [GLP 対応]

検体の純度:

供試動物: 純血ビーグル犬雌雄、1群雌雄各8匹

(試験開始時 体重 雄 5.5~10.6kg、雌 5.1~8.4kg)

投与期間: 投与期間 104週間 (1977年3月30日開始)

投与方法: 検体を0 (対照群)、800、4000 および 20000ppm となるよう粉末飼料に混和しペレット状に成型し、104週間イヌに混餌投与した。調製は毎週1回行った。

観察・検査項目:

1. 臨床症状

動物は1日に数回観察した。

全投与群において、検体に起因した影響は認められなかった。

2. 眼検査

投与前および投与後3、6、12、18、23ヵ月目に間接検眼鏡を用いて全動物について眼検査を行った。

いずれの群にも異常はみられず、検体の影響は認められなかった。

3. 死亡率

20000ppm 群の雄1例に、投与開始後17週目(114日目)に脂肪腫が発生し、投与後69週目には180×140×75mmにまで拡大し、動物愛護の観点からこの動物を安楽死させた。この動物にその他の所見はみられず、投与との関連はないものと考えられた。その他の死亡動物は認められなかった。

4. 体重

体重は投与開始前から試験終了時まで毎週1回測定した。

全群において、検体の体重増加に対する影響は認められなかった。

5. 飼料および検体摂取量

摂餌量は試験期間中、毎日測定した。

検体に起因した影響は認められなかった。検体摂取量を次表に示す。

表 1. 検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)		0	800	4000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0	24.5	117.8	632.4
	雌	0	23.7	109.0	618.9

図1. 雄の体重推移

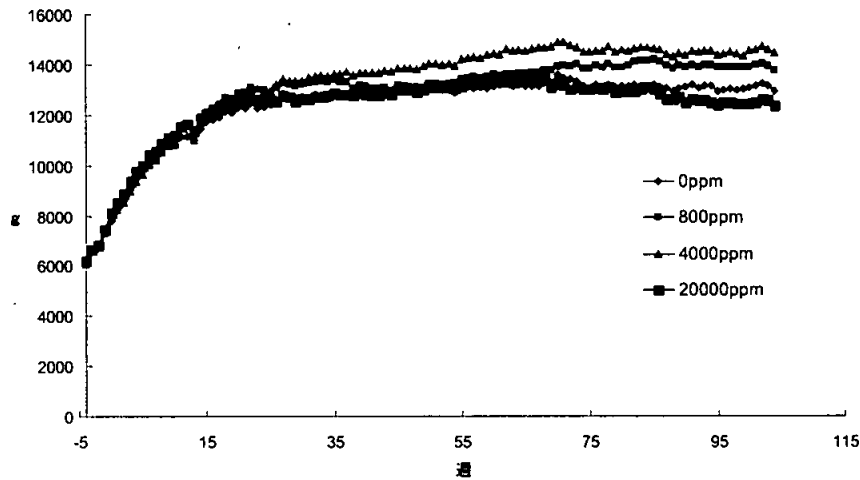
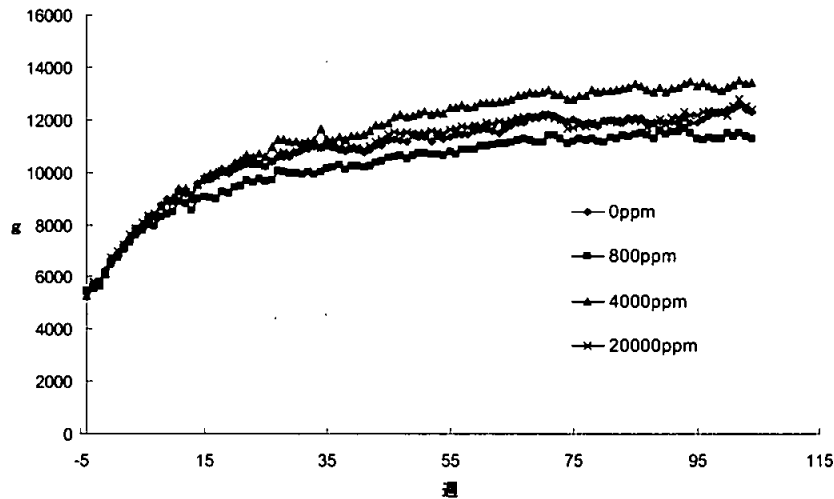


図2. 雌の体重推移



## 6. 飲水量

試験期間中4週毎に4週間にわたり飲水量を測定した。

飲水量に検体に起因した影響は認められなかった。

## 7. 臨床検査

試験前および投与後4、12、24、50、78 および102週目に絶食条件で採血し、全動物について検査を行った。

### 7-1. 血液学的検査

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、白血球数、平均血球容積 (MCV)、平均血球色素濃度 (MCHC)、血小板数、網状赤血球数、プロトロンビン時間、血液沈降速度および白血球分画を測定または算定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

雄で赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビンが 12 および 50 週で低下がみられたが、78 および 102 週ではみられないことから毒性学的に意義にある変化とは考えなかった。その他の統計学的有意差が認められた項目はいずれも対照群との差異は小さく、また、一貫してみられるものではなく、検体に起因する影響とは考えられなかった。

表 2 血液学的検査 (有意差の認められた項目)

性別	雄								
	800			4000			20000		
投与量 (ppm)									
検査時期 (週)	12	50	78	24	78	12	50	78	
ヘマトクリット							↓92		
ヘモグロビン		↓93					↓93		
赤血球	↓92					↓91			
MCV						↑107			
白血球数			↓82		↓76			↓78	
血小板数				↑117					

性別	雌					
	800		4000		20000	
投与量 (ppm)						
検査時期 (週)	78	102	12	24	12	24
MCHC	↑104		↓97		↓97	
MCV					↑106	
プロトロンビン時間				↓90		↓93

↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01 (Dunnett 検定。申請者により実施。)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

## 7-2. 血液生化学的検査

血漿を用いて、血糖、尿素、総蛋白、電気泳動、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、ビリルビン、コレステロール、ナトリウム、カリウム、カルシウムを測定した。

統計学的有意差が認められた項目を以下に示す。

表 3. 血液生化学的検査 (有意差の認められた項目)

性別	雄							
	800		4000		20000			
投与量 (ppm)	800		4000		20000			
検査時期 (週)	50	12	24	12	24	50	78	102
尿素				↓ 79	↓ 80			
血糖	↓ 96		↓ 93		↓ 89	↓ 87		
総蛋白				↓ 93				
α1グロブリン		↓ 73		↓ 73				
γグロブリン			↑ 138					
A/G 比				↑ 130				
ALP				↑ 105	↑ 138	↑ 200		↑ 260
AST							↑ 139	
Na					↑ 102			
K								
Ca		↓ 95	↓ 90	↓ 94	↓ 86			

性別	雌									
	800			4000			20000			
投与量 (ppm)	800			4000			20000			
検査時期 (週)	12	50	102	12	24	50	102	12	24	50
血糖		↓ 90			↓ 91	↓ 89			↓ 90	↓ 88
α1グロブリン					↑ 138					
γグロブリン	↑ 125									
A/G 比					↓ 83					
ALP								↑ 140		
ALT			↓ 83					↓ 76		
K							↑ 108			
Ca				↓ 96				↓ 95		

↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01 (Dunnett 検定。申請者により実施。)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

これらの項目のうち、血糖が全投与群の雌雄で時に統計学的有意差を伴って減少した。しかし 102 週では影響が見られないことから偶発的なものと考えられた。一方 ALP は雌雄の 20000ppm 群で有意な上昇がみられ、肝臓への作用が示唆された。



### 7-3. 尿検査

一夜かけて採尿し、蛋白、糖、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、ヘモグロビン、還元物質、比重、pH、を測定し沈渣を観察した。

検体に起因する影響は認められなかった。

### 8. 剖検

試験終了時に全動物を剖検した。

検体投与に関連した剖検所見は認められなかった。

### 9. 臓器重量

試験終了時に脳、下垂体、精巣、心、肝、肺、脾、副腎、腎、卵巣、膵、前立腺、甲状腺、胸腺、子宮及び脊髄の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

20000ppm 群雌雄で肝臓実重量および雄では対体重比も増加し、検体に起因した影響と考えられた。胸腺実重量が雄の全投与群で増加した。病理組織学的検査において本所見は関連する所見がみられず、4000ppm 群で最も変化の程度が大きいため用量との関連性がなく、また、胸腺重量は個体により変動の大きい臓器であることから、投与との関連はないものと考えられる。

表 4. 臓器重量

項目 (ppm)	雄			雌
	800	4000	20000	20000
肝実重量			↑ 118	↑ 121
肝対体重比			↑ 125	
胸腺実重量	↑ 104	↑ 139	↑ 119	

↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01 (Dunnett 検定。申請者により実施。)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

### 10. 病理組織学的検査

検査は重量測定した臓器の他、以下についても行った。

胃、食道、大動脈、膀胱、胆のう、腸管、皮膚、乳腺、骨格筋、唾液腺、リンパ節 (腸間膜、頸部)、眼、視神経、気管、舌、骨髄、末梢神経、その他変化のある臓器またはその一部。

いずれの所見も偶発的であり、検体に起因した所見とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 5. 病理組織所見

項目 (ppm)	雄				雌			
	0	800	4000	20000	0	800	4000	20000
【検査動物数】	8	8	8	8	8	8	8	8
甲状腺:微細な濾胞	3	2	4	4	5	6	4	5
肝:胆管上皮 脂肪	7	5	6	7	8	6	7	8
単核細胞浸潤	7	7	8	6	8	7	7	8
胸腺:退縮	4	4	4	1	4	1	3	3
下垂体:前葉囊胞	2	2	4	2	1	2	1	1
腎:髄質に異栄養性鉍質沈着巣	8	8	8	7	8	8	8	8
皮質に単核細胞巣	3	1	3	1	4	4	3	3
腎盂周辺にリンパ 球集簇	0	0	0	0	3	2	3	4
皮質尿管 塩基性化	0	0	0	0	5	2	1	2

Fischer 片側検定で有意差なし。申請者により実施。

以上の結果から、20000ppm 群雌雄における肝実重量の増加と 20000ppm 群の雄における肝対体重比の上昇及びアルカリホスファターゼの上昇から、無毒性量は雌雄とも 4000ppm (雄: 118 mg/kg/日、雌 109mg/kg/日) と判断された。