



府 食 第 805 号
平成 22 年 10 月 14 日

厚生労働大臣
細川 律夫 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 20 年 3 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0325004 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたエタフルラリンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

エタフルラリンの一日摂取許容量を 0.039 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

エタルフルラリン

2010年10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	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) ラット	7
(2) ニワトリ	7
(3) ウシ	7
2. 植物体内運命試験	8
3. 土壌中運命試験	8
(1) 好氣的土壌中運命試験	8
(2) 嫌氣的土壌中運命試験	8
(3) 土壌表面光分解試験	8
(4) 土壌吸着試験	9
(5) 土壌溶脱性（リーチング）試験 <参考データ>	9
4. 水中運命試験	9
(1) 加水分解試験	9
(2) 水中光分解試験	9
5. 土壌残留試験	9
6. 作物残留試験	9
7. 一般薬理試験	10
8. 急性毒性試験	10
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	10
10. 亜急性毒性試験	10
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	10

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	10
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	11
(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	11
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	11
(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)	11
(2) 1 年間慢性毒性試験 (マウス)	12
(3) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	12
(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	12
(5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	12
1 2. 生殖発生毒性試験	13
(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)	13
(2) 2 世代 (7 カ月間) 繁殖試験 (ラット)	13
(3) 発生毒性試験 (ラット)	13
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	14
1 3. 遺伝毒性試験	14
III. 食品健康影響評価	16
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	20
・ 別紙 2 : 検査値等略称	21
・ 参照	22

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
2008年 3月 25日 厚生労働大臣より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 0325004 号）、関係書類の接受（参照 2～5）
2008年 3月 27日 第 231 回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年 2月 9日 第 30 回農薬専門調査会確認評価第一部会
2010年 7月 14日 第 64 回農薬専門調査会幹事会
2010年 8月 26日 第 345 回食品安全委員会（報告）
2010年 8月 31日 から 9月 29日 まで 国民からの御意見・情報の募集
2010年 10月 12日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010年 10月 14日 第 351 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) | | (2009年7月1日から) |
|----------------|--|---------------|
| 見上 彪 (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*) |
| 長尾 拓 | | 長尾 拓 |
| 野村一正 | | 野村一正 |
| 畑江敬子 | | 畑江敬子 |
| 廣瀬雅雄 | | 廣瀬雅雄 |
| 本間清一 | | 村田容常 |

* : 2009年7月9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) | 佐々木有 | 布柴達男 |
| 赤池昭紀 | 代田眞理子 | 根岸友恵 |
| 石井康雄 | 高木篤也 | 平塚 明 |
| 泉 啓介 | 玉井郁巳 | 藤本成明 |
| 上路雅子 | 田村廣人 | 細川正清 |
| 臼井健二 | 津田修治 | 松本清司 |
| 江馬 眞 | 津田洋幸 | 柳井徳磨 |
| 大澤貫寿 | 出川雅邦 | 山崎浩史 |
| 太田敏博 | 長尾哲二 | 山手丈至 |
| 大谷 浩 | 中澤憲一 | 與語靖洋 |
| 小澤正吾 | 納屋聖人 | 吉田 緑 |
| 小林裕子 | 成瀬一郎 | 若栗 忍 |

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三***	根本信雄	

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)	代田眞理子	福井義浩
林 真 (座長代理)	高木篤也	藤本成明
相磯成敏	玉井郁巳	細川正清
赤池昭紀	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	松本清司
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	永田 清	山崎浩史
太田敏博	長野嘉介	山手丈至
小澤正吾	西川秋佳	與語靖洋
川合是彰	布柴達男	義澤克彦
川口博明	根岸友恵	吉田 緑
小林裕子	根本信雄	若栗 忍
三枝順三	八田稔久	
佐々木有	平塚 明	

要 約

ジニトロアニリン系の除草剤である「エタルフルラリン」(CAS No. 5523-68-6)は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国資料を参照した各種毒性試験は、一部試験条件等の詳細が不明であったが、米国において、評価に十分であると判断されたことが確認されたことから、食品安全委員会では、本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ニワトリ及びウシ)、植物体内運命(豆類及びらっかせい)、亜急性毒性(ラット、マウス、イヌ及びウサギ)、慢性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、2及び3世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等の成績である。

試験結果から、エタルフルラリン投与による影響は、主に肝臓(血中酵素活性の変化(ALP、ALT等増加)、重量増加及び巣状の肝細胞過形成(マウス))に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、乳腺線維腺腫が増加したが、米国による評価は、2つの試験を合計した結果であり、通常行われたい評価方法である。しかし、仮に乳腺腫瘍誘発の可能性があっても、生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかったことから、食品安全委員会は評価にあたり閾値を設定することは可能であると判断した。一方、マウスでは発がん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、胎児で頭骨の発達異常及び胸骨変異が認められた。米国EPAでは、ウサギ胎児におけるこれらの所見は軽度な変化であり、母動物に毒性が発現する用量で生じると判断している。また、ラットでは奇形の増加は認められなかったことから、食品安全委員会では催奇形性はないと判断した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた1年間慢性毒性試験の3.9 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数100で除した0.039 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：エタルフルラリン

英名：Ethalfluralin (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：N-エチル- α,α,α -トリフルオロ-N-(2-メチルアリル)-2,6-ジニトロ-p-トルイジン

英名：N-ethyl- α,α,α -trifluoro-N-(2-methylallyl)-2,6-dinitro-p-toluidine

CAS (No. 5523-68-6)

和名：N-エチル-N-(2-メチル-2-プロペニル)-2,6-ジニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミン

英名：N-ethyl-N-(2-methyl-2-propenyl)-2,6-dinitro-4-(trifluoromethyl) benzenamine

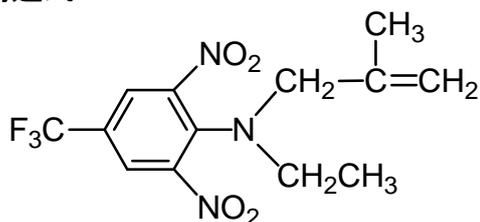
4. 分子式

$C_{13}H_{14}F_3N_3O_4$

5. 分子量

333.27

6. 構造式



7. 開発の経緯

エタルフルラリンは、ジニトロアニリン系の除草剤である。作用機序は、細胞分裂時の紡錘体の機能阻害であり、雑草の発芽前の土壌に処理する選択性除草剤である。

米国ではだいたひまわり等を対象に登録されているが、日本では農薬として登録されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2～5)

各種運命試験[II. 1～4]は、エタルフルラリンのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの(以下「[phe- ^{14}C]エタルフルラリン」という。)及び炭素を ^{14}C で標識した標識位置不明のもの(以下「 ^{14}C -エタルフルラリン」という。)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はエタルフルラリンに換算した。

米国資料を参照した各種毒性試験[II. 8～13]は、米国において、評価に十分であると判断されたことが確認された。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

Fischer ラット(性別及び匹数不明)に ^{14}C -エタルフルラリンを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は低用量で反復経口投与して動物体内運命試験が実施された(詳細不明)。

エタルフルラリンの吸収率は、全投与群で 79～87%と推定された。エタルフルラリンは、速やかかつ広範に代謝され、投与 7 日後までに 95% TAR が糞尿中より排泄された。主な排泄経路は糞中で 50.9～63.2% TAR であった。投与 3 日後の組織中に残留放射能は、ほとんど認められなかった。(参照 3)

(2) ニワトリ

産卵期ニワトリ(雌、品種及び匹数不明)に[phe- ^{14}C]エタルフルラリンを 10 ppm(理論上の餌からの最大暴露量の約 200 倍)で 10 日間混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

組織中(採取時期不明)の残留放射能の最高値は、肝臓で 0.697 $\mu\text{g/g}$ 、皮膚で 0.194 $\mu\text{g/g}$ 、卵で 0.169 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉で 0.070 $\mu\text{g/g}$ であった。皮膚中の主要成分は親化合物であった。卵、肝臓及び筋肉中の親化合物はわずかであり、代謝物 B、C、D 及び E がそれぞれ 0.05 $\mu\text{g/g}$ 以下存在した。(参照 3)

(3) ウシ

泌乳期ウシ(雌、品種及び匹数不明)に[phe- ^{14}C]エタルフルラリンを 10 ppm(理論上の餌からの最大暴露量の約 200 倍)で 3 日間混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

組織中(採取時期不明)の残留放射能濃度は、肝臓で 0.104 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓で 0.050 $\mu\text{g/g}$ 、脂肪で 0.011 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉で 0.002 $\mu\text{g/g}$ 、乳汁中には最大で 0.006 $\mu\text{g/g}$ 認められた。乳汁及び脂肪中からは親化合物が検出された。腎臓及び肝臓中に

は親化合物は検出されず、同定された代謝物はなかった。(参照 3)

2. 植物体内運命試験

豆類及びらっかせいの植え付け前に[phe-¹⁴C]エタルフルラリンを最大使用量まで土壌混和し、植物体内運命試験が実施された(詳細不明)。

残留放射能はリグニン、セルロース及びタンパク中に取り込まれ、残留放射能中の親化合物は、わずかであった。(参照 3)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

¹⁴C-エタルフルラリンを砂壤土に添加し、好氣的土壌中運命試験が実施された(詳細不明)。

推定半減期は 46 日であった。

親化合物は、処理直後の 84.4%TAR から 0.9 カ月後では 49%TAR、9 カ月後では 1.3%TAR に減少した。F、G、H、I、J、K 及び L の分解物が同定され、様々な採取時期で、それぞれ最大で 0.2~3.2%TAR であった。(参照 3)

(2) 嫌氣的土壌中運命試験

¹⁴C-エタルフルラリンを砂壤土に添加し、30 日間好氣的条件でインキュベート後、30 日間嫌氣的条件でインキュベートする土壌中運命試験が実施された(詳細不明)。

推定半減期は 13.8 日であった。

親化合物は嫌氣的条件下のインキュベーション開始時の 65%TAR から嫌氣的条件 30 日後までに 10%TAR に減少した。好氣的条件下では分解物 F、G、I、J 及び M が同定され、それぞれ 0.047 mg/kg 以下であった。嫌氣的条件下では、主要分解物 H、L 及び N が同定され、30 日後までにそれぞれ最大 0.119、0.074 及び 0.076 mg/kg 存在した。その他にそれぞれ 0.017 mg/kg 以下の分解物 O、P、Q 及び R が認められた。

エタルフルラリンは土壌中で微生物によって分解された後、土壌中の成分に取り込まれると考えられた。(参照 3)

(3) 土壌表面光分解試験

¹⁴C-エタルフルラリンを砂壤土に添加し、土壌表面光分解試験が実施された(詳細不明)。

エタルフルラリンの推定半減期は 14.2 日であった。

光分解物として S、T 及び U が同定され、それぞれ最大で 4.3%TAR 以下であった。(参照 3)

(4) 土壌吸着試験

4種の土壌（砂土、砂壤土、壤土及び埴壤土、いずれも採取地不明）を用いて土壌吸着試験が実施された（詳細不明）。エタルフルラリンは土壌に強く吸着し、ほとんど移動しないと考えられた。Freundlichの吸着係数 K_{ads} は、それぞれ 11.9、32.6、53.0 及び 97.0 であり、脱着係数 K_{des} は、それぞれ 16.2～20.9、46.7～66.8、71～117.3 及び 118.6～146.3 であった。（参照 3）

(5) 土壌溶脱性（リーチング）試験 <参考データ>

土壌溶脱性試験が実施された結果、放射能は、土壌上部 6 cm までに 77%TAR、溶出液中に 7%TAR 未満が存在した。エタルフルラリンの土壌中での移動性は低いと考えられた。分解物の試験成績が不足しているため、米国 EPA では参考データとしている。（参照 3）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

エタルフルラリンの pH 3、6 及び 9 の緩衝液（詳細不明）を用いた加水分解試験が実施された結果、エタルフルラリンは緩衝液中で安定であった。（参照 3）

(2) 水中光分解試験

^{14}C -エタルフルラリンを pH 5 の緩衝液中に添加し、水中光分解試験が実施された（詳細不明）。

推定半減期は 6.3 時間であった。主要分解物は S が 24.4%TAR、それ以外に 3 種の分解物が 11.4%TAR 以下、未同定分解物 7 種が存在した。エタルフルラリンは暗所対照区では分解されなかった。（参照 3）

5. 土壌残留試験

シルト質埴壤土（Illinois）及び砂壤土（Georgia）を用いて、エタルフルラリンをそれぞれ 1.68 及び 1.46 kg ai/ha 添加し、エタルフルラリンを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

推定半減期は、シルト質埴壤土で 23 日、砂壤土で 28 日であった。

エタルフルラリンは多くの小分解物に分解され、主要分解物は生成されなかった。また、エタルフルラリンの土壌上部 15 cm より下への溶出はなかった。（参照 3）

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

エタルフルラリンのラットを用いた急性経口、経皮及び吸入毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。(参照 3)

表 1 急性毒性試験結果概要 (原体)

経路	動物種*	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
経口	ラット	>5,000
経皮	ラット	>5,000
吸入	ラット	LC ₅₀ (mg/L)
		>0.94

* : 系統、匹数及び性別不明

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された結果、眼に対して中等度、皮膚に対して中等度から重度の刺激性が認められた。

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 変法及び Maximization 法) が実施された。Buehler 変法では陰性であったが、Maximization 法では陽性であった。(参照 3)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (性別及び匹数不明) を用いた混餌 (原体 : 0、250、500、1,100、2,500 及び 5,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

1,100 ppm 以上投与群で肝及び腎絶対重量の増加、RBC、Ht 及び Hb の減少並びに血中酵素活性の変動 (詳細不明) が認められた。本試験の無毒性量は、雌雄とも 500 ppm (29 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 3)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (雌雄、匹数不明) を用いた混餌 (原体 : 0、560、1,110、2,250、4,000 及び 8,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

2,250 ppm以上投与群で体重増加抑制、ALT及びALPの増加並びに肝比重量¹の増加が、1,110 ppm以上投与群の雄で腎臓重量の減少が認められた。

本試験において、1,110 ppm 以上投与群の雄で腎臓重量減少、2,250 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 560 ppm (68 mg/kg 体重/日)、雌で 1,110 ppm (136 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (性別及び匹数不明) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、6.25、27.5 及び 125/80 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

80 mg/kg 体重/日以上投与群で ALP、Chol 及び BUN の増加並びに軽微な肝臓の脂肪変性が認められた。

本試験の無毒性量は、雌雄とも 27.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (性別及び匹数不明) を用いた経皮 (原体 : 0 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。

皮膚には、軽微から重度の皮膚刺激性病変があり皮膚の浮腫や表皮の亀裂を伴う角化亢進が認められた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で一般状態に異常は認められなかったため、全身に対する無毒性量は本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。投与局所に関する無毒性量は、1,000 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 3)

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)

Fischer ラット (雌雄、匹数不明) を用いた混餌 (原体 : 0、100、250 及び 750 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

750 ppm 投与群で肝比重量の増加及び体重増加抑制が、250 ppm 以上投与群で血液生化学的検査項目において変化 (詳細不明) が認められた。

本試験において、250 ppm 以上投与群で血液生化学的検査項目に変化 (詳細不明) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 3.9 mg/kg 体重/日、雌 : 4.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

(2) 1年間慢性毒性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、400 及び 1,500 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

1,500 ppm 投与群の雌雄で肝比重量増加、同群の雄で ALT 増加及び同群の雌で RBC 減少が認められた。400 ppm 以上投与群の雄で ALP 増加が認められた。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雄で ALP 増加、1,500 ppm 投与群の雌で肝比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (12 mg/kg 体重/日)、雌で 400 ppm (49 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、5)

(3) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、4、20 及び 80 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

80 mg/kg 体重/日投与群で肝重量増加及び肝臓のヘモジデリン沈着増加、20 mg/kg 体重/日以上投与群で ALP 増加、20 mg/kg 体重/日投与群で赤血球形態の多様化並びに尿中 Bil、PLT 及び骨髄の赤血球系細胞増加が認められた。

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群で尿中 Bil 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、5)

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischerラット (一群雌雄各 60 匹²) を用いた混餌 (原体 : 0、100、250 及び 750 ppm) 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。

250 ppm 以上投与群の雌で乳腺の線維腺腫が統計学的に有意に増加した。

本試験において、雄では検体投与の影響は認められず、雌では 250 ppm 以上投与群で乳腺線維腺腫が統計学的に有意に増加したので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 750 ppm (32.3 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (4.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、4、5)

(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

B6C3F1 マウス [一群雌雄各 120 匹 (対照群) 及び 80 匹 (投与群)]³ を用いた混餌 (原体 : 0、100、400 及び 1,500 ppm) 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。

² 一群雌雄各 30 匹を用い 2 回実施した試験の合計

³ 一群雌雄各 60 匹 (対照群) 及び 40 匹 (投与群) 用い 2 回実施した試験の合計

1,500 ppm 投与群で体重増加抑制（性別不明）、同群の雌雄で ALP 増加、雌で Ht、Hb 及び RBC の減少並びに MCHC の増加が認められた。400 ppm 以上投与群の雌雄で巣状の肝細胞過形成、同群の雌で肝臓、腎臓及び心臓の比重量増加が認められた。検体投与に関連した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で巣状の肝細胞過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (10.3 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)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

Fischer ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、100、250 及び 750 ppm）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、750 ppm 投与群の雄の全世代で体重増加抑制が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかった。

児動物では検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、親動物の雄で 250 ppm (12.5 mg/kg 体重/日)、親動物の雌及び児動物の雌雄で本試験の最高用量 750 ppm (37.5 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)

(2) 2 世代 (7 カ月間) 繁殖試験 (ラット)

Fischer ラット（雌雄、匹数不明）を用いた混餌（原体：0、100、250 及び 750 ppm）投与による 2 世代 (7 カ月間) 繁殖試験が実施された。

親動物では、750 ppm 投与群で肝絶対重量増加が認められた。

児動物では検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物では 750 ppm 投与群で肝絶対重量増加が認められ、児動物では検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は親動物で 250 ppm (20 mg/kg 体重/日)、児動物で本試験の最高用量 750 ppm (61 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、5)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、50、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：10%アラビアゴム水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び暗色尿が認められた。

胎児では検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量

1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

Dutch Belted ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、25、75、150 及び 300 mg/kg 体重/日 : 溶媒 : 10%アラビアゴム水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、肝臓肥大及び橙色尿が認められ、150 mg/kg 体重/日以上投与群で流産及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、150 mg/kg 体重/日以上投与群で吸収胚が軽度増加した。さらに、頭骨の発達異常 (2 胎児) 及び胸骨変異 (1~2 胎児) がそれぞれ軽度増加した。本試験の無毒性量は、母動物及び胎児で 75 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、4)

1 3. 遺伝毒性試験

エタルフルラリン (原体) の *in vitro* における細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* におけるチャイニーズハムスターを用いた SCE 試験、及びラットを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 2 に示されている。

In vitro における細菌を用いた復帰変異試験において、一部の菌株で弱陽性の結果が得られたが、哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び UDS 試験では陰性であった。*In vitro* における CHO 細胞を用いた染色体異常試験で陽性が認められたが、California EPA はエタルフルラリン以外の影響によるものと考察している。*In vivo* の試験ですべて陰性の結果であった。したがって、エタルフルラリンに生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、3、5)

表 2 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	0~1,000 µg/プレート (+/-S9)	弱陽性 TA100 及び TA1535 株 (+S9)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
	復帰突然 変異試験 (変法)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i>	0～1,000 µg/7° レート (+/-S9)	弱陽性 [TA100 及び TA1535 株 (+/-S9)、TA98 株 (-S9 の最高濃度)]
	遺伝子突然 変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	0.1～10.0 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.5～1,000 nM/mL	陰性
	染色体異常 試験	チャイニーズハムスター (CHO) 由来細胞	7.24～72.4 µg/mL (-S9) 5～85 µg/mL (+S9)	陽性(+S9)
<i>in vivo</i>	SCE 試験	チャイニーズハムスター (骨髓細胞) (一群雌 3 匹)	200、300、400、500 mg/kg 体重 (単回雌経口投与)	陰性
	優性致死 試験	Wistar ラット (一群雄各 10 匹、雌の匹数不明)	5,000 mg/kg (雄：単回雄経口投与)	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

農薬「エタルフルラリン」は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国資料を参照した各種毒性試験は、一部試験条件等の詳細が不明であったが、米国において、評価に十分であると判断されたことが確認されたことから、食品安全委員会では、本剤の評価は可能であると判断した。¹⁴Cで標識したエタルフルラリンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、エタルフルラリンの吸収率は、79～87%であった。エタルフルラリンは、速やかかつ広範に代謝され、投与後7日に95% TARが糞尿中より排泄された。主な排泄経路は糞中で50.9～63.2% TARであった。

¹⁴Cで標識したエタルフルラリンの豆類及びらっかせいを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能はリグニン、セルロース及びタンパク中に存在し、親化合物の残留はわずかであった。

各種毒性試験結果から、エタルフルラリン投与による影響は、主に肝臓（血中酵素活性の変化（ALP、ALT等増加）、重量増加及び巣状の肝細胞過形成（マウス））に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において乳腺線維腺腫が増加したが、米国による評価は2つの試験を合計した結果であり、通常行われぬ評価方法である。しかし、仮に乳腺腫瘍誘発の可能性があるにしても生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかったことから、食品安全委員会は評価にあたり閾値を設定することは可能であると判断した。一方、マウスでは発がん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、胎児で頭骨の発達異常及び胸骨変異が認められた。米国EPAでは、ウサギ胎児におけるこれらの所見は軽度な変化であり、母動物に毒性が発現する用量で生じると判断している。また、ラットでは奇形の増加は認められなかったことから、食品安全委員会は催奇形性はないと判断した。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をエタルフルラリン（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3に示されている。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた1年間慢性毒性試験の3.9 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0.039 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.039 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	3.9 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3 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) ¹⁾	
			米国	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、250、500、1,100、2,500、 5,000 ppm ----- 0、-、29、-、-、- (詳細不明)	雌雄：29 雌雄：肝及び腎絶対重量増加等	雌雄：29 雌雄：肝及び腎絶対重量増加等
	1年間 慢性毒性 試験	0、100、250、750 ppm ----- 雄：0、3.9、9.7、28.4 雌：0、4.9、11.9、34.4	雄：3.9 雌：4.9 雌雄：血液生化学的検査項目の変化(詳細不明)	雄：3.9 雌：4.9 雌雄：血液生化学的検査項目の変化(詳細不明)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、100、250、750 ppm ----- 雌雄：0、4.2、10.7、32.3	一般毒性に対して 雌雄：32.3 発がん性に対して：4.2 雌雄：毒性所見なし (雌で乳腺線維腺腫増加)	雄：32.3 雌：4.2 雄：毒性所見なし 雌：乳腺線維腺腫増加 (雌で乳腺線維腺腫増加)
	3世代 繁殖試験	0、100、250、750 ppm ----- 雌雄：0、5.0、12.5、37.5	親動物：12.5 児動物及び繁殖能：37.5 親動物 雄：体重増加抑制 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 雄：12.5 雌：37.5 児動物 雌雄：37.5 親動物 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし 児動物 雌雄：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 (7カ月間) 繁殖試験	0、100、250、750 ppm ----- 雌雄：0、8、20、61	親動物：20 児動物及び繁殖能：61 親動物：肝絶対重量増加 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 雌雄：20 児動物 雌雄：61 親動物 雌雄：肝絶対重量増加 児動物： 雌雄：毒性所見なし (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) ¹⁾	
			米国	食品安全委員会
	発生毒性 試験	0、50、250、1,000	母動物：50 胎児及び催奇形性：1,000 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：50 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制等 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、560、1,110、2,250、4,000、 8,000ppm ----- 雌雄：0、68、136、285、538、 1,205	雌雄：68 雄：Bil 減少等	雄：68 雌：136 雄：腎臓重量減少 雌：体重増加抑制等
	1年間 慢性毒性 試験	0、100、400、1,500ppm ----- 雄：0、12、47、173 雌：0、12、49、184	雄：12 雌：12 雌雄：ALP 増加	雄：12 雌：49 雄：ALP 増加 雌：肝比重量増加等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、100、400、1,500 ppm ----- 雌雄：0、10.3、41.9、 163.3	雌雄：10.3 雌雄：巣状の肝細胞過形成等 (発がん性は認められない)	雌雄：10.3 雌雄：巣状の肝細胞過形成等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、25、75、150、300	母動物、胎児及び催奇形性：75 母動物：流産等 胎児及び催奇形性：吸収増加等	母動物及び胎児：75 母動物：流産等 胎児：吸収増加等
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、6.25、27.5、125/80	雌雄：27.5 雌雄：ALP 増加等	雌雄：27.5 雌雄：ALP 増加等
	1年間 慢性毒性 試験	0、4、20、80	雌雄：4 雌雄：尿中 Bil 増加等	雌雄：4 雌雄：尿中 Bil 増加等
ADI (cRfD)			NOEL：4.0 UF：100 cRfD：0.04	NOAEL：3.9 SF：100 ADI：0.039
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験	ラット 1年間慢性毒性試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 NOEL：無影響量 NOAEL：無毒性量

UF：不確実係数 SF：安全係数 -：参照資料中に記載がなく不明

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	略称	名称
B		2,6-dinitro-4-(trifluoromethyl)phenol
C		<i>N</i> -ethyl-2,6-dinitro-4-(trifluoromethyl)benzenamine
D		<i>N</i> -(2-methyl-2-propenyl)-2,6-dinitro-4-(trifluoromethyl)benzenamine
E		2,6-dinitro-4-(trifluoromethyl)benzenamine
F	ET-2E	—
G	ET-2M	—
H	ET-4	—
I	ET17E	—
J	ET20	—
K	ET28E	—
L	M1	—
M	ET-15M	—
N	M2	—
O	ET-13E	—
P	ET-3	—
Q	ET-5E	—
R	ET-7	—
S	LY-50030	5-trifluoromethyl-3-nitro-1,2-benzendiamine
T	LY-275133	2-(1-methylethenyl)-4-nitro-6-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -benzimidazole
U	LY-65138	2-methyl-7-nitro-5-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -benzimidazole-3-oxide

— : 参照資料中に記載がなく不明

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
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)]
ALP	アルカリホスファターゼ
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
SCE	姉妹染色分体交換
TAR	総投与 (処理) 放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<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）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA : R.E.D. FACTS Ethalfluralin (1995)
- 3 US EPA : Reregistration Eligibility Decision (RED) Ethalfluralin (1995)
- 4 Federal Register : Vol.72, No. 233/ Wednesday, December 5, 2007
- 5 California EPA Department of Pesticide Regulation Medical Toxicology Branch : Summary of Toxicology Data : Ethalfluralin (1993)