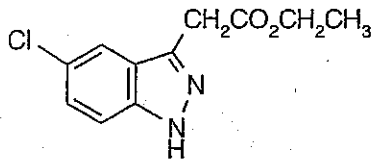


エチクロゼート

1. 品目名：エチクロゼート (ethychlozate)

2. 用途：植物成長調整剤

3. 構造式及び物性



分子式：C₁₁H₁₁ClN₂O₂

分子量：238.67

水溶解度：189.7mg/L (20°C)

分配係数：logPow=2.5

蒸気圧：6.09×10⁻⁵Pa (25°C)

(メーカー提出資料より)

4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

SDラットを用いた経口 (10mg/kg) 投与による試験において、血漿中濃度のT_{max}は15分、C_{max}は13.9µgeq./g、T_{1/2}は0.5時間以内と考えられる。経口投与時の尿中及び胆汁排泄率から、吸収率は99~100%と推定される。尿中への排泄は速やかで投与72時間までに86.2%、糞中には4.0%が排泄される。投与0.5時間後の組織内濃度は、腎で最も高く50.22µg eq./g、投与24時間後にはほとんど検出されなかった。

主要な代謝反応は、エステル加水分解である。

(2) 植物

みかんを用いた代謝試験において、本薬200ppm水溶液 (処理液) を葉面処理 (幼果及び葉をつけた結果枝の葉の部分処理液に30秒浸漬) した場合の果実への移行は、24時間で処理量の約20%と最も高く、96時間で約4%まで減少した。

全面処理 (鉢植えみかんの地上部全面に塗布) した場合の4ヶ月後の残留は、果肉で0.08ppm、果皮では0.77ppmとなり、処理直後の36%まで減少した。

全面処理後、処理液を果皮に20µL及び果心に50µL注入した場合の4ヶ月後の残留は、果皮及び果肉において処理量の約50%で、果肉及び果皮への移行は、処理量の約10%であった。

主要な代謝反応は、脱エチル化を経たグルコース抱合化、酸化的脱炭酸化及

びアミノ酸抱合化である。

(3) その他

上記を含め、別添1に示した試験成績が提出されている。

5. 安全性

(1) 単回投与試験

急性経口LD₅₀は、マウスで1000~2740mg/kg、ラットで4800~7400mg/kgと考えられる。

(2) 反復投与/発がん性試験

ICRマウスを用いた混餌(200、2000、20000ppm)投与による94週間の反復投与/発がん性併合試験において、20000ppm投与群の雌雄で体重増加抑制が、雄で赤血球数、Ht及びHbの減少及び脾重量の増加が、雌で血中GOTの増加及び副腎重量の増加が認められる。発がん性は認められない。本試験の無毒性量は2000ppm(264.54mg/kg/day)と考えられる。

F344ラットを用いた混餌(雄:500、1250、2500、12500ppm、雌:600、1500、3000、15000ppm)投与による104週間の反復投与/発がん性併合試験において、12500ppm/15000ppm投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量及び飼料効率の減少、血中T.Cholの減少並びに肝及び腎重量の減少が、雌で死亡率の増加、尿量の増加、尿比重の低下、脾の色素沈着及び赤脾髄萎縮、腎の萎縮、乳頭部壊死、管腔拡張、移行上皮増生及び線維化並びに副腎の球状帯肥大が認められる。発がん性は認められない。本試験の無毒性量は2500ppm(128mg/kg/day)と考えられる。

ビーグル犬を用いた強制経口(17、100、600mg/kg)投与による52週間の反復投与試験において、600mg/kg投与群の雄で血中T.Cholの増加、肝クッパー細胞のヘモジデリン沈着が、雌で腎尿細管の好塩基化、拡張及び線維化が、100mg/kg以上投与群の雌で肝クッパー細胞のヘモジデリン沈着が認められる。本試験の無毒性量は17mg/kg/dayと考えられる。

(3) 繁殖試験

SDラットを用いた混餌(300、1000、3000ppm)投与による3世代繁殖試験において、親動物及び児動物とも本薬投与による影響は認められなかった。本試験の無毒性量は3000ppm(298mg/kg/day)と考えられる。

(4) 催奇形性試験

SDラットを用いた強制経口 (32、100、320、1000mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では1000mg/kg投与群で死亡率の増加、立毛、流涎、体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められる。胎児動物では1000mg/kg投与群で化骨遅延が認められる。催奇形性は認められない。本試験の無毒性量は母動物及び胎児動物とも320mg/kg/dayと考えられる。

日本白色種ウサギを用いた強制経口 (30、100、300mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では300mg/kg投与群で摂餌量の低下が認められる。胎児動物では本薬投与による影響は認められない。本試験の無毒性量は母動物で100mg/kg/day、胎児動物で300mg/kg/dayと考えられる。

(5) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、Rec-assay、細菌を用いた宿主経路試験、げっ歯類を用いた小核試験の結果はいずれも陰性と考えられる。

ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において、統計学的に有意な処理群もあつたが、異常出現頻度が低い点、用量相関が認められない点を考慮すると、染色体異常誘発性はないか、あつたとしても非常に弱いものと考えられる。さらに、充分高用量まで慎重に検討されたげっ歯類を用いた小核試験において陰性であつた点等を総合的に判断すると、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

(6) その他

上記を含め、別添1に示した試験成績が提出されている。

6. ADIの設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

無毒性量	17mg/kg/day
動物種	イヌ
投与量/投与経路	17mg/kg/強制経口
試験期間	1年間
試験の種類	反復投与試験
安全係数	100
ADI	0.17mg/kg/day

7. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。基準値案の上限まで本農薬が残留したす

すべての農作物を摂食すると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算すると、摂取される農薬の量（理論最大摂取量）のADIに対する比は、9.6%以下である。

(別添1)

資料 No.	試験の種類	期間 (日)	供試生物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	
1	急性毒性 原体	7	マウス	♂10 ♀10	経口	250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000 (♀のみ)	京都大学 藤沢薬品工業 1976年	
					皮下	♂500, 1000, 2000, 4000 ♀1000, 1400, 1700, 2000, 2800, 4000		
					腹腔内	♂500, 700, 1000, 1400 ♀250, 500, 1000, 2000		
			ラット	♂10 ♀10	経口	2000 (♂のみ), 2800, 4000, 5600, 8000		
					皮下	♂1000, 2000, 2800, 4000 ♀500, 1000, 2000, 4000, 8000		
					腹腔内	500 (♂のみ), 1000, 1400, 1700, 2000		
		7	マウス	♂5 ♀5	経口	♂1000, 2000 ♀1000, 2500	京都大学 藤沢薬品工業 1980年	
					♂10 ♀10	皮下		♂500, 1000 ♀1000, 1400
						腹腔内		♂350, 1000 ♀250, 700
			ラット	♂5 ♀5	経口	♂♀2800, 5000		
					♂10 ♀10	皮下		♂♀500, 2000
						腹腔内		♂1000, 1400 ♀500, 1400
14	マウス	♂10 ♀10	経口	0, 526, 790, 1185, 1777, 2666, 4000, 6000	帝京大学 1980年			
			皮下	0, 828, 1077, 1400, 1820, 2366, 3076, 4000				
				腹腔内		0, 414, 538, 700, 910, 1183, 1538, 2000		
	ラット	♂10 ♀10	経口	0, 2154, 2801, 3641, 4733, 6153, 8000, 10710, 15000				
			皮下	0, 828, 1077, 1400, 1820, 2366, 3076, 4000				
				腹腔内		0, 669, 803, 964, 1157, 1388, 1666, 2000		

資料 No.	試験の種類	期間 (日)	供試生物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
2	急性毒性 原 体	14	ラ ッ ト	♂10 ♀10	経 皮	5000, 10000	慶應義塾大学 日本実験医学研究所 1979年
3		7	ラ ッ ト	♂10 ♀10	吸 入	0, 377, 1508mg/m ³	野村総合研究所 1979年
4	亜急性毒性	1ヶ月	マ ウ ス	♂10 ♀10	飼料添加	0, 2, 10, 50, 250, 1250, 6250 (設定値)	慶應義塾大学 日本実験医学研究所 1979年
*5	亜急性毒性 (GLP 対応)	13週	ラ ッ ト	♂♀10	飼料添加	0, 625, 2500, 10000, 20000 (ppm) ♂0,45.1,181.0,722.0,1432.0 ♀0,50.0,199.0,809.0,1636.0	(財)食品農医薬品 安全性評価センター 1994年
*6	亜急性毒性 (GLP 対応)	13週	イ ヌ	♂♀4	経 口	0, 50, 250, 1250	(財)食品農医薬品 安全性評価センター 1997年
7	発がん性	94週	マ ウ ス	♂50 ♀50	飼料添加	0, 200, 2000, 20000 (ppm) ♂26.48, 264.54, 2752.43 ♀28.71, 303.21, 2951.63	慶應義塾大学 日本実験医学研究所 1979年
8	慢性毒性/ 発がん性	2年	ラ ッ ト	♂70 ♀70	飼料添加	0, 300, 3000, 10000 (ppm) 0, 14, 141, 483	IBTL 慶應義塾大学 日本実験医学研究所 佐々木研究所 1979年
*9	慢性毒性/ 発がん性 (GLP 対応)	104週	ラ ッ ト	♂♀80	飼料添加	♂0, 500, 1250, 2500, 12500 ♀0, 600, 1500, 3000, 15000 (ppm) ♂0, 25.8, 64.8, 128, 659 ♀0, 37.7, 95.6, 190, 997	(財)食品農医薬品 安全性評価センター 1997年
*10	慢性毒性 (GLP 対応)	52週	イ ヌ	♂♀4	経 口	0, 17, 100, 600	(財)食品農医薬品 安全性評価センター 1998年
11	3世代繁殖		ラ ッ ト	♂10 ♀20	飼料添加	0, 300, 1000, 3000 (ppm) F ₀ ♂ 0, 32, 96, 315 F ₀ ♀ 0, 34, 117, 333 F ₁ ♂ 0, 28, 101, 298 F ₁ ♀ 0, 29, 93, 301 F ₂ ♂ 0, 35, 113, 326 F ₂ ♀ 0, 36, 113, 340	IBTL 慶應義塾大学 日本実験医学研究所 佐々木研究所 1979年
12	催奇形性		ラ ッ ト	♀36	経口投与	0, 32, 100, 320, 1000	京都大学 藤沢薬品工業 1978年
**13	催奇形性 (GLP 対応)		ウ サ ギ	♀18	経 口	0, 10, 100, 300, 1000	(財)残留農薬研究所 1991年

* : 平成 10 年 12 月 22 日追加提出

** : 平成 3 年 7 月 19 日追加提出

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)	試験機関 (報告年)	
14	変異原性	大腸菌 サルモネラ菌		Ames Test	0, 1, 5, 10, 50, 100, 500 1000, 5000 (µg/plate)	(財)残留農薬研究 所 1979年	
		枯草菌		Rec assay	0, 20, 100, 200, 500, 1000, 2000 (µg/disk)		
		大腸菌 サルモネラ菌		Ames Test	0, 10, 100, 500, 1000 (µg/plate)	日産化学工業 1977年	
		枯草菌		Rec assay	0, 20, 100, 200, 500, 1000, 2000 (µg/disk)		
		マウス	♂5	宿主経由	750×2回 1500×2回		
**15	変異原性 (GLP対応)			染色体異常	0, 31.25, 62.5, 125, 250 (µg/ml)	Toxicol laboratories 1987年	
**16		マウス	♂♀5	小核	0, 1250, 2500, 5000	(財)残留農薬研究 所 1991年	
17	一般薬理	体温	ラット	♂10	経口	0, 10, 100, 1000	京都大学 藤沢薬品工業 1979年
		自発運動	マウス	♂3	経口	0, 10, 32, 100, 320, 1000	
		心房標本の 自動運動	モルモット	♂6	摘出	0, 3.2×10 ⁻⁷ , 1.0×10 ⁻⁶ , 3.2×10 ⁻⁶ , 1.0×10 ⁻⁵ , 3.2×10 ⁻⁵ , 1.0×10 ⁻⁴	
			ウサギ	4	摘出	0, 1.0×10 ⁻⁶ , 3.0×10 ⁻⁶ , 1.0×10 ⁻⁵ , 3.0×10 ⁻⁵ , 1.0×10 ⁻⁴	
		呼吸心拍数 心電図	イヌ	5	静注	0, 3.2, 10, 32	
			イヌ	5	十二指腸	0, 100, 1000	
		尿排泄	イヌ	5	十二指腸	0, 100, 1000	
		胃幽門部 自動運動	イヌ	5	静注	0, 1, 3.2, 10	
			イヌ	5	十二指腸	0, 0.1, 1, 10, 100, 1000	
		回腸標本の 自動運動	ウサギ	♂6	摘出	0, 1.0×10 ⁻⁷ , 1.0×10 ⁻⁶ , 1.0×10 ⁻⁵ , 1.0×10 ⁻⁴	

**：平成3年7月19日追加提出

注) 試験機関名として次の略称を用いた。 IBTL：Industrial BIO-TEST Laboratories

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	投与方法・投与量 処理方法・処理量	試験機関 (報告年)
18-1	動物における代謝試験 吸収、分布、排泄及び代謝物	ラット雄 4~6例	単回静脈内投与 1mg/kg 単回経口投与 10mg/kg	藤沢薬品工業㈱ (1979年)
18-2	動物におけるオートラジオグラフィ-	ラット雄 各8例	単回静脈内投与 1mg/kg 単回経口投与 10mg/kg	藤沢薬品工業㈱ (1979年)
19	植物における代謝試験	ナツダイダイ 幼苗 温州みかん (宮川系 早生)	・移行性試験Ⅰ [水耕液栽培ナツダイダイ] - 葉面処理 - 根部浸漬 ・移行性試験Ⅱ [ポット栽培温州みかん] - 葉面処理 - 果実処理 ・全面処理による代謝分解 [ポット栽培温州みかん] ・全面処理による果肉における残留値 [ポット栽培温州みかん] (実用濃度200ppm)	理化学研究所 日産化学工業㈱ (1979年)

農産物名	基準値案 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留試験成績 ppm	備考
			登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
米(玄米をいう)							
小麦 大麦 ライ麦 とうもろこし そば 上記以外の穀類							
大豆 小豆類(いんげん、ささげを含む) えんどう そらまめ らっかせい 上記以外の豆類							
ばれいしょ さといも類(やつがしらを含む) かんしょ やまいも(長いもをいう) こんにやくいも 上記以外のいも類							
てんさい さとうきび							
だいこん類(ラディッシュを含む)の根 だいこん類(ラディッシュを含む)の葉 かぶ類の根 かぶ類の葉 西洋わさび クレソン はくさい キャベツ 芽キャベツ ケール こまつな きょうな カリフラワー ブロッコリー 上記以外のあぶらな科野菜							
ごぼう サルシフィー アーティチョーク チコリ エンダイブ しゅんぎく レタス(サラダ菜及びちしゃを含む) 上記以外のきく科野菜							
たまねぎ ねぎ(リーキを含む) にんにく アスパラガス わけぎ 上記以外のゆり科野菜							
にんじん パースニップ パセリ セロリ みつば 上記以外のせり科野菜							
トマト ピーマン なす 上記以外のなす科野菜							
きゅうり(ガーキンを含む) かぼちゃ(スカッシュを含む) しろり すいか メロン類果実 まくわり 上記以外のうり科野菜	5	○	5				

農産物名	基準値案 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留試験成績 ppm	備考
			登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
ほうれん草 オクラ しょうが 未成熟えんどう 未成熟いんげん えだまめ							
マッシュルーム しいたけ 上記以外のきのこ類							
上記以外の野菜							
みかん なつみかん なつみかんの外果皮 なつみかんの果実全体 レモン オレンジ(ネーブルオレンジを含む) グレープフルーツ ライム 上記以外のかんきつ類果実	5 5 5 5 5 5 5 5	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	5 5 5 5 5 5 5 5				
りんご 日本なし 西洋なし マルメロ びわ							
もも ネクタリン あんず(アプリコットを含む) すもも(プルーンを含む) うめ おうとう(チェリーを含む)							
いちご ラズベリー ブラックベリー ブルーベリー クランベリー ハックルベリー 上記以外のベリー類果実							
ぶどう かき	5	○	5				
バナナ キウイ パパイヤ アボカド パイナップル グアバ マンゴー パッションフルーツ なつめやし 上記以外の果実							
ひまわりの種子 ごまの種子 べにばなの種子 綿実 なたね 上記以外のオイルシード							
ぎんなん くり ペカン アーモンド くるみ 上記以外のナッツ類							
茶 コーヒー豆 カカオ豆 ホップ							