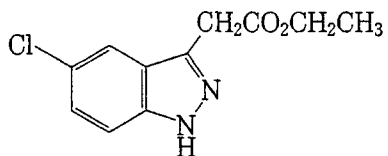


エチクロゼート

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：189.7 mg / L (20℃)

分配係数：log Pow = 2.5

蒸気圧：6.09 × 10⁻⁵ Pa (25℃)

(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(10 mg/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13.9 $\mu\text{g eq./g}$ 、 $T_{1/2}$ 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50.22 $\mu\text{g eq./g}$ 、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200 ppm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に処理液に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0.08 ppm、果皮では0.77 ppm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20 μL 及び果心に50 μL 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(省略)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 LD_{50} は、マウスで1,000～2,740 mg/kg、ラットで4,800～7,400 mg/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, 2,000, 20,000 ppm)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、20,000 ppm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2,000 ppm(264.54 mg/kg/day)と考えられる。

F344ラットを用いた混餌(雄：500, 1,250, 2,500, 12,500 ppm、雌：600, 1,500, 3,000, 15,000 ppm)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、12,500 ppm/15,000 ppm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、胸腔拡張、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2,500 ppm(128 mg/kg/day)と考えられる。

ビーグル犬を用いた強制経口(17, 100, 600 mg/kg)投与による52週間の反復投与試験において、600 mg/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、雌で腎尿管の

好塩基化、拡張及び線維化が、100 mg/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17 mg/kg/dayと考えられる。

(3) 繁殖試験

SDラットを用いた混餌(300, 1,000, 3,000 ppm)投与による3世代繁殖試験において、親動物及び子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3,000 ppm(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, 1,000 mg/kg)投与による催奇形性試験において、母動物では1,000 mg/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1,000 mg/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320 mg/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, 300 mg/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100 mg/kg/day, 胎児動物で300 mg/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ったが、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、あっ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っ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(省略)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)

農作物名	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		
メロン類果実	5	○	5				
みかん	5	○	5				
なつみかんの果実全体	5	○	5				
レモン	5	○	5				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	5	○	5				
グレープフルーツ	5	○	5				
ライム	5	○	5				
上記以外のかんきつ類果実	5	○	5				
かき	5	○	5				

食品中の残留農薬等の試験

1. エチクロゼート試験法

1. 分析対象化合物

エチクロゼート

5-クロロ-3(1H)-インダゾール酢酸(以下「CIA」という。)

2. 装置

紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ(HPLC(UV))

液体クロマトグラフ・質量分析計(LC/MS)

3. 試薬, 試液

次に示すもの以外は, 第1 食品の部D 各条の項の○ 穀類, 豆類, 果実, 野菜, 種実類, 茶及びホップの2 穀類, 豆類, 果実, 野菜, 種実類, 茶及びホップの成分規格の試験法の目の(2)試薬・試液に示すものを用いる。

トリフルオロ酢酸 高速液体クロマトグラフ用トリフルオロ酢酸

CIA標準品 本品はCIA99%以上を含む。

4. 試験溶液調製法

1)抽出

検体約1kgを精密に量り, 1mol/L塩酸500mLを量って加え, 細切均一化する。

検体20.0gに相当する試料に5mol/L塩酸2mL及びアセトン100mLを加え, ホモジナイズした後, 吸引ろ過する。ろ紙上の残留物に, 5mol/L塩酸2mL及びアセトン50mLを加えてホモジナイズし, 上記と同様にろ過を行う。得られたろ液を合わせて, 40℃以下で約40mLまで濃縮する。これに25%塩化ナトリウム溶液100mL及び5mol/L塩酸2mLを加え, エーテル・n-ヘキサン混液(2:1)100mL及び50mLで2回振とう抽出する。抽出液を40℃以下で濃縮し, 溶媒を除去する。この残留物にメタノール5mLを加えて溶かす。

2)加水分解

1)で得られた溶液に4mol/L水酸化カリウム溶液5mLを加え, 栓をして, 室温で時々振り混ぜながら1時間放置する。反応液に25%塩化ナトリウム溶液40mL及び5mol/L塩酸5mLを加え, エーテル・n-ヘキサン混液(2:1)50mLずつで2回振とう抽出する。この抽出液に無水硫酸ナトリウムを加えて脱水し, 無水硫酸ナトリウムをろ別した後, ろ液を40℃以下で濃縮し, 溶媒を除去する。この残留物に酢酸エチル5mLを加えて溶かす。

3)精製

クロマトグラフ管(内径15mm)に, カラムクロマトグラフィー用シリカゲル(粒径63~200 μ m)5gを酢酸エチルに懸濁させて充てんし, 上に無水硫酸ナトリウム約5gを積層する。このカラムに2)で得られた溶液を注入した後, 流出液は捨てる。さらに, 酢酸エチル15mL及び酢酸・酢酸エチル混液(0.1:100)30mLを順次注入し, 各流出液は捨てる。次いで, 酢酸・酢酸エチル・メタノール混液(0.1:80:20)150mLを注入する。溶出液を40℃以下で濃縮し, 溶媒を除去する。この残留物を0.01%トリ

フルオロ酢酸・メタノール混液(13:7)に溶解し、正確に5 mLとしたものを試験溶液とする。

5. 検量線の作成

CIA標準品の0.1~5 mg/L 0.01%トリフルオロ酢酸・メタノール混液(13:7)溶液を数点調製し、それぞれ20 μ LをHPLCに注入し、ピーク高法又はピーク面積法で検量線を作成する。

6. 定量

試験溶液20 μ LをHPLCに注入し、5の検量線でCIAの含量を求め、次式によりCIAを含むエチクロゼートの含量を求める。

$$\text{エチクロゼート(CIAを含む)の含量} = \text{CIAの含量} \times 1.13$$

7. 測定条件

1) HPLC

検出器：UV(波長299 nm)

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル(粒径5 μ m)内径4.6 mm, 長さ150 mm

カラム温度：40 $^{\circ}$ C

移動相：0.01%トリフルオロ酢酸・メタノール混液(13:7)

保持時間の目安：20分

2) LC/MS

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル(粒径5 μ m)内径2~3 mm, 長さ150 mm

カラム温度：40 $^{\circ}$ C

移動相：0.01%トリフルオロ酢酸・メタノール混液(13:7)

主なイオン： m/z 211, 197

注入量：5 μ L

保持時間の目安：20分

8. 定量限界

0.05 mg/kg(エチクロゼートとして)

9. 留意事項

1) 試験法の概要

エチクロゼート及びCIAを試料から塩酸酸性下でアセトンで抽出し、エーテル・n-ヘキサン混液に転溶する。メタノール・水酸化カリウム溶液でエチクロゼートをCIAに加水分解し、シリカゲルカラムで精製した後、CIAをHPLC(UV)で測定し、LC/MSで確認する方法である(文献1)。

2) 注意点

- ① エチクロゼート及びCIAは分解又は吸着しやすいので、抽出から加水分解までを速やかに行う必要がある。
- ② 本試験法の他に、エチクロゼート及びCIAを試料から抽出し、加水分解の後、エーテル、三フッ化ホウ素及びn-ブタノール混合物によりブチルエステル化し、合成ケイ酸マグネシウムカラムで精製した後、GC(FTD)又はGC(NPD)で測定する方法もある(文献2)。

10. 参考文献

- 1) 高附ら, 食品衛生学雑誌, 43, 30-34(2002)
- 2) 今月の農薬編集室編「改訂 4 版農薬登録保留基準ハンドブック」p.138-140, 化学工業日報社(2003)

11. 類型

C