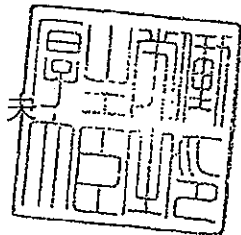




厚生労働省発食安0621第2号
平成23年6月21日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 細川 律夫



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

エチクロゼート

平成23年7月12日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成23年6月21日付け厚生労働省発食安0621第号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくエチクロゼードに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

エチクロゼート

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品中のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：エチクロゼート[Ethychlozate (ISO)]

(2) 用途：植物成長調整剤

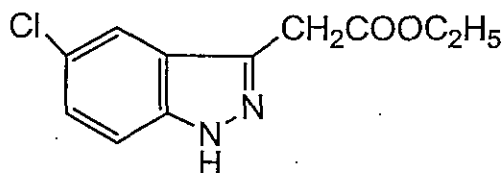
植物ホルモンの一種β-インドール酢酸に化学構造が類似した植物成長調整剤である。作用機構は、オーキシン活性により誘起されるエチレンにより植物に生理作用（発芽抑制等）を示すと考えられている。

(3) 化学名：

Ethyl 5-chloro-3(1*H*)-indazolylacetate (IUPAC)

Ethyl 5-chloro-1*H*-indazole-3-acetate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O ₂
分子量	238.67
水溶解度	189.7 mg/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 2.5

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

なお、希釈倍数、使用時期、使用回数となっているものについては、今回農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

（1） 20.0%エチクロゼート乳剤

作物名	使用目的	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	エチクロゼートを含む農薬の総使用回数
温州みかん	全摘果	1000 倍	葉先からしたたりはじめる程度 (250～500L/10a)	生理落果最盛期 (満開 10～20 日後)	1 回	摘果したい部分に散布	4 回以内 (1000 倍希釈散布は 2 回以内)
		1000～2000 倍				エスレル 10 の 2000～8000 倍希釈液と混合して摘果したい部分に散布	
	間引摘果			満開 20～50 日後で生理落果のある時			
	熟期促進 (間引摘果をかねて使用する場合)	1 回目：1000～2000 倍 2 回目：2000～3000 倍		1 回目：間引摘果用として使用 (満開 20～50 日後) 2 回目：満開 70～80 日後 但し、収穫 14 日前まで			
	熟期促進 (熟期促進だけに使用する場合)	2000～3000 倍		1 回目：満開 50～90 日後 2 回目：満開 70～110 日後 但し、収穫 14 日前まで	2 回	立木全面散布	
	浮皮軽減			1 回目：蛍尻期 2 回目：蛍尻期の 2 週間後 但し、収穫 7 日前まで			
	夏秋梢伸長抑制	1000～2000 倍		新梢萌芽期 但し、収穫 14 日前まで	1～2 回		
きんかん	3 番果の摘果	1000～2000 倍		3 番花の満開 4～7 日後	1 回		4 回以内 (1000 倍希釈散布は 2 回以内)
	4 番果の摘果			4 番花の満開 4～7 日後			
	熟期促進	2000～3000 倍		1 回目：満開 50 日～90 日後 2 回目：満開 70 日～110 日後 但し、収穫 21 日前まで	2 回		
	夏秋梢伸長抑制	1000～2000 倍		新梢萌芽期、 但し、収穫 60 日前まで	1～2 回		
かんきつ (温州みかん、きんかんを除く)	熟期促進	2000～3000 倍		1 回目：満開 50 日～90 日後 2 回目：満開 70 日～110 日後 但し、収穫 21 日前まで	2 回		
	夏秋梢伸長抑制	1000～2000 倍		新梢萌芽期 但し、収穫 60 日前まで	1～2 回		

(1) 20.0%エチクロゼート乳剤 (つづき)

作物名	使用目的	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	エチクロゼートを含む農薬の総使用回数
かき	着色促進	5000 倍	葉先からしたたりはじめる程度 (300～500L/10a)	満開 70～80 日後 及び その 15～20 日後	2 回	立木全面 散布	2 回以内

(2) 1.0%エチクロゼート乳剤

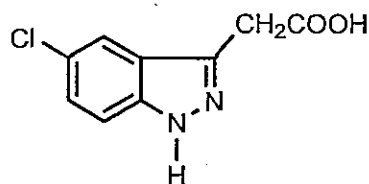
作物名	使用目的	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	エチクロゼートを含む農薬の総使用回数
メロン	ネット形成促進及び果実肥大促進	1000～1300 倍	50ml/株見当	交配後 20 日及び 25 日	2 回以内	着果部位より上位の茎葉にまんべんなく散布する	2 回以内
		2000 倍	50～100ml/株見当	縦ネット発生始期～交配後 25 日		茎葉散布	
		3000～5000 倍	50～150ml/株見当				

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・エチクロゼート
- ・5-クロロ-3(1*H*)-インダゾール酢酸 (以下、代謝物Bという)



代謝物B

② 分析法の概要

ガスクロマトグラフ法

試料から酸性下アセトンで抽出し、ジエチルエーテルに転溶する。アセトニトリル／ヘキサン分配で精製後、水酸化ナトリウムで加水分解してエチクロゼートを代謝物Bとする。代謝物Bをブチルエステル化した後、フロリジルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ(NPD)を用いて定量する。

高速液体クロマトグラフ法

試料から酸性下アセトンで抽出し、酢酸エチルに転溶する。アセトニトリル／ヘキサン分配で精製後、水酸化ナトリウムで加水分解してエチクロゼートを代謝物Bとする。酸性にしてヘキサンで洗浄後、ジエチルエーテル・ヘキサン混液で転溶し、

高速液体クロマトグラフ(FL)を用いて定量する。

または、試料から酸性下アセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラムで精製する。水酸化カリウムで加水分解してエチクロゼートを代謝物Bとし、多孔性ケイソウ土カラム及びNH₂カラムで精製する。高速液体クロマトグラフ(FL)または液体クロマトグラフ・質量分析計(LC-MS)を用いて定量する。

定量限界：0.005～0.05 ppm (エチクロゼートとして)

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験結果については、別紙1を参照。

4. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたエチクロゼートに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：17 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) カプセル経口投与

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1年間

安全係数：100

ADI：0.17 mg/kg 体重/day

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験ではすべて陰性の結果が得られたので、エチクロゼートは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

エチクロゼート及び代謝物Bとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象

物質としてエチクロゼート（親化合物）及び代謝物Bを設定している。

（２）基準値案

別紙２のとおりである。

米等の農作物に設定している 0.05ppm の基準値については、暫定基準を設定する際、本来は一律基準であるが、0.01ppm までの分析が困難であると考えられたため、当時の分析法の定量限界等を考慮して設定されたものである。そのことから、「定量限界を参照として設定した暫定基準の取扱いについて」（平成 22 年 10 月 22 日農薬・動物用医薬品部会資料）に従って、当該暫定基準を削除し、一律基準（0.01ppm）で規制することとした。

（３）暴露評価

各食品について基準値案の上限までエチクロゼートが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、１日当たり摂取する農薬の量（理論最大１日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙３参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI / ADI (%) 注)
国民平均	4. 2
幼小児（１～６歳）	8. 5
妊婦	3. 8
高齢者（65歳以上）	5. 1

注）TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

- （４）本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

エチクロゼート 作物残留試験一覧表

(別紙1)

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
メロン (果実)	2	1%乳剤	1000倍散布 50mL/株	2回	20日	圃場A: 0.016
温州みかん (果実全体)	2	20%乳剤	1000倍散布 300L/10a	1回	6, 14, 31日	圃場A: 0.362(1回, 6日) (注2)
温州みかん ^{注3)} (果肉)	2	20%乳剤	1000倍散布 300L/10a	1回	7, 14, 30日	圃場B: 0.219
温州みかん (果皮)	2	20%乳剤	1000倍散布 300L/10a	1回	127日	圃場A: <0.01
温州みかん (果皮)	2	20%乳剤	1000倍散布 300L/10a	1回	104日	圃場B: <0.01
温州みかん (果皮)	2	20%乳剤	1000倍散布 300L/10a	1回	127日	圃場A: 0.12
温州みかん (果皮)	2	20%乳剤	1000倍散布 500, 400L/10a	1回	104日	圃場B: 0.10
温州みかん (果皮)	2	20%乳剤	1000倍散布 500, 400L/10a	1回	86, 107日	圃場A: 0.009
温州みかん (果皮)	2	20%乳剤	1000倍散布 500, 400L/10a	1回	99, 144日	圃場B: <0.005
温州みかん (果皮)	2	20%乳剤	1000倍散布 500, 400L/10a	1回	86, 107日	圃場A: 0.18(1回, 107日)
温州みかん (果皮)	2	20%乳剤	1000倍散布 500, 400L/10a	1回	99, 144日	圃場B: 0.16
温州みかん (果肉)	2	20%乳剤	1000倍散布 500, 400L/10a	2回	45, 66日	圃場A: 0.034(2回, 66日)
温州みかん (果肉)	2	20%乳剤	1000倍散布 500, 400L/10a	2回	64, 109日	圃場B: 0.010(2回, 109日)
温州みかん (果皮)	2	20%乳剤	1000倍散布 500, 400L/10a	2回	45, 66日	圃場A: 0.58
温州みかん (果皮)	2	20%乳剤	1000倍散布 500, 400L/10a	2回	64, 109日	圃場B: 0.77
温州みかん (果肉)	2	20%乳剤	1000倍散布(1回目)、2000倍散布(2, 3, 4回目) 300L/10a	4回	16, 25, 35日	圃場A: 0.105(4回, 25日)
温州みかん (果皮)	2	20%乳剤	1000倍散布(1回目)、2000倍散布(2, 3, 4回目) 300L/10a	4回	14, 23, 33日	圃場B: 0.073
温州みかん (果皮)	2	20%乳剤	1000倍散布(1回目)、2000倍散布(2, 3, 4回目) 300L/10a	4回	16, 25, 35日	圃場A: 1.79
温州みかん (果皮)	2	20%乳剤	1000倍散布(1回目)、2000倍散布(2, 3, 4回目) 300L/10a	4回	14, 23, 33日	圃場B: 1.27
温州みかん (果肉)	2	20%乳剤	1000倍散布(1, 3回目)、2000倍散布(2, 4回目) 500L/10a	4回	7, 14, 21日	圃場A: 0.58(4回, 21日)
温州みかん (果皮)	2	20%乳剤	1000倍散布(1, 3回目)、2000倍散布(2, 4回目) 500L/10a	4回	7, 14, 21日	圃場B: 0.46(4回, 14日)
温州みかん (果皮)	2	20%乳剤	1000倍散布(1, 3回目)、2000倍散布(2, 4回目) 500L/10a	4回	7, 14, 21日	圃場A: 8.42
温州みかん (果皮)	2	20%乳剤	1000倍散布(1, 3回目)、2000倍散布(2, 4回目) 500L/10a	4回	7, 14, 21日	圃場B: 10.0
はっさく (果実全体)	1	20%乳剤	1000倍散布(1, 2回目)、2000倍散布(3, 4回目) 500L/10a	4回	16, 23, 30日	圃場A: 0.68(4回, 30日)
清見 (果実全体)	1	20%乳剤	1000倍散布(1, 2回目)、2000倍散布(3, 4回目) 500L/10a	4回	15, 22, 29日	圃場A: 0.42(4回, 22日)
すだち (果実全体)	1	20%乳剤	1000倍散布(1, 2回目)、2000倍散布(3, 4回目) 500L/10a	4回	16, 23, 30日	圃場A: 0.12(4回, 23日)
きんかん (果実全体)	1	20%乳剤	1000倍散布(1, 2回目)、2000倍散布(3, 4回目) 333L/10a	4回	15, 22, 28日	圃場A: 0.23(4回, 22日)
かき (果実全体)	2	20%乳剤	5000倍散布 500L/10a	2回	27, 68日	圃場A: 0.02(2回, 27日)
かき (果実全体)	2	20%乳剤	5000倍散布 500L/10a	2回	29, 69日	圃場B: <0.01(2回, 29日)

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、エチクロゼート本体及び代謝物をエチクロゼート本体に換算したものの和。

最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見書」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) (注) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

注3) ※残留値は、エチクロゼート本体のみを分析対象化合物として定量されたものである。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.05				
小麦		0.05				
大麦		0.05				
ライ麦		0.05				
とうもろこし		0.05				
そば		0.05				
その他の穀類		0.05				
大豆		0.05				
小豆類		0.05				
えんどう		0.05				
そら豆		0.05				
らっかせい		0.05				
その他の豆類		0.05				
ばれいしょ		0.05				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.05				
かんしょ		0.05				
やまいも(長いもをいう。)		0.05				
こんにゃくいも		0.05				
その他のいも類		0.05				
てんさい		0.05				
さとうきび		0.05				
だいこん類(ラディッシュを含む。)		0.05				
だいこん類(ラディッシュを含む。)		0.05				
かぶ類の根		0.05				
かぶ類の葉		0.05				
西洋わさび		0.05				
クレソン		0.05				
はくさい		0.05				
キャベツ		0.05				
芽キャベツ		0.05				
ケール		0.05				
こまつな		0.05				
きょうな		0.05				
チンゲンサイ		0.05				
カリフラワー		0.05				
ブロッコリー		0.05				
その他のあぶらな科野菜		0.05				
ごぼう		0.05				
サルシフィー		0.05				
アーティチョーク		0.05				
チコリ		0.05				
エンダイブ		0.05				
しゅんぎく		0.05				
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)		0.05				
その他のきく科野菜		0.05				
たまねぎ		0.05				
ねぎ(リーキを含む。)		0.05				
にんにく		0.05				
にら		0.05				
アスパラガス		0.05				
わけぎ		0.05				
その他のゆり科野菜		0.05				
にんじん		0.05				
パースニップ		0.05				
パセリ		0.05				
セロリ		0.05				
みつば		0.05				
その他のせり科野菜		0.05				
トマト		0.05				
ピーマン		0.05				
なす		0.05				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のなす科野菜		0.05				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.05				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.05				
しろうり		0.05				
すいか		5				
メロン類果実	5	5	○			
まくわうり		5				
その他のうり科野菜		0.05				
ほうれんそう		0.05				
たけのこ		0.05				
オクラ		0.05				
しょうが		0.05				
未成熟えんどう		0.05				
未成熟いんげん		0.05				
えだまめ		0.05				
マッシュルーム		0.05				
しいたけ		0.05				
その他のきのこ類		0.05				
その他の野菜		0.05				
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	○			
その他のかんきつ類果実	5	5	○			
りんご		5				
日本なし		5				
西洋なし		5				
マルメロ		5				
びわ		5				
もも		5				
ネクタリン		5				
あんず(アプリコットを含む。)		5				
すもも(ブルーンを含む。)		5				
うめ		5				
おうとう(チェリーを含む。)		5				
いちご		5				
ラズベリー		5				
ブラックベリー		5				
ブルーベリー		5				
クランベリー		5				
ハuckleベリー		5				
その他のベリー類果実		5				
ぶどう		5				
かき	5	5	○			
バナナ		5				
キウイ		5				
パパイヤ		5				
アボカド		5				
パイナップル		5				
グアバ		5				
マンゴー		5				
パッションフルーツ		5				
なつめやし		5				
その他の果実		5				
ひまわりの種子		5				
ごまの種子		5				
べにばなの種子		5				

農薬名

エチクロゼート

(別紙2)

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
綿実 なたね その他のオイルシード		5 5 5				
ぎんなん くり ペカン アーモンド くるみ その他のナッツ類		5 5 5 5 5 5				
茶 コーヒー豆 カカオ豆 ホップ		0.05 0.05 0.05 0.05				
その他のスパイス その他のハーブ	15	5 0.05	申			8.42,10.0(みかんの果皮)

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(別紙3)

エチクロゼート推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
メロン類果実	5	2.0	1.5	0.50	1.5
みかん	5	208.0	177.0	229.0	213.0
なつみかんの果実全体	5	0.5	0.5	0.5	0.5
レモン	5	1.5	1.0	1.5	1.5
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	5	2.0	3.0	4.0	1.0
グレープフルーツ	5	6.0	2.0	10.5	4.0
ライム	5	0.5	0.5	0.5	0.5
その他のかんきつ類果実	5	2.0	0.5	0.5	3.0
かき	5	157.0	40.0	107.5	248.0
その他のスパイス	15	1.5	1.5	1.5	1.5
計		381.0	227.5	356.0	474.5
ADI比 (%)		4.2	8.5	3.8	5.1

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

昭和47年 7月31日 初回農薬登録
平成15年 7月 1日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成15年 9月18日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成21年 1月19日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：温州みかん）
平成21年 2月 3日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成23年 3月 3日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成23年 6月21日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年 6月29日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター食品化学部長
廣野 育生	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
宮井 俊一	社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
鰐渕 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

エチクロゼート

食品名	残留基準値 ppm
メロン類果実	5
みかん	5
なつみかんの果実全体	5
レモン	5
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	5
グレープフルーツ	5
ライム	5
その他のかんきつ類果実 ^{注1)}	5
かき	5
その他のスパイス ^{注2)}	15

※今回残留基準を設定するエチクロゼートとは、エチクロゼート及び代謝物B【5-クロロ-3(1*H*)-インダゾール酢酸】をエチクロゼートに換算したものの和をいう。

注1)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、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、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

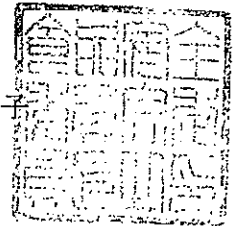
注2)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。



府 食 第 201 号
平成 23 年 3 月 3 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21年2月3日付け厚生労働省発食安第0203001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チクロゼート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

エチクロゼートの一日摂取許容量を0.17 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

エチクロゼート

2011年3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	4
○ 要約	6
 I. 評価対象農薬の概要	 7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
 II. 安全性に係る試験の概要	 8
1. 動物体内運命試験	8
(1) 吸収	8
(2) 分布	9
(3) 代謝	9
(4) 排泄	10
2. 植物体内運命試験	11
(1) なつみかん	11
(2) 温州みかん	11
(3) メロン	13
(4) かき	14
3. 土壌中運命試験	15
(1) 好氣的土壌中運命試験	15
(2) 土壌吸着試験	15
4. 水中運命試験	15
(1) 加水分解試験	15
(2) 水中光分解試験	15
5. 土壌残留試験	16
6. 作物残留試験	16
7. 一般薬理試験	17
8. 急性毒性試験	18
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	20

10. 亜急性毒性試験	20
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	20
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	21
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	21
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	22
(3) 94 週間発がん性試験 (マウス)	23
12. 生殖発生毒性試験	23
(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)	23
(2) 発生毒性試験 (ラット)	24
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	24
13. 遺伝毒性試験	24
Ⅲ. 食品健康影響評価	26
・別紙 1 : 代謝物/分解物略称	30
・別紙 2 : 検査値等略称	31
・別紙 3 : 作物残留試験成績	32
・参照	36

<審議の経緯>

1972年	7月	31日	初回農薬登録
2003年	7月	1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0701012号）
2003年	7月	3日	関係書類の接受（参照1）
2003年	7月	18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2003年	9月	18日	第11回食品安全委員会 （同日付け厚生労働大臣へ通知）（経過措置）（参照2）
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照3）
2009年	1月	19日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：温州みかん）
2009年	2月	3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0203001号）、関係書類の接受（参照4、5）
2009年	2月	5日	第272回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年	6月	24日	第31回農薬専門調査会総合評価第二部会
2010年	6月	17日	追加資料受理（参照6、7）
2010年	9月	3日	第2回農薬専門調査会評価第二部会
2010年	10月	20日	第67回農薬専門調査会幹事会
2011年	1月	20日	第363回食品安全委員会（報告）
2011年	1月	20日	から2月18日まで 国民からの御意見・情報の募集
2011年	2月	25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
2011年	3月	3日	第369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>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*: 2009年7月9日から

(2011年1月7日から)

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*: 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(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

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介

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

福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司

上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三
佐々木有

長尾哲二
永田 清
長野嘉介
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久
平塚 明

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

要 約

植物成長調整剤である「エチクロゼート」(CAS No. 27512-72-7)について、農薬抄録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)、植物体内運命(みかん、メロン及びかき)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、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、エチクロゼート投与による影響は、主に腎臓(尿細管上皮好塩基化、腎乳頭壊死等)及び肝臓(クッパー細胞色素沈着：イヌ)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる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、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の17 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0.17 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

植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：エチクロゼート

英名：ethychlozate (ISO 名なし)

3. 化学名

IUPAC

和名：エチル=5-クロロ-3(1*H*)-インダゾリルアセタート

英名：ethyl 5-chloro-3(1*H*)-indazolylacetate

CAS (No. 27512-72-7)

和名：エチル=5-クロロ-1*H*-インダゾール-3-アセタート

英名：ethyl 5-chloro-1*H*-indazole-3-acetate

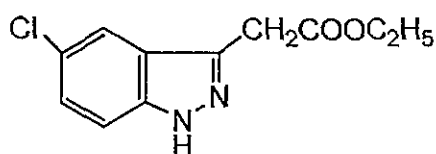
4. 分子式

$C_{11}H_{11}ClN_2O_2$

5. 分子量

238.67

6. 構造式



7. 開発の経緯

エチクロゼートは、日産化学工業株式会社により開発された植物成長調整剤である。かんきつ類の摘果及び熟期促進、かきの着色促進、メロンのネット形成並びに果実の肥大促進に効果を示す。作用機構はオーキシン活性に基づくものと考えられ、植物ホルモンの一種であるエチレンの生成を誘起し、熟期促進効果等を示すと考えられている。

日本では 1972 年に初めて農薬登録された。今回、スパイス（みかんの果皮）への基準値設定が申請されている。また、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

農薬抄録（2010 年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 7）

各種運命試験 [II. 1~4] は、エチクロゼートのエトキシカルボニルメチル基におけるインダゾリル環に直結した炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[eth- ^{14}C]エチクロゼート」という。）及びインダゾリル環 3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[ind- ^{14}C]エチクロゼート」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チクロゼートに換算した。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) 吸収

① 血中濃度推移

SD ラット（一群雄 4~5 匹¹）に、[eth- ^{14}C]エチクロゼートを 1 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）で静脈内投与し、又は 10 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

経口投与では、血中放射能は 0.25 時間後に $C_{\max}$ に達し、血中からの消失は速やかであった。（参照 7）

表 1 血漿中放射能濃度推移

投与方法		静脈内投与	単回経口投与
投与量		1 mg/kg 体重	10 mg/kg 体重
$T_{\max}$ (時間)		-	0.25
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/g}$)		2.97	13.9
$T_{1/2}$ (時間)	α 相	0.18	0.33
	β 相	1.21	3.35
AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)		-	10.8
$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)		-	11.0
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)		1.03	-

② 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (4) ②] で得られた尿及び胆汁中排泄率より算出した吸収率は 98.2% であった。（参照 7）

¹ 毒性試験の結果、性差が認められなかったため、雄性のみ使用された（以下 [1.] において同じ）。

(2) 分布

① 分布-1

SD ラット (雄 5 匹) に、[eth-¹⁴C]エチクロゼートを高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

消化管からの放射能は急速に消失し、投与後 4 時間までに腎臓で高濃度検出されたが、投与 24 又は 48 時間後には、いずれの組織においてもほとんど検出されなかった。(参照 7)

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)

投与量	投与 0.5 時間後	投与 24 時間後
10 mg/kg 体重	腎臓 (50.2)、血清 (5.96)、肝臓 (4.39)、 肺 (1.34)、大腿筋 (0.43)	腎臓 (0.008)、肝臓 (0.006)、 血清 (0.004)、大腿筋 (0.001)

② 分布-2 (全身オートラジオグラフィー)

SD ラット (一群雄 16 匹) に、[eth-¹⁴C]エチクロゼートを低用量で静脈内投与し、又は高用量で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィーの黒化度評価²による体内分布試験が実施された。

静脈内投与において、投与 5 分後に腎臓、膀胱及び陰茎で高濃度 (黒化度 5) に検出された。その他の組織では、血中濃度と同程度かそれ以下であった。投与 15 分後には、腎臓髄質、膀胱内及び陰茎で非常に強い黒化が、腎臓皮質及び小腸内容物の一部でやや強い黒化が認められた。その他の組織中放射能濃度は低かった。時間の経過にともない、腎臓、膀胱、陰茎及び消化管内容物の一部の放射能濃度も低くなり、投与 24 時間後にはわずかに黒化が認められる程度であった。

経口投与において、投与 15 分後に血中濃度は中程度の黒化となり、腎臓で高濃度の放射能が検出された。肝臓及び皮膚で血中濃度と同程度の濃度が検出されたが、消化管を除くといずれの臓器でも血中濃度より低かった。時間の経過にともない血中濃度は低下し、2 時間後には検出されなくなった。組織内濃度も時間とともに低下し、投与 24 時間後には胃壁を除いて検出されなくなった。

以上のことから、エチクロゼートは投与後 24 時間以内にその大半が尿中より排泄され、組織内から速やかに消失することが確認された。(参照 7)

(3) 代謝

体内分布試験[1. (2)①]における投与後 4 時間の尿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中に親化合物はほとんど検出されず、代謝物 B が 79.2%TRR 検出された。

² 黒化度は目視による 5 段階評価 (5: 完全な黒化、3: 中等度の黒化、1: 検出可能な黒化) で行われた (0: 全く黒化が認められない場合)。

ラット体内におけるエチクロゼートの主要代謝経路は、エトキシカルボニルメチル基のエステル加水分解による B の生成であると考えられた。(参照 7)

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雄 5~6 匹) に、[eth-¹⁴C]エチクロゼートを低用量で静脈内投与し、又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

いずれの投与群においても排泄は速やかで、投与後 24 時間で大半が排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。(参照 7)

表 3 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法		静脈内投与	単回経口投与
投与量		1 mg/kg 体重	10 mg/kg 体重
投与後 4 時間	尿	80.7	62.5
	糞	—	—
投与後 24 時間	尿	86.6	84.5
	糞	0.8	3.6
投与後 72 時間	尿	86.9	86.2
	糞	0.8	4.0

— : 測定されず

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを装着した SD ラット (一群雄 5 匹) に、[eth-¹⁴C]エチクロゼートを低用量で静脈内投与し、又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

いずれの投与群においても胆汁中排泄率は低かった。[1. (4) ①] で得られた結果と同様な傾向が認められ、尿中が主要排泄経路であつた。(参照 7)

表 4 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法		静脈内投与	単回経口投与
投与量		1 mg/kg 体重	10 mg/kg 体重
投与後 4 時間	胆汁	1.4	1.5
	尿	75.8	57.1
	糞	0	0
投与後 8 時間	胆汁	1.5	1.8
	尿	92.3	77.9
	糞	0	0
投与後 48 時間	胆汁	1.7	2.4
	尿	95.6	95.8
	糞	0.2	2.9

2. 植物体内運命試験

(1) なつみかん

① 葉面からの移行性試験（マイクロシリンジ処理）

播種 7 か月後のなつみかん（品種：ナツダイダイ）の実生苗を 1 週間水耕栽培し、[eth-¹⁴C]エチクロゼート水溶液（280 mg/L、0.01%の展着剤添加）を、最上部、中間部及び最下部の葉面に、マイクロシリンジを用いて 10 µL (2.8 µg ai) 処理し、植物体内運命試験が実施された。

エチクロゼートを葉に処理した場合、上方への移行は極めて少なく、処理部位より下方の枝及び根部に移行していることが観察された。最下部の葉に処理した場合、経時的に水耕液中への流出率が高くなり、処理 30 日後では 5%TAR が水耕液中から検出された。（参照 7）

② 根部からの吸収・移行性試験（浸漬処理）

播種 6 か月後のなつみかん（品種：ナツダイダイ）の実生苗を、[eth-¹⁴C]エチクロゼートを 0.0024、0.24 及び 2.4 mg/L の濃度で含む水耕液に、根部のみ 30 日間浸漬し、植物体内運命試験が実施された。

根部からの吸収性は濃度が低いほど高く、処理 30 日後における水耕液からの放射能の消失は、0.0024 mg/L 処理区で 19%TAR、0.24 mg/L 処理区で 13%TAR、2.4 mg/L 処理区で 11%TAR であった。

吸収速度は、処理 4 日後までは比較的速やかであったが、それ以降はほとんど吸収されなかった。また、0.24 mg/L 処理区のオートラジオグラムより、吸収された放射能のほとんどが根部に集積していることが認められた。（参照 7）

(2) 温州みかん

① 葉面からの移行性試験（浸漬処理）

[eth-¹⁴C]エチクロゼート乳剤を 200 mg ai/L に調製し、一定期間栽培された温州みかん（品種：宮川系早生）から採取した枝（直径 3.5 cm の幼果及び 2 枚の葉がついたもの）の幼果に近い葉を、30 秒間浸漬後、流水で 60 秒間洗浄し、水滴をふき取って蒸留水中で 4 日間生育させて、植物体内運命試験が実施された。

各部位における残留放射能分布は表 5 に示されている。

処理葉からの移行は速やかで、処理 24 時間後には約 40%TAR が他の部位に移行したが、その後ゆっくりと移行し、96 時間後でも移行率は 50%TAR 程度であった。

枝への移行は 24 時間後に急激に増大し、96 時間後では約 40%TAR が集積していた。また、幼果への移行率は 24 時間後が最大で、約 20%TAR が集積したが、時間の経過とともに減少し、96 時間後には約 4%TAR となった。無処理葉への移行が最も少なく、最大で 72 時間後の 0.8%TAR であった。

水耕液の放射能は経時的に増加する傾向で、72 時間後に約 3%TAR 検出され

た。(参照 7)

表 5 各部位における残留放射能分布 (%TAR)

処理後時間	2 時間	5 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間
処理葉	98.3	97.0	63.2	55.8	52.4	52.6
枝	0.1	1.6	13.6	25.3	31.8	41.0
無処理葉	0.3	0.5	0.5	0.5	0.8	0.5
果実	1.1	0.9	22.0	16.4	11.9	3.6
水耕液	0.2	<0.1	0.7	2.0	3.1	2.3

② 果実からの移行性試験 (注入処理)

非標識エチクロゼート 200 mg/L 水溶液を、鉢植え温州みかん (品種: 宮川系早生) の地上部全面に処理して 1 時間乾燥させた後、200 mg ai/L に調製した [eth-¹⁴C]エチクロゼート乳剤をマイクロシリンジを用いて果皮に 20 μ L 注入し、又は果心に果底部より 50 μ L 注入し、植物体内運命試験が実施された。処理 4 か月後に各部位の残留放射能が測定された。

果心又は果皮処理 4 か月後の各部位の放射能分布は表 6、果心処理 4 か月後の果実近傍の葉及び枝の放射能分布は表 7 に示されている。

果皮及び果心処理のいずれの条件においても、処理部位には約 50%TAR の残留が認められ、果皮部から果心部へ、または果心部から果皮部へ約 10%TAR の移行が認められた。

果実から葉への移行は少なく、枝への移行が多かった。(参照 7)

表 6 果心又は果皮処理 4 か月後の各部位の放射能分布 (%TAR)

分析部位	果心処理	果皮処理
果肉	51.3	12.7
果皮	11.9	50.6
合計	63.2	63.3

表 7 果心処理 4 か月後の果実近傍の葉及び枝の残留放射能分布 (%TAR)

採取部位	比率*
葉-1 (果実に 1 番近い葉)	0.22
葉-2 (果実に 2 番目に近い葉)	0.26
葉-3 (果実に 3 番目に近い葉)	0.29
枝	5.07

*: 果実に注入した放射能に対する%

③ 果実からの移行性試験 (塗布処理)

鉢植え温州みかん (品種: 宮川系早生) に、200 mg ai/L に調製した [eth-¹⁴C]エチクロゼート乳剤を地上部全体に毛筆で塗布し、植物体内運命試験が実施され

た。

各部位における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

果皮又は果肉の残渣部も含めた残留放射能濃度は、果肉では変化が少なく、約 0.05～0.09 mg/kg であった。ただし、果実 1 個あたりの果皮又は果肉への移行集積量は、ともに増加することが確認された。

一方、果皮又は葉の残留放射濃度は経時的に減少し、4 か月後（収穫時）には処理直後の 35～40%にまで減少した。

果皮及び果肉中の主要成分は、親化合物及び代謝物 B であり、他に E 及び極性代謝物が認められた。親化合物は果肉、果皮及び葉から 4.0～10.0%TRR、B は 3.9～6.1%TRR、E は 3.9%TRR 以下検出された。また、B のアミノ酸及びグルコース抱合体の存在が推察された。

温州みかんにおけるエチクロゼートの主要代謝経路は、エステル加水分解による B の生成後、B のアミノ酸若しくはグルコースによる抱合化、又は B を経た E の生成であると考えられた。（参照 7）

表 8 各部位における残留放射能濃度 (mg/kg)

分析部位	処理直後	処理 1 か月後	処理 2 か月後	処理 4 か月後
果肉	—	0.091	0.048	0.083
果皮	2.17	1.45	1.08	0.77
葉	11.5	7.05	6.23	4.57

—：分析せず

(3) メロン

1 果実/ポットとなるように栽培されたメロン（品種：雅）の交配 27 及び 29 日後に、[eth-¹⁴C]エチクロゼート乳剤を 0.005 g ai/株（慣行施用量）となるように散布し、植物体内運命試験が実施された。散布時、メロン果実は散布液がかからないようにビニールで被覆された。2 回目処理 30 日後に果実及び葉が採取された。

果実における残留放射能分布は表 9 に示されている。

果皮では抽出残渣に多くの放射能が検出されたが、0.02 mg/kg 程度であった。果実における主要代謝物は B (4%TRR)、H (2%TRR) 及び未同定代謝物 (2%TRR 以下) であった。果皮にのみ少量のエチクロゼート (0.2%TRR、0.001 mg/kg 未満) が検出された。

葉における放射能残留濃度は 1.169 mg/kg であった。表面洗浄液及び洗浄後の葉の残留放射能は、それぞれ 9 及び 92%TRR であり、散布されたエチクロゼートの葉内部への移行は大きいことが示唆された。

表面洗浄液中の主要成分はエチクロゼート (1.8%TRR) で、その他少量の B、E 及び G (0.3～0.4%TRR) が検出された。このうち E 及び G は、光分解によ

る生成と考えられた。一方、葉内部の主要代謝物は B (3.2%TRR) 及び I (2.8%TRR) であった。

メロンにおけるエチクロゼートの主要代謝経路は、エステル加水分解による B の生成から、糖及びアミノ酸抱合化又はカルボン酸のメチル化による I の生成へという経路と、側鎖の水酸化による G の生成から、エステル加水分解による H の生成を経て、糖及びアミノ酸抱合化又は脱炭酸へという経路の二つと推定された。(参照 7)

表 9 果実における残留放射能分布

果肉		果皮		胎座		果実合計	
mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
0.047	44.8	0.054	52.0	0.003	3.2	0.104	100

(4) かき

圃場で栽培されたかき(品種: 富有)の満開 70~80 日後及びその 18 日後に、[eth-¹⁴C]エチクロゼート乳剤を 200 g ai/ha で散布し、植物体内運命試験が実施された。2 回目散布 67 日後に、果実及び葉が採取された。

果実及び葉における残留放射能分布は表 10 に示されている。

果実における主要代謝物は B で、最大 0.023 mg/kg (24.1%TRR) 検出され、その大部分が植物成分との結合体又は抱合体として存在することが示唆された。その他、エチクロゼートが 0.006 mg/kg (6.4%TRR)、E、F 及び G が 5%未満検出された。

葉における主要成分はエチクロゼート、B 及び E で、それぞれ最大で 0.74 mg/kg (8.9%TRR)、0.78 mg/kg (9.4%TRR) 及び 0.61 mg/kg (7.2%TRR) 検出された。

かきにおけるエチクロゼートの主要代謝経路は、エステル加水分解による B の生成から、抱合化又は植物成分との結合へという反応と、側鎖の水酸化による G の生成から、脱水素化による F の生成、エステル加水分解及び脱炭酸による E の生成を経て、抱合化又は植物成分との結合へという経路の二つと推定された。(参照 7)

表 10 果実及び葉における残留放射能分布

画分	果実		葉	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
表面洗浄	0.006	6.6	2.0	24.5
メタノール抽出	0.063	65.3	3.2	37.9
残渣	0.027	28.1	3.1	37.6
合計	0.096	100	8.3	100

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[eth-¹⁴C]エチクロゼートを火山灰土・埴壤土（栃木）又は洪積土・埴壤土（愛知）に 1 又は 10 mg/kg の濃度で処理し、30℃、暗所で 30 日間インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。

エチクロゼートはいずれの土壌においても速やかに分解し、半減期は 1 mg/kg 処理区で 1～2 日、10 mg/kg 処理区で 2～4 日であった。

分解物としては、B、C、D 及び E が検出された。

これらの生成量については、親化合物の分解に伴い B が急激に増加したが、処理 3～7 日以降は次第に減少した。一方、E は B の減少に伴い増加したが、これも経時的に減少する傾向が認められた。また、C 及び D は少量しか検出されなかった。

¹⁴CO₂ の生成は、愛知土壌で処理 28 日後に 6～16% TAR に達したが、栃木土壌では 10% TAR 未満であった。処理 28 日後における土壌の抽出残渣は、愛知土壌で 18～19% TAR、栃木土壌で 26～31% TAR であった。

土壌におけるエチクロゼートの主要代謝経路は、エステル加水分解による B の生成、それに続く脱炭酸による C の生成、酸化による D の生成、及び更なる酸化による E の生成と推定された。（参照 7）

(2) 土壌吸着試験

分解のため測定不能であった。（参照 7）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 7 及び 9 の各緩衝液³（Clark-Lubs 緩衝液）に、[eth-¹⁴C]エチクロゼートを 50 mg/L となるように添加し、25℃の暗所条件下で、pH 7 は 30 日間、pH 9 は 336 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

試験終了時、エチクロゼートは pH 7 で 93.1% TAR、pH 9 で 1.4% TAR 存在し、推定半減期は pH 7 及び 9 でそれぞれ 181 及び 2.3 日であった。

いずれの緩衝液中においても、主要分解物は B であり、pH 7 及び 9 において、それぞれ最大 12.3 及び 97.2% TAR 認められた。（参照 7）

(2) 水中光分解試験

滅菌蒸留水（pH 6.02）及び滅菌自然水（河川水：茨城、pH 8.02）に、[eth-¹⁴C]

³ エチクロゼートは、pH 4 において安定であることが確認されたため、pH 7 及び 9 で試験が行なわれた。

エチクロゼートを 50 mg/L となるように添加し、蒸留水では 72 時間、自然水では 168 時間、キセノンランプ（光強度：450 W/m²、波長：290～800 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

試験終了時、エチクロゼートは蒸留水中で 1.5% TAR 未満、自然水中で 0.7% TAR 未満となり、推定半減期は蒸留水及び自然水でそれぞれ 0.3 及び 1.2 日（東京、春の太陽光換算で 1.4 及び 5.3 日）であった。

蒸留水中の主要分解物は F 及び G で、それぞれ最大 27 及び 12% TAR 認められた。暗所条件下では、ほとんど分解は認められなかった。

自然水中においても、エチクロゼートは照射時間の経過とともに減少したが、10% TAR を超える分解物は検出されなかった。暗所条件下では pH の影響によりエチクロゼートが加水分解し、試験終了時に 27.9% TAR 検出された。（参照 7）

5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土①（栃木）、洪積土・砂壤土（茨城）、火山灰土・埴壤土②（神奈川）及び洪積土・埴土（福岡）を用い、エチクロゼート及び代謝物 B を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。総エチクロゼートの推定半減期は表 11 に示されている。（参照 7）

表 11 土壌残留試験成績

試験	濃度※	土壌	推定半減期（日）
容器内試験	1 mg/kg	火山灰土・埴壤土①	2～3
		洪積土・砂壤土	3～5
		火山灰土・埴壤土②	3～5
圃場試験	100 g ai/ha	火山灰土・埴壤土②	3～5
	56 g ai/ha	洪積土・埴土	5～7

※容器内試験では純品、圃場試験では 20% 乳剤を使用

6. 作物残留試験

果実及び果樹を用い、エチクロゼート及び代謝物 B（エチクロゼート酸）を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。定量はエチクロゼートを B に変換して行われ、測定値に係数 1.13 $[238.7 \text{ (エチクロゼートの分子量)} / 210.6 \text{ (B の分子量)}]$ を乗じてエチクロゼート（総エチクロゼート）に換算された。結果は別紙 3 に示されている。総エチクロゼートの可食部における最高値は、散布 7 日後に収穫したみかん果皮の 10.2 mg/kg であった。また、果肉では 21 日後の 0.59 mg/kg が最高であった。

みかんを用いて、B を個別で分析したモデル試験が実施された。結果は別紙 3 に参考データとして示されている。B の最大残留値は、散布 14 日後に収穫したみかん果皮の 0.312 mg/kg であった。（参照 7、参照 8）

7. 一般薬理試験

マウス、ラット、ウサギ、モルモット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 12 に示されている。(参照 7)

表 12 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg体重)	最大無作用量 (mg/kg)	最小作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢 神経系	体温	SD ラット	雄10	0、10、100、 1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
	自発運動	ICR マウス	雄3	0、10、32、100、 320、1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
呼吸・ 循環器系	摘出心房 自動運動	Hartley モルモット	雄6	3.2×10^{-7} 、 1.0×10^{-6} 、 3.2×10^{-6} 、 1.0×10^{-5} 、 3.2×10^{-5} 、 1.0×10^{-4} (<i>in vitro</i>) (g/mL)	1.0×10^{-6} (g/mL)	3.2×10^{-6} (g/mL)	収縮力及び拍動 数抑制、不整脈、 心停止
		日本白色種 ウサギ	4	1.0×10^{-6} 、 3.0×10^{-6} 、 1.0×10^{-5} 、 3.0×10^{-5} 、 1.0×10^{-4} (<i>in vitro</i>) (g/mL)	1.0×10^{-6} (g/mL)	3.0×10^{-6} (g/mL)	収縮力抑制、心 停止
	呼吸 血圧 心拍数 心電図	イヌ (雑種)	5	0、3.2、10、32 (静脈内)	10	32	一過性の血圧低下、 心拍数減少、 呼吸数増加
			5	0、100、1,000 (十二指腸内)	1,000	—	影響なし
腎 機能	尿排泄	イヌ (雑種)	5	0、100、1,000 (十二指腸内)	1,000	—	影響なし

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg体重)	最大無作用量 (mg/kg)	最小作用量 (mg/kg)	結果の概要
消化器系	胃幽门部 自動運動	イヌ (雑種)	5	0、1、3.2、10 (静脈内)	1.0	3.2	自動運動の抑制
			5	0、0.1、1、10、 100、1,000 (十二指腸内)	0.1	1.0	自動運動の抑制
	摘出回腸 標本 自動運動	日本白色種 ウサギ	6	1.0×10^{-7} 、 1.0×10^{-6} 、 1.0×10^{-5} 、 1.0×10^{-4} (<i>in vitro</i>) (g/mL)	1.0×10^{-7} (g/mL)	1.0×10^{-6} (g/mL)	自動運動の抑制

ー：最小作用量は設定できなかった。

溶媒として、*in vivo* 試験は MC、*in vitro* 試験はエタノールを用いた。

8. 急性毒性試験

エチクロゼート（原体）の急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。（参照 7）

表 13 急性毒性試験結果概要（原体）

投与 経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	4,800	5,210	体重減少 雄：2,800 mg/kg 体重以上、 雌：4,000 mg/kg 体重で死亡例
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	全身抑制状態、胃粘膜出血 雄：2,800 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 10 匹	6,800	7,400	体重増加抑制、運動不活発、自発運動 抑制、立毛、チアノーゼ、体温低下、 振戦、筋緊張の低下、うずくまり 雌雄：4,730 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,580	2,740	体重減少（一過性） 雌雄：500 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,000 付近	1,000～ 2,500	流涙、眼瞼下垂、全身抑制状態 雄：1,000 mg/kg 体重以上、雌：2,500 mg/kg 体重で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,850	2,000	体重増加抑制、運動不活発、眼瞼下垂、 自発運動抑制、うずくまり、立毛、チ アノーゼ、体温低下、腹臥、振戦、死 亡動物で胃の拡張、肺の軽度出血及び 胃底腺部粘膜のびらん・出血 雌雄：790 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例なし

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
腹腔内	SD ラット 雌雄各 10 匹	1,610	1,470	雄：1,400 mg/kg 体重以上、雌：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 5～10 匹	>1,400	>1,400	全身抑制状態、胃粘膜出血 雌雄：1,400 mg/kg 体重で死亡例
	SD ラット 雌雄各 10 匹	1,250	960	体重増加抑制、歩行困難、腹臥、チアノーゼ、体温低下、振戦、自発運動抑制、立毛、肺の軽度充血、胃底腺部粘膜の出血斑、肝辺縁部の鈍円化、脾の腫脹、肝葉の癒着、肝、胃、横隔膜、脾と大網膜間の線維索性癒着 雌雄：803 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	809	580	体重減少（一過性） 雄：700 mg/kg 体重以上、雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 5～10 匹	350～1,000	>700	全身抑制状態、れん縮、胃粘膜出血 雄：1,000 mg/kg 体重、雌：700 mg/kg 体重で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	850	950	体重増加抑制、歩行困難、腹臥、眼瞼下垂、体温下降、チアノーゼ、後肢間代性痙攣、うずくまり、立毛、振戦、運動不活発、食欲不振、胃底腺部粘膜糜爛及び出血、肺の充血、脾臓の腫脹、脾一脾及び脾一腸間膜の癒着 雌雄：538 mg/kg 体重で死亡例
皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹	1,920	2,130	雄：2,000 mg/kg 体重以上、雌：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 5 匹	2,000 付近	2,000 付近	全身抑制状態、胃粘膜出血 雌雄：1,400 mg/kg 体重で死亡例
	SD ラット 雌雄各 10 匹	1,750	1,650	体重増加抑制、歩行失調、低体重、うずくまり、立毛、チアノーゼ、体温低下、振戦、注射部位皮下組織の壊死、肺の充血、胃粘膜の出血 雌雄：1,077 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,240	1,600	体重減少（一過性） 雄：1,000 mg/kg 体重以上、雌：1,400 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>1,000	>1,400	眼瞼下垂、全身抑制状態、胃粘膜出血 雄：1,000 mg/kg 体重、雌：1,400 mg/kg 体重で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	2,450	2,600	体重増加抑制、運動不活発、眼瞼下垂、歩行失調、うずくまり、立毛、チアノーゼ、体温低下、振戦、食欲不振、皮下出血、皮下組織の壊死、胃粘膜出血、肺の充血 雄：1,077 mg/kg 体重以上、雌：1,400 mg/kg 体重以上で死亡例

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
吸入	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		体重減少及び摂餌量減少（一過性）、 うずくまり、洗顔動作、流涙、鼻汁、 流涎 死亡例なし
		>1,510	>1,510	

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、エチクロゼートは眼及び皮膚に対して刺激性を示さなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、皮膚感作性は陽性であった。（参照 7）

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（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、625、2,500、10,000 及び 20,000 ppm）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 14 に示されている。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で腎表面粗造等が、10,000 ppm 以上投与群の雌で腎絶対及び比重量⁴減少が認められたので、無毒性量は雄で 10,000 ppm（722 mg/kg 体重/日）、雌で 2,500 ppm（199 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 7）

表 14 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
20,000 ppm	・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ T.Chol 及び Cre 増加 ・ 尿沈渣中赤血球陽性及び潜血陽性増加 ・ 腎表面粗造 ・ 尿細管上皮好塩基化、尿細管内腔拡張、色素沈着、嚢胞、乳頭部壊死、線維化、移行上皮増生	・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ T.Chol 増加
10,000 ppm 以上	10,000 ppm 以下	・ 腎絶対及び比重量減少
2,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、50、250 及び 1,250 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。

⁴体重比重量を比重量という（以下同じ）。

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、250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で軟便、水様便等が認められたので、無毒性量は雌雄で 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 7）

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
1,250 mg/kg 体重/日	・死亡（1 例）、切迫と殺（1 例） ・黒褐色便、黒色便、粘液便、口腔粘膜及び結膜・上強膜の充血、瞬膜露出、眼分泌物、消瘦、体温低下、振戦、自発運動低下、よろめき歩行及び腹臥位（死亡又は切迫と殺動物で認められた） ・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・尿細管上皮好塩基化、尿細管拡張、線維化、腎乳頭部移行上皮増生	・死亡（2 例） ・黒褐色便、黒色便、粘液便、口腔粘膜及び結膜・上強膜の充血、瞬膜露出、眼分泌物、消瘦、体温低下、振戦、自発運動低下、よろめき歩行及び腹臥位（死亡動物で認められた） ・リン脂質、TG、T.Chol、Cre 及び T.Bil 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・尿細管上皮好塩基化及び線維化 ・尿細管拡張及び腎乳頭部移行上皮増生（死亡動物で認められた） ・脾臓の髄外造血 ・腸間膜リンパ節浮腫 ・舌の細胞浸潤
250 mg/kg 体重/日 以上	・軟便、水様便 ・Alb 及び A/G 比減少 ・リン脂質、TG、T.Chol 及び免疫グロブリン増加	・軟便、水様便 ・Alb 及び A/G 比減少 ・免疫グロブリン増加
50 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

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（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、17、100 及び 600 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、600 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝クッパー細胞色素沈着等が、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝クッパー細胞色素沈着が認められたので、無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 17 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 7）

表 16 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
600 mg/kg 体重/日	・軟便、水様便 ・T.Chol 及びリン脂質増加 ・肝クッパー細胞色素沈着	・軟便、水様便 ・尿細管上皮好塩基化、尿細管拡張及び線維化
100 mg/kg 体重/日以上	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・肝クッパー細胞色素沈着
17 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

(2) 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 80 匹）を用いた混餌（原体：雄；0、500、1,250、2,500 及び 12,500 ppm、雌；0、600、1,500、3,000 及び 15,000 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

15,000 ppm 投与群の雌において、投与 52 週以降に死亡率が有意に上昇し、試験終了時には 79.1%に達した。これは腎毒性に起因するものと考えられた。

本試験において、12,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、15,000 ppm 投与群の雌で死亡率上昇等が認められたので、無毒性量は雄で 2,500 ppm (128 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (190 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）

表 17 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15,000 ppm		・死亡率上昇 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・TG、クロール減少 ・Cre、T.Bil 及びカルシウム増加 ・尿量増加、尿比重低下 ・肝絶対重量減少 ・腎絶対重量減少 ・腎臓の萎縮 ・腎乳頭部壊死、管腔拡張及び萎縮 ・腎の線維化及び移行上皮増生、副腎の球状帯肥大、心及び動脈の鈣質沈着、脾臓の萎縮（赤脾髄/白脾髄）及び色素沈着、胃の鈣質沈着、扁平上皮増生、唾液腺の萎縮（途中死亡又は切迫と殺動物で認められた）

投与群	雄	雌
12,500 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・TG 減少 ・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量減少 ・腎絶対及び比重量減少	
3,000 ppm 以下		毒性所見なし
2,500 ppm 以下	毒性所見なし	

(3) 94 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、2,000 及び 20,000 ppm) 投与による 94 週間発がん性試験が実施された。

対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

20,000 ppm 投与群の雄で RBC、Ht 及び Hb の減少が認められたが、骨髓像より造血機能への影響は認められなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 2,000 ppm (雄: 265 mg/kg 体重/日、雌: 303 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)

表 18 94 週間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・体重増加抑制 ・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・BUN 及び Chol 増加 ・脾絶対及び比重量増加	・体重増加抑制 ・AST 増加 ・副腎絶対及び比重量増加
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雄 10 匹、雌 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、300、1,000 及び 3,000 ppm) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、親動物及び児動物で毒性所見が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本試験の最高用量 3,000 ppm (P 雄: 315 mg/kg 体重/日、P 雌: 333 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 298 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 301 mg/kg 体重/日、F₂ 雄: 326 mg/kg 体重/日、F₂ 雌: 340 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 7)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 36 匹) の妊娠 7~17 日に強制経口 (原体: 0、32、100、320 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: MC 水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

各群の 24 匹は、妊娠維持及び胎児への影響を調べるために妊娠 21 日に帝王切開し、残り 12 匹については、次世代動物の発育及び生殖能を調べるため自然分娩させ、F₁ 動物を生後 70 日後に交配させた。

妊娠母動物において、1,000 mg/kg 体重/日投与群では、死亡、流産、立毛、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胎児において、1,000 mg/kg 体重/日投与群では、第 5、第 6 胸骨核未骨化の発生頻度が増加し、発育遅延による骨化の遅れと考えられた。

母動物の分娩及び哺育並びに児動物の発育及び生殖能には、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、母動物及び胎児で 320 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 7)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: 1% CMC 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/日投与群で摂餌量減少が認められた。

胎児では、300 mg/kg 体重/日投与群において、雄性比が対照群と比較して低下したが、生存胎児数の低下や胎児死亡率の上昇は認められず、さらに、予備試験においてもこの傾向は認められなかったことから、偶発的なものと考えられた。外表、内臓及び骨格にも検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 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 7)

1.3. 遺伝毒性試験

エチクロゼートの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた *in vivo/vitro* 復帰突然変異試験 (宿主経由) 及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 19 に示されている。

その結果、染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下で染色体異常総数及び染色体異常を有する細胞数が増加した (125 µg/mL で 4.5%、250 µg/mL で 5.5%)。しかし、最大耐量まで投与した *in vivo* における小核試験では陰性であったことから、エチクロゼートに生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考え

られた。(参照 7)

表 19 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>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~2,000 µg/7° 15分
		<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	20~2,000 µg/7° 15分 (-S9)
	復帰突然 変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	10~500 µg/7° 15分 (+/-S9 : 全株)
		<i>Escherichia coli</i> (WP 2hcr ⁻ 株)	1,000 µg/7° 15分 (-S9 : TA1535、TA1538、 WP 2hcr ⁻ 株)
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	1~5,000 µg/7° 15分 (+/-S9)
	染色体 異常試験	<i>E. coli</i> (WP 2hcr ⁻ 株)	
		ヒト末梢血リンパ球	31.3~250 µg/mL (+/-S9)
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	宿主經由 試験	ICR マウス (一群雄 5 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	750、1,500 mg/kg 体重/回 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与) 2 回目投与後 G46 株を腹腔内投与 3 時間後に復帰変異菌数及び生存菌 数を測定
<i>in vivo</i>	小核試験	BDF1 マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	①5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、24h、48h、72h 処理) ②1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、24h 処理)

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「エチクロゼート」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したエチクロゼートのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたエチクロゼートは投与 0.25 時間後に C_{max} に達し、血中からの消失も速やかであった。体内吸収率は 98.2% と算出された。臓器及び組織中残留放射能は、投与 4 時間後まで腎臓で高濃度検出されたが、投与 24 時間後にはいずれの組織においてもほとんど検出されなかった。投与後 24 時間における尿中排泄率は約 85% TAR、糞中排泄率は 4% TAR であり、主要排泄経路は尿中であつた。尿中に親化合物はほとんど検出されず、主要代謝物は B であつた。ラット体内におけるエチクロゼートの主要代謝経路は、エトキシカルボニルメチル基のエステル加水分解による B の生成であると考えられた。

^{14}C で標識したエチクロゼートのみかん、メロン及びかきを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分は親化合物及び B であつた。B は、かきにおいて最大 24.1% TRR と認められたが、その大部分が植物成分との結合又は抱合体として存在すると考えられた。その他、10% TRR を超える代謝物は認められなかった。

エチクロゼート及び B を分析対象化合物とした果実及び果樹における作物残留試験の結果、総エチクロゼートの可食部における最大残留値は、散布 7 日後に収穫したみかん（果皮）の 10.2 mg/kg であつた。

各種毒性試験結果から、エチクロゼート投与による主な影響は、腎臓（尿細管上皮好塩基化、腎乳頭壊死等）及び肝臓（クッパー細胞色素沈着：イヌ）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をエチクロゼート（親化合物）及び B と設定した。

各試験の無毒性量等は表 20 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イヌの 1 年間慢性毒性試験における 17 mg/kg 体重/日であつたので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.17 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.17 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口投与
(無毒性量)	17 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 20 各試験における無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)	
			食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、625、2,500、10,000、 20,000 ppm	雄：722 雌：199	雄：181 雌：199
		雄：0、45.1、181、722、 1,430 雌：0、50、199、809、 1,640	雄：腎表面粗造等 雌：腎絶対及び比重量 減少	雌雄：尿比重低下等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：0、500、1,250、2,500、 12,500 ppm 雌：0、600、1,500、3,000、 15,000 ppm	雄：128 雌：190 雄：体重増加抑制等 雌：死亡率上昇等 (発がん性は認められない)	雄：128 雌：190 雌雄：腎乳頭部壊死等 (発がん性は認められない)
		雄：0、25.8、64.8、128、 659 雌：0、37.7、95.6、190、 997		
	3 世代 繁殖試験	0、300、1,000、3,000 ppm	親動物、児動物 P 雄：315 P 雌：333 F ₁ 雄：298 F ₁ 雌：301 F ₂ 雄：326 F ₂ 雌：340	親動物、児動物 P 雄：315 P 雌：333 F ₁ 雄：298 F ₁ 雌：301 F ₂ 雄：326 F ₂ 雌：340
		P 雄：0、32、96、315 P 雌：0、34、117、333 F ₁ 雄：0、28、101、298 F ₁ 雌：0、29、93、301 F ₂ 雄：0、35、113、326 F ₂ 雌：0、36、113、340	親動物、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、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)
	発生毒性 試験	0、32、100、320、1,000	母動物：320 胎児：320 母動物：死亡、体重増加抑制等 胎児：第 5、6 胸骨核未骨化 (催奇形性は認められない)	母動物：320 胎児：320 母動物：死亡、体重増加抑制等 胎児：第 5、6 胸骨核未骨化 (催奇形性は認められない)
マウス	94 週間 発がん性 試験	0、200、2,000、20,000 ppm	雄：265 雌：303	雄：265 雌：303
		雄：0、26.5、265、2,750 雌：0、28.7、303、2,950	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、100、300	母動物：100 胎児：300 親動物：摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：300 親動物：摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (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 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)	
			食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、50、250、1,250	雄：50 雌：50 雌雄：軟便、水様便等	雄：50 雌：50 雌雄：軟便、水様便等
	1年間 慢性毒性 試験	0、17、100、600	雄：100 雌：17 雌雄：肝クッパー細胞色素 沈着等	雄：100 雌：17 雌雄：肝クッパー細胞色 素沈着等
ADI			NOAEL：17 SF：100 ADI：0.17	NOAEL：17 SF：100 ADI：0.17
ADI 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

¹⁾：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	エチクロゼート酸、 J-455 酸、FR002367	5-クロロ-3(1 <i>H</i>)-インダゾリル酢酸
C	J-455 アルコール体	5-クロロ-3(1 <i>H</i>)-インダゾリルメタノール
D	J-455 アルデヒド体	5-クロロ-(1 <i>H</i>)-インダゾール-3-カルバルデヒド
E	J-455 カルボン酸体、 FR033530	5-クロロ-(1 <i>H</i>)-インダゾール-3-カルボン酸
F	FR034285	2-(5-クロロ-1 <i>H</i> -インダゾール-3-イル)-2-オキソ酢酸エチル
G	FR034286	2-(5-クロロ-1 <i>H</i> -インダゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ酢酸エチル
H	脱エチル体、FR034286	2-(5-クロロ-1 <i>H</i> -インダゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ酢酸
I	メチル化体、FR002367	5-クロロ-3(1 <i>H</i>)-インダゾリル酢酸メチル

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
MC	メチルセルロース
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
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 (g ai/ha)	回 数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)						
					公的分析機関					社内分析機関	
					エチクロート		代謝物 B		合計	総エチクロート	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値
みかん (果実全体) 1976 年	2	600 EC	1	14	0.13	0.12	<0.02	<0.02	0.14	0.224	0.206
				31	0.08	0.08	<0.02	<0.02	0.10	0.076	0.065
			1	7	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.05	0.253	0.219
				14	0.10	0.10	<0.02	<0.02	0.12	0.133	0.125
みかん (果肉) 1976 年	2		1	30	0.08	0.08	<0.02	<0.02	0.10	0.054	0.048
				127	<0.01	<0.01				<0.007	<0.007
みかん (果皮) 1976 年	2		1	104	<0.01	<0.01				<0.007	<0.007
				127	0.07	0.07				0.13	0.12
			1	104	0.05	0.05				0.11	0.10

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					総エチクロゼート		総エチクロゼート	
					最高値	平均値	最高値	平均値
みかん (果肉) 1978 年	2	1,000 EC	1	86	0.010	0.009	0.009	0.008
				107	0.005	0.005	0.007	0.006
		800 EC	2	45	0.032	0.030	0.029	0.027
				66	0.036	0.034	0.033	0.032
みかん (果皮) 1978 年	2	1,000 EC	1	99	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				144	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		800 EC	2	64	0.010	0.009	0.009	0.008
				109	0.010	0.009	0.011	0.010
みかん (果皮) 1978 年	2	1,000 EC	1	86	0.15	0.15	0.17	0.15
				107	0.17	0.16	0.19	0.18
		800 EC	2	45	0.66	0.58	0.59	0.51
				66	0.49	0.46	0.43	0.41
		800 EC	1	99	0.14	0.14	0.18	0.16
				144	0.06	0.06	0.06	0.05
		800 EC	2	64	0.81	0.77	0.79	0.75
				109	0.57	0.52	0.51	0.50

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回 数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					総エチクロゼート		総エチクロゼート	
					最高値	平均値	最高値	平均値
みかん (果肉) 1982 年	2	1 回目 : 600 EC 2~4 回目 : 300 EC	4	16 25 35	0.103 0.109 0.100	0.102 0.105 0.088	0.103 0.034 0.110	0.090 0.030 0.096
			4	14 23 33	0.074 0.062 0.054	0.073 0.062 0.053	0.019 0.018 0.082	0.018 0.016 0.066
みかん (果皮) 1982 年	2	1 回目 : 600 EC 2~4 回目 : 300 EC	4	16 25 35	1.80 1.66 1.45	1.79 1.57 1.40	1.64 1.44 1.57	1.57 1.37 1.48
			4	14 23 33	1.30 0.853 0.829	1.27 0.841 0.806	1.11 0.93 1.00	1.10 0.77 0.97
みかん (果肉) 2007 年	2	1,3 回目 : 1,000 EC 2,4 回目 : 500 EC	4	7 14 21	0.51 0.45 0.59	0.50 0.45 0.58	0.50 0.57 0.47	0.50 0.57 0.44
			4	7 14 21	0.40 0.46 0.39	0.39 0.46 0.38	0.45 0.41 0.30	0.44 0.40 0.28
みかん (果皮) 2007 年	2	1,3 回目 : 1,000 EC 2,4 回目 : 500 EC	4	7 14 21	8.61 8.52 7.20	8.42 8.42 7.00	8.56 7.51 6.81	8.38 7.44 6.60
			4	7 14 21	10.1 8.52 7.92	9.86 8.41 7.84	10.2 8.55 7.71	10.0 8.42 7.54
はっさく (果実) 2003 年	1	1,2 回目 : 1,000 EC 3,4 回目 : 500 EC	4	16 23 30	0.61 0.59 0.62	0.60 0.59 0.62	0.59 0.58 0.69	0.56 0.58 0.68
清美 (果実) 2003 年	1	1,2 回目 : 1,000 EC 3,4 回目 : 500 EC	4	15 22 29	0.46 0.44 0.40	0.46 0.42 0.40	0.56 0.40 0.34	0.52 0.38 0.30
すだち (果実) 2003 年	1	1,2 回目 : 1,000 EC 3,4 回目 : 333 EC	4	16 23 30			0.14 0.13 0.11	0.14 0.12 0.10

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					総エチクロゼート		総エチクロゼート	
					最高値	平均値	最高値	平均値
きんかん (果実) 2003年	1	1,2回目 : 1,000 EC 3,4回目 : 500 EC	4	15 22 28			0.28 0.25 0.21	0.28 0.23 0.20
かき (果実) 1991年	2	200 EC	2	27 68	0.02 <0.01	0.02 <0.01	0.006 <0.005	0.006 <0.005
			2	29 69	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	0.008 <0.005	0.008 <0.005
メロン (可食部) 1983年	2	0.005 g ai/株 EC	2	20	0.015	0.012	0.019	0.016
メロン (可食部) 1983年	2	0.005 g ai/株 EC	2	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

注) EC : 乳剤

・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参考データ>

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					社内分析機関		
					エチクロゼート	代謝物 B	合計
みかん (果皮)	1	0.02 g ai/鉢 EC	1	7	0.337	0.194	
				15	0.423	0.083	
				30	0.204	0.040	
				60	0.064	0.026	
				90	0.099	0.032	
				110	0.048	0.028	
				127	<0.005	0.045	
みかん (果肉)	1	0.02 g ai/鉢 EC	1	7	<0.005	0.090	
				15	<0.005	0.021	
				30	<0.005	<0.005	
				60	<0.005	<0.005	
				90	<0.005	<0.005	
				110	<0.005	0.005	
				127	<0.005	0.005	
みかん (果実全体)	1	0.02 g ai/鉢 EC	1	7	0.117	0.126	0.260
				15	0.112	0.038	0.155
				30	0.050	0.010	0.061
				60	0.012	0.005	0.018
				90	0.020	0.006	0.027
				110	0.011	0.008	0.020
				127	0.011	0.012	0.024
みかん (果皮)	1	0.02 g ai/鉢 EC	2	14	0.473	0.312	
				30	0.344	0.284	
				60	0.182	0.120	
				77	0.047	0.129	
みかん (果肉)	1	0.02 g ai/鉢 EC	2	14	<0.005	0.033	
				30	<0.005	0.029	
				60	<0.005	0.007	
				77	<0.005	0.011	
みかん (果実全体)	1	0.02 g ai/鉢 EC	2	14	0.082	0.081	0.174
				30	0.069	0.080	0.160
				60	0.042	0.031	0.077
				77	0.021	0.041	0.058

注) EC : 乳剤

< 参照 >

- 1 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701012 号）
- 2 委員会の意見の聴取要請に関する案件（農薬の食品中の残留基準を設定又は改正することに関する案件）における厚生労働省提出資料
- 3 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）
- 4 農薬抄録「エチクロゼート」（植物成長調整剤）（平成 20 年 11 月 12 日改訂）：日産化学工業株式会社、未公表
- 5 食品健康影響評価について（平成 21 年 2 月 3 日付け厚生労働省発食安第 0203001 号）
- 6 エチクロゼートの食品健康影響評価に係る追加提出資料：日産化学工業株式会社、2010 年、未公表
- 7 農薬抄録「エチクロゼート」（植物成長調整剤）（平成 22 年 4 月 2 日改訂）：日産化学工業株式会社、未公表