

XMCの毒性試験の概要

保土谷化学工業株式会社 農薬事業部

薬剤の概要

XMCは稲や麦類のウンカ、ヨコバイおよび茶や温州みかんのミナミキイロアザミウマの防除を目的としたカバーメイト系殺虫剤である。カバーメイト化合物の生理活性物質としての研究は古く、1947年頃スイスのギジンらが複素環カバーメイト化合物に殺虫作用を持つことを見出し、アメリカのメトカフラらは医薬として用いられていた天然のフィソスティングミンが昆虫のコリンエステラーゼを阻害することを見出したことに始まる。

XMCは1969年(昭和44年)から委託試験を行ない、現在、単剤としてマクパール水和剤(50%)およびマクパール粉剤として3DL(3%)、混合剤としてヒノバイマク粉剤25DL(MPP2.0%+XMC2.0%+EDDP2.5%)等が登録され、市販されている。

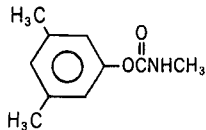
なお、海外においては1980年(昭和55年)に中華民国で登録が許可されている。

本剤の化学構造式および物理化学的性質は以下に示すとおりである。

一般名：XMC

化学名：3,5-Xylyl-N-methylcarbamate

構造式：



分子式：C₁₀H₁₃O₂N

分子量：179.2

外観：白色粉末

比重：0.54

融点：99.5~100.5℃

溶解度(g/l, 25℃)：水0.47(20℃)、アセトン5.74、ベンゼン2.04、エタノール3.52、イソホロン3.10、DMF8.47、シクロヘキサノン4.23、酢酸エチルエステル2.77、リグロイン0.07、スルホラン2.10

分配係数：log Pow 2.3 (n-オクタノール/水、25℃)

安定性：通常の状態では安定。強アルカリ性では室温で分解し、酸またはアルカリ性で加熱すると容易に分解し、キシレーノールとモノメチルアミンになる。

本剤の各種毒性試験結果を以下に示す。

急性毒性試験

XMC原体およびその製剤のラット、マウスおよびウサギにおける経口、経皮および吸入の各投与経路における急性毒性の結果を表に示した。本剤のラット、マウスおよびウサギに対する急性毒性は弱く、また、性差も認められなかった。

検体	動物種	投与経路	性別	LD50 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
ラット	ラット	経口	雄	697	東邦大学薬理学教室 (1969年)
			雌	542	東北大学衛生学教室 (1969年)
		経皮	雄	>5,000	ボゾリサーチセンター (1980年)
			雌	>5,000	
原体	原体	吸入	雄	>1,021 (mg/m ³)	化学品検査協会 (1987年)

製剤	経口	雌	>1,021 (mg/m ³)	東京歯科大学衛生学教室 (1967年)
		雄	245	
ウサギ	経口	雄	445	弘前大学医学部 (1969年)
		雌	374	北海道立衛生研究所 (1969年)
ラット	経口*	雄	5,359	化合物安全性研究所 (1986年)
		雌	5,668	
	経皮*	雄	>40,000	
		雌	>40,000	
	経口**	雄	704	生活科学研究所 (1990年)
		雌	766	
経皮**	雄	>2,000		
	雌	>2,000		
マウス	経口*	雄	6,682	化合物安全性研究所 (1986年)
		雌	6,976	
	経口**	雄	262	生活科学研究所 (1990年)
		雌	268	

* : 3%粉剤 ** : 50%水和剤

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

XMC 原体、3%粉剤および50%水和剤の眼に対する一次刺激性試験を日本白色種雄ウサギ（原体および50%水和剤とも：1群9匹）、およびニュージーランドホワイト種雄ウサギ（3%粉剤：1群6匹）を用いて検討した。原体および50%水和剤投与群では検体0.1gを右眼に適用し、3匹について適用2分後に洗眼処理を行ない、残りの6匹は非洗眼群とした。また、3%粉剤投与群では検体0.1g左眼結膜嚢内に単回投与し、右眼は無処理対照とした。原体および3%粉剤投与群では、適用後1、24、48および78時間後に、また50%水和剤群では適用後、1時間より7日後に、角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察した。

原体の場合、洗眼群において結膜の発赤および浮腫が見られたが、72時間後に回復した。また、非洗眼群において、角膜の慢性混濁、虹彩の充血および結膜の発赤、浮腫が認められ、8日目までに消失した。

3%粉剤の場合、投与1時間後に結膜の浮腫および分泌物の増加が認められたが、角膜および虹彩の刺激

性変化は認められなかった。

50%水和剤の場合、洗眼群では適用1時間後から結膜の発赤および分泌物が見られたが、72時間後には回復した。また、非洗眼群では結膜の発赤、浮腫および分泌物が認められたが、7日後には全て消失した。角膜および虹彩に対しては両群とも刺激性変化は認められなかった。

以上の結果、XMCの原体、3%粉剤および50%水和剤はウサギの眼粘膜に対して軽度な刺激性を有するものと判断した。

（臨床医科学研究所、1985年、化合物安全性研究所、1986年、生活科学研究所、1990年）

2. 皮膚一次刺激性試験

XMC 原体、3%粉剤および50%の水和剤の皮膚に対する一次刺激試験を日本白色種雄ウサギ（原体および50%水和剤とも：1群6匹）、およびニュージーランドホワイト種雄ウサギ（3%粉剤：1群6匹）を用いて検討した。

原体では背部皮膚に2×3cmの範囲の塗布部位を左右2カ所に作り、検体0.5gを右側に塗布し、左側はガーゼのみを適用して4時間被覆固定した。3%粉剤で

は剪毛背部皮膚に1×1インチの範囲の塗布部位を4カ所作り、擦過皮膚2カ所、非擦過皮膚2カ所とした。検体0.5gを0.5% CMC水溶液0.5mlを用いてリント布上で湿潤させて、均一に塗布し、4時間固定した。50%水和剤の場合、背部皮膚に2×3cmの範囲の塗布部位を作り、検体0.5gリント布に塗布し、4時間被覆固定した。

検体除去後、1(50%水和剤の場合は30分)、24、48および72時間後に紅斑、痂皮および浮腫の刺激性変化を観察した。以上の結果、各観察期間(72時間)を通じ、紅斑、痂皮および浮腫の形成は認められず、XMC、原体、3%粉剤および50%水和剤の皮膚に対する刺激性はないと判断した。

(臨床医科学研究所、1985年、化合物安全性研究所、1986年、生活科学研究所、1990年)

皮膚感作性試験

XMC 3%粉剤および50%水和剤のモルモット(1群25匹および10匹)に対する皮膚感作性をMaximization法により検討した。

肩甲骨上4×6cmの範囲を剪毛し、検体濃度5%(50%水和剤の場合、20w/v%)で皮内注射を行い、7日後に局所塗布で感作し、21日後に局所湿布により誘発した。誘発24および48時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無を肉眼的に観察した。

その結果、誘発部位の皮膚には紅斑および浮腫は全く認められず、3%粉剤および50%水和剤のモルモットにおける皮膚感作性はないものと判断した。

(化合物安全性研究所、1986年、生活科学研究所、1990年)

急性遅発性神経毒性試験

XMCのニワトリ(雌:1群10羽)に対する急性遅発性神経毒性を検討した。検体をコーン油を用いて22.2%の懸濁液に調製し、888mg/kgの用量で強制経口投与した。検体投与直前、保護剤として硫酸アトロピンの1%(w/v)水溶液を10mg/kgの用量で筋肉内注射した。陽性対照にTOCPをコーン油に12.5%の濃度に調製し、500mg/kgの用量で投与し、陰性対照にはコーン油のみを投与した。

その結果、一般状態の変化としては軽度から顕著な

不安定化が見られたが、2日後には正常に戻った。また、死亡例は陽性対照群で2羽、陰性対照群で1羽が認められた。陽性対照群においては、神経毒性症状として運動失調症、体重変化および摂餌量の継続的な低下、病理学的検査での脊髄および末梢神経の変性と脳に変化が認められたが、XMC投与群においては検体投与に関連する影響は認められなかった。

以上の結果から、XMCのニワトリにおける急性遅発性神経毒性はないものと判断した。

(ハンチンドンリサーチセンター、1986年)

亜急性毒性試験

1. マウスにおける90日間亜急性毒性試験

XMCの0、166、500、1500、4500および9000ppmの濃度で含有した飼料を、1群雌雄各10匹のICR系マウスに90日間摂取させた。

その結果、一般状態では高濃度群に下痢、毛並みの悪化および運動低下が認められ、4500ppm投与群雄1例および9000ppm投与群雄3例の死亡が認められた。体重変化は4500および9000ppm投与群雌雄で増加抑制が見られた。また、9000ppm投与群において摂餌量の減少が見られた。尿検査および血液学的検査では検体投与に関連した影響は認められなかった。血液生化学的検査では9000ppm投与群雌雄でGPTの有意な上昇が見られた。コリンエステラーゼ活性の測定では対照群と比較して有意な差を示さなかった。臓器重量は4500および9000ppm投与群雌雄で肝重量および対体重比の増加、腎、脳および肺の対体重比の増加、また4500および9000ppm投与群雌雄で心臓及び副腎の対体重比の増加が認められた。病理組織学的検査では、肝臓、腎臓および肺において異常所見が見られたが、各群同率に見られており、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

以上の結果から、マウスにおける亜急性毒性試験より、XMCの中毒量は1300mg/kg/日(9000ppm)、影響量は740mg/kg/日(4500ppm)および最大無作用量は230mg/kg/日(1500ppm)と判断した。

(東京歯科大学衛生学教室、1972年)

2. ラットにおける90日間亜急性毒性試験

XMCの0、166、500、1500、4500および9000ppmの濃度で含有した飼料を、1群雌雄各10匹のドンリュウ系ラットに90日間摂取させた。

その結果、一般状態の変化は高濃度群に下痢、毛並みの悪化および運動低下が認められ、9000ppm投与群雌1例の死亡が認められた。体重変化は1500ppm投与群雌、4500および9000ppm投与群雌雄で増加抑制が見られた。摂餌量は9000ppm投与群雌雄において減少が認められた。尿検査、血液学的検査および血液生化学検査においては、検体投与に関連した影響は認められなかった。コリンエステラーゼ活性の測定では対照群と比較して有意な差を示さなかった。臓器重量は4500および9000ppm投与群雌雄で肝重量および対体重比の増加と腎の対体重比の増加が認められた。その他、9000ppm投与群雌雄で脾、脳、肺および心臓の対体重比の増加、4500ppm投与群雌雄で肺の対体重比の増加、4500および9000ppm投与群雌雄で脳の対体重比の増加が認められた。病理組織学的検査では、肝臓、腎臓および肺において異常所見が見られたが、各群同率に見られており、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

以上の結果から、ラットにおける亜急性毒性試験より、XMCの中毒量は850mg/kg/日(9000ppm)、影響量は400mg/kg/日(4500ppm)および最大無作用量は120mg/kg/日(1500ppm)と判断した。

(東京歯科大学衛生学教室、1972年)

慢性毒性試験

1. マウスにおける91日間慢性毒性・発癌性併用試験

XMCの0、20、500、1500、および10,000ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄各40匹のCFLP系マウスに91週間摂取させた。

その結果、検体投与に関連したと思われる一般状態の変化は認められなかった。また、各群の死亡率は対照群と比較して統計学的に差は認められなかった。5000~10,000ppm投与群雌においては体重増加抑制が認められた。摂餌量、血液学的検査および尿検査では検体投与に関連した影響は見られなかった。血液生化学的検査では5000~10,000ppm投与群雌でSGPT上昇と雌のみにALTの上昇が認められた。臓器重量の測定では5000~10,000ppm投与群で肝臓の絶対重量および相対重量の増加の増加が認められた。肉眼的病理検査では5000および1500ppm投与群雌と5000~10,000ppm投与群雌雄において、肝臓腫瘍の増加が認められた。病理組織学的検査では5000~10,000ppm投与群の途中死亡動物に小結節の増生の増加および肝細胞腫瘍の増加が認められた。

腫瘍性病変では5000~10,000ppm投与群雌においてのみ、良性の肝細胞腫瘍が認められた。

以上の結果から、XMCのマウスにおける91週間の混餌投与慢性毒性・発癌性併用試験より最大無作用量は20ppm(雄1.7mg/kg/日、雌2.0mg/kg/日)であると判断した。(ハンチンドンリサーチセンター、1976年)

2. ラットにおける104週間慢性毒性・発癌性併用試験

XMCの0、20、500、1500、および5000ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄各45匹のCD系ラットに104週間摂取させた。

その結果、検体投与に関連したと思われる一般状態の変化は認められなかった。また、各群の死亡率は対照群と比較して統計学的に差は認められなかった。5000ppm投与群雌においては体重増加抑制が認められた。摂餌量は5000ppm投与群雌雄で減少した。血液学的検査、血液生化学的検査、コリンエステラーゼ活性検査、尿検査、臓器重量では肉眼的病理検査および病理組織学検査では検体投与に関連した影響は見られなかった。腫瘍性病変は1500ppm投与群雌および5000ppm投与群雌の各1例に悪性の肝細胞腫瘍が認められた。また、20ppm投与群雌1例、1500ppm投与群雌2例および5000ppm投与群雌3例に神経膠星状細胞腫が認められた。また、1500ppm投与群雌1例に大脳の稀突起神経膠星状細胞腫が認められた。

以上の結果から、XMCのラットにおける104週間の混餌投与慢性毒性・発癌性併用試験より最大無作用量は500ppm(雄18.66mg/kg/日、雌22.95mg/kg/日)であると判断した。

(ハンチンドンリサーチセンター、1976年)

ラット繁殖性試験

XMCの0、16、240および3600ppmの濃度で含有した飼料を、1群雌雄各25匹のCD(SD)系ラットに3世代(F₁、F₂、F₃)にわたって自由摂取させた。

その結果、各世代の親動物および仔動物とも、検体投与に関連したと思われる一般状態の異常変化は認められなかった。また、散発的に認められた死亡例については、ラットにおいて自然発生的に見られるもので、検体投与に関連した影響は見られなかった。体重変化は3600ppm投与群のF₀雌雄親動物およびF₁雌雄仔動物において増加抑制が認められた。摂餌量では検体投与

に関連する影響は見られなかった。各世代の繁殖能力として、交尾率、妊娠率、出産率および哺育時期の観察を行なったが、検体投与による影響は認められなかった。臓器重量では16ppm投与群雌雄、240および3600ppm投与群雄で脳重量の増加、16ppm投与群雌雄、240および3600ppm投与群雌で肝重量の減少、16ppm投与群雌、240および3600ppm投与群雌雄において甲状腺重量の減少が認められた。肉眼的検査では検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、XMCのラットにおける3世代繁殖性毒性試験による最大無作用量は16ppm以下であると判断した。(ハンチンドンリサーチセンター、1976年)

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

XMCを1%メチルセルロースに懸濁し、0、16、240および3600ppmの投与レベルで、1群5匹のCD(SD)系ラットの妊娠後6から15日までの10日間、毎日1回経口投与し、母体および胎仔に及ぼす影響について検討した。

その結果、一般状態および摂餌量において、検体投与に関連する影響認められなかった。大奇形の観察では2例(F₁b世代の対照群に心室中隔欠損1例、3600ppm投与群の下顎短小および全身浮腫1例)の異常が観察された。また、内臓および骨格の観察では、少数例の異常が認められたが、いずれも検体投与との関連はないものと判断した。

以上の結果により、XMCのラットに対する胎仔毒性および催奇形性はないものと判断した。

(ハンチングリサーチセンター、1976年)

2. ウサギにおける催奇形性試験

XMCを1%メチルセルロースに懸濁し、0、20、60および100mg/kgの投与レベルで、1群16匹のニュージーランド白色種ウサギの妊娠後6~18日までの13日間、毎日1回経口投与し、母体および胎仔に及ぼす影響について検討した。

その結果、60および180mg/kg投与群親動物で、挙動不審、振戦、不規則な挙動、呼吸数増加および神経過敏などの症状が見られ、180mg/kg投与群では2例の死亡が認められた。体重変化は、60および180mg/kg投与群親動物および180mg/kg投与群仔動物で体重減少が認

められた。摂餌量は、60および180mg/kg投与群の親動物での摂餌量の減少が見られた。親動物の剖検においては、検体投与に関連した肉眼的所見は認められなかった。また、胎仔動物の観察では180mg/kg投与群において肝分葉異常、胸骨異常、頭蓋化骨の不規則化などの内臓・骨格の異常発見率の増加が見られた。

以上の結果から、XMCのウサギにおける催奇形性試験による最大無作用量は20mg/kg/日であると判断した。

(ハンチンドンリサーチセンター、1976年)

変異原性試験

1. 遺伝子突然変異原性

(1) 細菌を用いた復帰変異原性試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌5株(TA100、TA1535、TA98、TA1537、TA1538)及びトリプトファン要求性大腸菌1株(WP 2 hcr)を用い、ラットの肝臓から調整した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下及び非存在下で、Amesらの方法により、10、50、100、1000および5000 μ g/plateの濃度で処理したときの遺伝子突然変異性を検討した。なお、陽性対照としてAF-2、PC、9 AA、2 NFおよび2 AAを用いた。

その結果、S-9 Mixの存在下及び非存在下にもかかわらず最高の濃度である5000 μ g/plateにおいても、対照群に比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかったことから、XMCの復帰変異誘発性は陰性であると判断した。(残留濃度研究所、1979年)

(2) 宿主経由試験

XMCコーン油中に懸濁し、SPFマウス(1群雌雄5匹)に560、1120および2240mg/kgの濃度で24時間間隔で2回強制経口投与した。2回目の投与終了直後に、Salmonella typhimurium G46株を腹腔内に注入し、宿主に対する影響および復帰変異コロニー数を推定した。陽性対照としてMNNG、陰性対照としてコーン油を投与した。

その結果、宿主に対する影響として1120mg/kg投与群で3匹(雄1匹および雌2匹)および2240mg/kg投与群で4匹(雌雄各2匹)の死亡が認められた。復帰変異コロニー数および変異発生頻度は陰性対照群とほぼ同様であったが、陽性対照群では顕著な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下におけるXMCの

復帰変異誘発性は陰性であると判断した。

(ハンチンドンリサーチセンター、1975年)

2. DNA修復試験

枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い、非代謝活性化法により XMC を 20、100、200、500、1000 および 2000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ の濃度で処理した時の DNA 損傷誘発性を検討した。なお、陰性対照としてカナマイシン、陽性対照としてマイトマイシンを用いた。

その結果、検体は両株に生育阻止を認めなかった。また、陽性対照では H-17 に比べて M-45 に著明な生育阻止帯が生じ、陰性対照では両株に同じ程度の生育阻止帯が認められた。

以上の結果、最高濃度である 2000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ においても、両株に生育阻止を認められなかったことから、XMC の DNA 損傷誘発性は陰性であると判断した。

(残留農薬研究所、1979年)

3. in vitro 染色体異常誘発性

(1) ヒト胎児上皮の線維芽細胞を用い、実験 1 では XMC を 8.95、17.9、35.8 および 89.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度に調製し、構造的異常誘起性の有無を検索した。実験 2 では XMC を 17.9 および 35.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度に調製し、数的異常誘起性の有無を検索した。なお、陽性対照にはマイトマイシン C、陰性対照に DMSO を使用した。

その結果、本試験条件下において、XMC はヒト上皮培養細胞に対して、染色体異常に関して微弱な誘起性が疑われ、数的異常に対しては倍数体を誘起するものと判断した。

(残留農薬研究所、1979年)

(2) チャイニーズハムスターの継代培養した肺由来線維芽細胞 (CHL/IU) を用い、代謝活性化系の存在下および非存在下において、XMC を 12.5、25、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (24~48時間処理) および 1250、2500 および 5000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (6~18時間処理) の濃度で処理した時の染色体異常誘発性を検討した。なお、陽性対照としてマイトマイシン C (非活性化法) および DMN (活性化法) を用いた。

その結果、検体処理群では代謝活性化を用いない場合、24時間培養の 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 処理群で 6.0%、代謝活性化法を用いた場合、S-9 Mixk 非存在下では 1250、2500、5000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 処理群で各々 22.0、35.5、41.5% の染色体構造異常細胞の出現を認めた。一方、S-9 Mix 存在下で

は 5000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 処理群で染色体構造異常の出現率が 9.5% であり、S-9 Mixk 存在により染色体異常の出現率が著しく低下した。しかし、いずれの方法でも倍数体の出現率の増加は認められなかった。

以上の結果から、XMC のチャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞を用いた細胞遺伝学的試験での変異原性は陽性であると判断した。

(日本生物化学センター、1989年)

4. 小核試験

XMC を 560、1120 および 2240 mg/kg の投与レベルで CFHB 系線維ラット (1群各5匹) に 2 回強制経口投与し、小核試験を実施した。陽性対照群にはマイトマイシン C を 14 mg/kg の用量で腹腔内注射した。投与 6 時間後に動物を屠殺し、大腿骨より骨髓の塗抹標本を作成した。

その結果群平均の 2000 個の多染性赤血球当りの小核の発生頻度は賦形剤対照群とはほぼ同数であったが、陽性対照投与群では小核の発生頻度は顕著に増加を示した。

以上の結果から、本試験条件下における本剤の小核誘発性は陰性と判断した。

(ハンチンドンリサーチセンター、1975年)

一般薬理試験

1. 中枢神経系に対する作用

(1) マウスの一般症状

XMC を 0、8、20、125 および 312 mg/kg の濃度で ICR 系マウスに経口投与し、一般症状を Irwin の多次元観察法に基づいて観察した。その結果、20 mg/kg 投与群で筋緊張の低下、50 mg/kg 投与群以上で自発運動の低下と運動失調、125 mg/kg 投与群以上の雌および 312 mg/kg 投与群雄で一過性の体温下降が認められた。また 312 mg/kg 投与群雌雄では 3 例 (雄 1 例、雌 2 例) の死亡が認められた。

(2) ウサギの脳波に対する作用

XMC を 0、3、10 および 30 mg/kg の濃度で雄性成熟白色ウサギに腹腔内投与し、投与直後、投与後 5 分、10 分、30 分および 1 時間に脳波を記録した。その結果、30 mg/kg 投与群の 3 例中 1 例に皮質脳波がやや平坦化し、扁桃核、海馬脳波では単調な θ 波が優性となったが、他の 2 例には明らかな変化は認められな

かった。

(3) ウサギの体温に対する作用

XMCを0、1、10および20mg/kgの濃度で雄性成熟白色ウサギに経口投与した。体温の測定は投与直前、投与後1時間、2時間及び3時間にサーミスタを用い直腸温を測定した。その結果、各検体投与群のウサギに対し体温の軽度低下が認められた。

(4) ヘキソバルビタール催眠に及ぼす影響

XMCを0、1、10および20mg/kgの濃度で、ICR系雄性マウスに経口投与し、投与60分後にヘキソバルビタール腹腔内投与し、正反射の消失持続時間を測定した。その結果、マウスのヘキソバルビタール睡眠時間に対し、各検体投与群で軽度の延長が認められた。

2. 呼吸循環器系に対する作用

(1) イヌの呼吸、血圧、心拍数に対する作用

XMCを0、0.5、1、2、4、8および16mg/kgの濃度で雑種成犬に70分間隔で腹腔内に漸増投与し、呼吸数、血圧、心拍数を測定した。その結果、0.5mg/kg投与群で血圧の軽度増加、2mg/kg以上の投与群で血圧の中等度低下、1mg/kg投与群で心拍数の軽度増加および呼吸数の増加、2mg/kg投与群で心拍数の減少が認められた。

(2) イヌの心電図に対する作用

XMCを0、0.5、1、2、4、8および16mg/kgの濃度で雑種成犬に70分間隔で腹腔内に漸増投与し、第II誘導により心電図を測定した。その結果、2mg/kg以上の投与群でR-R間隔の軽度の延長が認められた。

3. 自律神経に対する作用

(1) ウサギの瞳孔径に対する作用

XMCを0、1、10および20mg/kgの濃度で雄性成熟白色ウサギに経口投与し、投与後5、15、30および60分に瞳孔径を計測した。その結果、いずれの投与群においても検体投与によると思われる影響は認められなかった。

(2) ウサギの子宮運動に対する作用

XMCを0、0.3、1、3および10mg/kgの濃度で経産白色ウサギに皮下投与した。その結果、ウサギの生体位子宮運動に対する作用は1mg/kg投与以上で自然律動の振幅に抑制が認められた。

(3) 摘出平滑筋に対する作用

1) モルモット摘出回腸に対する作用

モルモットを屠殺後、開腹し、回腸を摘出した。摘出した回腸小片を用い、マグヌス法により回腸の運動を測定した。XMCは、タイロド液に溶解後、最終濃度が 10^{-6} ~ 10^{-4} g/mlになるようにマグヌス管内に添加した。また、検体の単独作用のほかにアセチルコリン 10^{-7} g/ml及びヒスタミン 2×10^{-7} g/ml添加による収縮に対する影響についても検討した。

その結果、検体単独投与では 10^{-4} g/ml投与で軽度の収縮作用を示した。アセチルコリンの 10^{-7} g/ml投与による収縮に対する影響では検体 10^{-6} ~ 10^{-5} g/ml投与でアセチルコリンの収縮作用に対し軽度の増強を示し、 10^{-4} g/ml投与群では抑制作用を示した。ヒスタミン 2×10^{-7} g/ml投与による収縮に対する影響では、検体 10^{-5} ~ 10^{-4} g/ml投与でヒスタミンの収縮作用に対し抑制作用を示したが、 10^{-6} g/ml投与では影響は認められなかった。

2) ラット摘出輸精管に対する作用

Whister系雄性ラットを屠殺後、開腹し輸精管を摘出した。摘出した輸精管小片を用いマグヌス法により輸精管の運動を測定した。XMCは、タイロド液に溶解後、最終濃度が 10^{-6} ~ 10^{-4} g/mlになるようにマグヌス管内に添加した。また、検体の単独作用のほかに、アドレナリン 10^{-6} g/ml添加による収縮に対する影響についても検討した。

その結果、検体単独投与では、全投与段階で何等作用を示さなかった。一方、アドレナリンの収縮に対しては、 10^{-4} g/ml投与で増強が認められた。

(4) ラットの小腸輸送能に対する作用

XMCを0、1、3、6および12mg/kgの濃度でウイスター系雄性ラットに皮下投与し、小腸を摘出した後、胃の幽門部から炭末先端にまでの長さを計り、小腸全体の長さに対する比率を求め、炭末の輸送機能を測定した。その結果、いずれの投与群においても検体投与による変化は認められなかった。

4. 骨格筋に対する作用

XMCを0、1.5、3および6mg/kgの濃度で雄性成熟白色ウサギに腹腔内投与し、麻酔下のウサギを背位に固定し、坐骨神経を露出後、腓骨神経を分離し、双極電極を設置した後、間接又は直接電気刺激による前脛骨

筋の収縮に対する影響について検討した。その結果、ウサギの前脛骨筋収縮に対し、各検体投与群で直接刺激による収縮を軽度増加させたが、間接刺激に対して影響は認められなかった。

5. 血液に及ぼす作用

(1) 溶血性作用

XMCを 10^{-5} 、 5×10^{-4} 、 5×10^{-4} および 10^{-4} 及び 10^{-3} g/mlの濃度で雄性成熟白色ウサギに適用した。血液をヘパリン処理注射筒で心臓より採取し、遠心分離後、赤血球を生理食塩水に浮遊した。その結果、いずれの検体濃度でも溶血作用は認められなかった。

(2) 血液凝固に対する作用

XMCを 10^{-5} 、 5×10^{-4} 、 10^{-4} および 10^{-3} g/mlの濃度で雄性成熟白色ウサギに経口投与した。Lee-White法変法に従い、ウサギの心臓よりの採血時点より時間測定を開始し、検体の各種濃度溶液が入った試験管に血液を1mlずつ分注し、38℃の恒温槽に入れ凝固が完了するまでの時間を測定した。その結果、いずれの検体濃度でも血液凝固時間に影響は認められなかった。

6. ラットの腎機能に対する作用

XMCを0、7.5、15、30および60mg/kgの濃度でSD系雄性ラットに腹腔投与し、腎機能に及ぼす影響について検討した。その結果、いずれの投与群とも検体投与による影響は認められなかった。

7. 急性中毒症状に対するアトロピンの拮抗作用

XMCを0および1600mg/kgの濃度でSD系ラットに経口投与した。更に、検体投与30分後に硫酸アトロピン5mg/kgを腹腔投与し、その後30分毎に6時間目にまで症状および生死を観察し、硫酸アトロピン無処理群との差を検討した。その結果、1600mg/kg投与により惹起される投与後6時間目までの急性中毒症状に対し、硫酸アトロピンは著しく症状を改善し、明らかな拮抗作用を示した。生死の観察では、検体処理による雄ラットの死亡率80%及び雌ラット死亡率90%に対し、硫酸アトロピンの処置により死亡率は雄で0%、雌で20%となった。

(岩手医科大学 歯学部 薬理学教室、1990年)

要 約

XMCについて各種毒性試験を実施し、安全性を評価した。

その結果、本剤の急性毒性はマウスを除いて弱く、性差も認められなかった。ウサギを用いた眼一次刺激性試験で軽度の刺激性が認められたのみで、ウサギを用いた皮膚一次刺激性およびモルモットを用いた皮膚感作試験では陰性であった。

マウスおよびラットを用いた慢性毒性試験においては、高用量投与群で体重増加抑制、摂餌量の減少、S-GPTおよびALPの上昇、病理組織学的検査で肝細胞腫瘍および神経膠室細胞の腫瘍などの所見が認められたが、低用量投与群においては腫瘍発生を含め、検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。変異原性試験においては、染色体異常試験で陽性反応が認められたが、それ以外の復帰変異原性試験、DNA修復試験および小核試験では陰性であり、また、繁殖性および催奇形性試験結果から繁殖障害や奇形の発生は認められなかった。

従って、XMCは定められた使用方法および一般的注意事項を遵守すれば安全性を確保できる農薬であり、有用な農業資材として評価されている。

問合せ

〒105 東京都港区虎ノ門1丁目4番2号
保土谷化学工業株式会社 農薬事業部