

# キザロホップエチルの毒性試験の概要

日産化学工業株式会社  
農業化学品事業部 登録部

## 薬剤の概要

キザロホップメチル (NC-302) は、1979年、日産化学工業(株)中央研究所において合成された新しいタイプの茎葉処理型選択性除草剤である。10%フロアブル剤での公的委託試験の結果、イネ科雑草に対する安定した効果が証明され、さらに作物に対する薬害も全く認められないことが明らかとなり、1985年大豆、菜豆(北海道)、小豆(北海道)、てんさい、らっかせい、かんしょでの実用判定を得るに至った。フロアブル剤の使用量は、75ml~120ml/10a (有効成分量で7.5~12g/10a) とされ、イネ科雑草の2葉期までが使用適期とされている《表-1》。

本剤の化学構造および物理的・化学的性状は以下の通りである。

一般名: キザロホップエチル

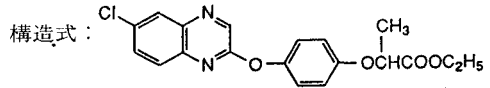
quizalofop-ethyl ISO: BSI

商品名: タルガ

化学名: エチル = (RS)-2-[4-(6-クロロキノキサリン-2-イルオキシ)フェノキシ]プロピオナート

Ethyl(RS)-2-[4-(6-chloroquinoxalin-2-

ylloxy)phenoxy]propionate (IUPAC)



分子式: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

分子量: 372.87

外観: 白色結晶性粉末

比重: d<sub>4</sub><sup>20</sup> 1.35

融点: 91.7~92.1℃

沸点: 220℃/0.2mmHg

蒸気圧: 6.5×10<sup>-9</sup>mmHg/20℃

溶解度: (温度: 20℃)

溶媒	溶解度 (g/l)
水	3 × 10 <sup>-4</sup>
クロロホルム	599
ベンゼン	290
アセトン	111
アセトニトリル	86
エタノール	9
n-ヘキサン	2.6

分配係数: 1.9×10<sup>4</sup> (オクタノール/水)

《表-1》国内での登録状況

剤型・濃度	商品名	適用作物	適用雑草	登録日
10%フロアブル	タルガフロアブル	大豆、えだまめ、あずき、いんげんまめ、らっかせい、かんしょ、てんさい、キャベツ、はくさん、たまねぎ、にんじん、アスパラガス、やまのいも、だいこん、セルリー、すいか、いちご(親株床)、いぐさ	一年生 イネ科雑草	平成元年 (1989年)
10%乳剤	シンカット乳剤	さざんか、きんもくせい、さんごじゅ、しゃりんばい、ひらどつつじ、しのぶひば、さつき、[苗畑、床替床]	一年生 イネ科雑草	平成5年 (1993年)

急性毒性試験

投与経路を変えて行った原体ならびに製剤の急性毒性試験結果を《表-2》に示した。

《表-2》急性毒性試験

剤型	動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> 値又は最大無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)		
原体	マウス	経口	雄 2360 雌 2350	(株)日本実験医学研究所 (1981年)		
		皮下	雄雌 >10000			
		腹腔内	雄 642 雌 641			
		経皮	雄雌 >5000			
	ラット	経口	雄 1670 雌 1480			
		皮下	雄雌 >10000			
		腹腔内	雄 2680 雌 2510			
		経皮	雄雌 >5000			
			吸入 (経鼻)		LC <sub>50</sub> 雄雌 5.8mg/ℓ	Haskell Laboratory (1983)
	10%フロアブル	マウス	経口		雄雌 >5000	(株)野村生物科学研究所 (1986)
ラット		経口	雄雌 >5000			
		経皮	雄雌 >2000			
		吸入 (全身)	LC <sub>50</sub> 雄 3.24 雌 2.95 (mg/ℓ)	Inveresk Research International (1987)		
10%乳剤	マウス	経口	雄 3156 雌 3344	Hazleton Laboratories America (1990)		
	ラット	経口	雄 3706 雌 2915			
		経口	雄雌 >2000			
		吸入 (経鼻)	LC <sub>50</sub> 雄 5.92 雌 3.35 (mg/ℓ)			

刺激性試験

1. 眼粘膜一次刺激性

ニュージーランドホワイト種または日本白色種ウサギ 6~9匹を用い、一側の下眼瞼の結膜嚢内に点眼し、他方を対照とした。内3匹は点眼後に洗眼しその効果をみた。点眼後1、24、48及び72時間後に角膜、虹彩、

結膜の刺激性を観察した。72時間後の観察で刺激性が残存する場合は、消失するまで延長して観察した。原体、10%フロアブル原液、同希釈液、10%乳剤、同希釈液について実施した。

原体においては刺激性はなかったが、製剤原液では刺激性が認められた。しかし使用濃度では刺激性は認められなかった《表-3》。

《表-3》眼粘膜一次刺激性

剤型	動物種	投与方法	結果	試験機関 (報告年)
原体	ウサギ	点眼	刺激性なし	Huntingdon Research Center (1982)
10%フロアブル	ウサギ	点眼	刺激性あり	榑野村生物 科学研究所 (1986)
10%フロアブル および 希釈液	ウサギ	点眼	希釈により 刺激性なし (150ppm)	Inveresk Research International (1988)
10%乳剤	ウサギ	点眼	軽度の刺激性 洗眼効果あり	榑実医研 (1992)
10%乳剤 希釈液	ウサギ	点眼	刺激性なし (1000、200ppm)	Hazleton Laboratories America (1990)

## 2. 皮膚一次刺激性試験

ニュージーランドホワイト種ウサギ3～8匹を用いて背部被毛を剪毛し、被験物質を塗布4～6時間閉鎖貼付した。被覆物除去後1、24、48、72時間に刺激性を観察した。72時間の観察で、刺激性が残存する場合は、

延長して観察した。原体、10%フロアブル原液、10%乳剤原液、同希釈液について実施した。原体、10%フロアブルでは刺激性が認められなかった。10%乳剤では、原液で刺激性陽性であったが、使用濃度では認められなかった《表-4》。

《表-4》皮膚一次刺激性試験

剤型	動物種	投与方法	結果	試験機関 (報告年)
原体	ウサギ	背腰部 皮膚塗布	刺激性なし	Huntingdon Research Center (1982)
10%フロアブル	ウサギ	背部 皮膚塗布	刺激性なし	榑野村生物 科学研究所 (1986)
10%乳剤	ウサギ	背部 皮膚塗布	刺激性あり	Hazleton Laboratories
10%乳剤 希釈液	ウサギ	背部 皮膚塗布	刺激性なし (1000、200ppm)	America (1990)

## 皮膚感作性試験

ハートレイ系モルモット10～20匹を使用し、BuehlerあるいはMaximization法により感作・誘発処理を行い、誘発後24、48あるいは72時間後に適用部位の紅斑、

浮腫などの皮膚反応を観察した。

原体、10%フロアブル原液、10%乳剤原液いずれにおいても感作性は認められなかった《表-5》。

《表-5》

劑 型	動物種	投与方法	結 果	試験機関 (報告年)
原体	モルモット	Buehler法	陰性	Huntingdon Research Center (1982)
10%フロアブル	モルモット	Maximization法	陰性	榑野村生物 科学研究所 (1986)
10%乳剤	モルモット	Buehler法	陰性	Hazleton Laboratories America (1990)

## 亜急性毒性試験

### 1. マウスにおける13週間経口毒性及び4週間の回復試験

ICR系マウス雌雄20匹を1群としてキザロホップエチルを0、100、316および1000ppmの濃度で飼料に添加し、13週間にわたって自由に摂取させた。1000ppm群には雄雌10匹の衛星群を置いて4週間の回復性をみた。試験期間を通じて、316および1000ppm群で腹部の膨満が高頻度に認められたが、その他の症状には変化は認められなかった。体重、摂餌量では1000ppm群雄で有意に抑制された。血液学検査では変化は認められなかった。血液生化学検査では、1000ppmでALP、BUN、GPTが有意に上昇した。尿検査、眼科学検査では変化は認められなかった。臓器重量では316および1000ppm群で肝重量および副腎重量が増加した。病理組織学所見では1000ppm群で慢性肝細胞の肥大と過形成、散在性肝細胞変性と壊死、胆管過形成、副腎皮質細胞の肥大などが認められた。以上の結果から、マウス亜急性毒性試験の最大無作用量は100ppm（雄 14.63mg/kg/日、雌 24.47mg/kg/日）と結論された。

(Hazleton Laboratories America Inc., 1982年)

### 2. ラットにおける13週間経口毒性及び6週間の回復試験

SD系ラット雄雌15匹を1群としてキザロホップエチルを0、40、128、1280ppmの濃度で飼料に添加し、13週間にわたり自由に摂取させた。全用量について6週間の回復性をみた。

投与に起因する症状、死亡の発現はなかった。体重、

摂餌量では、1280ppm群で体重増加の抑制と摂餌量の低下が認められた。血液学検査では1280ppm群雄で赤血球数低下が認められた。血液生化学検査では次の主要な項目において変動が認められた。ALBにおいて雄128、1280ppm群で有意に上昇した。 $\beta$ -GLBでは雄雌とも128、1280ppm群で有意に低下した。BUNは雄の処理群で有意に上昇した。ALPは雄雌とも、1280ppm群で有意に上昇した。その他GOT、LDH、ChEにおいて雄1280ppm群で有意に上昇した。CHOは雌1280ppmで有意に上昇した。6週間投与後回復期間終了時では、これらの項目に変化は認められなかった。臓器重量では、128ppm群雌、1280ppm群雌雄の肝重量と、128、1280ppm群雌の腎重量が増加した。一方、1280ppm群雌の下垂体、雄の精巣は低下した。病理組織学検査では、1280ppmで肝の小葉中心性に肝細胞の腫大が、雄で精巣萎縮と精子成形の低下、肺の局所性炎症が認められた。肝、肺、の変化は6週間の回復後は消失した。以上の結果から、ラット亜急性毒性試験の最大無作用量は40ppm（雄 2.6mg/kg/日、雌 3.0mg/kg/日）と結論された。

(Huntingdon Research Center 1982年)

### 3. イヌにおける6カ月経口毒性試験

ビーグル犬雌雄6匹を1群として、ギザロホップエチル0、25、100、400ppmを添加した飼料を、6カ月にわたり自由に摂取させた。

臨床症状では、投与に起因する症状は認められなかった。また死亡も認められなかった。体重変化、摂餌量では、用量相関性の変化は認められなかった。血液学検査では、1カ月ごとに検査を実施したが、途中および6カ月目ともに投与に起因すると考えられる変化

は認められなかった。血液生化学検査では、400ppm群雌のBUNにおいて4および6カ月目の検査で有意で増加をみた。尿、糞便、血圧、眼科、心電図の各検査では、途中、6カ月目ともに異常は認められなかった。臓器重量は、6カ月の試験終了時に、全動物において、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心、肺、肝、脾、腎、副腎、精巣、前立腺、子宮、および卵巣について実施したが、投与に起因する変化は認められなかった。病理組織学的変化では、投与群雌において、慢性胃炎の頻度が増加傾向が認められた。100および400ppm群雄で骨髄細胞数の減少傾向が認められた。さらに、400ppm群雄の1例に精細管の萎縮が認められた。

以上の結果からイヌ26週間亜急性毒性試験の最大無作用量は100ppm（雄 3.20mg/kg/日、雌 3.17mg/kg/日）と結論された。

（株）日本実験医学研究所、1982年）

## 慢性毒性および発ガン性

### 1. マウスにおける発ガン性試験

ICR系マウス雌雄各70匹を1群としてキザロホップエチルを0、2、10、80および320ppm含有した飼料にて、78週にわたり自由に摂取させ飼育した。各群の雌雄10匹について26および52週に中間と殺した。一般症状および死亡率は、320ppm投与群で腹部の膨満が観察された。また同群雄の生存率が対照群82%に対し、53%と有意に低下した。体重変化は320ppm群で試験期間を通じて有意に高かったが、78週の終了時まででは対照群とほぼ同等であった。

飼料摂取量では投与による影響はなかった。血液学検査は27、53および79週目に実施したが、投与による影響は認められなかった。血液生化学検査は27および53週目に各群10例について、GPT、ALP、CHO、BUN、TP、ALB、GLB、A/G、血糖、GOT、

《表-6》腫瘍発生数（マウス発癌性試験）

性 別	雄					雌				
	対照	2	10	80	320	対照	2	10	80	320
投与群(ppm)										
使用動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
腫瘍総数	55	28	41	50	46	76	79	85	114	70
腫瘍動物数	24	23	16	23	24	17	15	18	11	20

### 2. ラットにおける104週間慢性/発ガン性合併試験

SD系ラット雌雄各85匹を1群として、キザロホップエチルを0、25、100および400ppm添加した飼料にて

LDH、総ビリルビンについて測定したが、用量相関性の変化は認められなかった。尿検査は、投与27および53週間に各群10例について測定したが、投与に相関した影響は認められなかった。臓器重量は、投与26、52および終了時の全動物について、脳、心、肝、脾、腎、精巣、精巣上体、副腎、卵巣を測定した。以下に統計学的に有意差の認められた項目を示す。肝重量は320ppm群では雄雌とも、どの検査時期においても有意に上昇した。80ppm群では雄では26および52週で、雌では78週目で有意に上昇した。腎重量は320ppm群雄52週、雌26、78週、80ppm群雌78週で有意に上昇した。精巣は320ppm群の78週で有意に低下、卵巣は78週で有意に上昇した。副腎は雄320ppm群78週、80ppm群78週、10ppm群78週でいずれも有意に上昇した。病理組織学検査における主な非腫瘍性病変は、肝細胞のび慢性腫大が320ppm群の雄雌ともに発現例が多かった。肝細胞の色素沈着が雄雌ともに80、320ppm群で発現例が多く認められた。その他、シノソイド細胞の色素沈着、限局性色素沈着は全群で発生が認められたが、320ppm群でやや多く認められた。他方、肝腫瘍性病変は雄雌とも対照を含め全群で発生例を見たが、用量相関性は認められなかった。《表-6》に腫瘍の発生数を示したが、統計処理上有意とならず用量相関性も認められなかった。

以上の結果から、キザロホップエチル経口摂取により生ずる有意な変化は、肝と精巣に生ずると考えられた。餌中濃度320ppm（雄 49.77mg/kg/日、雌 58.47mg/kg/日）が最大耐量と思われる。最大無作用量は10ppm（雄 1.55mg/kg/日、雌 1.88mg/kg/日）であると考えられた。腫瘍に関しては、最大耐量の320ppm投与においても、統計的に有意な発生の増加は認められなかった。

（Hazleton Laboratories America, Inc., 1985年）

104週間にわたり自由に摂取させ飼育した。各群の雌雄10匹については、途中の26週、52週および78週目に中間と殺した。

試験期間を通じて投与によると思われる一般症状の異常は認められなかった。死亡率は対照群、25、100および400ppm群の雄で66、58、60、66%、雌で54、58、44、42%であり、投与相関性はなかった。体重変化は400ppm群雄でわずかな増加抑制を見たが、統計学的に有意ではなかった。餌摂取量も体重と同様の傾向を見た。血液学検査は、投与12、26、51、78および101週目に測定した。赤血球数において、途中検査でわずかな減少が認められたが、雄では51週、雌では101週には回復した。その他、好中球の中程度の増加が400ppmで認められた。血液生化学検査は、血糖、ALP、GOT、GPT、LDH、総ビリルビン、BUN、TP、ALB、GLB、Na、K、Ca、Cl、CHO、ChEなどについて、12、26(27)、51、78および101週目に実施した。以下に統計学的に有意であった主な変化を示す。ALPの増加が400ppm群雄の全期間で認められた。ChEの増加が400ppm群の全期間で認められたが、51週以降顕著でなかった。25、100ppm群の投与初期において軽微な増加が認められた。尿検査は12、25、51、77および103週に実施した。蛋白の欠如が400、100ppm群雄で認められたが、毒性学的に意味のない変化であった。臓器重量は、中間および最終と殺において、副腎、脳、心、腎、

肝、卵巣、下垂体、脾、精巣、胸腺、甲状腺、子宮を測定した。肝重量の増加が400ppm群で認められ、雄の最終屠殺を除き、全て有意であった。病理組織学的検査では、非腫瘍性病変として400ppm群で全体的な肝細胞の腫大、400および100ppm投与群の微小もしくはわずかな小葉中心性腫大、400ppm群の小葉中心性肝細胞の細胞質好酸性が認められた。腫瘍性変化としては、肝細胞腫瘍が対照群および全投与群で認められたが、統計学的に有意ではなかった。全腫瘍の発現を《表-7》に総括した。腫瘍数は対照群、投与群ともにほぼ同等で、統計学的に差がなかった

以上の結果から、キザロホップエチルの104週間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、100ppm投与群以上に、微小な肝小葉中心性腫大、また400ppm投与群に、全体的肝細胞腫大が認められた。最大無作用量は25ppm(雄 0.9mg/kg/日、雌 1.1mg/kg/日)、最小中毒量は100ppm(雄 3.7mg/kg/日、雌 4.6mg/kg/日)、確実中毒量は400ppm(雄 15.5mg/kg/日、雌 18.6mg/kg/日)であると判断された。また発がん性はないものと考えられた。

(Huntingdon Research Centre、1985年)

《表-7》腫瘍発生数(ラット慢性/発癌性併合試験)

性別	雄				雌			
	対照	25	100	400	対照	25	100	400
投与群(ppm)	対照	25	100	400	対照	25	100	400
使用動物数	85	85	85	85	85	85	85	85
腫瘍総数	110	123	135	100	132	158	150	142
腫瘍動物数	48	51	51	50	57	62	60	62

### 3. イヌにおける飼料添加による慢性毒性試験

ビーグル犬各群雌雄6匹を用いて、キザロホップエチルを0.25、100、400ppm含有した飼料で52週間にわたり飼育した。

一般症状および死亡率は、投与に相関した変化はなかった。対照群雄および100ppm群雌で死亡例があった。体重は、毎週1回測定したが、体重変化に用量相関性はなかった。飼料摂取量および飲水量については、投与による影響は認められなかった。血液学検査では、投与開始前、13、26および52週目に測定したが、用量相関性の変化は認められなかった。血液生化学的検査は、投与前、13、26および52週目に、全動物を対照にしてGOT、GPT、ALP、BUN、血糖、総ビリルビン、Na、K、Ca、Cl、P、CHO、クレアチニン、

CPK、TP、ALB、A/G、ChE、蛋白分画を測定した。結果は明確な用量相関性は認められなかった。尿検査は、投与前、13、26および52週目に全例で実施した。明確な用量相関性はなかった。臓器重量は、試験終了時全例について、副腎、腎、下垂体、甲状腺、脳、肝、脾、心、卵巣、精巣について測定した。雄の全投与群および100ppm群雌で肝体重比がわずかに高かったが、有意ではなかった。他の臓器には変化は認められなかった。病理組織学的検査では、腎石灰化、肝の白血球巣、下垂体嚢胞、胸腺退縮などが散見されたが、用量相関性は認められなかった。

以上の結果からイヌに対する無作用量は400ppm(雄 13.4mg/kg/日、雌 14.7mg/kg/日)と考えられた。

(Hazleton Laboratories Europe、1986年)

### 繁殖性および催奇形性

#### 1. ラットにおける2世代繁殖性試験

SD系ラットを用いてキザロホップエチルを0、25、100および400ppmの濃度で混入した飼料で各世代連続して飼育した。親世代 (F<sub>0</sub>) では、雌雄各群23匹を10週間飼育したのち交配し、出産後再び交配し2産を得た。初産は、離乳後1群雌雄23匹を選抜し、次代の親 (F<sub>1</sub>) とした。F<sub>1</sub> を80日の育成後交配し、F<sub>2</sub> (F<sub>1</sub> の子) を得た。離乳後、再度交配し2産を得た《図-1》。

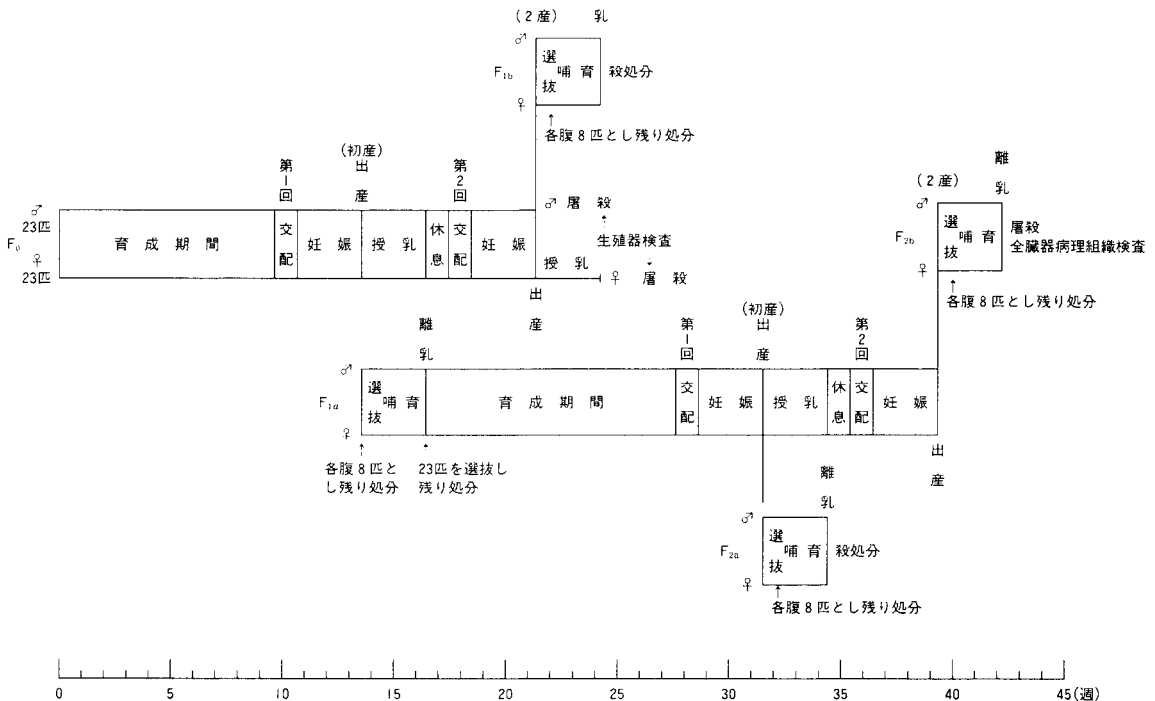
400ppm投与群ではF<sub>0</sub>の雄およびF<sub>1a</sub>の雌雄で、対照群と比較して体重の低下が認められ、またF<sub>1a</sub>およびF<sub>2a</sub>世代の生存産仔数のごく軽微であるが減少した。病理組織学的検査では、400ppm投与群のF<sub>0</sub>の雄1匹の

精巣に結節性過形成の集簇5~6個が記録された。しかしこれは被験物質の影響とは考えられなかった。また100ppmおよび400ppm投与群のF<sub>2b</sub>仔世代雌雄の肝重量が増加した。同時に肝細胞に明瞭な好酸性変化を認めたが、これは肝細胞における滑面小胞体の増加を意味する変化と考えられた。

以上の結果より2世代にわたってキザロホップエチルを飼料中に混入して投与した場合、100ppmおよび400ppm投与群で肝重量の増加、また、肝の組織変化が見られたが、繁殖能に対しては何らの影響も見られなかった。母体に対する最大無作用量は25ppm (F<sub>0</sub> 雄 2.4mg/kg/日、F<sub>0</sub> 雌 2.3mg/kg/日、F<sub>1</sub> 雄 3.2mg/kg/日、F<sub>1</sub> 雌 2.5mg/kg/日) であると判断した。

(Haskell Laboratory, 1986年)

《図-1》繁殖試験のスケジュール



#### 2. ラットにおける催奇形性試験

1群当たり開腹群20~24匹、分娩群13~14匹の妊娠SD系ラットにキザロホップエチルをCMC水溶液に懸濁し、0、30、100および300mg/kgを妊娠の6~15日まで毎日1回経口投与した。陽性対照群として、Vitamin A 600,000IU/kgを妊娠8~10日に投与した。開腹群は妊娠21日目に帝王切開し、胎仔の状況を観察した。分娩群は自然分娩後、仔 (F<sub>1</sub>) の発育状況を観察

しつつ、10週齢まで飼育し、交配分娩せしめ、仔 (F<sub>2</sub>) は離乳時まで飼育した。開腹群の母体では、300mg/kg投与群の体重増加の抑制、100および300mg/kg投与群の飼料摂取量の減少が見られ、肝重量が増加した。

開腹群の胎仔では、300mg/kg群の胎盤遺残の増加、胎仔生存率の減少、骨格変異群 (主として14肋骨) の増加が見られた。分娩群の仔では、300mg/kg投与群雌雄体重および飼料摂取量が減少した。8週齢仔の軟X

線による骨格検査では、14肋骨の発現頻度に異常が見られず、胎仔期に見られた小型の14肋骨は椎弓に癒合一体化していると考えられ、開腹群で見られた胎仔の14肋骨増加は生後発育過程で消失すると考えられた。一方、陽性対照であるVitamin A投与群においては高頻度に異常が発生し、今回使用した本系統ラットは感受性が高いと考えられた。

以上の結果より、キザロホップエチルを妊娠ラットに投与した時の母体における影響として、300mg/kg群に妊娠期間中の体重増加抑制、飼料摂取量の減少、肝重量の増加等が認められたが、胎仔に影響はみられず催奇形性はなかった。したがって母体、胎仔ともに、最大無作用量は30mg/kg、最小中毒量は100mg/kgであると考えられる。

(株)日本実験医学研究所、1983年)

### 3. ウサギにおける催奇形性試験

1群15~18匹のニュージーランドホホワイト種妊娠ウサギにキザロホップエチルをCMC水溶液に懸濁し、0、7、15、30、60mg/kgの割合で器官形成期の6~18日の間、毎日1回経口投与した。妊娠29日に全例を開腹し、母体並びに胎仔の状況を観察した。

母動物の死亡、流産、早産に投与の影響はなく、一般症状も変化は見られなかった。投与による影響として、60mg/kg群に増体重の抑制、飼料摂取量の減少および甲状腺・胸腺重量の減少が認められた。一方、胎仔外表、内臓検査においても、影響は見られなかった。骨格検査では30および60mg/kg群で化骨の進行度に軽度の変化が見られたが、いずれも偶発的であると考えられた。

以上の結果より、キザロホップエチルを60mg/kg経口投与すると、母体の妊娠期間中の体重が抑制され、飼料摂取量も減少し、胸腺および甲状腺重量が減少するが、胎仔に影響は見られず、催奇形性はなかった。最大無作用量は母体 30mg/kg、胎仔 60mg/kgと結論された。

(株)日本実験医学研究所、1983年)

## 変異原性

1. 復帰変異性試験 ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535株、TA1537株、TA98株、TA100株)およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2hcr<sup>-</sup>) を用い、ラット肝ミクロゾーム分画を酵素原とする薬物代謝酵素系

(S-9 mix) を添加した代謝活性化法を含む試験を行った。キザロホップエチルはDMSOに溶解し、313~5000μg/plateの間5用量を用いた。

いずれの濃度でも検定菌株の復帰コロニー数の増加は認められなかったことから、キザロホップエチルは薬物代謝酵素の存在下、非存在下にかかわらず、復帰変異の誘発はしないと結論した。

(日産化学工業(株)生物化学研究所、1987年)

### 2. DNA修復試験

遺伝子DNAに対する障害性を、枯草菌 *Bacillus subtilis* M45rec (DNA組換え修復能欠損株) および H17 rec<sup>+</sup> (DNA組換え修復能保持株) を用いて代謝活性化を含むDNA修復試験を行った。キザロホップエチルはDMSOに溶解し125~4000μg/diskの間6濃度を用いて行った。

代謝活性化の有無にかかわらずいずれの処理濃度においても両菌株に生育阻止が認めれず、キザロホップエチルにDNA損傷性はないものと結論された。

(日産化学工業(株)生物化学研究所、1987年)

### 3. 染色体異常誘発性試験

チャイニーズハムスター肺由来のCHL細胞を用いて、直接法およびラット肝ミクロゾーム分画を酵素原とする薬物代謝酵素系(S-9 mix)を用いて代謝活性化を行う2つの方法により行った。キザロホップエチルをDMSOに溶解し、125~1000μg/mlの間4用量でCHL細胞に処理し、24および48時間培養した。ギムザ染色標本を作製し、培養細胞100個を観察し、すべての分裂像の染色分体と染色体について異常の有無を調べた。

いずれの濃度においてもS-9 mixの有無にかかわらず染色体異常の発現率は2%以下であり、染色体異常誘発性は陰性と結論した。

(日産化学工業(株)生物化学研究所、1982年)

### 4. 小核試験

ICR系マウス雌雄各群8匹を用いて、キザロホップエチルをコーンオイルに懸濁して、1群雌雄8匹全てに、0、300、600および1200mg/kgの割合で24時間間隔で2回経口投与した。2回目の投与6時間後に全てのマウスをと殺し、大腿骨の骨髄細胞をスライドグラスに塗抹し、ギムザ染色および超生体染色標本を作製した。各スライドを顕微鏡下で約200個の細胞から多染性赤血球、正染性赤血球の比率を求め、少なくとも1000個の多染性赤血球を数え、赤血球中の小核の有無を調



べた。

キザロホップエチルを処理した雌雄マウスのいずれも対照群と比べ、小核赤血球数および全赤血球中の多染性赤血球数の変化は認めなかった。以上から、小核誘起性および骨髄に対する増殖阻害作用は陰性であると結論した。

(日産化学工業(株)生物化学研究所、1981年)

## 生体機能に及ぼす影響

マウス、ラット、ウサギおよびイヌを用いて全身状態に及ぼす影響、中枢神経系に対する作用、循環器に及ぼす影響、消化器に及ぼす影響、皮膚刺激作用、肝機能および血液についての薬理学的試験を行った。

### 1. 全身状態に及ぼす影響

DD系マウスに、キザロホップエチルをTween 80水溶液で懸濁し、0、100、300および500mg/kgを皮下注射し、5、15および60分後に全身状態を観察した。500mg/kg投与群で運動性の低下、耳介反応の鈍化、体温低下などの軽度の中枢抑制作用が観察された。

### 2. 中枢神経系に対する作用

#### 1) 自発運動量に対する作用

DD系マウスに、Tween 80水溶液で懸濁したキザロホップエチル0、300、1000mg/kgを皮下注射し、10分後に回転籠に入れ、その後30、60、90および120分後に回転数を記録した。対照群、投与群間に回転数に差はなかった。

#### 2) 抗痙攣作用

DD系マウスに、Tween 80水溶液で懸濁したキザロホップエチル0、300および1000mg/kgを皮下注射したのち、電撃痙攣装置により痙攣を起こさせ、抗痙攣作用の有無を検討した。投与群において痙攣予防効果はなかった。

#### 3) 筋弛緩作用

DD系マウスに、Tween 80水溶液で懸濁したキザロホップエチル100、300500mg/kgを皮下投与後30、60および120分に筋弛緩効果の有無を検討した。陽性反応は示さなかった。

#### 4) 正常体温に対する作用

ウサギにTween 80水溶液で懸濁したキザロホップエチル30、100mg/kgを筋注射し1時間毎に12時間まで直腸温を測定した。投与群において弱い体温下降作用が認められた。

#### 5) 自発性脳波に対する作用

ウサギにキザロホップエチルを30% NIKKOL-DMSO液で溶解し、0、10および30mg/kgを静脈内注射し、脳波計により測定した。投与群で投与後一過性の脳障害を示したが、いずれも3時間以内に回復した。

### 3. 循環器系に及ぼす影響

#### 1) 血圧、呼吸および心電図に及ぼす影響

イヌにキザロホップエチルを30% NIKKOL-DMSO液に溶解し生理食塩水で希釈し1、5および10mg/kg股静脈挿入カニューレにより静注し、90分まで観察した。10mg/kg投与群で一過性に血圧下降と呼吸数の増加が認められたが、すぐ回復した。心電図には著名な変化は認められなかった。

#### 2) 腎機能に対する作用

ウイスター系ラットに3.5%生理食塩水、経口負化後、Tween 80水溶液で懸濁したキザロホップエチルを0、100および300mg/kg皮下注射し、その後1時間毎に採尿して5分間の総排泄尿量を測定した。投与群において尿量に有意の減少が認められたが、電解質の構成比には差を認めなかった。

### 4. 消化器系に及ぼす影響

DD系マウスを6時間絶食させたのち、被験物質をTween 80水溶液に懸濁し、0、300、500および1000mg/kg皮下注射した。30分の後、炭末懸濁液を体重の3.5%の割合で経口投与し、20分後に小腸を摘出し、小腸全長に対する移動率を求めた。500および1000mg/kg投与群で炭末輸送能が有意に減少した。

### 5. ウサギ皮膚刺激性

ウサギの背部を除毛し、皮膚にキザロホップエチル1および5% Tween 80懸濁液を塗布し、塗布後24、48および72時間後の皮膚の状況を観察した。ウサギ皮膚に対して刺激性は示さなかった。

### 6. 肝機能に及ぼす影響

ウサギにキザロホップエチルをTween 80水溶液に懸濁し、0、30及び100mg/kg筋肉内注射後3、12および24時間後に耳介静脈より採血し、GOT、GPT、ChEおよびBUNを測定した。投与群でGOT、BUNが一過性に上昇したが、正常範囲内の変動であった。

### 7. 血液の凝固および溶血に関する作用

ウサギにキザロホップエチルをTween 80水溶液に懸濁し、0、30および100mg/kgを筋肉内注射し、1および3時間後に耳介静脈より採血し、凝血時間、溶血作用を測定した。投与群で血液凝固時間の1~2分の延長が認められたが、溶血作用は認められなかった。

(弘前大学医学部、1984年)

## 要 約

キザロホップエチルの安全性評価のための各種毒性試験を行った。

本剤の急性毒性は低く、普通物に該当する。原体においては眼と皮膚に刺激性があったが、使用濃度では刺激性は認められなかった。亜急性、慢性毒性、発ガン性試験では高用量において肝臓に変化が認められたが、発ガン性は認められなかった。変異原性は全て陰性であり、催奇形性、繁殖性においても異常は認められなかった。

キザロホップエチルを有効成分とする農薬は平成元年11月16日に国内で登録された。

問い合わせ先：東京都千代田区神田錦町3-7-1

日産化学工業株式会社

農業化学品事業部 登録部

03(3296)8151

◎本論文中に以下の略号を用いた。

ALP : アルカリフォスファターゼ活性

ChE : コリンエステラーゼ活性

CPK : クレアチニンホスホキナーゼ

GPT : グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ又は、アラニンアミノトランスフェラーゼ

GOT : グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ又は、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ

LDH : 乳酸脱水素酵素

TP : 総蛋白

ALB : アルブミン

GLB : グロブリン

$\beta$ -GLB : ベータグロブリン

A/G : アルブミングロブリン比

BUN : 尿素窒素

Na : ナトリウム

K : カリウム

Cl : 塩素

Ca : カルシウム

P : リン

CHO : 総コレステロール