

セトキシジム(ナブ乳剤)の毒性学的安全性

日本曹達株式会社
Nippon Soda Co., Ltd.

〔はじめに〕

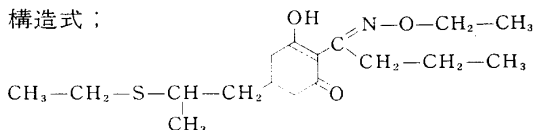
セトキシジム(ナブ乳剤)は、日本曹達(株)により発明開発され昭和60年に農薬登録された、イネ科雑草を選択的に防除する新しいタイプの茎葉処理型除草剤である。

研究開発に際し、安全性に関する種々の知見を得ているが、今回は毒性試験すなわち、急性毒性、刺激性、感作性、亜急性毒性、慢性毒性、繁殖性、催奇形性、変異原性、薬理に関する試験成績の概要を報告する。

〔名称・化学構造と性状〕

化学名：(±)-2-(1-エトキシイミノブチル)-5-(2-(エチルチオ)プロピル)-3-ヒドロキシクロヘキサ-2-エノン

構造式：



分子式…… $C_{17}H_{29}NO_3S$

分子量……327.5

沸点…… $> 90^{\circ}C$ (4×10^{-5} mmHg)

蒸気圧…… $< 1 \times 10^{-6}$ mmHg ($20^{\circ}C$)

種類名：セトキシジム

商品名：ナブ乳剤

溶解度：水……25 ppm(pH4), 4,700 ppm(pH7)
有機溶媒……メタノール, ヘキサン, 酢酸エチル, トルエン, オリブ油等任意に溶解する。

〔毒性試験〕

1. 急性毒性 (別表参照)

別表の試験において、致死量に近い大量を投与した際の主たる中毒症状は、歩行失調、自発

運動性の低下、流涙、流涎等であり、時には振戦、けいれんをみることもあった。

2. 刺激性試験

眼粘膜刺激性 9匹のウサギの左眼にセトキシジム原液 0.1 ml を点眼し、20~30秒後に3匹は微温水で洗浄し、6匹は洗浄しなかった。Draize法に従って、7日間観察した。その結果、両群とも何ら異常は認められなかった。

皮膚刺激性 セトキシジム原液 0.5 ml をガーゼにしみ込ませ、ウサギの背中の中刈毛した皮膚(損傷区と健常区各2ヵ所/匹)に塗布した。Draize法に従って、3日間観察した。その結果、両区とも何ら異常は認められなかった。

(試験機関：日本曹達(株)、昭和57年報告)

3. 皮膚感作性

背部を刈毛したモルモットに、10%、20% コーン油希釈液を初回 0.05 ml、2回目以降 0.1 ml を9回、計10回皮内注射し、感作させた。その後、誘発注射をし、48時間観察した。その結果、皮膚感作性はみられなかった。

(試験機関：日本曹達(株)、昭和57年報告)

4. 亜急性毒性

ラットにおける亜急性毒性 6週齢のWistarラット、1群雌雄各20匹にセトキシジムを0, 33, 100, 300, 900, 2,700 ppmの割合に混入した粉末飼料を14週間摂取させた。

試験項目と試験結果は以下の通りである。
体重変化：2,700 ppm群に体重増加抑制が見られた。

摂餌量：2,700 ppm群に摂餌効率の低下が見られた。

[急性毒性試験成績]

動物種	経路	性	数	投薬量 (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関
マウス	経口	雄	各10匹	2,836	5,600	株式会社 生物医学 研究所 昭和54年 報告
		雌	各10匹	~8,100	6,300	
マウス	経皮	雄	10匹	5,000	>5,000	
		雌	10匹	のみ	>5,000	
マウス	皮下	雄	各10匹	1,929	2,950	
		雌	各10匹	~4,800	3,180	
ラット	経口	雄	各10匹	2,182	3,500	
		雌	各10匹	~8,100	3,200	
ラット	経皮	雄	10匹	5,000	>5,000	
		雌	10匹	のみ	>5,000	
ラット	皮下	雄	各10匹	1,929	2,950	
		雌	各10匹	~5,760	3,180	
ラット	腹腔	雄	各10匹	1,450 ~2,281	1,887	
		雌	各10匹	1,156 ~2,037	1,493	
ラット	吸入	雄	10匹	6.03のみ (mg/l)	>6.03 (mg/l)	日本曹達 株式会社 昭和57年 報告
		雌	10匹	6.28のみ	>6.28	
ウサギ	経口	雄	各10匹	1,822 ~9,800	4,600	
		雌	各10匹	3,571 ~7,000	4,600	
犬	経口	雄	計6匹	1,250	5,000	
		雌	計7匹	~5,000	2,500 ~5,000	

血液学的検査；2,700 ppm 群で総白血球数が有意に増加した。

血液生化学検査；900 ppm 群以上で総ビリルビンおよびコレステロールが増加した。

病理学的検査；臓器重量では、900 ppm 群以上で肝重量と肝臓の対体重比の増加が見られた。病理組織検査では、900 ppm 群以上に肝細胞の腫大のみが投与量に依存して発現した。一般症状、飲水量、尿検査；投与による変化は認められなかった。

以上の結果から、セトキシジムの最大無作用量は300 ppm (20.12 mg/kg/day)と判断される。

(試験機関；日本曹達株, 昭和57年報告)

マウスにおける**亜急性毒性** 6週齢のICR系マウス、1群雌雄各20匹にセトキシジムを0, 100, 300, 900, 2,700 ppmの割合に混入した粉末飼料を14週間摂取させた。

試験項目と試験結果は以下の通りである。体重変化；2,700 ppm 群に体重増加抑制が見られた。

摂餌量；2,700 ppm 群に摂餌効率の低下が見

れた。

血液学的検査；投与量に相関した変化は認められなかった。

血液生化学検査；2,700 ppm 群で総コレステロールの低下が認められた。

病理学的検査；臓器重量では、900 ppm 群以上で肝重量と肝臓の対体重比の増加が見られた。病理組織検査では、900 ppm 群以上に肝細胞の腫大のみが、投与量に依存して発現した。

一般症状、飲水量、尿検査；投与による変化は認められなかった。

以上の結果から、セトキシジムの最大無作用量は、300 ppm (45.6 mg/kg/day)と判断される。

(試験機関；日本曹達株, 昭和57年報告)

犬における**亜急性毒性** 約6ヵ月齢のビーグル犬、1群雌雄各6匹に、セトキシジムを0, 60, 600, 6,000 ppmの割合に混入した飼料を26週間摂取させた。

試験項目と試験結果は以下の通りである。身体検査；投与に関すると思われる異常は認められなかった。

血液学的検査；6,000 ppm 群でヘマトクリット値・ヘモグロビン量・赤血球数の減少が見られた。

血液生化学検査；6,000 ppm 群でALPの増加と、コレステロール・総蛋白量・アルブミン・血清カルシウムの低下と、PSP排泄減少が見られた。

病理学的検査；臓器重量では、6,000 ppm 群で肝重量と肝臓の対体重比の増加が見られた。病理組織検査では、6,000 ppm 群で脾臓のヘモジリン沈着が認められた。

一般症状、体重変化、摂餌量、検眼鏡による検査、尿検査；投与による変化は見られなかった。

以上の結果から、セトキシジムの最大無作用量は600 ppm (19.6 mg/kg/day)と判断される。

(試験機関；IRDC (米国), 昭和56年報告)

5. 慢性毒性

マウスにおける**慢性毒性** 6週齢のBDF₁系マウス、1群雌雄各70匹(対照群のみ各100匹)にセトキシジムを0, 40, 120, 360, 1,080 ppmの割合に混入した粉末飼料を24ヵ月間摂取させた。

試験項目と試験結果は以下の通りである。

体重変化；1,080 ppm 群に体重増加抑制が見られた。

摂餌量；1,080 ppm 群に摂餌効率の低下が見られた。

血液生化学検査；1,080 ppm 群に GOT・GPT 活性の上昇と、総コレステロール・総ビリルビンの減少が認められた。

病理学的検査；臓器重量では、360 ppm 群以上で肝重量と肝臓の対体重比の増加が見られた。病理組織検査では、360 ppm 群以上で見られた肝細胞腫大、小葉中心性の脂肪変性と、1,080 ppm 群で見られた肝臓の小肉芽腫性炎症、ヘモジデリン沈着は、投与による影響と考えられた。

一般症状、飲水量、血液学的検査、尿検査；投与による変化は認められなかった。

以上の結果から、セトキシジムの最大無作用量は、120 ppm (13.77 mg/kg/day) と判断され、また、セトキシジムには発癌性は認められなかった。

(試験機関；奈良県立医科大学，日本曹達㈱，昭和57年報告)

ラットにおける慢性毒性 7週齢の Fischer 344 系ラット，1群雌雄各55匹(120 ppm 群のみ54匹)にセトキシジムの0, 40, 120, 360 ppm の割合で混入した飼料を24ヵ月間摂取させた。

試験項目と試験結果は以下の通りである。

一般症状、体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査、眼底検査、病理学的検査；投与に相関した変化は認められなかった。

以上の結果から、セトキシジムの最大無作用量は 360 ppm (17.20 mg/kg/day) と判断される。

(試験機関；HLA (米国)，昭和56年報告)

この試験からは、セトキシジムの确实影響量が得られなかったため、次のような試験を行った。

5週齢の Fischer 344 系ラット，1群雌雄各55匹にセトキシジムの0, 360, 1,080 ppm の割合で混入した飼料を24ヵ月間摂取させた。試験結果は以下の通りである。

体重変化；1,080 ppm 群に体重増加抑制が見られた。

一般症状、摂餌量、尿検査、眼底検査、血液学的検査、血液生化学的検査、病理学的検査；投与に相関した変化は認められなかった。

以上の結果から、ラット慢性毒性におけるセトキシジムの影響は体重増加抑制であり、最大

無作用量は 360 ppm (18.2 mg/kg/day) と判断され、また、セトキシジムには発癌性は認められなかった。

(試験機関；奈良県立医科大学，日本曹達㈱，昭和58年報告)

6. 二世世代繁殖試験

CD系ラットの二世世代にわたって、セトキシジムの0, 40, 120, 360 ppm の割合に混入した飼料を自由に摂取させた。なお試験開始後約4ヵ月でも毒性の徴候が全く現れなかったため、1,080 ppm 群と併行対照群を追加し、途中から、1,080 ppm 群を毒性が現れる 3,240 ppm まで投与量を上げて摂取させた。試験結果は以下の通りである。

(親世代)

一般症状、摂餌量、病理学的検査；投与による影響はみられなかった。

体重変化；3,240 ppm 群で軽度の体重増加抑制がみられた。

(仔世代)

同産仔に関する諸因子(同産仔群の大きさ、平均仔体重、病理学的検査、等)；投与による影響はみられなかった。

以上の結果から、セトキシジムの最大無作用量は、360 ppm と判断される。

(試験機関；IRDC (米国)，昭和56年報告)

7. 催奇形性試験

ラットにおける催奇形性試験 セトキシジムの0.1%の Tween80 を含む1% CMC 水溶液に懸濁し、SD系妊娠ラット1群24匹に、妊娠7日目から17日目まで0, 40, 100, 250 mg/kg/day の投与レベルで強制経口投与した。

試験項目と試験結果は以下の通りである。

(母獣)

体重変化；100 mg/kg 群以上で体重増加抑制がみられた。

臓器重量；250 mg/kg 群で肝重量増加と副腎重量減少がみられた。

黄体数、着床数、生存胎仔数、死亡または吸収胚数、等；投与による変化はなかった。

(胎仔)

胎仔体重、性別、外部異常、骨格異常、内臓異常；投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、セトキシジムの250 mg/

kg/day まで投与しても、催奇形性は認められない。

(試験機関；奈良県立医科大学，日本曹達㈱，昭和57年報告)

ウサギにおける催奇形性試験 セトキシジムを0.5% CMC 水溶液に懸濁し，妊娠ウサギ1群16匹に，妊娠6日目から28日目まで0，40，160，480 mg/kg/day の投与レベルで強制経口投与した。

試験項目と試験結果は以下の通りである。

(母獣)

480 mg/kg 群で体重増加抑制がみられ，5匹が死亡し，6匹が流産した。また，生存胎仔数の減少，初期吸収胚および着床後損失の増加がみられた。これらから，480 mg/kg は催奇形性試験としては過度の投与量であったと考えられる。

(胎仔)

胎仔体重，性別，外部異常，骨格異常，内部異常；480 mg/kg 群では胎仔体重の減少がみられ，また，生存胎仔数が少なく適切な評価をするには不十分であったが，有意差はみられなかった。160 mg/kg 群以下には，投与による影響はみられなかった。

以上の結果から，セトキシジムを160 mg/kg/day 投与しても催奇形性は認められない。

(試験機関；IRDC (米国)，昭和55年報告)

8. 変異原性試験

Rec-assay *B. subtilis* H17, M45 株を用い，1～100% (v/v) の濃度で試験した。陰性および陽性対照として，Kanamycin および Mitomycin C をそれぞれ用いた。

その結果，セトキシジムは陰性であった。

Ames-assay *S. typhimurium* TA 系5株と，*E. Coli* WP2 *hcr* 株を用いて，肝臓の薬物代謝酵素系による代謝活性化を含む試験を10～5,000 μg/plate の濃度で行った結果，セトキシジムは陰性であった。

(試験機関；残留農薬研究所，昭和54年報告)

9. 薬理

セトキシジムの一般薬理試験として，中枢神経系（一般症状，睡眠延長作用，抗ケイレン作用，自発脳波，体温），循環器系（血圧，心拍数，呼吸），体性神経系，平滑筋臓器，血液に対する作用を検討した。

その結果，セトキシジムは，睡眠延長作用，抗ケイレン作用を有することや，一般症状，脳波所見から中枢神経系に対して抑制的な作用を有すと考えられる。また循環器系に対して，大量の静脈投与により，一過性の血圧低下や心拍数の減少がみられた。摘出臓器に対しては，高濃度による影響がみられたが，特異的な作用は認められなかった。血液に対し，溶血作用がみられたが，これは *in vitro* での作用であり，一般症状でも貧血はみられなかったため，実使用場面では特に問題にならないと思われる。

(試験機関；日本曹達㈱，昭和58年報告)

10. 要約

セトキシジムの安全性を評価するために各種毒性試験を行った。その結果から作業者に対する安全性は次のように考察される。

本剤のラットでの急性経口 LD₅₀ 値は約3,000 mg/kg，急性経皮 LD₅₀ 値は，5,000 mg/kg 以上，急性吸入 LC₅₀ 値は約6mg/l 以上といずれも弱く，致死量に近い大量を投与した際の主たる中毒症状は，歩行失調，自発運動性の低下，流涙，流涎等であり，時には振戦，けいれんをみることもある。これら大量投与時の症状は一般薬理試験の結果を総合すると，中枢神経系に対する作用に由来するものと思われる。眼粘膜および皮膚に対して一次刺激性は認められず，皮膚感作性も認められなかった。

以上の結果から，本剤の安全性は極めて高く，一般的な注意事項を遵守すれば，作業者・散布者の健康をそこねることはないと判断される。

さらに本剤を実験動物に長期間にわたって経口（飼料中に混入）摂取させた場合の主たる毒性学的影響は，体重増加抑制と薬物代謝を司る肝臓に対する影響であると考えられる。これらの変化を指標とした場合，長期毒性試験の最大無作用量は，マウス13.77 mg/kg/day (120 ppm) と判断され，最高投与量でも発癌性は認められなかった。また，本剤には，次世代に及ぼす影響，催奇形性，突然変異性も認められなかった。

これら安全性試験に基づき，安全使用基準が定められ，昭和60年2月に農林水産省に農薬登録された。残留基準値は，野菜10 ppm，豆類10 ppm，いも類1 ppm，てんさい0.5 ppm，果実1 ppm である。