

ヘキシチアゾクス(ニッソラン)の毒性学的安全性

日本曹達株式会社 農医薬本部農薬開発部
Nippon Soda Co., Ltd.
Agro-Pharm Div., Product Development Dept.

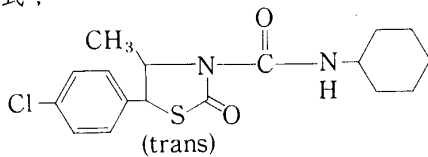
〔はじめに〕

ヘキシチアゾクス(ニッソラン)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、ハダニ類に対して優れた効果を示す新規殺ダニ剤である。

安全性研究において、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：trans-5-(4-クロロフェニル)
-N-シクロヘキシル-4-メチル-2-
オキソチアゾリジン-3-カルボキサミド
構造式：



分子式… $C_{17}H_{21}ClN_2O_2S$

分子量…352.5

融点…108~108.5°C

蒸気圧… 2.54×10^{-8} mmHg (20°C)

種類名；ヘキシチアゾクス

商品名；ニッソラン

溶解度；水……………0.5 ppm

(20°C) アセトン……………160 (g/l)

メタノール……………20.6

クロロホルム……………1,379

アセトニトリル……………28.6

ヘキサン……………3.9

キシレン……………362

〔毒性試験〕

1. 急性毒性試験

動物種	経路(性)	数	投薬量 (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (報告年)
マウス	経口(雄)	10匹	5,000	>5,000	財団法人 食品農医薬 品安全性評 価センター (昭和59年)
	経口(雌)	10匹	5,000	>5,000	
マウス	皮下(雄)	10匹	5,000	>5,000	
	皮下(雌)	10匹	5,000	>5,000	
マウス	腹腔(雄)	10匹	5,000	>5,000	
	腹腔(雌)	10匹	5,000	>5,000	
ラット	経口(雄)	10匹	5,000	>5,000	
	経口(雌)	10匹	5,000	>5,000	
ラット	経皮(雄)	10匹	5,000	>5,000	
	経皮(雌)	10匹	5,000	>5,000	
ラット	皮下(雄)	10匹	5,000	>5,000	
	皮下(雌)	10匹	5,000	>5,000	
ラット	腹腔(雄)	10匹	5,000	>5,000	
	腹腔(雌)	10匹	5,000	>5,000	
ラット	吸入(雄)	5匹	2.0 (mg/l)	>2.0 (mg/l)	日本曹達 株式会社 (昭和59年)
	吸入(雌)	5匹	2.0	>2.0	

上表の試験において、大量(5,000mg/kg, 2.0 mg/l)を投与したが、腹腔内投与以外で死亡は見られず、経皮および皮下投与では中毒症状さえ見られなかった。他の投与経路での主たる中毒症状は、自発運動・反応性の低下であり、5日以内には回復した。以上のように、ヘキシチアゾクスの急性毒性は極めて低い。

2. 刺激性試験

眼粘膜一次刺激性 6匹のウサギの左眼にヘキシチアゾクス0.1gを投与し、洗浄しなかった。Draize法に従って、72時間観察した。その結果、結膜にごく弱い刺激性が認められたが、72時間後にはすべて回復した。

皮膚一次刺激性 6匹のウサギの背中の中毛した皮膚に、ヘキシチアゾクス0.5gを少量の水で湿らせて塗布した。Draize法に従って72時間観

察した。その結果、何ら異常は認められなかった。

(試験機関；日本曹達(株)，昭和59年報告)

3. 皮膚感作性試験

背部を刈毛したモルモットに、ヘキシチアゾクスの5%オリーブ油懸濁液0.05mlを2ヵ所ずつ皮内注射し、1週間後に注射部位を刈毛して50%含有白色ワセリン液を塗布し、2段階で感作させた。その後誘発塗布を行い、72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59年報告)

4. 亜急性毒性試験

ラットにおける亜急性毒性 6週齢のFischer系ラット、1群雌雄各20匹にヘキシチアゾクスを0、10、70、500、3,500ppmの濃度で混入した粉末飼料を3ヵ月間摂取させた。

試験項目と試験結果は次の通りである。

一般症状、飲水量；投与による変化は認められなかった。

体重変化；3,500ppm群と雌の500ppm群に体重増加抑制が見られた。

摂餌量；3,500ppm群に摂餌量の減少と摂餌効率の低下が見られた。

尿検査；3,500ppm群の雄で蛋白の増加が見られた。

血液学的検査；3,500ppm群の雄で赤血球系、血小板数に変化が見られた。

血液生化学検査；500ppm以上の群に総コレステロール・総蛋白・アルブミン・Caの増加と、ALPの低下が認められた。

ChE活性；脳および赤血球コリンエステラーゼ(ChE)に異常はなかったが、血漿ChEには500ppm以上の群で変動が見られた。

病理学的検査；臓器重量では、肝重量/対体重比の増加が500ppm以上の群で、脾臓重量/対体重比の低下と、副腎・腎臓・性腺の重量または対体重比の増加が3,500ppm群で見られた。病理組織検査では、副腎の脂肪変性が500ppm以上の群で、肝細胞の腫張が3,500ppm群で見られた。

以上の結果から、ヘキシチアゾクスの最大無作用量は70ppm(雄；8.1，雌；5.4mg/kg/day)と判断される。

(試験機関；日本曹達(株)，昭和59年報告)

マウスにおける亜急性毒性 6週齢のB6C3F₁系マウス、1群雌雄各10匹にヘキシチアゾクスを0、50、300、1,800、10,800ppmの濃度で混入した粉末飼料を4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。

一般症状、摂餌量、血液学的検査；投与による変化は認められなかった。

体重変化；1,800ppm以上の群に体重増加抑制が見られた。

尿検査；10,800ppm群で尿比重の上昇が見られた。

血液生化学検査；1,800ppm以上の群に総コレステロールの低下が見られた。

病理学的検査；1,800ppm以上の群に、臓器重量で肝重量/対体重比の増加が見られ、病理組織検査でも肝細胞腫大が見られた。

以上の結果から、ヘキシチアゾクスの最大無作用量は、300ppm(雄；55.1，雌；62.9mg/kg/day)と判断される。

(試験機関；日本曹達(株)，昭和59年報告)

5. 慢性毒性試験

ラットにおける慢性毒性/発癌性 6週齢のFischer系ラット、1群雌雄各80匹にヘキシチアゾクスを0、60、430、3,000ppmの濃度で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。

一般症状、摂餌量、摂水量、尿検査、血液学的検査、血液生化学検査；投与による変化は認められなかった。

体重変化；3,000ppm群に体重増加抑制が見られた。

病理学的検査；臓器重量では、3,000ppm群に肝重量の増加が見られたが、病理組織学的検査では投与による変化は認められなかった。

以上の結果から、ヘキシチアゾクスの最大無作用量は、430ppm(雄；23.1，雌；29.3mg/kg/day)と判断され、また、ヘキシチアゾクスには発癌性は認められなかった。

(試験機関；IRDC(米国)，昭和59年報告)

マウスにおける慢性毒性/発癌性 5週齢のB6C3F₁系マウス、1群雌雄各80匹にヘキシチアゾクスを0、40、250、1,500ppmの濃度で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。

一般症状、摂餌量、尿検査；投与による変化は

認められなかった。

体重変化；250ppm以上の群に体重増加抑制が見られた。

血液学的検査；1,500ppm群での赤血球系の変化と、250ppm以上の群で白血球数の減少が見られた。

血液生化学検査；1,500ppm群でP・ChE・GPTの増加と、250ppm以上の群で総コレステロール・尿酸・糖の変化が見られた。

病理学的検査；臓器重量では、1,500ppm群に肝臓・脾臓・腎臓・副腎・卵巣の重量または対体重比に変化があり、250ppm群にも副腎・腎臓の対体重比に変化が見られた。病理組織学的検査では、1,500ppm群で肝細胞に脂肪変性、核の大小不同性、肥大結節の発生増加が見られた。

以上の結果から、ヘキシチアゾクスの最大無作用量は、40ppm（雄；6.72，雌8.38 mg/kg/day）と判断され、また、ヘキシチアゾクスには発癌性は認められなかった。

（試験機関；財食品農医薬品安全性評価センター，昭和59年報告）

犬における慢性毒性 6～7ヵ月齢のビーグル犬，1群雌雄各4匹に，ヘキシチアゾクスを0，100，500，5,000ppmの濃度で混入した粉末飼料を12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，検眼鏡検査，身体検査，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。

血液生化学検査；5,000ppm群にALP・GPTの増加が見られた。

病理学的検査；臓器重量では、5,000ppm群に副腎・肝臓の重量／対体重比の増加が見られた。病理組織検査では、5,000ppm以上の群に副腎皮質肥大が見られ、5,000ppm群に肝細胞肥大が見られた。

以上の結果から、ヘキシチアゾクスの最大無作用量は100ppm（雄；2.87，雌3.17 mg/kg/day）と判断された。

（試験機関；IRDC（米国），昭和59年報告）

6. 繁殖試験

二世代にわたってWistar系ラットに、ヘキシチアゾクスを0，60，400，2,400ppmの濃度で混入した粉末飼料を摂取させた。

試験結果は以下の通りである。

親世代

一般症状，病理組織学的検査；投与による変化は認められなかった。

体重変化，摂餌量；2,400ppm群で体重増加抑制と摂餌量の減少が見られた。

臓器重量；2,400ppm群で肝重量の増加および、腎臓・副腎の重量／対体重比の増加が見られ、400ppm群で肝臓・腎臓の対体重比が増加した。

繁殖成績；交尾率，妊娠率，出産率，出産仔数などの繁殖に関して何ら影響は認められなかった。

仔世代

新生仔生存率，発育分化；投与による変化は認められなかった。

生産仔体重；400ppm以上の群に体重増加抑制が見られた。

内臓検査，骨格検査；投与による変化は認められなかった。

以上の結果から、ヘキシチアゾクスの最大無作用量は60ppm（4.22mg/kg/day）と判断され、また、2,400ppm群でも繁殖阻害作用及び催奇形性はないと判断された。

（試験機関；財）食品農医薬品安全性評価センター，昭和59年報告）

7. 催奇形性試験

ラットにおける催奇形性 ヘキシチアゾクスを、5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、SD系妊娠ラット1群24匹に、妊娠7日目から17日目まで0，240，720，2,160mg/kg/dayの投与レベルで強制経口投与し、妊娠21日目に屠殺した。

試験項目と試験結果は以下の通りである。

（母獣）

体重変化，摂餌量，臓器重量；720mg/kg以上の群で体重増加抑制，摂餌量の減少，卵巣重量の増加が見られた。

一般症状，総着床数，黄体数，生存胎仔数，死亡または吸収胚数，等；投与による変化は認められなかった。

（胎仔）

胎仔体重，性別，外表異常，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、ヘキシチアゾクスの妊娠ラットでの最大無作用量は240mg/kg/dayであ

り、2,160mg/kg/day まで投与しても、胎仔に催奇形性は認められなかった。

(試験機関：日本曹達(株)，昭和59年報告)

ウサギにおける催奇形性 ヘキシチアゾクスを、5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、妊娠ウサギ1群15匹に、妊娠6日目から18日目まで0, 120, 360, 1,080mg/kg/dayの投与レベルで強制経口投与し、妊娠28日目に屠殺した。

試験項目と試験結果は以下の通りである。

(母獣)

一般症状、体重変化、摂餌量、臓器重量、総着床数、黄体数、生存胎仔数、死亡または吸収胚数；投与による変化は認められなかった。

(胎仔)

胎仔体重、性別、外表異常、骨格異常、内臓異常；投与による変化は認められなかった。

以上の結果から、ヘキシチアゾクスを1,080mg/kg/day まで投与しても母体への毒性と、胎仔に催奇形性は認められなかった。なお、1,080mg/kgは農水省、EPA、OECDガイドラインの最高投与限度量を超えた充分高い投与量である。

(試験機関：日本曹達(株)，昭和59年報告)

8. 変異原性試験

Rec-assay *B. subtilis* H17, M45株を用い、400~3,200 μ g/discの濃度で試験した。陰性および陽性対照として、KanamycinおよびMitomycinCをそれぞれ用いた。

その結果、ヘキシチアゾクスは、DNA損傷に対して陰性であった。

Ames-test *S. typhimurium* TA系5株と*E. Coli* WP 2uvra株を用いて、ラット肝臓の薬物代謝酵素系による代謝活性化を含む試験を、100~6,400 μ g/plateの濃度で行った。

その結果、ヘキシチアゾクスは遺伝子突然変異に対して陰性であった。

(試験機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター，昭和58年報告)

9. 薬理

ヘキシチアゾクスの一般薬理試験として、中枢神経系・体性神経系など、神経系に及ぼす影響と、循環器系・気管平滑筋・血液などの組織に及ぼす影響を検討した。神経系への影響としては、一般症状、睡眠延長作用、抗ケイレン作用、自発脳波、体温の変化等の有無について、

循環器系では、血圧・心拍数・呼吸数の変化を観察した。

その結果、ヘキシチアゾクスを大量に投与した場合(5,000mg/kg・経口)にのみ、中枢神経系と平滑筋収縮に弱い抑制がみられた。血液に対しては3,000mg/kgの腹腔内投与で、血液凝固時間の短縮傾向が観察された。また、静脈内に直接投与した場合(50mg/kg)、血圧の低下、心拍数の減少、呼吸微弱等の急性の作用が見られたが、総合的にヘキシチアゾクスには、特異的で実用上問題となるような特筆すべき薬理作用は、ほとんど認められなかった。

(試験機関：日本曹達(株)，昭和59年報告)

10. 要約

ヘキシチアゾクスの安全性を評価するために各種毒性試験を行い、その結果から次のように考察される。

本剤のラット・マウスでの急性経口、皮下、腹腔、経皮とも、LD₅₀値は5,000mg/kg以上であり、急性吸入LC₅₀値は2mg/l以上といずれも弱く、大量を投与した際の中毒症状も、自発運動・反応性の低下であった。薬理試験においても、本剤に特異的と考えられるような一般薬理作用は見られなかった。眼粘膜に対して弱い一次刺激性が見られたが、皮膚一次刺激性と皮膚感作性は認められなかった。

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、作業員・散布者の健康をそこねることはないと判断される。

本剤を実験動物に長期間にわたって経口摂取させた場合の主たる毒性学的影響は、体重増加抑制、副腎および肝臓に対する影響であると考えられる。これらを指標とした場合、長期毒性試験の最大無作用量は、犬2.87mg/kg/day(100ppm)、ラット23.1mg/kg/day(430ppm)、マウス6.72mg/kg/day(40ppm)と判断され、ラット・マウスでは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9月に農林水産省に農薬登録された。残留基準値は、果実2ppm、茶35ppmである。