

農薬専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたキザロホップエチルに係る食品健康影響評価(平成19年3月5日付け厚生労働省発食安第0305012号及び平成19年8月6日付け厚生労働省発食安第0806007号)については、平成21年6月10日に開催された第24回農薬専門調査会確認評価第一部会及び平成21年8月21日に開催された第54回農薬専門調査会幹事会において審議され、審議結果(案)がとりまとめられた。

また、審議結果(案)については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. キザロホップエチルに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成21年9月3日(木)開催の食品安全委員会(第300回会合)終了後、平成21年10月2日(金)までの30日間。

2) 受付体制

電子メール(ホームページ上)、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、農薬専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

農薬評価書

キザロホップエチル

2009年9月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	9
7. 開発の経緯	9
II. 安全性に係る試験の概要	10
1. 動物体内運命試験	10
(1) ラセミ体 (ラット)	10
(2) <i>R</i> 体及び <i>S</i> 体 (ラット)	15
(3) ラセミ体、 <i>R</i> 体及び <i>S</i> 体 (ラット)	17
(4) ラセミ体 (ラット、静脈内投与)	19
(5) ラセミ体 (ラット及びマウス)	20
(6) ラセミ体 (イヌ)	22
(7) ラセミ体 (<i>in vitro</i>)	23
(8) 代謝物 D (ラット)	23
2. 植物体内運命試験	25
(1) だいず (葉面処理) (ラセミ体)	25
(2) だいず (群葉処理) (ラセミ体)	25
(3) だいず (土壌混和処理) (ラセミ体)	25
(4) てんさい (ラセミ体)	26
(5) ばれいしょ (ラセミ体)	26
(6) トマト (<i>R</i> 体)	27
3. 土壌中運命試験	28
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験 (<i>R</i> 体)	28
(2) 好氣的及び嫌氣的の土壌中運命試験 (ラセミ体)	29
(3) 土壌表面光分解試験 (ラセミ体)	30
(4) 土壌吸着試験 (ラセミ体)	30

(5) 土壤吸脱着試験 (分解物 B)	31
4. 水中運命試験	31
(1) 加水分解試験 (蒸留水) (ラセミ体)	31
(2) 加水分解試験 (緩衝液) (分解物 B)	31
(3) 水中光分解試験 (緩衝液) (ラセミ体) ①	32
(4) 水中光分解試験 (緩衝液) (ラセミ体) ②	32
(5) 水中光分解試験 (自然水) (ラセミ体)	32
5. 土壤残留試験 (ラセミ体)	33
6. 作物等残留試験 (ラセミ体)	33
(1) 作物残留試験	33
(2) 魚介類における最大推定残留値	33
7. 一般薬理試験 (ラセミ体)	34
8. 急性毒性試験 (ラセミ体)	35
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 (ラセミ体)	36
10. 亜急性毒性試験	36
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (ラセミ体)	36
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (R体)	37
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) (ラセミ体)	37
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) (R体)	38
(5) 6 カ月間亜急性毒性試験 (イヌ) (ラセミ体)	38
(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) (ラセミ体)	39
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	39
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) (ラセミ体)	39
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) (ラセミ体)	39
(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス) (ラセミ体)	40
12. 生殖発生毒性試験	41
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) (ラセミ体)	41
(2) 発生毒性試験 (ラット) (ラセミ体)	42
(3) 発生毒性試験 (ウサギ) (ラセミ体) ①	42
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) (ラセミ体) ②	43
13. 遺伝毒性試験 (ラセミ体)	43
14. その他の試験	44
(1) ラットを用いた肝及び精巣への影響に関する検討試験 (ラセミ体)	44
(2) ラットを用いた肝酵素誘導試験 (ラセミ体)	44
(3) マウスを用いた肝酵素誘導試験 (ラセミ体)	45
III. 食品健康影響評価	46

・別紙 1 : 代謝物/分解物略称.....	53
・別紙 2 : 検査値等略称.....	54
・別紙 3 : 作物残留試験成績.....	55
・参照.....	58

<審議の経緯>

1989年	11月	16日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2007年	3月	5日	厚生労働大臣より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0305012号）
2007年	3月	6日	関係書類の接受（参照2～9）
2007年	3月	8日	第181回食品安全委員会（要請事項説明）（参照10）
2007年	8月	6日	農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
2007年	8月	6日	厚生労働大臣より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0806007号）、関係書類の接受（参照11、12）
2007年	8月	9日	第202回食品安全委員会（要請事項説明）（参照13）
2009年	6月	10日	第24回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照16）
2009年	8月	21日	第54回農薬専門調査会幹事会（参照17）
2009年	9月	3日	第300回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（2009年6月30日まで）

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

（2009年7月1日から）

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2007年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清

上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍
根岸友恵

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
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
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (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

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*

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

太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

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

要 約

フェノキシプロピオン酸系除草剤「キザロホップエチル」(CAS No.76578-14-8)について、農薬抄録及び各種資料(米国、豪州等)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット、マウス及びイヌ)、植物体内運命(だいず、てんさい、ばれいしょ及びトマト)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、キザロホップエチル投与による影響は、主に肝細胞肥大、精巣萎縮等であった。発がん性、催奇形性、繁殖能に対する影響及び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最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.9 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0.009 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

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：キザロホップエチル

英名：quizalofop-ethyl (ISO 名)

和名：キザロホップ-P-エチル

英名：quizalofop-P-ethyl (ISO 名)

3. 化学名

キザロホップエチル

IUPAC

和名：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

英名：ethyl (*RS*)-2-[4-(6-chloroquinoxalin-2-yloxy)phenoxy]
propionate

CAS (No. 76578-14-8)

和名：エチル=2-[4-[(6-クロロ-2-キノキサリニル)オキシ]フェノキシ]
プロパノアート

英名：ethyl 2-[4-[(6-chloro-2-quinoxalinyloxy)phenoxy]
propanoate

キザロホップ-P-エチル

IUPAC

和名：エチル=(*R*)-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

英名：ethyl (*R*)-2-[4-(6-chloroquinoxalin-2-yloxy)phenoxy]
propionate

CAS (No. 100646-51-3)

和名：エチル=(*2R*)-2-[4-[(6-クロロ-2-キノキサリニル)オキシ]フェノキシ]
プロパノアート

英名：ethyl (*2R*)-2-[4-[(6-chloro-2-quinoxalinyloxy)phenoxy]
Propanoate

4. 分子式

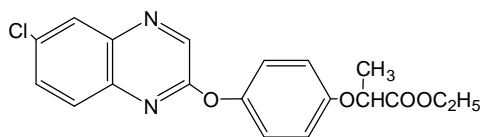
C₁₉H₁₇ClN₂O₄

5. 分子量

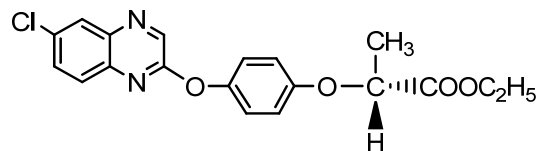
372.8

6. 構造式

キザロホップエチル (ラセミ体)



キザロホップ-P-エチル (*R*体)



*S*体:*R*体 = 50:50

7. 開発の経緯

キザロホップエチルは、日産化学工業株式会社により開発されたフェノキシプロピオン酸系除草剤で、光学異性体 (*S*体及び *R*体) のラセミ体である。イネ科雑草に対して除草活性を示す。作用機序は、茎葉処理によって葉面より速やかに吸収され、植物体基部に移行し、活性体 (*R*体の酸、キザロホップ) が一次作用点として脂肪酸生合成の初期段階の酵素アセチル CoA カルボキシラーゼを阻害してマロニル CoA 生成・脂肪酸生合成を阻害し、分裂組織を破壊することにより植物体を枯死させるものと考えられている。

国内ではだいた、えだまめ等に農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値¹が設定されている。また、魚介類への残留基準値の設定が要請されている。

海外では、光学活性体のキザロホップ-P-エチル (*R*体) が米国、豪州、カナダ等において登録されている。

¹ キザロホップエチルの暫定基準には、キザロホップ、キザロホップエチル、キザロホップP、キザロホップPエチル及びキザロホップPテフリルが含まれる。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007年）、米国資料（1995、1997及び2006年）、豪州資料（2002年）、カナダ資料（1991年）及びEU資料（2007年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2～8、14、15）

各種運命試験[II.1～4]に用いた放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はキザロホップエチルに換算した。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。

略称	標識位置
[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル	キザロホップエチル（ラセミ体）のフェニル基の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識したもの
[qui- ¹⁴ C]キザロホップエチル	キザロホップエチル（ラセミ体）のキノキサリン環のベンゼン部位の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識したもの
[phe- ¹⁴ C]キザロホップ-P-エチル	キザロホップ-P-エチル（R体）のフェニル基の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識したもの
[qui- ¹⁴ C]キザロホップ-P-エチル	キザロホップ-P-エチル（R体）のキノキサリン環のベンゼン部位の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識したもの
[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル(S体)	キザロホップエチル（S体）のフェニル基の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識したもの
[qui- ¹⁴ C]キザロホップエチル(S体)	キザロホップエチル（S体）のキノキサリン環のベンゼン部位の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識したもの
[phe- ¹⁴ C]代謝物 D	キザロホップメチル(代謝物 D)のフェニル基の炭素を ¹⁴ Cで均一に標識したもの

1. 動物体内運命試験

(1) ラセミ体（ラット）

① 吸収

a. 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各5匹）に、(i) [phe-¹⁴C]キザロホップエチルを1.5 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「低用量」という。）または160 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与、(ii) SDラット（一群雄3匹）に、[phe-¹⁴C]キザロホップエチルを1.5、10、30、50、100または160 mg/kg 体重で単回経口投与、(iii) SDラット（一群雌雄各5匹）に、非標識体を低用量で14日間反復経口投与後、[phe-¹⁴C]キザロホップエチルを単回経口投与、あるいは(iv) SDラット（一群雌雄各3匹）に、[qui-¹⁴C]キザロホップエチルを低用量で28日間反復経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表1に示されている。

[qui-¹⁴C]キザロホップエチルは投与後速やかに加水分解されるために、血清中の放射能濃度はカルボン酸体であるキザロポップ及びその代謝産物を測定した

ものである。

単回投与における最高血中濃度 (C_{max}) は、投与量の増加とともに高くなり、1.5~50 mg/kg 体重の範囲で高い用量相関性が認められた。消失半減期 ($T_{1/2}$) は、いずれの投与量においても類似していた。最高濃度到達時間 (T_{max}) は、低用量で3~6時間、高用量で6~9時間であった。

14日間反復投与においても、血中放射能濃度推移は単回投与とほぼ同様であった。

[qui-¹⁴C]キザロホップエチルの28日間反復投与では、投与開始3~5日後に血中放射能濃度は定常状態に達し、その濃度は雌雄とも単回投与後の濃度の約2倍であった。最終投与後の血中濃度は経時的に減少した。(参照2、14)

表1 血中放射能濃度推移

投与条件	単回経口投与				単回経口投与						14日間反復経口投与 ¹⁾	
	1.5		160		1.5	10	30	50	100	160	1.5	
投与量 (mg/kg 体重)												
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雌
T_{max} (時間)	6	6	6	9	3	6	6	6	9	9	9	9
C_{max} (µg/mL)	4.6	4.2	183	256	4.0	17.8	56.1	89.0	162	210	3.6	3.6
$T_{1/2}$ (時間)	20	20	27	19	22.2	20.6	21.0	22.8	23.9	21.8	18.9	19.8

¹⁾: 非標識体を14日間反復投与後、[phe-¹⁴C]標識体を単回投与

b. 吸収率

10 mg/kg 体重の単回投与による胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]において、投与後48時間で、胆汁、尿、糞及び消化管(内容物を含む)から総投与放射能(TAR)の約60%が回収された。残りの約40%TARは体内に残存しているものと考えられ、吸収率は糞中排泄率(10.9%TAR)を差し引いた約90%であると推定された。また、血中濃度推移の検討試験[1. (1)①a.]において、1.5~50 mg/kg 体重の用量では血中濃度推移に高い用量相関性が認められたことから、この用量範囲における吸収率は10 mg/kg 体重の場合と同様の90%程度であると考えられた。160 mg/kg 体重(高用量)投与時の吸収率は、用量-薬物濃度曲線下面積(AUC)相関より約70%と推定された。(参照2)

② 分布

SDラット(一群雌雄各5匹)に、[phe-¹⁴C]キザロホップエチルを低用量または高用量で単回経口投与、あるいは非標識体を14日間反復経口投与後に[phe-¹⁴C]標識体を単回投与して、体内分布試験が実施された。また、SDラット(一群雄4~5匹)に、[qui-¹⁴C]キザロホップエチルを低用量で単回または28日間反復経口投与、あるいはSDラット(一群雄3~5匹)に、[phe-¹⁴C]キザロホップエチルを高用量で3、7及び14日間反復経口投与して、組織蓄積性について検討された。

各投与群における主要組織の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、組織中放射能濃度は、血漿、全血、腎臓、肝臓で高く、脳及び脊髄で最も低かった。高用量単回投与及び低用量の 28 日間反復投与群において実施された全身オートラジオグラフィでも、脳及び脊髄では放射能はほとんど検出されなかった。各組織中濃度は、脂肪を除き、血中または血漿中濃度と並行して消失した。脂肪では消失速度がやや遅延した。投与 168 時間後には組織中放射能はほとんど消失し、組織残留性は認められなかった。

低用量の 28 日間反復投与では、最終投与 24 時間後の血漿、肝臓、腎臓、心臓、肺及び脾臓中濃度は単回投与 24 時間後の濃度の 2 倍以下であり、24 時間以降の消失速度は単回投与と類似していた。脂肪では、最終投与 24 時間後の濃度は単回投与の 2.4 倍で、消失速度に遅延がみられたが、その濃度は約 1 µg/g と低かった。

高用量の 14 日間反復投与では、肝臓及び脂肪中濃度は投与回数の増加に伴って徐々に増大した。その他の組織中濃度は 3 回投与でほぼ最高濃度に達し、さらに投与を続けても濃度の増大はみられなかった。投与後の各組織からの放射能消失速度は単回投与と類似していた。したがって、キザロホップエチルの反復投与による組織蓄積性は低いと考えられた。(参照 2、14)

表 2 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与群	性別	投与 24 時間後 ¹⁾	投与 168 時間後 ¹⁾
[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル 1.5 mg/kg 体重 (単回経口投与)	雄	血漿(4.3)、全血(2.6)、腎臓(1.8)、 肝臓(1.3)、その他(1.0 未満)	すべての組織(0.05 以下)
	雌	血漿(2.6)、全血(1.6)、腎臓(1.2)、 その他(1.0 未満)	すべての組織(0.05 未満)
[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル 160 mg/kg 体重 (単回経口投与)	雄	血漿(159)、全血(113)、肝臓(109)、 腎臓(86)、その他(50 未満)	脂肪(17.4)、副腎(6.2)、腎臓(5.5)、 その他(5.0 未満)
	雌	血漿(212)、肝臓(160)、全血(150)、 腎臓(106)、副腎(59)、その他(40 未満)	脂肪(13.3)、その他(3.0 未満)
[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル 1.5 mg/kg 体重 (14 日間反復経口投与) ²⁾	雄	血漿(3.1)、全血(1.9)、腎臓(1.3)、 肝臓(1.1)、その他(1.0 未満)	すべての組織(0.02 以下)
	雌	血漿(3.0)、全血(1.7)、腎臓(1.2)、 肝臓(1.0)、その他(1.0 未満)	すべての組織(0.03 以下)
[qui- ¹⁴ C]キザロホップエチル 1.5 mg/kg 体重 (単回経口投与)	雄	血漿(3.4)、全血(2.3)、腎臓(1.7)、 肝臓(1.2)、肺(0.7)、心臓(0.6)、 脂肪(0.4)、脾臓(0.2)	腎臓及び脂肪(1.0 未満)、血漿、全血、 肝臓、肺、心臓及び脾臓(0.1 未満)
[qui- ¹⁴ C]キザロホップエチル 1.5 mg/kg 体重 (28 日間反復経口投与)	雄	血漿(4.6)、全血(3.0)、腎臓(2.5)、 肝臓(2.4)、肺(0.9)、脂肪(0.9)、 心臓(0.7)、脾臓(0.4)	全血、腎臓、肝臓及び脂肪(1.0 未満)、 血漿、肺、心臓及び脾臓(0.1 未満)
[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル 160 mg/kg 体重 (14 日間反復経口投与)	雄	肝臓(264)、脂肪(246)、血漿(226)、 腎臓(164)、全血(157)、その他(70 未満)	脂肪(131)、肝臓(18.3)、腎臓(14.1)、 血漿(14.0)、その他(10 未満)

¹⁾: 反復投与群では、最終投与後の経過時間、²⁾: 非標識体を 14 日間反復投与後、標識体を単回投与

③ 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]において、投与後 48 時間で得られた尿及び糞、胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]において、投与後 24 時間で得られた胆汁、体内分布試験[1. (1)②]において、低用量単回投与群の投与 24 時間後に採取された血漿、肝臓及び腎臓、高用量単回投与群の投与 6 時間後に採取された血漿、肝臓、腎臓、脳及び脂肪、ならびに低用量の 28 日間反復投与群の最終投与 24 時間後に採取された血漿及び肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 3 に、単回投与群における血漿、肝臓、腎臓、脳及び脂肪中代謝物は表 4 に示されている。

尿及び糞中の主要代謝物は B 及び G であった。親化合物は糞中には存在したが、尿中では検出されなかった。[qui-¹⁴C]キザロホップエチル投与群では、水溶性代謝物として、尿中から I の抱合体が検出された。

胆汁中の主要代謝物は B 及びそのグルクロン酸抱合体であり、親化合物は検出されなかった。

血漿、肝臓、腎臓、脳及び脂肪における主要代謝物は B であった。脂肪では脂質複合体と推定される未知代謝物が約 1%検出され、これは代謝物 B がエステル結合したトリアシルグリセロールであると推定された。

28 日間反復投与群の血漿及び肝臓中においても、主要代謝物は B であり、総残留放射能 (TRR) の 72~93%検出された。

主要代謝経路は、プロピオン酸エステルの加水分解 (B の生成)、プロピオン酸 2 位エーテル結合の酸化 (または脱アルキル化) (C の生成)、B のキノキサリン環 3 位の水酸化 (E の生成)、B または E のフェニル基及びキノキサリン環エーテル結合の酸化 (または脱アルキル化) (G 及び H、あるいは I の生成) であると推定された。(参照 2、14)

表 3 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

投与群	[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル 1.5 mg/kg 体重 (単回経口投与)				[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル 160 mg/kg 体重 (単回経口投与)				[qui- ¹⁴ C]キザロホップエチル 160 mg/kg 体重 (単回経口投与)		[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル 1.5 mg/kg 体重 (反復経口投与) ¹⁾			
	雄		雌		雄		雌		雄		雄		雌	
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
親化合物	<0.1	6.6	<0.1	5.3	<0.01	22.5	<0.02	22.6	<0.01	24.1	<0.1	2.8	<0.1	2.0
B	1.4	14.3	18.2	14.7	1.2	24.6	8.8	14.5	1.1	23.6	4.0	24.4	28.6	16.1
C	0.2	0.3	0.1	0.3	tr	tr	tr	tr	0.1	0.5	<0.1	0.2	0.1	0.3
E	2.4	2.7	1.1	0.8	0.6	2.2	0.8	1.2	0.6	2.5	1.7	6.3	1.2	1.1
G	8.2	12.5	6.8	12.8	2.6	10.3	4.1	8.9	/	/	4.5	10.2	3.8	6.2
H	/	/	/	/	/	/	/	/	0.1	0.9	/	/	/	/
その他	4.1	2.9	5.5	2.4	0.7	4.5	2.6	2.8	2.1	9.4	0.7	2.6	1.2	2.1
水溶性	1.2	0.9	0.5	1.0	0.2	1.6	0.3	0.9	1.5	2.2	4.2	2.2	0.8	1.1
抽出残渣	/	5.5	/	5.3	/	7.7	/	7.8	/	9.3	/	6.8	/	4.4

¹⁾: 非標識体を 14 日間反復投与後、標識体を単回投与、tr: 痕跡量

表 4 血漿、肝臓、腎臓、脳及び脂肪中代謝物 (%TRR)

投与群	[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル 1.5 mg/kg 体重(単回経口投与)						[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル 160 mg/kg 体重(単回経口投与)									
	雄			雌			雄					雌				
性別	雄			雌			雄					雌				
試料	血漿	肝臓	腎臓	血漿	肝臓	腎臓	血漿	肝臓	腎臓	脳	脂肪	血漿	肝臓	腎臓	脳	脂肪
親化合物	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	-	-	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	-
B	94.4	87.4	82.1	94.4	88.6	80.9	95.3	85.3	90.7	78.8	78.3	94.9	90.8	90	93.8	90.1
C	0.2	0.9	0.9	0.2	0.3	0.3	0.4	1.6	0.9	-	1.3	0.3	0.5	1.4	-	0.8
E	2.0	1.1	1.0	2.2	0.9	0.7	1.1	2.5	1.7	-	-	1.6	1.2	1.1	-	-
G	<0.1	1.0	0.7	0.1	1.1	0.8	0.3	3.2	0.8	-	-	0.1	1.0	1.1	-	-
その他	0.8	0.9	0.3	1.0	0.3	0.2	1.9	5.9	5.0	17.6	8.0	2.6	5.0	5.5	4.8	5.5
水溶性	0.8	0.9	0.3	1.0	0.3	0.2	1.0	0.3	0.2	2.8	1.9	0.5	0.3	0.1	0.7	0.6
抽出残渣	/	3.7	2.5	/	3.7	3.1	/	0.2	0.8	0.8	2.6	/	1.2	0.8	0.7	3.1

-: 検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C]キザロホップエチルを低用量または高用量、SD ラット (一群雄 3~5 匹) に [qui-¹⁴C]キザロホップエチルを低用量または高用量で単回経口投与、あるいは SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、低用量の非標識体を 14 日間反復経口投与した後、[phe-¹⁴C]標識体を単回投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

各投与群の投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 168 時間で 89.5~99.7%TAR が糞尿中に排泄された。主要排泄経路は雄では糞中であつたが、雌では尿中排泄率が雄より高く、尿及び糞中排泄の差が小さ

かった。呼気中に放射能は検出されなかった。胆汁中排泄試験[1. (1) ④b. 及び c.] では、投与後 24 時間で胆汁中に 22~26%TAR が排泄されたことから、糞中排泄率には、胆汁中排泄の寄与が考えられた。(参照 2、14)

表 5 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与群	[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル (単回経口投与)				[qui- ¹⁴ C]キザロ ホップエチル (単回経口投与)		[phe- ¹⁴ C]キザロ ホップエチル (反復経口投与) ¹⁾	
	1.5		160		1.5	160	1.5	
投与量 (mg/kg 体重)								
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雄	雌
尿	27.4	42.5	8.0	26.2	25.4	8.2	23.1	49.2
糞	69.0	57.2	85.5	72.6	68.1	81.3	72.9	44.9
呼気	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
カーカス ²⁾	3.0	1.0	2.7	1.9	3.8	3.1	1.1	0.6

¹⁾ : 非標識体を 14 日間反復投与後、標識体を単回投与

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (雄 2 匹) に、[phe-¹⁴C]キザロホップエチルを 10 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 48 時間で約 60%TAR が胆汁、尿及び糞中に排泄され、残りの約 40%TAR は体内に残存しているものと考えられた。(参照 2)

表 6 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

	投与後 24 時間	投与後 48 時間
胆汁	25.8	42.6
尿	2.1	5.8
糞	6.4	10.9
消化管 (含内容物)	-	1.1
回収率	34.3	60.4

- : 未測定

(2) R体及びS体 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[qui-¹⁴C]キザロホップ-P-エチルまたは [qui-¹⁴C]キザロホップエチル (S体) を 1.5 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

²⁾ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

血中放射能濃度推移は、表 7 に示されているとおり、両異性体間で類似しており、雌雄間でも有意な差は認められなかった。(参照 14)

表 7 血中放射能濃度推移

異性体	R体		S体	
性別	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	6~9			
C _{max} (µg/mL)	5.8	7.1	5.7	7.8
T _{1/2} (時間)	24.0	21.0	23.5	21.6

② 分布

主要組織の残留放射能濃度は表 8 に示されている。

投与 24 時間後における組織中放射能濃度は血漿で最も高く、次いで全血、腎臓及び肝臓で高かった。投与 168 時間後には、すべての組織で 0.1 µg/g 未満に減少した。両異性体間で体内分布に差は認められなかった。(参照 14)

表 8 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

異性体	性別	投与 24 時間後	投与 168 時間後
R体	雄	血漿(4.7)、全血(2.8)、腎臓(1.9)、肝臓(1.3)、その他(1.0 未満)	すべての組織(0.1 未満)
	雌	血漿(4.6)、全血(2.6)、腎臓(2.0)、肝臓(1.1)、卵巣(1.1)、その他(1.0 未満)	すべての組織(0.1 未満)
S体	雄	血漿(4.6)、全血(2.6)、腎臓(1.5)、肝臓(1.2)、その他(1.0 未満)	すべての組織(0.1 未満)
	雌	血漿(3.4)、腎臓(2.0)、全血(1.9)、肝臓(1.0)、その他(1.0 未満)	すべての組織(0.1 未満)

③ 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験 [1. (2) ④] で得られた尿及び糞、ならびに体内分布試験 [1. (2) ②] で採取した血漿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 48 時間で得られた尿、投与 24 時間後に採取された血漿及び投与後 24 時間で得られた糞中の代謝物は表 9 に示されている。

いずれの試料においても、主要代謝物は B であった。親化合物は糞中には少量存在したが、尿及び血漿中では検出されなかった。(参照 14)

表9 尿、血漿及び糞中代謝物 (%TRR)

異性体	R体						S体					
	雄			雌			雄			雌		
性別	尿	血漿	糞	尿	血漿	糞	尿	血漿	糞	尿	血漿	糞
親化合物	<0.1	<0.1	0.6	<0.1	<0.1	0.9	<0.1	<0.1	0.5	<0.1	<0.1	0.5
B	19.1	94.7	56.8	69.6	93.1	61.1	17.3	94.4	46.5	55.7	94.3	55.1
C	0.8	<0.1	0.6	0.5	<0.1	0.6	0.7	<0.1	1.2	0.8	<0.1	0.5
E	6.2	1.6	2.9	2.0	2.4	1.8	9.1	1.9	5.3	4.7	2.3	3.8
H	0.4	<0.1	2.3	0.3	<0.1	0.6	0.3	<0.1	0.8	1.0	<0.1	1.9
未知代謝物	11.1	—	0.7	5.9	—	1.0	10.6	—	1.2	6.3	—	0.9
原点物質	20.5	0.3	2.8	8.5	0.2	4.4	16.4	0.1	6.7	11.4	0.2	3.8
その他	11.8	2.5	4.7	5.9	3.5	6.8	11.0	2.2	7.4	8.2	2.5	5.5
水溶性	30.1	0.4	4.8	7.3	0.6	6.7	34.6	0.5	3.0	11.9	0.4	5.9
抽出残渣			23.8			16.1			27.4			22.1

—：検出されず

④ 尿及び糞中排泄

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

投与後 168 時間で 94%TAR 以上が糞尿中に排泄された。排泄パターンに異性体による違いはみられなかったが、尿中排泄率に性差が認められ、雄より雌で高かった。(参照 14)

表 10 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

異性体	R体		S体	
	雄	雌	雄	雌
尿	27.2	53.6	26.0	46.0
糞	64.5	44.4	64.2	48.9
ケージ洗浄液	0.3	0.2	0.3	0.6
カーカス	3.3	2.0	3.8	1.9

(3) ラセミ体、R体及びS体 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 2 匹) に、[phe-¹⁴C]キザロホップエチル、[qui-¹⁴C]キザロホップエチル、[phe-¹⁴C]キザロホップ-P-エチルまたは[phe-¹⁴C]キザロホップエチル (S体) を 1.5 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

血中放射能濃度推移は、表 11 に示されているとおり、ラセミ体と異性体、標識体間及び異性体間で大きな差は認められなかった。(参照 14)

表 11 血中放射能濃度推移 (µg/mL)

試料	投与後 経過時間 (時間)	[phe- ¹⁴ C] キザロホップエチル (ラセミ体)		[qui- ¹⁴ C] キザロホップエチル (ラセミ体)		[phe- ¹⁴ C] キザロホップP-エチル (R体)		[phe- ¹⁴ C] キザロホップエチル (S体)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	9	2.3	2.3	2.7	2.0	4.8	2.7	2.0	2.8
	24	2.3	1.9	2.8	1.4	4.1	2.9	2.2	1.8
	48	1.5	0.8	0.9	0.9	0.7	1.3	1.2	1.3
血漿	9	5.6	5.2	6.0	6.7	7.9	6.2	8.8	6.5
	24	5.5	4.4	6.9	3.3	6.3	5.3	3.4	3.3
	48	3.0	1.7	1.5	1.7	1.3	2.5	2.4	3.0

② 肝臓中濃度推移

肝臓における放射能濃度推移について検討された結果、表 12 に示されているとおり、群間で大きな差は認められなかった。(参照 14)

表 12 肝臓中放射能濃度推移 (µg/g)

投与後 経過時間 (時間)	[phe- ¹⁴ C] キザロホップエチル (ラセミ体)		[qui- ¹⁴ C] キザロホップエチル (ラセミ体)		[phe- ¹⁴ C] キザロホップP-エチル (R体)		[phe- ¹⁴ C] キザロホップエチル (S体)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
9	2.3	2.1	2.7	2.6	3.1	2.3	3.5	2.7
24	1.6	1.6	2.6	1.3	3.3	1.8	1.4	1.1
48	1.2	1.0	0.6	1.1	0.6	1.5	0.9	1.0

③ 代謝物同定・定量

投与 9、24 及び 48 時間後に採取した血液及び肝臓、投与後 48 時間で得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 13 に示されている。

糞中では親化合物が少量検出されたが、肝臓、血漿及び尿中には親化合物は認められなかった。いずれの投与群においても主要代謝物は B の R 体であった。(参照 14)

表 13 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C] キザロホップエチル (ラセミ体)				[phe- ¹⁴ C] キザロホップ-P-エチル (R体)				[phe- ¹⁴ C] キザロホップエチル (S体)				
	雄		雌		雄		雌		雄		雌		
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌		
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	
回収放射能	10.6	48.5	25.9	37.6	5.7	53.1	26.9	35.4	6.4	50.9	25.8	31.6	
親化合物	R体	—	6.7	—	5.4	—	1.4	—	2.2	—	0.1	—	0.03
	S体	—	5.9	—	4.7	—	—	—	—	—	0.4	—	0.3
	分離不可	/	/	/	/	/	/	/	0.1	/	0.1	/	0.4
B	R体	1.2	14.0	14.9	14.6	0.5	21.4	17.2	18.7	1.1	22.4	18.6	16.5
	S体	0.01	2.9	0.04	1.8	0.01	6.8	0.1	0.2	0.02	8.3	0.1	1.0
	分離不可	/	/	/	/	0.3	/	/	/	0.9	/	/	/
E	R体	0.7	0.1	1.1	0.4	—	0.2	—	—	—	—	—	—
	S体	0.03	0.3	0.1	—	—	0.8	—	—	—	—	—	—
	分離不可	/	0.2	/	/	0.2	2.6	0.1	0.2	0.2	1.5	0.8	0.7
G	R体	2.6	3.7	2.8	4.0	1.7	3.5	2.8	3.1	—	4.9	—	3.1
	S体	0.7	0.9	0.4	0.6	0.3	1.4	0.2	0.1	—	2.2	—	0.1
	分離不可	/	/	/	/	/	/	/	/	1.9	/	1.9	1.0
未知代謝物	2.6	3.0	3.5	1.7	1.2	2.2	4.2	1.4	1.2	1.1	2.0	1.1	
その他	0.9	0.5	1.0	0.7	0.04	0.4	0.1	1.0	0.2	0.6	0.1	0.9	
水溶性	1.2	0.4	0.8	1.3	1.1	1.0	0.5	0.8	0.8	1.1	0.3	0.5	
抽出残渣	/	4.7	/	2.7	/	5.2	/	3.4	/	4.4	/	3.2	

— : 検出されず

④ 尿及び糞中排泄

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 14 に示されている。

主要排泄経路は雄では糞中であつたが、雌では尿中排泄率が雄の 2.5~5 倍であつた。糞中には 13%TAR の未変化体が排泄された。カーカスには最大で 46%TAR が残存していた。(参照 14)

表 14 投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	[phe- ¹⁴ C] キザロホップエチル (ラセミ体)		[qui- ¹⁴ C] キザロホップエチル (ラセミ体)		[phe- ¹⁴ C] キザロホップ-P-エチル (R体)		[phe- ¹⁴ C] キザロホップエチル (S体)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	11.4	30.2	10.9	25.1	6.0	29.4	7.5	25.2
糞	44.5	39.3	54.0	32.9	63.8	28.7	48.0	33.3
カーカス	38.7	24.0	24.6	25.5	23.4	29.7	30.1	22.5
ケージ洗浄液	1.4	4.0	1.2	5.7	0.8	5.0	1.0	3.1

(4) ラセミ体 (ラット、静脈内投与)

SD ラット (血中濃度推移及び排泄試験 : 雌雄各 5 匹、体内分布試験 : 雄 40 匹、全身オートラジオグラフィ : 雄 6 匹) に、[phe-¹⁴C]キザロホップエチルを 10 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

血中放射能濃度の $T_{1/2}$ は雄で 21.1 時間、雌で 16.9 時間であった。血漿及び全血における T_{max} は 5 分、 C_{max} はそれぞれ 79.8 及び 46.6 $\mu\text{g/mL}$ であった。(参照 14)

② 分布

主要組織における残留放射能濃度は表 15 に示されている。

血中及び脂肪を除く組織中の残留放射能の消失パターンは類似していた。

全身オートラジオグラフィーでは、投与 1~24 時間後において小腸、腎臓、肝臓、肺及び血中に放射能が認められたが、72 時間後にはほとんど認められなかった。(参照 14)

表 15 主要組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与後経過時間	血漿	全血	肝臓	腎臓	精巢	脳	脂肪
5 分	79.8	46.6	38.7	31.6	1.8	9.1	1.4
24 時間	38.9	25.5	11.7	23.3	4.1	0.5	2.8
168 時間	1.5	1.0	0.5	1.4	0.1	<0.1	0.8

③ 代謝物同定・定量

投与後 24 時間における雄の尿中から、代謝物 B、C、E、G 及び I が検出され、主要代謝物は G であった。投与後 24 時間における雄の糞中では、代謝物のプロファイルは尿中と同様であったが、主要代謝物は B であった。尿及び糞中に親化合物は検出されなかった。(参照 14)

④ 排泄

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 16 に示されている。

静脈内投与されたキザロホップエチルは、投与後 168 時間で約 90%TAR が糞尿中に排泄された。主要排泄経路は雄では糞中であったが、雌では尿中排泄率が雄より高く、排泄パターンに性差が認められた。(参照 14)

表 16 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	雄	雌
尿	16.5	38.7
糞	70.9	51.1
呼気	<0.01	<0.01
被毛	0.8	0.9
カーカス	3.4	2.1

(5) ラセミ体 (ラット及びマウス)

SD ラット (一群雌雄各 2 匹) 及び ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) に、[phe-¹⁴C]

キザロホップエチルを 1.0 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 分布

投与 168 時間後におけるマウスの組織中残留放射能濃度は極めて低く、最も濃度が高かった脂肪でも 0.02~0.03 µg/g であった。マウスでは全体的に、残留放射能濃度は雄より雌で低かった。(参照 14)

② 代謝物同定・定量

投与後 48 時間における尿及び糞中代謝物は表 17 に示されている。

尿及び糞中の主要代謝物は、ラットでは B 及び G であった。マウスでは、尿中の主要代謝物は雄で G、雌で B であり、糞中の主要代謝物は雌雄とも B であった。さらに、雄の糞中では未知代謝物 3 が 10%TAR 以上検出された。(参照 14)

表 17 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

動物種	ラット				マウス			
	尿		糞		尿		糞	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
親化合物	—	—	0.4	0.2	—	—	0.6	1.0
B	2.2	23.5	22.2	15.2	0.5	4.8	29.1	21.0
C	0.2	0.7	0.7	0.3	0.4	0.4	0.9	0.5
G	3.4	4.0	9.4	7.0	3.1	2.4	5.9	3.4
未知代謝物 1	0.8	1.7	1.1	0.9	1.0	2.2	8.1	6.6
未知代謝物 3	0.9	1.5	2.3	0.9	2.1	2.4	10.7	5.2
未知代謝物 4	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.5	0.3
未知代謝物 5	0.1	0.2	0.3	0.2	<0.1	—	0.4	0.2

— : 検出されず

③ 尿及び糞中排泄

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 18 に示されている。

ラット及びマウスとも、投与後 168 時間で尿及び糞中に 83~87%TAR が排泄された。主要排泄経路は、ラットの雄では糞中であつたが、雌では尿中排泄率が糞中排泄率をやや上回った。マウスでは、主要排泄経路は雌雄とも糞中であつたが、雌の尿中排泄率は雄より高かった。呼気への排泄は認められなかった。(参照 14)

表 18 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

動物種	ラット		マウス	
	雄	雌	雄	雌
尿	18.3	43.3	12.5	25.0
糞	61.4	38.3	68.6	58.4
ケージ洗浄液	0.2	0.3	0.2	0.9
ケージ残屑	/		2.9	1.8
カーカス	2.6	0.7	0.8	0.6

(6) ラセミ体 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) に、[phe-¹⁴C] または [qui-¹⁴C] キザロホップエチルを 1.0 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

全血及び血漿中における T_{max} は、[phe-¹⁴C] キザロホップエチル投与群で 1.5～3 時間、[qui-¹⁴C] キザロホップエチル投与群で 0.5～2 時間であった。(参照 14)

② 分布

投与 168 時間後におけるイヌの組織中残留放射能濃度は極めて低かった。最も濃度が高かったのは胆汁 (0.03～0.08 µg/g)、胆嚢 (0.04 µg/g)、肝臓 (0.02～0.04 µg/g) 及び副腎 (0.01～0.02 µg/g) であった。(参照 14)

③ 代謝物同定・定量

尿、糞及び血漿中の主要代謝物は表 19 に示されている。

いずれの試料においても、主要代謝物は B であった。(参照 14)

表 19 尿、糞及び血漿中の主要代謝物 (%TAR、雌雄の平均値)

標識体 試料	[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル				[qui- ¹⁴ C]キザロホップエチル			
	尿	糞	血漿	血漿	尿	糞	血漿	血漿
採取時間 (時間)	6~12/ 12~24	0~24	T_{max}	48	6~12/ 12~24	0~24	T_{max}	48
親化合物	<0.1	4.5	0.0001	—	—	1.8	0.00006	0.00001
B	1.5	24.1	0.03	0.0004	1.3	13.8	0.03	0.001
C	<0.1	0.4	0.00008	—	<0.1	0.7	0.00005	—
G	0.3	0.1	—	—	/			
H	/				<0.1	1.2	—	—

— : 検出されず

④ 尿及び糞中排泄

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 20 に示されている。

主要排泄経路は雌雄とも糞中であり、投与放射能の大部分が投与後 48 時間で

排泄された。投与後 168 時間における糞尿中の回収放射能は 72～90.3%TAR であったことから、残りはカーカスまたは胃腸管に残留していると考えられた。(参照 14)

表 20 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]キザロホップエチル		[qui- ¹⁴ C]キザロホップエチル	
	雄	雌	雄	雌
尿	5.2	2.9	3.9	4.2
糞 (抽出液)	40.4	34.5	35.5	31.2
糞 (残渣)	35.2	34.2	43.8	53.5
ケージ洗浄液	1.2	0.3	0.7	0.9
ケージ残屑	0.1	0.1	0.1	0.5

(7) ラセミ体 (*in vitro*)

雌雄の SD ラットの肝ホモジネートに、[phe-¹⁴C]または[qui-¹⁴C]キザロホップエチル 0.08 mg を加え、37°C でインキュベートして、肝 *in vitro* 系での代謝について検討された。

ラット肝ホモジネート中の放射能分布は表 21 に示されている。

キザロホップエチルは、肝ホモジネート中で極めて速やかに代謝され、インキュベート 1 時間後で親化合物は 3%TAR 未満となり、5 時間後には検出されなかった。主要代謝物は B 及びその水酸化体の E であり、他に 3 種類の未同定代謝物が少量検出された。代謝物 B については、インキュベート時間の経過につれて R 体の比率が増加したが、E の異性体比はほぼ一定であった。(参照 14)

表 21 ラット肝ホモジネート中の放射能分布

標識体	[phe- ¹⁴ C] キザロホップエチル				[qui- ¹⁴ C] キザロホップエチル				
	雄		雌		雄		雌		
培養時間 (時間)	1	5	1	5	1	5	1	5	
親化合物	%TAR	1.1	—	—	—	—	2.5	—	
B	%TAR	90.6	82.1	98.7	96.5	92.4	81.1	86.0	76.0
	R体:S体	56:44	62:38	51:49	54:46	56:44	61:39	57:43	65:35
E	%TAR	7.5	15.2	1.3	3.5	6.6	17.3	9.5	22.7
	R体:S体	8:92	9:91	/	/	8:92	9:91	8:92	10:90
未同定	%TAR	0.9	2.7	0	0	1.0	1.6	2.1	1.3

—: 検出されず

(8) 代謝物 D (ラット)

植物体中の代謝物 D は、ラット体内では検出されなかったため、代謝物 D のラットにおける動物体内運命試験が実施された。SD ラット (一群雄 2 匹) に、[phe-¹⁴C]代謝物 D または[phe-¹⁴C]キザロホップエチルを 1.5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、血中濃度推移及び組織中残留放射能濃度について比較検討

された。また、肝ホモジネート 9,000×g 上清に、NADPH 及び[phe-¹⁴C]代謝物 D または[phe-¹⁴C]キザロホップエチルを、2 ppm の濃度になるように加え、37°C でインキュベートして、肝 *in vitro* 系での代謝について比較検討された。

① 血中濃度推移

代謝物 D 及びキザロホップエチル投与後の血中放射能濃度推移は、表 22 に示されているとおりに類似していた。(参照 2)

表 22 血中放射能濃度推移

被験物質	代謝物 D	キザロホップエチル
T _{max} (時間)	6	3
C _{max} (µg/mL)	4.3	4.5
T _{1/2} (時間)	20	25

② 分布

投与 120 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 23 に示されている。

いずれの投与においても、組織中の残留放射能濃度は低く、顕著な組織残留性はみられなかった。(参照 2)

表 23 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

被験物質	血液	血漿	肝臓	腎臓	脳	副腎	白色脂肪	精巣	皮膚	その他
代謝物 D	0.11	0.16	0.05	0.08	<0.01	0.07	0.13	0.03	0.07	<0.06
キザロホップエチル	0.29	0.43	0.12	0.17	0.01	0.13	0.19	0.06	0.12	<0.1

③ 肝 *in vitro* 系での代謝

肝ホモジネート 9,000×g 上清中での代謝物 D 及びキザロホップエチルは、極めて速やかに代謝され、基質添加直後(10秒)で、両化合物はそれぞれ 15 及び 16% TAR に減少し、いずれも 85% TAR 以上が代謝物 B に分解されていた。5 分後では両親化合物とも 1% TAR 以下となり、90% TAR 以上が B であった。他に E の生成がみられ、60 分後には E は 9~10% TAR となった。(参照 2)

以上のように、代謝物 D 及びキザロホップエチル投与後の血中放射能濃度及び組織中残留放射能濃度には、ほとんど差は認められず、代謝速度及び経路は極めて類似していたことから、代謝物 D のラット体内での動態はキザロホップエチルと同等であると考えられた。

2. 植物体内運命試験

(1) だいず（葉面処理）（ラセミ体）

だいず（品種名：Amsoy 71）の2葉初期の第1葉の3枚に、[phe-¹⁴C]キザロホップエチルの1,000 ppm 乳剤を塗布（12 μL）した後、60日間温室で栽培し、処理直後から60日後（収穫時）まで経時的に試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

だいずの処理葉における代謝物は表24に示されている。

処理1日後では、処理葉で総処理放射能(TAR)の約98%、無処理葉で0.4%TARが検出された。処理60日後では、処理葉で71%TAR、無処理葉部位で5%TAR、子実で0.2%TAR (0.004 mg/kg)、さやで0.3 %TAR (0.003 mg/kg) 検出された。子実中の放射能濃度が低かったため、これ以上の分析は実施されなかった。

処理葉における残留放射能の主要成分は親化合物であり、主要代謝物としてB及びBの抱合体が、それぞれ最大14.2%TAR（処理1日後）及び15.6%TAR（処理42日後）検出された。その他にC、D、F及びGが5%TAR未滿検出された。

（参照2）

表24 だいずの処理葉における代謝物（%TAR）

処理後 日数	親化 合物	B	C	D	F/G	主にBの 抱合体	極性 代謝物	抽出 残渣	合計
1	72.9	14.2	0.4	4.8	0.4	3.2	1.1	1.2	98.1
14	51.7	3.0	0.4	1.6	0.5	10.7	9.2	4.8	82.0
60	34.3	5.7	1.5	1.1	0.8	11.7	6.9	9.2	71.2

(2) だいず（群葉処理）（ラセミ体）

だいず（品種名：Enrey）の生殖生長初期の群葉（第4～9葉の18枚）全体に、[phe-¹⁴C]または[qui-¹⁴C]キザロホップエチルの500 ppm 乳剤を処理した後、7週間温室で栽培して、成熟子実中代謝物の同定が行われた。

成熟子実中の主要残留成分はBで、いずれの標識体処理区でも総残留放射能（TRR）の約40%検出された。他にBの抱合体が確認されたが、生成量は少なく、Bの1/4程度と推定された。（参照2）

(3) だいず（土壌混和処理）（ラセミ体）

2種類の国内土壌〔シルト質壤土（千葉）及び軽埴土（長野）〕に、[phe-¹⁴C]または[qui-¹⁴C]キザロホップエチルを乾土あたり2 mg/kgとなるように混和処理した後、これにだいず（品種名：Amsoy）を移植し、移植60日後に植物体及び土壌を採取して植物体内運命試験が実施された。

土壌中放射能は、抽出画分に9～35%TAR、抽出残渣画分に44～48%TARが存在し、キザロホップエチルは土壌に比較的強く吸着していることが推察された。

抽出画分の主要成分は B であり、他に E が 5%TAR 以上検出された。

植物体への放射能の吸収及び移行量には、土壌及び標識体による差は認められなかった。植物体各部の放射エネルギーは、根部で 0.38～0.42%TAR、地上部で 0.08～0.11%TAR、子実及びさやで 0.004～0.007%TAR であり、土壌処理されたキザロホップエチル及びその分解物が植物体に取り込まれる量は少なく、さらに可食部へ移行する量は極めて少ないことが示唆された。

根部における抽出放射能の主要成分は B (23～27%TRR) であり、他に E が検出された。(参照 2)

(4) てんさい (ラセミ体)

てんさい (品種名: Kowemegano) の 5 葉初期の第 1～4 葉に、[phe-¹⁴C]または[qui-¹⁴C]キザロホップエチルの 1,000 ppm 乳剤を塗布 (10～20 μL) し、処理 120 日後に植物体を採取、あるいは、同様の処理液を 5 葉初期の第 1 及び 2 葉に塗布 (20 μL) し、処理直後から 28 日後まで経時的に植物体を採取して、植物体内運命試験が実施された。

てんさいの処理葉における代謝物は表 25 に示されている。

処理 28 日後において、無処理部位に移行した放射能は 1%TAR 以下であった。処理 120 日後の根部における総残留放射能も 0.6%TAR (0.003 mg/kg) と微量であり、葉面処理されたキザロホップエチルの吸収、移行性は極めて小さいことが示唆された。

処理葉では、処理 28 日後においても親化合物が約 90%TRR を占め、代謝物として B、C、D、F、G 及び H が 5.1%TAR 以下で検出された。(参照 2)

表 25 てんさいの処理葉における代謝物 (%TAR)

標識体	処理後 日数	親化 合物	B	C	D	F/G	H	B,Cの 抱合体 ¹⁾	極性 代謝物	抽出 残渣	合計
[phe- ¹⁴ C] キザロホッ プエチル	1	94.5	1.8	0.2	1.8	0.1		0.9	0.1	0.1	99.6
	28	65.4	1.3	0.2	2.1	0.1		1.3	2.4	0.3	73.2
[qui- ¹⁴ C] キザロホッ プエチル	1	85.8	2.2	0.2	2.4		0.3	1.4	—	0.2	92.5
	28	61.1	2.1	0.2	2.1		0.2	2.5	1.5	1.8	71.9

¹⁾: [qui-¹⁴C] キザロホップエチル処理区では B、C、H の抱合体、—: 検出されず

(5) ばれいしょ (ラセミ体)

ばれいしょ (品種名: 男爵) の 10～15 cm の高さに生育した植物体の第 2～5 葉に、[qui-¹⁴C]キザロホップエチルの 500 ppm 乳剤を塗布 (5～10 μL) し、処理直後から 14 日後まで経時的に植物体を、45 日後に塊茎を採取して植物体内運命試験が実施された。

ばれいしょの処理葉における代謝物は表 26 に示されている。

処理 14 日後における総残留放射能は、処理葉で 91%TAR、根部で 0.1%TAR 以下であった。処理 45 日後の塊茎中に検出された放射能は 0.9~1.4%TAR (0.01 mg/kg) であった。キザロホップエチルはほとんどが処理葉に留まり、他部位への移行は極めて緩慢であった。

処理葉における残留放射能の主要成分は親化合物であり、主要代謝物は B 及びその抱合体であった。(参照 2)

表 26 ばれいしょの処理葉における代謝物 (%TAR)

処理後 日数	親化 合物	B	C	D	H	主にBの 抱合体	極性 代謝物	抽出 残渣	合計
1	87.7	4.0	0.4	1.6	0.8	1.5	0.1	0.3	96.4
14	63.1	3.4	0.6	1.5	2.4	9.8	4.0	5.7	90.6

(6) トマト (R体)

トマト (品種名 : Sunny) の播種 50 日後の開花時期の茎葉部に、[phe-¹⁴C]または[qui-¹⁴C]キザロホップ-P-エチルを 448 g ai/ha の用量で 1 回散布処理し、茎葉部は処理 0~48 日後まで、果実は処理 7~30 または 48 日後まで経時的に採取して、植物体内運命試験が実施された。

果実及び茎葉中放射能分布及び代謝物は表 27 に示されている。

果実では、親化合物 (R 体) の濃度は低く、0.075 mg/kg を上回ることはなかった。主要代謝物は B (最大 0.041 mg/kg) であり、他に C、F、H 及び I が検出された。茎葉では、親化合物 (R 体) の濃度は経時的に減少し、処理 48 日後には処理直後の 3~4% となった。主要代謝物は B (最大 0.941~1.01 mg/kg) であり、他に C、F、G、H 及び I が検出された。(参照 2)

表 27 トマトの果実及び茎葉中放射能分布及び代謝物

試料	標識体	処理後 日数	総残留放 射能濃度 (mg/kg)	代謝物 (%TRR)								
				親化 合物 (<i>R</i> 体)	B	C	F	G	H	I	その他	残渣
果 実	[phe- ¹⁴ C] キザロ ホップP- エチル	7	0.346	—	11.8	1.2	—	—	/	/	15.6	5.2
		30	0.019	—	—	—	<5.3	—	/	/	<5.3	10.5
	[qui- ¹⁴ C] キザロ ホップP- エチル	7	0.188	39.9	5.9	2.7	/	/	8.0	—	10.6	11.7
		30	0.017	NA	NA	NA	/	/	NA	NA	NA	17.6
茎 葉	[phe- ¹⁴ C] キザロ ホップP- エチル	0	4.87	59.8	20.7	—	—	—	/	/	—	1.4
		48	0.853	10.4	4.8	0.7	6.2	7.0	/	/	33.2	19.5
	[qui- ¹⁴ C] キザロ ホップP- エチル	0	3.86	65.3	24.4	—	/	/	—	—	—	1.3
		48	0.794	12.5	6.5	0.5	/	/	8.4	2.3	13.9	23.7

—：検出されず、NA：分析せず

植物における主要代謝経路は、加水分解による B の生成及びその抱合化、エーテル結合の開裂による C、F、G 及び H の生成ならびに抱合化であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験 (*R*体)

2 種類の英国の底質土壌（砂土及びシルト質埴壤土）に、それぞれの底質に付随した水（河川水及び池水）を加え、[phe-¹⁴C]キザロホップP-エチルを 188 g ai/ha の濃度で添加し、10°Cの暗条件下で 158 日間インキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。また、各水相及び底質抽出画分について、キラルカラムを用いた異性体比率分析が実施された。

各土壌中の放射能分布及び分解物は表 28 に示されている。

非滅菌処理区では、両土壌とも水相中放射能の減衰は 2 相性を示した。砂土では 63 日後、シルト質埴壤土では 102 日後まで緩やかに、その後はより速やかに減衰した。底質抽出画分は、28 日後に砂土で 23.4%TAR、シルト質埴壤土で 44.3%TAR と最大値に達した後、158 日後にはそれぞれ 15.3 及び 22.5%TAR まで減衰した。底質残渣及び ¹⁴CO₂ は経時的に増加し、158 日後には両画分合わせて 50%TAR 以上となった。

滅菌処理区では、放射能の大部分が底質抽出画分中に認められ、残渣中の放射能は極めて少なかった。

いずれの試験区においても、主要分解物は B であった。この加水分解は滅菌処理区よりも非滅菌処理区で速やかであり、微生物によって促進されていることが示唆された。その他の分解物として C、E、G 及び F が検出された。

キザロホップエチル及び分解物 B の推定半減期は、それぞれ 1~2 及び 84~134 日と算出された。

各水相及び底質抽出画分のキラル分析の結果、非滅菌土壌では低率（処理放射能の 0.2~3.5%）であるが、分解物 B の R 体が徐々に S 体へキラル変換することが確認された。また、砂土では極めて少量（0.9% TAR）のキザロホップエチルの S 体が検出された。滅菌土壌ではキラル変換はほとんど認められなかった。（参照 2）

表 28 各土壌中の放射能分布及び分解物 (%TAR)

土壌	化合物	非滅菌						滅菌			
		処理0日後		処理102日後		処理158日後		処理102日後		処理158日後	
		水相	底質	水相	底質	水相	底質	水相	底質	水相	底質
砂土	親化合物 (R体)	57.8	19.7	0.1	0.3	0	0.2	5.4	49.3	4.1	62.5
	B	6.0	7.5	22.7	9.3	1.5	4.9	23.6	2.7	25.6	4.2
	C	0	0	0.5	5.1	0	3.8	0	0.2	0	0.3
	E	0	0	2.4	0.7	1.8	0	0	0	0	0
	G	0	0	0	0.2	0	0	0	0	0	0
	その他 ¹⁾	0	0	5.5	2.5	7.0	6.4	0.1	0.8	0.3	1.1
	底質残渣	0.4		29.1		37.9		0.9		1.3	
¹⁴ CO ₂	NA		7.5		22.7		11.9		6.1		
シルト質壤土	親化合物 (R体)	53.4	28.8	0	0.2	0	0.1	3.4	72.8	1.8	61.9
	B	5.1	5.0	37.8	37.2	2.2	15.3	5.4	2.9	5.7	3.8
	C	0	0	0	2.3	0	1.1	0	0.2	0	0.5
	E	0	0	0.9	0.9	0.4	2.5	0	0	0	0
	G	0	0	1.0	0	0	0	0	0	0	0
	その他 ¹⁾	0	0	1.9	1.6	6.9	3.5	0.2	0.2	0.3	1.0
	底質残渣	0.2		5.9		31.6		0.4		0.6	
¹⁴ CO ₂	NA		3.4		21.9		7.1		3.3		

¹⁾：原点部と未知化合物の合計値、NA：分析せず

(2) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験 (ラセミ体)

シルト質壤土 (千葉) 及び軽埴土 (長野) を、好気または嫌氣的条件下、30℃の暗所で 1 週間予備培養した後、[phe-¹⁴C] または [qui-¹⁴C] キザロホップエチルを 2 mg/kg となるように添加し、30℃の暗所で最長 360 日間インキュベートして、好気及び嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

各土壌における放射能分布及び分解物は表 29 に示されている。

好氣的及び嫌氣的条件下では、処理直後に親化合物は 77.6~93.3% TAR 検出されたが、試験終了時 [シルト質壤土 (好気条件)：処理 360 日後、軽埴土 (好気条件)：処理 60 日後、シルト質壤土 (嫌気条件)：処理 90 日後] には 2.4~

7.5%TAR まで減少した。土壌の種類及び好気、嫌気条件にかかわらず、キザロホップエチルの分解はほぼ同じであった。推定半減期はいずれも 1 日以内であり、微生物に助長された速やかな分解を示した。

好氣的土壌中の主要分解物は B（処理 15 日後に最大 35.6%TAR）及び E（処理 180 日後に最大 10.9%TAR）であり、その他の分解物として C、F、G、H 及び I が検出された。嫌氣的土壌中の主要分解物は B（処理 30 日後に最大 35.2%TAR）であり、他に C、F 及び G が検出された。（参照 2）

表 29 各土壌における放射能分布及び分解物（%TAR）

試験条件 土壌	好氣的条件						滅菌条件		嫌氣的条件	
	シルト質壤土				軽埴土		シルト質壤土		シルト質壤土	
標識体	[phe- ¹⁴ C]キザロ ホップエチル		[qui- ¹⁴ C]キザロ ホップエチル		[phe- ¹⁴ C]キザロ ホップエチル		[phe- ¹⁴ C]キザロ ホップエチル		[phe- ¹⁴ C]キザロ ホップエチル	
処理後 日数	1	90	30	90	1	60	1	90	1	90
親化合物	39.1	6.0	9.3	5.6	36.0	7.5	95.4	48.6	40.7	3.0
B	21.1	14.5	23.2	15.1	32.3	17.3	0.6	6.3	21.6	25.6
C	1.4	3.2	1.3	3.2	0.8	1.5	0.2	0.5	1.3	0.3
E	2.6	0.9	1.6	4.0	0.4	4.7				
F	1.2	0			0.2	0	1.3	1.1	0.7	0
G	3.1	6.3			0.8	6.9	0.1	0.7	1.9	1.4
H			tr	tr						
I			5.0	4.9						
抽出残渣	21.1	46.2	47.0	49.5	18.6	43.6	1.2	41.1	25.6	49.8
¹⁴ CO ₂	NA	13.2	1.1	4.1						

NA：分析せず、tr：痕跡量

（3）土壌表面光分解試験（ラセミ体）

シルト質壤土（千葉）の土壌薄層上に、[phe-¹⁴C]キザロホップエチルを 40 g ai/ha となるように均一に処理した後、25～30℃で 30 日間紫外線（光強度：450～1,800 W/m²、波長：365 nm）を照射して土壌表面光分解試験が実施された。

照射 3 日後には親化合物は 67%TAR まで減少したが、以後の減少は緩慢であり、30 日後においても親化合物は 47.1%TAR 残存していた。主要分解物は B（30 日後で 4.7%TAR）であり、他に C 及び F が 1.4%TAR、¹⁴CO₂ が 16.8%TAR 検出された。キザロホップエチルの推定半減期は 14～30 日と算出された。（参照 2）

（4）土壌吸着試験（ラセミ体）

国内及び米国の 4 種類の土壌 [埴壤土（栃木及び Hatzenbeler）、シルト質壤土（Oregon）及び砂土（宮崎）] を用いて、土壌吸着試験が実施された。

土壌中で分解物 B への速やかな分解が確認され、Freundlich の吸着等温試験の実施は困難と判断された。各土壌の一濃度での直接法により算出された吸着係数 K_{ads} は 21.6～149、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 982～1,740

であった。(参照 2)

(5) 土壌吸脱着試験 (分解物 B)

4 種類の英国土壌 [埴土 (Derby)、埴壤土 (Lincolnshire) 及び壤質砂土 (Nottinghamshire 及び Moor)] 及び 1 種類の国内土壌 [シルト質埴壤土 (茨城)] を用いて、分解物 B の土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 8~125、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 214~1,790、脱着係数 K_{des} は 13~157、補正脱着係数 K_{desoc} は 277~2,640 であった。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験 (蒸留水) (ラセミ体)

pH 7 の非滅菌及び滅菌蒸留水、ならびに pH 2~11 の 10 種類の滅菌緩衝液 (リン酸、酢酸及びホウ酸の混合水溶液に水酸化ナトリウム水溶液を加えて調製) に、 $[phe-^{14}C]$ キザロホップエチルを 0.2 mg/L となるように添加し、25°C の暗条件下で最長 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 2~9 の滅菌緩衝液中における分解物及びキザロホップエチルの推定半減期は表 30 に示されている。

pH 7 の非滅菌蒸留水中では、処理 7 日後に親化合物は 0.4% TAR に減少し、分解物 B が 94.6% TAR 検出された。推定半減期は 1~3 日であった。pH 7 の滅菌蒸留水中では、処理 7 日後においても約 90% TAR が親化合物であったことから、蒸留水中での加水分解は、主として生物的な分解であることが示唆された。

pH 3~7 (弱酸性及び中性下) の滅菌緩衝液中では、親化合物は処理 4 日後においても 90% TAR 以上残存しており、比較的安定であったが、pH 9 以上では急速に分解された。各 pH における共通の主要分解物は B であった。(参照 2)

表 30 滅菌緩衝液中における分解物 (%TAR) 及びキザロホップエチルの推定半減期

pH	2		5		7		9	
	1	14	3	14	1	14	1	14
処理後日数	1	14	3	14	1	14	1	14
親化合物	85.4	41.4	95.7	93.3	92.1	94.4	46.1	5.8
B	3.3	23.9	0.4	0.7	0.8	10.5	40.9	76.4
C							0.4	1.1
F	4.0	14.7	1.5	1.3	0.8	0	0.5	3.8
G	0.2	10.3			0.1	0.2		
その他	1.1	2.3	4.7	3.6	0.7	0.8	0.6	2.6
推定半減期 (日)	12.2		360		157		3.7	

(2) 加水分解試験 (緩衝液) (分解物 B)

pH 5 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液)

の各滅菌緩衝液に、非標識の分解物 B を 100 mg/L となるように添加し、22°C の暗条件下で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

いずれの pH においても B の分解は認められず、安定であった。(参照 2)

(3) 水中光分解試験 (緩衝液) (ラセミ体) ①

pH 5 の滅菌酢酸緩衝液に、[phe-¹⁴C]キザロホップエチルまたは[qui-¹⁴C] キザロホップエチルを 0.05 mg/L となるように添加し、25°C で 28 日間人工光 (光源: 蛍光サンランプ及び蛍光ブラックランプ、光強度: 16 W/m²、波長範囲: 300~400 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

両標識体処理区において、親化合物は 28 日後には 64~67% TAR に減少した。分解物として B、C 及び H が検出されたが、いずれも 10% TAR 未満であった。¹⁴CO₂ は経時的に増加し、28 日後に 8~9% TAR 検出された。キザロホップエチルの推定半減期は 69 日と算出された。(参照 2)

(4) 水中光分解試験 (緩衝液) (ラセミ体) ②

pH 7 の滅菌緩衝液に、[phe-¹⁴C]キザロホップエチルを 0.2 mg/L となるように添加し、25±1°C で 24 時間紫外線 (光強度: 450~1,800 W/m²、波長: 365 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

照射 24 時間後において、親化合物は 1.9% TAR に減少し、分解物 B、C、F 及び G が 2% TAR 未満、水溶性未同定代謝物が 33.4% TAR、¹⁴CO₂ が 41.2% TAR 検出された。キザロホップエチルの推定半減期は 3~6 時間と算出された。(参照 2)

(5) 水中光分解試験 (自然水) (ラセミ体)

滅菌自然水 [河川水 (茨城)、pH 8.1~9.1] に、[phe-¹⁴C]キザロホップエチルまたは[qui-¹⁴C]キザロホップエチルを 0.1 mg/L となるように添加し、25±2°C で 6 日間キセノン光照射 (光強度: 300 W/m²、波長範囲: 300~800 nm) して水中光分解試験が実施された。

両標識体処理区において、親化合物は、照射区または暗所区に関係なく速やかに減少し、6 日後には 0.1~0.3% TAR となった。主要分解物として、照射区では B が 46.7~47.3% TAR、C が 12.6~14.3% TAR 検出された。他に E、F、G 及び H が 2% TAR 未満検出された。¹⁴CO₂ は経時的に増加し、6 日後には 3.5~5.9% TAR 検出された。暗所区では 6 日後における残留放射能のほとんど (94.4~101% TAR) が分解物 B として残存し、他に C、E、G 及び H が 2% TAR 未満検出された。キザロホップエチル及び分解物 B の推定半減期は、それぞれ 0.7 及び 6.3 日、北緯 35° (東京)、春の太陽光下に換算すると、それぞれ 2.2 及び 19.1 日であった。

キザロホップエチル及び分解物 B のキラル変換の有無について確認したとこ

ろ、*R*及び*S*体の存在比はほぼ1対1であり、キラル変換は認められなかった。
(参照2)

5. 土壌残留試験（ラセミ体）

火山灰土・砂壤土（千葉）、洪積土・埴壤土（大阪）、火山灰土・埴壤土（岩手）、
沖積土・埴壤土（①三重、②岡山、③福岡）及び洪積火山灰土・軽埴土（茨城）を
用いて、キザロホップエチル及び代謝物 *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。結果は表31に示されている。（参照2）

表31 土壌残留試験成績

試験		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期（日）
				キザロホップエチル+B
容器内試験	畑水分状態	2 mg/kg	火山灰土・砂壤土	3～7
			洪積土・埴壤土	3～7
		0.15 mg/kg	火山灰土・埴壤土	≤1
	湛水状態	0.1 mg/kg	沖積土・埴壤土①	7～15
			洪積火山灰土・軽埴土	約47
			沖積土・埴壤土②	約33
		沖積土・埴壤土③	約5	
圃場試験	畑地状態	150 g ai/ha	火山灰土・埴壤土	7～15
			沖積土・埴壤土①	7～15
	水田状態	100 g ai/ha	沖積土・埴壤土②	約15
			沖積土・埴壤土③	約2

¹⁾：容器内試験の畑水分状態では原体、湛水状態では純品、圃場試験では10%フロアブル剤を使用

6. 作物等残留試験（ラセミ体）

(1) 作物残留試験

だいず、あずき、いんげんまめ等を用いて、キザロホップエチル及び代謝物 *B* を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙3に示されている。なお、分析はすべてキザロホップ（代謝物 *B*）に加水分解して実施されており、残留値は、キザロホップエチル及び *B* の含量のキザロホップエチル換算値で示されている。

キザロホップエチル及び *B* の含量の最大残留値は、散布21日後に収穫した大根（葉部）で認められた0.737 mg/kgであった。（参照2）

(2) 魚介類における最大推定残留値

キザロホップエチルの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

キザロホップエチルの水産 PEC は0.11 µg/L、BCF は199（試験魚種：コイ）、

魚介類における最大推定残留値は 0.109 mg/kg であった。(参照 11)

7. 一般薬理試験 (ラセミ体)

キザロホップエチルのラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 31 に示されている。(参照 2)

表 31 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	DD マウス	雄 3 雌 3	0、100、300、500 (皮下) ¹⁾	300	500	運動性低下、耳介反射鈍化及び体温低下等の軽度の中樞抑制作用
	自発運動量 (回転籠法)	DD マウス	雄 7	0、300、1,000 (皮下) ¹⁾	1,000	—	影響なし
	抗痙攣作用	DD マウス	雄 7	0、300、1,000 (皮下) ¹⁾	1,000	—	予防的効果なし
	筋弛緩作用 (懸垂法)	DD マウス	雄 7	0、100、300、500 (皮下) ¹⁾	500	—	作用なし
	筋弛緩作用 (斜面法)	DD マウス	雄 7	0、100、300、500 (皮下) ¹⁾	500	—	作用なし
	体温	ウサギ	雄 3	0、30、100 (筋肉内) ¹⁾	—	30	体温低下
	脳波	ウサギ	1	0、10、30 (静脈内) ²⁾	—	10	脳機能障害 (一過性)
呼吸・循環器系	呼吸	雑種 イヌ	対照 3 処理 7	0、1、5、10 (静脈内) ²⁾	5	10	呼吸数増加
	血圧	雑種 イヌ	対照 3 処理 7	0、1、5、10 (静脈内) ²⁾	1	5	血圧下降
	心電図	雑種 イヌ	対照 3 処理 7	0、1、5、10 (静脈内) ²⁾	10	—	影響なし
	腎機能 (尿量、 電解質)	Wistar ラット	雄 5	0、100、300 (皮下) ¹⁾	—	100	尿量減少
消化器系	小腸輸送能	DD マウス	雄 7	0、300、500、1,000 (皮下) ¹⁾	300	500	小腸炭末輸送能低下
	皮膚刺激性 (Draize 法)	ウサギ	6	0、1、5% (塗布) ¹⁾	5%	—	刺激性なし
	肝機能	ウサギ	3	0、30、100 (筋肉内) ¹⁾	—	30	AST、BUN 軽度 上昇 (一過性)
血液系	血液凝固	ウサギ	3	0、30、100 (筋肉内) ¹⁾	30	100	血液凝固時間延長 (約 1~2 分)
	溶血性試験	ウサギ	3	0、30、100 (筋肉内) ¹⁾	100	—	影響なし

注) 溶媒として、¹⁾ は Tween 80、²⁾ は 30%NIKKOL-DMSO を用いた。

— : 最大無作用量または最小作用量が設定できない。

8. 急性毒性試験（ラセミ体）

キザロホップエチル原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 32 に示されている。（参照 2）

表 32 急性毒性試験概要（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	1,670	1,480	自発運動低下または消失、うずくまり姿勢、腹臥位姿勢、立毛
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	2,360	2,350	自発運動低下または消失、うずくまり姿勢、腹臥位姿勢
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
腹腔内	SD ラット 雌雄各 10 匹	2,680	2,510	自発運動の低下、うずくまり姿勢、腹臥位姿勢
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	642	641	自発運動の低下、うずくまり姿勢、腹臥位姿勢
皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下 死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		赤色鼻汁、脱毛、立毛、下痢、 会陰部の汚れと着色、鼻汁、蹲 踞姿勢、体軀蒼白、眼球の混濁、 眼分泌物、部分的閉眼
		5.8		

代謝物 B、C、G 及び H の SD ラット（雌雄各 10 匹）を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 33 に示されている。（参照 2）

表 33 急性毒性試験概要（代謝物）

被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
B	1,330	1,520	自発運動低下または消失、うずくまり姿勢、 歩行緩慢、腹臥位姿勢、立毛
C	>5,000	>5,000	自発運動低下、うずくまり姿勢、腹臥位姿勢 死亡例なし
G	>5,000	>5,000	自発運動低下、うずくまり姿勢 死亡例なし
H	>5,000	>5,000	自発運動低下、うずくまり姿勢 死亡例なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験（ラセミ体）

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。ウサギの眼及び皮膚のいずれに対しても刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施された。皮膚感作性は陰性であった。（参照 2）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）（ラセミ体）

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、40、128 及び 1,280 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、90 日間の投与終了後、各群の雌雄各 5 匹には 6 週間の回復期間が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

投与終了時に 1,280 ppm 投与群の雌雄に認められた肝臓の変化は、回復期間終了時には消失したが、同群雄の精巣には、回復期間終了時においても低頻度ながら投与終了時と同様に萎縮等の変化が認められた。

本試験において、128 ppm 以上投与群の雄で Alb 増加及び A/G 比上昇、雌で肝及び腎重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm（雄：2.6 mg/kg 体重/日、雌：3.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、8、14）

（肝臓及び精巣への影響に関する検討試験については[14. (1)]を参照）

表 34 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
1,280 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ RBC、Hb 及び MCHC 減少 ・ MCV 及び MCH 増加 ・ β-Glob 減少 ・ BUN、Cre、ALP、ALT、AST 及び LDH 増加 ・ 肝重量増加 ・ 精巣重量減少 ・ 肝臓：腫大、表面陥凹、褐色化 ・ 精巣：小型化、弛緩（軟化） ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 精巣萎縮、精子低形成 ・ 肺の限局性炎症性変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Hb 減少 ・ β-Glob 減少 ・ ALP 及び Chol 増加 ・ 肝腫大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
128 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Alb 増加及び A/G 比上昇 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝及び腎重量増加
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）（R体）

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、12、40、128 及び 1,280 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、90 日間の投与終了後、各群の雌雄各 10 匹には 6 週間の回復期間が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、1,280 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 128 ppm（雄：7.7 mg/kg 体重/日、雌：9.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、14）

表 35 90 日間亜急性毒性試験（ラット）（R体）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,280 ppm	<ul style="list-style-type: none">・体重増加抑制傾向・Glob、T.Chol 減少・Alb、A/G 比、BUN、ALP 及び血清 ChE 増加・肝絶対及び比重量増加	<ul style="list-style-type: none">・体重増加抑制傾向・飲水量増加・Glob 減少・Alb、A/G 比及び ALP 増加・肝絶対及び比重量増加
128 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）（ラセミ体）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹、1,000 ppm 投与群は雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、100、316 及び 1,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、90 日間の投与終了後、1,000 ppm 投与群の雌雄各 10 匹には 4 週間の回復期間が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

投与終了時には全投与群で肝細胞肥大/過形成が認められたが、100 ppm 投与群でみられた肝臓の組織学的変化には回復性が認められた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で、病理組織学的変化を伴う肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：14.6 mg/kg 体重/日、雌：24.5 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。（参照 2、8、14）

表 36 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・腹部膨満 ・体重増加抑制 ・摂餌量増加 ・T.Chol 減少 ・TP、BUN 及び AST 増加 ・副腎皮質細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP、BUN 及び ALT 増加 ・肝腫大 ・黄体数減少
316 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Alb、ALP 及び ALT 増加 ・副腎絶対及び比重量増加 ・肝腫大 ・肝臓：緑褐色色素沈着、胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・腹部膨満 ・肝臓：緑褐色色素沈着、胆管増生
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・肝変色 ・び慢性肝細胞肥大/過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・肝変色 ・び慢性肝細胞肥大/過形成

(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）(R体)

ICR マウス（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100、316 及び 1,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、投与終了後、一群雌雄各 10 匹には 4 週間の回復期間が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：1.7 mg/kg 体重/日、雌：2.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 14）

表 37 90 日間亜急性毒性試験（マウス）(R体) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・TP、Alb、A/G 比、ALT、ALP、LDH、AST 及び血漿 ChE 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・TP、Alb、ALT、ALP 及び LDH 増加
316 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・副腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 6 カ月間亜急性毒性試験（イヌ）(ラセミ体)

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、25、100 及び 400 ppm）投与による 6 カ月間亜急性毒性試験が実施された。

400 mg/kg 投与群の雄 2 例に一部精細管の萎縮が認められ、正常像に分類できる所見ではあったが、検体投与の影響も否定できなかった。

本試験において、400 ppm 投与群の雄で BUN の増加傾向、雌で有意な増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：3.20 mg/kg 体重/日、雌：3.17 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2～4、8、14）

(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) (ラセミ体)

NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体: 0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の動物にも検体投与による悪影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、4、14)

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) (ラセミ体)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、100 及び 400 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。なお、本試験に先だって実施された 6 カ月間亜急性毒性試験 [10. (5)] では、400 ppm 投与群の雌雄で BUN の増加が認められたため、無毒性量は 100 ppm と考えられた。本試験では、投与期間の延長に伴う毒性発現が期待できたことから、投与量は亜急性毒性試験と同じ用量に設定された。

BUN は、400 ppm 投与群で、全投与期間を通じて軽度の増加傾向を示したが、統計学的に有意な変化ではなかった。また、肝比重量が 100 ppm 投与群の雌及び全投与群の雄でわずかに高値を示したが、統計学的に有意な変化ではなく、肝臓に病理組織学的変化も認められなかった。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による悪影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 400 ppm (雄: 13.4 mg/kg 体重/日、雌: 14.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~4、14)

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) (ラセミ体)

SD ラット (主群: 一群雌雄各 50 匹、衛星群: 一群雌雄各 35 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、100 及び 400 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 38 に示されている。

肝細胞腫瘍が対照群を含む全群に認められ、2 群間の比較では発生頻度に統計学的な有意差は認められなかったが、良性腫瘍、悪性腫瘍ならびに良性+悪性腫瘍の発生頻度の検定では、100 ppm 以上投与群の雌において、悪性腫瘍の発生頻度に増加傾向がみられた。しかし、雌の全肝臓標本について再評価を行った結果、いずれの投与群においても対照群との差は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 25 ppm (雄: 0.9 mg/kg 体重/日、雌: 1.1 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 2~4、8、14) (肝酵素誘導試験に関しては [14. (2)] を参照)

表 38 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
400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球数増加 ・Alb 増加、Glob 減少、A/G 比上昇 ・ALP 増加 ・肝腫大、肝暗色化 ・肝補正重量³増加 ・肝臓：び漫性肝細胞肥大、細胞質好酸性変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・好中球数増加 ・ALP 増加 ・肝腫大 ・肝補正重量増加 ・肝臓：細胞質好酸性変化
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・Alb 増加、Glob 減少、A/G 比上昇 ・肝暗色化 ・小葉中心性肝細胞肥大
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 カ月間発がん性試験（マウス）（ラセミ体）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 70 匹、衛星群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、2、10、80 及び 320 ppm）投与による 18 カ月間発がん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 39 に示されている。

10 ppm 以上投与群の雄で、最終と殺時に副腎比重量の増加が認められた。しかし、衛星群では変化がみられず、雌では全く影響が認められないこと、対応する生物学的変化が認められないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

80 ppm 投与群の雄では、統計学的に有意ではないが、精巣萎縮（両側）の発生頻度の増加傾向がみられた。雄の最大耐性量であった 320 ppm 投与群では、雄で肝細胞腫瘍（悪性：10/70、良性：8/70）、雌で卵巣黄体腫（3/69）の発生頻度に増加傾向がみられた。しかし、いずれの腫瘍発生頻度にも統計学的な有意差は認められず、背景データ（肝細胞腫瘍：悪性 6～28%、良性 0～16%、卵巣黄体腫：0～5.3%）内の変動であった。

本試験において、80 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：1.55 mg/kg 体重/日、雌：1.88 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 2、3、4、14）

（肝酵素誘導試験に関しては[14. (3)]を参照）

³ 体重を共変量として補正した値（以下同じ）。

表 39 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
320 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 ・腹部腫脹 ・Alb 及び ALP 増加 ・肝腫大、肝暗色化 ・精巣絶対及び比重量減少 ・肝臓：び慢性肝細胞肥大、限局性マクロファージ色素沈着 ・精巣萎縮（両側） 	<ul style="list-style-type: none"> ・腹部腫脹 ・ALP 増加 ・肝腫大、肝暗色化 ・肝臓：び慢性肝細胞肥大、限局性マクロファージ色素沈着
80 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・肝臓：肝細胞色素沈着、類洞細胞色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重量増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝臓：肝細胞色素沈着、類洞細胞色素沈着
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）（ラセミ体）

SD ラット（一群雌雄各 23 匹）を用いた混餌（原体：0、25、100 及び 400 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

本試験において、親動物では 400 ppm 投与群の P 雄及び F₁ 雌雄で体重増加抑制が、児動物では 100 ppm 以上投与群の F₂ 児動物で肝細胞好酸性変化等が認められたので、無毒性量は親動物では雌雄とも 100 ppm（P 雄：9.4 mg/kg 体重/日、P 雌：10.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：12.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：13.2 mg/kg 体重/日）、児動物では 25 ppm（P 雄：2.4 mg/kg 体重/日、P 雌：2.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：3.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：3.3 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 2、14）

表 40 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F _{1a} 、F _{1b}		親：F ₁ 、児：F _{2a} 、F _{2b}		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制
	100 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・生存児数減少 ・低体重 		<ul style="list-style-type: none"> ・生存児数減少 ・哺育 4 日生存率低下 ・低体重 ・脾絶対及び比重量減少 ・胸腺絶対及び比重量減少（雄のみ） 	
	100 ppm 以上	100 ppm 以下 毒性所見なし		<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞好酸性変化 	
	25 ppm			毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験（ラット）（ラセミ体）

SD ラット（開腹群：一群雌 20～24 匹、哺育群：一群雌 13～14 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。哺育群の児動物については、8 週齢時に各腹雌雄各 2 匹を残し、その他全例を剖検して、内臓及び骨格検査が行われた。残りの児動物については、10 週齢以降に一群雌雄各 20 匹以上を選別して同群内で交配させ、生殖能力試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

300 mg/kg 体重/日投与群の胎児において、14 肋骨の発生頻度が有意に増加したが、哺育群の 8 週齢時における児動物の骨格検査では、14 肋骨の発現頻度に異常は認められなかった。胎児期に認められた小型の 14 肋骨は椎弓に癒合一体化していると考えられ、本試験で認められた胎児の 14 肋骨は、生後発育過程で消失するものと考えられた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が、300 mg/kg 体重/日投与群の胎児で生存率低下（胎盤遺残数増加）等が認められたので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

表 41 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	開腹群		哺育群	
	母動物	胎児	母動物	児動物
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対重量増加 ・胎盤遺残数増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下（胎盤遺残数増加） ・14 肋骨 		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし		毒性所見なし	

(3) 発生毒性試験（ウサギ）（ラセミ体）①

NZW ウサギ（一群雌 15～18 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、7、15、30 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、60 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少、甲状腺及び胸腺重量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群でも検体投与による悪影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 60 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 2、14）

(4) 発生毒性試験（ウサギ）（ラセミ体）② [1987年、GLP]

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、7、20 及び 60 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、60 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群でも検体投与による悪影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 60 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 3、4）

1.3. 遺伝毒性試験（ラセミ体）

キザロホップエチル（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウス及びラット精原細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験、マウスを用いた小核試験ならびにラットを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 42 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 2）

表 42 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> (M45、H17 株)	125～4,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2hcr)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL)	125～1,000 µg/mL 3.91～125 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 8 匹)	0、300、600、1,200 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回、強制経口投与)	陰性
	染色体異常試験	ICR マウス (精原細胞) (一群雄 10 匹)	0、180、600、1,800 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	染色体異常試験	SD ラット (精原細胞) (一群雄 5 匹)	0、6、60、600 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	優性致死試験	SD ラット (一群雄 18 匹)	0、16、50、160 mg/kg 体重/日 (5 日間強制経口投与)	陰性

注) +/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 D の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験が実施された。結果は表 43 に示されているとおり、いずれも陰性であった。（参照 2）

表 43 遺伝毒性試験概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
D	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (M45、H17 株)	20~2,000 µg/ディスク (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2her-)	1~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) ラットを用いた肝及び精巣への影響に関する検討試験（ラセミ体）

雄の SD ラットに、非標識体で希釈した[phe-¹⁴C]キザロホップエチルを 160 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間反復経口投与し、投与終了 1 日及び 7 日後に肝臓及び精巣を採取して、光学及び電子顕微鏡による検討試験が実施された。

結果は表 44 に示されている。

肝臓では、投与終了 7 日後の光顕所見及び電顕所見とも対照群と同様であり、ほぼ完全な回復性が認められたが、精巣への影響は継続しており、7 日後においても精子細胞壊死、単核細胞浸潤及び大食細胞出現が認められた。（参照 2）

表 44 ラットにおける肝及び精巣への影響に関する検討試験結果

	投与終了 1 日後		投与終了 7 日後	
	光顕所見	電顕所見	光顕所見	電顕所見
肝臓	<ul style="list-style-type: none"> 肝細胞腫脹 細胞質好酸性 核濃染する変性細胞 細胞質内顆粒 	<ul style="list-style-type: none"> ミトコンドリア増生 粗面小胞体拡張傾向 	対照群と同様	対照群と同様
精巣	<ul style="list-style-type: none"> 間質水腫 精子細胞変性、壊死 	<ul style="list-style-type: none"> 精子細胞膜崩壊 	対照群と同様	<ul style="list-style-type: none"> 精子細胞壊死 単核細胞浸潤、大食細胞出現

(2) ラットを用いた肝酵素誘導試験（ラセミ体）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、キザロホップエチルを 0、25、400 及び 1,280 ppm の用量で 7 日間混餌投与し、肝酵素誘導試験が実施された。陽性対照群には、フェノバルビタールを 50 mg/kg 体重の用量で 7 日間腹腔内投与された。動物は 8 日目にと殺し、肝重量、ミクロソーム蛋白濃度、チトクローム P450、チトクローム b5 及び DNA 量が測定された。

400 ppm 投与群の雄を除き、いずれの投与群においても、チトクローム P450 及び b5 の増加は認められなかった。400 ppm 投与群の雄ではチトクローム P450 の有意な増加が認められたが、フェノバルビタール投与群のように顕著ではなく、

肝酵素誘導剤とは考えられなかった。400 ppm 以上投与群の雌雄で、肝絶対及び比重量増加が認められたが、対応する DNA の増加はなく、キザロホップエチルの投与により DNA 合成が刺激され、肝重量増加が引き起こされるとは考えられなかった。(参照 2)

(3) マウスを用いた肝酵素誘導試験 (ラセミ体)

Balb/C マウス (一群雌雄各 5~6 匹) に、キザロホップエチルを 0、10、320 及び 1,000 ppm の用量で 7 日間混餌投与し、肝酵素誘導試験が実施された。陽性対照群には、フェノバルビタールを 50 mg/kg 体重の用量で 7 日間腹腔内投与された。動物は 8 日目にと殺し、肝重量、ミクロソーム蛋白濃度、チトクローム P450 及びチトクローム b5 が測定された。

いずれの投与群においても、チトクローム P450 の増加は認められなかった。320 ppm 以上投与群の雌雄で、肝絶対及び比重量、ならびにミクロソーム蛋白濃度が用量依存性に増加し、同群の雄ではチトクローム b5 も有意に増加した。フェノバルビタール投与群との比較では、対照群及び投与群の雌雄のチトクローム P450 及び b5 は有意に低かったが、320 ppm 以上投与群の雌雄の肝重量は有意に高かった。(参照 2)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「キザロホップエチル」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したキザロホップエチルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたキザロホップエチルは速やかに吸収され、血液、腎臓及び肝臓に多く分布したが、投与 168 時間後には組織中放射能濃度はほとんど消失し、組織残留性及び組織蓄積性は認められなかった。排泄は比較的速やかで、投与後 168 時間で 89.5～99.7% TAR が糞尿中に排泄された。主要排泄経路は雄では糞中であつたが、雌では尿中排泄率が雄より高く、尿及び糞中排泄の差が小さかつた。組織中の主要代謝物は B (キザロホップ) であり、尿及び糞中の主要代謝物は B 及び G であつた。主要代謝経路は、加水分解、キノキサリン環の水酸化、フェニル基及びキノキサリン環エーテル結合の酸化 (または脱アルキル化) であると考えられた。

¹⁴C で標識したキザロホップエチルのだいで、てんさい、ばれいしょ及びトマトを用いた植物体内運命試験の結果、可食部の残留放射能は微量であり、処理部からの浸透移行性は小さいと考えられた。主要代謝物は B 及びその抱合体であり、主要代謝経路は、加水分解及びその抱合化であると考えられた。

キザロホップエチル及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、キザロホップエチル及び B の含量の最大残留値は、散布 21 日後に収穫した大根 (葉部) の 0.737 mg/kg であつた。また、魚介類におけるキザロホップエチルの最大推定残留値は 0.109 mg/kg であつた。

各種毒性試験結果から、キザロホップエチル投与による影響は、主に肝細胞肥大、精巣萎縮等であつた。発がん性、催奇形性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ラセミ体及び R 体の試験の比較から、両者の動態及び代謝は同等であり、毒性プロファイル及び毒性の程度もほぼ同等であると考えられた。

各種試験結果及び分析法をふまえ、食品中の暴露評価対象物質をキザロホップエチル (親化合物) 及び代謝物 B と設定した。

各試験における無毒性量等は表 45 に示されている。

マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験において無毒性量が設定できなかったが、より長期でかつより低用量の濃度を設定した試験 (18 カ月間発がん性試験) において無毒性量が得られていることから、マウスについての無毒性量は得られていると考えられた。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における 0.9 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 0.009 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.009 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

なお、入手可能な試験成績は、キザロホップエチル及びキザロホップPエチルのみであったことから、本評価にキザロホップPテフリルは含まないこととする。

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 45 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			米国	豪州 ³⁾	カナダ	EU	農薬抄録	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、40、128、1,280 ppm 雄：0、2.6、8.4、82.9 雌：0、3.0、9.7、93.6	雄：8.4 雌：9.7 体重増加抑制、肝 重量増加、 小葉中心性肝細胞 肥大	/	2.8 赤血球パラメー タの変化、肝及 び腎重量増加等	雄：2.6 雌：3.0 生化学的検査 値の変化、肝及 び腎重量増加 等	雄：2.6 雌：3.0 雄：Alb 増加及び A/G 比上昇 雌：肝及び腎重 量増加	雄：2.6 雌：3.0 雄：Alb 増加及び A/G 比上昇 雌：肝及び腎重量 増加
	90日間 亜急性 毒性試験 (R体)	0、12、40、128、1,280 ppm 雄：0、0.7、2.5、7.7、82.4 雌：0、0.8、2.9、9.0、91.6 [0、0.6、2、6.4、64] ₂₎	雌雄：6.4 雌雄：体重増加抑 制等	/	/	雄：7.7 雌：9.0 生化学的検査値 の変化、肝重量 増加、体重増加 抑制等	/	雄：7.7 雌：9.0 雌雄：体重増加抑 制等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、25、100、400 ppm 雄：0、0.9、3.7、15.5 雌：0、1.1、4.6、18.6	雄：0.9 雌：1.1 雌雄：小葉中心性 肝細胞肥大等 (発がん性は認め られない)	/	1.25 (NOEL) 肝細胞肥大等 (発がん性は認め られない)	雄：0.9 雌：1.1 雌雄：小葉中心 性肝細胞肥大	雄：0.9 雌：1.1 雌雄：小葉中心 性肝細胞肥大等 (発がん性は認め られない)	雄：0.9 雌：1.1 雌雄：小葉中心性 肝細胞肥大等 (発がん性は認め られない)
	2世代 繁殖試験	0、25、100、400 ppm	親動物：5.0 児動物：5.0	/	1.25 (NOEL)	親動物 雄：9.4~12.8	親動物 P雄：9.4	親動物 P雄：9.4

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			米国	豪州 ³⁾	カナダ	EU	農薬抄録	食品安全委員会 農薬専門調査会
		P 雄 : 0、2.4、9.4、37.8 P 雌 : 0、2.6、10.2、41.1 F ₁ 雄 : 0、3.2、12.8、54.4 F ₁ 雌 : 0、3.3、13.2、57.4 [0、1.25、5.0、20] ²⁾	繁殖能 : 5.0 親動物 : 体重増加抑制 児動物 : 低体重 繁殖能 : 生産児数減少		親動物 : 体重増加抑制 (400 ppm) 児動物 : 肝比重量増加、肝細胞好酸化性変化	雌 : 10.2~13.2 児動物 雄 : 2.4~3.2 雌 : 2.6~3.3 繁殖能 雄 : 37.8~54.4 雌 : 42.1~54.4 親動物 : 体重増加抑制 児動物 : 病理組織学的変化を伴う肝重量増加 (繁殖能に対する影響は認められない)	P 雌 : 10.2 F ₁ 雄 : 12.8 F ₁ 雌 : 13.2 児動物 P 雄 : 2.4 P 雌 : 2.6 F ₁ 雄 : 3.2 F ₁ 雌 : 3.3 親動物 雌雄 : 体重増加抑制 児動物 : 肝細胞好酸性変化等 (繁殖能に対する影響は認められない)	P 雌 : 10.2 F ₁ 雄 : 12.8 F ₁ 雌 : 13.2 児動物 P 雄 : 2.4 P 雌 : 2.6 F ₁ 雄 : 3.2 F ₁ 雌 : 3.3 親動物 雌雄 : 体重増加抑制 児動物 : 肝細胞好酸性変化等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、30、100、300	母動物 : 30 胎児 : 300 母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 毒性所見なし		30 (NOEL) 母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 骨格変異発生頻度増加	母動物 : 30 胎児 : 30 哺育児 : 100 母動物 : 体重増加抑制、摂餌量減少 胎児 : 吸収回数、骨	母動物 : 30 胎児 : 100 母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 生存率低下	母動物 : 30 胎児 : 100 母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 生存率低下

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			米国	豪州 ³⁾	カナダ	EU	農薬抄録	食品安全委員会 農薬専門調査会
			(催奇形性は認められない)			格変異増加 哺育児：体重増加 抑制、摂餌量減少	(催奇形性は認められない)	(催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、316、1000 ppm ----- 雄：0、14.6、41.1、 188 雌：0、24.5、73.1、 276			雌雄：15未満 (NOEL) 組織学的変化を 伴う肝重量増加	雄：14.6未満 雌：24.5未満 (NOEL) 組織学的変化を 伴う肝重量増加	雄：14.6未満 雌：24.5未満 雌雄：病理組織 学的変化を伴う 肝絶対及び比重量 増加	雄：14.6未満 雌：24.5未満 雌雄：病理組織学 的变化を伴う肝 絶対及び比重量 増加
	90日間 亜急性 毒性試験 (R体)	0、10、100、316、1000 ppm ----- 雄：0、1.7、17.4、55.8、 175 雌：0、2.0、21.0、66.8、 205				雄：1.7 雌：2.0 小葉中心性肝細胞 肥大等		雄：1.7 雌：2.0 雌雄：小葉中心性 肝細胞肥大等
	18カ月間 発がん性 試験	0、2、10、80、320 ppm ----- 雄：0、0.32、1.55、12.3、49.8 雌：0、0.39、1.88、14.9、58.5 [0、0.3、1.4、11.4、45.7] ²⁾	1.4 精巣萎縮（両側） 発生頻度増加、肝 腫大、肝毒性を示 す病理組織学的変 化		1.5 副腎重量増加 最大耐量で肝細胞 腫瘍増加（雄）	雄：1.6 雌：1.9 肝臓及び精巣の 非腫瘍性変化	雄：1.55 雌：1.88 雌雄：肝絶対及 び比重量増加等 (発がん性は認め られない)	雄：1.55 雌：1.88 雌雄：肝絶対及び 比重量増加等 (発がん性は認め られない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			米国	豪州 ³⁾	カナダ	EU	農薬抄録	食品安全委員会 農薬専門調査会
ウサギ	発生毒性 試験①	0、7、15、30、60			胎児：15 (NOEL) 胎児：骨化遅延	母動物：30 (NOEL) 胎児：60 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：30 胎児：60 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：30 胎児：60 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	0、7、20、60	母動物：20 胎児：60 母動物：体重増加抑制、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：60 胎児：60 母動物、胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物：20 胎児：60 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	
イヌ	6カ月間 亜急性 毒性試験	0、25、100、400 ppm	2.5		2.5 (NOEL)	雄：3.20 雌：3.17	雄：3.20 雌：3.17	雄：3.20 雌：3.17
		雄：0、0.79、3.20、12.8 雌：0、0.82、3.17、12.4 [0、0.625、2.5、10] ²⁾	精巣萎縮発生頻度増加		雄：精巣萎縮発生頻度増加 雌：BUN増加	雄：BUN増加傾向 雌：BUN増加	雄：BUN増加傾向 雌：BUN増加	雄：BUN増加傾向 雌：BUN増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			米国	豪州 ³⁾	カナダ	EU	農薬抄録	食品安全委員会 農薬専門調査会
	1年間 慢性毒性 試験	0、25、100、400 ppm	雌雄：10	/	2.5 (NOEL)	雄：13.4 雌：14.7	雄：13.4 雌：14.7	雄：13.4 雌：14.7
雄：0、0.8、3.4、13.4 雌：0、0.9、3.8、14.7		雌雄：毒性所見 なし	肝比重量増傾向		雌雄：毒性所見 なし	雌雄：毒性所見 なし	雌雄：毒性所見 なし	
[0、0.625、2.5、10] ²⁾								
	ADI (cRfD)		NOAEL：0.9 UF：100 cRfD：0.009	NOEL:1.25 SF：100 ADI:0.01	NOEL：1.25 SF：250 ADI：0.005	NOAEL：0.9 SF：100 ADI：0.009	NOAEL：0.9 SF：100 ADI：0.009	NOAEL：0.9 SF：100 ADI：0.009
	ADI (cRfD) 設定根拠資料		ラット2年間慢性 毒性/発がん性併 合試験	/	ラット2世代 繁殖試験	ラット2年間慢 性毒性/発がん 性併合試験	ラット2年間慢 性毒性/発がん 性併合試験	ラット2年間慢性 毒性/発がん性併 合試験

/：試験記載なし

NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量 LOAEL：最小毒性量 LOEL：最小影響量 SF：安全係数 UF：不確実係数 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量

1)：無毒性量欄には、最小毒性量または最小影響量で認められた主な所見を記した。

2)：標準変換係数による換算値。

3)：豪州資料には、毒性試験の詳細は記載されていなかった。

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	名称 (略称)	化学名
B	キザロホップ	2-[4-(6-クロロキノキサリン-2-イルオキシ)フェノキシ]プロピオン酸
C	キザロホップ フェノール	4-(6-クロロキノキサリン-2-イルオキシ)フェノール
D	キザロホップメチル	メチル=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
E	3-OH-キザロホップ	2-[4-(6-クロロ-3-ヒドロキシキノキサリン-2-イルオキシ)フェノキシ]プロピオン酸
F	EPP	エチル=2-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピオナート
G	PPA	2-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピオン酸
H	CQO	6-クロロキノキサリン-2-オン
I	3-OH-CQO	6-クロロ-3-ヒドロキシキノキサリン-2-オン

<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
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
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
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
β-Glob	β-グロブリン
ChE	コリンエステラーゼ
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
DMSO	ジメチルスルホキシド
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
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 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					キザロホップエチル+B	
					最高値	平均値
だいず (乾燥子実) 1984年	2	150	2	75~100	<0.002	<0.002
だいず (乾燥子実) 1990年	2	100	1	28~36 57~65	0.072 0.039	0.033* 0.017*
			2	28~36 57~65	0.115 0.042	0.041 0.018
だいず (乾燥子実) 1995年	2	210	1	47~56 59~65	0.029 0.070	0.025 0.034*
				69~76	0.042	0.020*
あずき (乾燥子実) 1986年	2	150	1	80~95	<0.005	<0.004
あずき (乾燥子実) 1990年	2	100	1	27~28 52~59	0.014 0.005	0.010 0.004*
			2	27~28 52~59	0.021 0.005	0.011 0.004*
あずき (乾燥子実) 1995年	2	210	1	45~50 56~60	0.005 0.005	0.005* 0.005*
				66~70	<0.005	<0.005
いんげんまめ (乾燥子実) 1986年	2	150	1	81~85	<0.005	<0.004
いんげんまめ (乾燥子実) 1990年	2	100	1	29~34 59~62	0.028 0.005	0.019 0.004*
			2	29~34 59~62	0.032 <0.005	0.020 0.004*
いんげんまめ (乾燥子実) 1995年	2	210	1	50 53~60 64~70	0.011 0.007 0.022	0.007* 0.005* 0.009*
らっかせい (乾燥子実) 1985年	2	150	1	60~65 90~102	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
ばれいしょ (塊茎) 1993年	2	120	1	45~46 60 74~75	0.016 0.009 0.005	0.013 0.007 0.004*
かんしょ (塊根) 1985年	2	150	1	60 90~91	0.007 <0.002	0.004 <0.002

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					キザロホップエチル+B	
					最高値	平均値
やまのいも (根部) 1991年	2	120	1	30~35 59~65 91~96	<0.005 <0.005 <0.005	<0.003 <0.003 <0.003
やまのいも (塊茎) 2005年	2	210	1	7 14 21 28 43~45 59~60 90	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01 <0.01
てんさい (根部) 1984年	2	150	1	128~132	<0.001	<0.001
てんさい (根部) 1990年	2	100	1	56~60 71 91~93	0.008 0.008 <0.005	0.005* 0.005* 0.004*
てんさい (根部) 1995年	2	210	1	30~34 45~47 60~62	0.007 0.007 0.013	0.006 0.005 0.007
だいこん (根部) 1991年	2	120~125	1	21 30 45	0.022 0.014 0.013	0.016 0.010 0.008*
だいこん (根部) 1993年	2	120	1	32~33 35~36 40~41	0.025 0.019 0.011	0.015 0.011 0.007
だいこん (葉部) 1991年	2	120~125	1	21 30 45	0.737 0.462 0.060	0.342 0.171 0.023*
だいこん (葉部) 1993年	2	120	1	32~33 35~36 40~41	0.033 0.025 0.007	0.024 0.013 0.005
はくさい (茎葉) 1986年	2	150	1	20~21 29~31	<0.005 <0.005	<0.003 0.003*
キャベツ (茎葉) 1985年	2	150	1	20~29 35~45	0.067 0.055	0.039* 0.033*
たまねぎ (鱗茎) 1985年	2	150	1 2	48~62 48~62	<0.005 <0.005	0.003* 0.003*

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					キザロホップエチル+B	
					最高値	平均値
たまねぎ (鱗茎) 1998年	2	210	2	30~31 44~47 61~62	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
アスパラガス (若茎) 1987年	2	150	1	321~339	<0.005	<0.004
にんじん (根部) 1985年	2	150	1	45	0.004	0.002
にんじん (根部) 1998年	2	210	1	44~45	0.013	0.008*
セロリ (茎葉) 1991年	2	120	1	30 45 60	0.024 0.005 <0.005	0.009* 0.004* 0.003*
すいか (果実) 1986年	2	150	1	30~31 45	<0.005 <0.005	0.003* 0.003*
えだまめ (さや) 1984年	2	150	1	46~68	<0.002	<0.002
えだまめ (さや) 1990年	2	100	1	30~31 44~45	0.021 0.005	0.012 0.004*
いちご (果実) 1986年	2	150	2	137~155	<0.004	<0.003

注) ai : 有効成分、PHI : 最終使用から収穫までの日数

- ・試験にはフロアブル剤が使用された。
- ・残留値は、キザロホップエチル及び代謝物 B の含量のキザロホップエチル換算値である。
- ・試験にはフロアブル剤が使用された。
- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- ・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。

<参照>

- 1 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、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録 キザロホップエチル（除草剤）（2007 年 1 月 25 日改訂）：日産化学工業株式会社、一部公表予定
- 3 US EPA : Quizalofop Ethyl : Updated executive summaries. (2006)
- 4 US EPA : Quizalofop-P ethyl : Human Health Risk Assessment for New Uses on Barley, Flax, Sunflower and Wheat. (2006)
- 5 US EPA : QUIZALOFOP ETHYL : Report of the Hazard Identification Assessment Review Committee. (1997)
- 6 US EPA : Quizalofop-p Ethyl Ester's Cancer Classification. (1995)
- 7 Australia APVMA : Australian Residues Monograph for Quizalofop-Ethyl (2002)
- 8 Government of Canada : Quizalofop-Ethyl Pesticide Ruling Proposal (1991)
- 9 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-quizalofop-ethyl-190306.pdf>)
- 10 第 181 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/index.html>)
- 11 キザロホップエチルの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 12 食品健康影響評価について
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-quizalofop-ethyl_190806.pdf)
- 13 第 202 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai202/index.html>)
- 14 EU : Quizalofop-P-Ethyl - Draft Assessment Report (DAR) Public Version (2007)
- 15 Australian Government : ADI LIST – Acceptable Daily Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals (2008)
- 16 第 24 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai24/index.html)
- 17 第 54 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai54/index.html)