

## 農薬評価書

# キザロホップエチル及び キザロホップPテフリル<sup>\*</sup> (第2版)

2014年4月

食品安全委員会

\*第1版では「キザロホップエチル」が評価されたが、「キザロホップPテフリル」についての評価資料が提出されたことから、第2版では「キザロホップエチル及びキザロホップPテフリル」について評価を行った。

## 目 次

	頁
○ 総合評価.....	ii
(1) キザロホップエチルの評価の要約 .....	ii
(2) キザロホップPテフリルの評価の要約 .....	ii
(3) 総合評価 .....	iii
○ 第一部	
キザロホップエチル評価書 .....	1-1
○ 第二部	
キザロホップPテフリル評価書 .....	2-1

## 総合評価

キザロホップエチル及びキザロホップ P テフリルはエステル部分の構造が異なり、それぞれ独立した毒性試験等が行われており、同一の物として合わせて評価できないことから、個別に評価した。その上で、キザロホップエチル及びキザロホップ P テフリルの動物体内及び植物体内での代謝経路は同様であること等を考慮して総合評価を実施した。なお、キザロホップエチル及びキザロホップ P テフリルの個別の評価については、それぞれ第一部及び第二部に示されている。

### (1) キザロホップエチルの評価の要約

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。なお、今回、作物残留試験(だいこん)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、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、てんさい等)、作物等残留、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

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、主に肝臓(肝細胞肥大)及び精巣(萎縮)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をキザロホップエチル及び代謝物 B と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、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/日であったことから、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。

### (2) キザロホップ P テフリルの評価の要約

フェノキシプロピオン酸系除草剤「キザロホップ P テフリル」(CAS No.119738-06-6)について、豪州(2010年)及びEU(2008年)の評価書を基に食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(だいず、ばれいしょ等)、作物残留、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、キザロホップ P テフリル投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)、精巣(重量減少等)及び血液(貧血)に認められた。神経毒性、

及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発がん性試験において、腎扁平上皮癌、ライディッヒ細胞腫並びに肝細胞腺腫及び癌の発生頻度が増加したが、その発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、受胎率低下、生存児数低下等が認められた。

ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性影響の認められる用量で口蓋裂及び尾の異常が認められた。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をキザロホップ P テフリル及び代謝物 B と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.3 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.013 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

### (3) 総合評価

食品安全委員会は、これらの総合的な評価として、キザロホップエチルの一日摂取許容量 (ADI) である 0.009 mg/kg 体重/日及びキザロホップ P テフリルの ADI である 0.013 mg/kg 体重/日のうち、より低い値である 0.009 mg/kg 体重/日をキザロホップエチル及びキザロホップ P テフリルのグループ ADI と設定した。

また、農産物中の暴露評価対象物質については、キザロホップエチル、キザロホップ P テフリル及び代謝物 B、魚介類中の暴露評価対象物質については、キザロホップエチル及び代謝物 B と設定した。

# 第一部

## 農薬評価書

# キザロホップエチル

(第2版)

2014年4月

食品安全委員会

## 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.....	5
○ 要 約.....	9
I. 評価対象農薬の概要.....	10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	11
5. 分子量.....	11
6. 構造式.....	11
7. 開発の経緯.....	11
II. 安全性に係る試験の概要.....	12
1. 動物体内運命試験.....	12
(1) ラット (ラセミ体) .....	12
(2) ラット ( <i>R</i> 体及び <i>S</i> 体) .....	17
(3) ラット (ラセミ体、 <i>R</i> 体及び <i>S</i> 体) .....	19
(4) ラット (ラセミ体、静脈内投与) .....	21
(5) ラット及びマウス (ラセミ体) .....	22
(6) イヌ (ラセミ体) .....	23
(7) <i>in vitro</i> (ラセミ体) .....	24
(8) ラット (代謝物D) .....	25
2. 植物体内運命試験.....	26
(1) だいず (葉面処理) (ラセミ体) .....	26
(2) だいず (群葉処理) (ラセミ体) .....	27
(3) だいず (土壌混和処理) (ラセミ体) .....	27
(4) てんさい (ラセミ体) .....	27
(5) ばれいしょ (ラセミ体) .....	28
(6) トマト ( <i>R</i> 体) .....	29
3. 土壌中運命試験.....	29
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験 ( <i>R</i> 体) .....	29
(2) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験 (ラセミ体) .....	31
(3) 土壌表面光分解試験 (ラセミ体) .....	32
(4) 土壌吸着試験 (ラセミ体) .....	32

(5) 土壤吸脱着試験 (分解物 B) .....	32
4. 水中運命試験 .....	32
(1) 加水分解試験 (蒸留水) (ラセミ体) .....	32
(2) 加水分解試験 (緩衝液) (分解物 B) .....	33
(3) 水中光分解試験 (緩衝液) (ラセミ体) ① .....	33
(4) 水中光分解試験 (緩衝液) (ラセミ体) ② .....	33
(5) 水中光分解試験 (自然水) (ラセミ体) .....	34
5. 土壤残留試験 (ラセミ体) .....	34
6. 作物等残留試験 (ラセミ体) .....	35
(1) 作物残留試験 .....	35
(2) 魚介類における最大推定残留値 .....	35
7. 一般薬理試験 (ラセミ体) .....	35
8. 急性毒性試験 (ラセミ体) .....	36
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 (ラセミ体) .....	37
10. 亜急性毒性試験 .....	37
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (ラセミ体) .....	37
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (R体) .....	38
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) (ラセミ体) .....	39
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) (R体) .....	40
(5) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) (ラセミ体) .....	40
(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) (ラセミ体) .....	41
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	41
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) (ラセミ体) .....	41
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) (ラセミ体) .....	41
(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス) (ラセミ体) .....	42
12. 生殖発生毒性試験 .....	43
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) (ラセミ体) .....	43
(2) 発生毒性試験 (ラット) (ラセミ体) .....	44
(3) 発生毒性試験 (ウサギ) (ラセミ体) ① .....	45
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) (ラセミ体) ② .....	45
13. 遺伝毒性試験 (ラセミ体) .....	46
14. その他の試験 .....	47
(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) .....	47
(2) ラットを用いた肝酵素誘導試験 (ラセミ体) .....	47
(3) マウスを用いた肝酵素誘導試験 (ラセミ体) .....	47
III. 食品健康影響評価 .....	49

・別紙 1：代謝物/分解物略称 .....	57
・別紙 2：検査値等略称 .....	58
・別紙 3：作物残留試験成績 .....	59
・参照 .....	63



## ＜審議の経緯＞

### －第1版関係－

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	厚生労働大臣から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）
2007年	8月	6日	農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）
2007年	8月	6日	厚生労働大臣から残留基準値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10、11）
2007年	8月	9日	第202回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年	6月	10日	第24回農薬専門調査会確認評価第一部会
2009年	8月	21日	第54回農薬専門調査会幹事会
2009年	9月	3日	第300回食品安全委員会（報告）
2009年	9月	3日	から10月2日まで 国民からの意見・情報の募集
2009年	10月	21日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2009年	10月	22日	第306回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照14）

### －第2版関係－

2010年	12月	10日	厚生労働大臣から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1210第5号）（参照15）
2010年	12月	16日	第360回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年	10月	5日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいこん）
2013年	11月	11日	厚生労働大臣から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1111第1号）、関係書類の接受（参照16～18）
2013年	11月	18日	第494回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年	2月	14日	第102回農薬専門調査会幹事会
2014年	2月	24日	第504回食品安全委員会（報告）
2014年	2月	25日	から3月26日まで 国民からの意見・情報の募集
2014年	3月	28日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2014年	4月	8日	第510回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

## ＜食品安全委員会委員名簿＞

(2009年6月30日まで)	(2009年7月1日から)	(2011年1月6日まで)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）	小泉直子（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

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

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

(2012年6月30日まで)

小泉直子 (委員長)  
熊谷 進 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

\* : 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)  
佐藤 洋 (委員長代理)  
山添 康 (委員長代理)  
三森国敏 (委員長代理)  
石井克枝  
上安平冽子  
村田容常

## <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)

廣瀬雅雄 (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

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

布柴達男

根岸友恵

林 眞

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

根岸友恵

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 眞 (座長代理\*)

三枝順三

佐々木有

西川秋佳\*\*

布柴達男

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

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\*\*\*

根岸友惠  
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

(2010年3月31日まで)

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  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
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  
長尾哲二  
中澤憲一\*  
永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄

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  
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

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)  
林 眞 (座長代理)

佐々木有  
代田眞理子

平塚 明  
福井義浩

相磯成敏  
赤池昭紀  
浅野 哲\*\*  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
小澤正吾  
川合是彰  
川口博明  
桑形麻樹子\*\*\*  
小林裕子  
三枝順三

高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
永田 清  
長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄  
八田稔久

藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
増村健一\*\*  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2011 年 3 月 1 日まで

\*\* : 2011 年 3 月 1 日から

\*\*\* : 2011 年 6 月 23 日から

(2012 年 4 月 1 日から)

・ 幹事会

納屋聖人 (座長)  
西川秋佳\* (座長代理)  
三枝順三 (座長代理\*\*)  
赤池昭紀

上路雅子  
永田 清  
長野嘉介  
本間正充

松本清司  
山手丈至\*\*  
吉田 緑

・ 評価第一部会

上路雅子 (座長)  
赤池昭紀 (座長代理)  
相磯成敏

津田修治  
福井義浩  
堀本政夫

山崎浩史  
義澤克彦  
若栗 忍

・ 評価第二部会

吉田 緑 (座長)  
松本清司 (座長代理)  
泉 啓介

桑形麻樹子  
腰岡政二  
根岸友惠

藤本成明  
細川正清  
本間正充

・ 評価第三部会

三枝順三 (座長)  
納屋聖人 (座長代理)  
浅野 哲

小野 敦  
佐々木有  
田村廣人

永田 清  
八田稔久  
増村健一

・ 評価第四部会

西川秋佳\* (座長)  
長野嘉介 (座長代理\*;  
座長\*\*)  
山手丈至 (座長代理\*\*)  
井上 薫\*\*

川口博明  
代田眞理子  
玉井郁巳

根本信雄  
森田 健  
與語靖洋

\* : 2013 年 9 月 30 日まで

\*\* : 2013 年 10 月 1 日から

**<第 102 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

小澤正吾

西川秋佳

林 真

## 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。なお、今回、作物残留試験(だいこん)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、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、てんさい等)、作物等残留、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

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、主に肝臓(肝細胞肥大)及び精巣(萎縮)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をキザロホップエチル及び代謝物 B と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、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/日であったことから、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

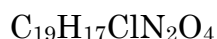
英名：ethyl (*R*)-2-[4-(6-chloroquinoxalin-2-yloxy)phenoxy]  
propionate

#### 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

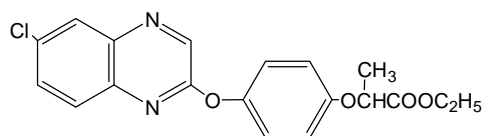


#### 5. 分子量

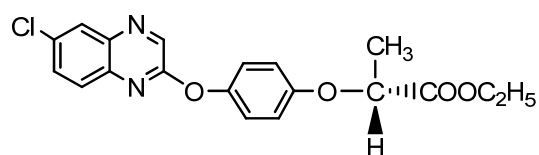
372.8

#### 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。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請 (適用拡大: だいこん) の要請がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値<sup>1</sup>が設定されている。

<sup>1</sup> 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、12、13、16）

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比放射能（質量放射能）から親化合物に換算した値（mg/kg 又は µg/g）を示した。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- <sup>14</sup> 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 <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
[qui- <sup>14</sup> 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 <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
[phe- <sup>14</sup> 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 <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
[qui- <sup>14</sup> 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 <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
[phe- <sup>14</sup> 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 <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
[qui- <sup>14</sup> 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 <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
[phe- <sup>14</sup> 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 <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット（ラセミ体）

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

(i) SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]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。）若しくは 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-<sup>14</sup>C]キザロホップエチルを 1.5、10、30、50、100 若しくは 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-<sup>14</sup>C]キザロホップエチルを単回経口投与、又は (iv) SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[qui-<sup>14</sup>C]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。

なお、[qui-<sup>14</sup>C]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、血清中の放射能濃度はカルボン酸体であるキザロホップ及びその代謝産物が測定された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

単回投与における  $C_{max}$  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。 $T_{1/2}$  は、いずれの投与量においても類似していた。 $T_{max}$  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-<sup>14</sup>C]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、12）

表 1 血中薬物動態学的パラメータ

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 <sup>1)</sup>	
	1.5		160		1.5	10	30	50	100	160	1.5	
投与量 (mg/kg 体重)	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雌
$T_{max}$ (hr)	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
$T_{1/2}$ (hr)	20	20	27	19	22.2	20.6	21.0	22.8	23.9	21.8	18.9	19.8
AUC(µg · hr/g)	—	—	—	—	131	603	2,040	3,250	5,890	7,230	—	—

<sup>1)</sup>：非標識体を 14 日間反復投与後、[phe-<sup>14</sup>C]標識体を単回投与

—：参照した資料に記載がなかった。

## 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）から約 60%TAR 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。高用量投与時の吸収率は、用量-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-<sup>14</sup>C]キザロホップエチルを低用量若しくは高用量で、単回経口投与又は非標識体を 14 日間反復経口投与後に[phe-<sup>14</sup>C]標識体を単回経口投与して、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-<sup>14</sup>C]キザロホップエチルを低用量で単回若しくは 28 日間反復経口投与又は SD ラット（一群雄 3～5 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]キザロホップエチルを高用量で 3、7 若しくは 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、腎臓及び肝臓で高く、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ーでも、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、血中又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、12)

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 <sup>1)</sup>	投与 168 時間後 <sup>1)</sup>
[phe- <sup>14</sup> 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)	全ての組織(0.05 以下)
	雌	血漿(2.6)、全血(1.6)、腎臓(1.2)、 その他(1.0 未満)	全ての組織(0.05 未満)
[phe- <sup>14</sup> 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- <sup>14</sup> 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) <sup>2)</sup>	雄	血漿(3.1)、全血(1.9)、腎臓(1.3)、 肝臓(1.1)、その他(1.0 未満)	全ての組織(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)	全ての組織(0.03 以下)
[qui- <sup>14</sup> 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- <sup>14</sup> 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- <sup>14</sup> 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)
--	---	---	---

<sup>1)</sup>: 反復投与群では、最終投与後の経過時間 <sup>2)</sup>: 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、脳及び脂肪並びに低用量の 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-<sup>14</sup>C]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 (代謝物 B の生成)、プロピオン酸 2 位エーテル結合の酸化 (又は脱アルキル化) (代謝物 C の生成)、代謝物 B のキノキサリン環 3 位の水酸化 (代謝物 E の生成)、代謝物 B 又は 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 (又は脱アルキル化) (代謝物 G、H 又は I の生成) であると推定された。(参照 2、12)

表 3 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

投与群	[phe- <sup>14</sup> C] キザロホップエチル 1.5 mg/kg 体重 (単回経口投与)				[phe- <sup>14</sup> C] キザロホップエチル 160 mg/kg 体重 (単回経口投与)				[qui- <sup>14</sup> C] キザロホップエチル 160 mg/kg 体重 (単回経口投与)		[phe- <sup>14</sup> C] キザロホップエチル 1.5 mg/kg 体重 (反復経口投与) <sup>1)</sup>			
	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 / : 該当なし

表 4 血漿、肝臓、腎臓、脳及び脂肪中代謝物 (%TRR)

投与群	[phe- <sup>14</sup> C]キザロホップエチル 1.5 mg/kg 体重(単回経口投与)						[phe- <sup>14</sup> 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	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 / : 該当なし

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

(i) SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-<sup>14</sup>C]キザロホップエチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与、(ii) SD ラット (一群雄 3~5 匹) に [qui-<sup>14</sup>C]キザロホップエチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は (iii) 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-<sup>14</sup>C]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。雄では主に糞中に排泄されたが、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.]では、投与後 24 時間で胆汁中に 22~26%TAR が排泄され、尿中への排泄量が大きく減少したことから、糞中排泄率には、胆汁中排泄の寄与が考えられた。(参照 2、12)

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- <sup>14</sup> C]キザロホップエチル (単回経口投与)				[qui- <sup>14</sup> C]キザロ ホップエチル (単回経口投与)		[phe- <sup>14</sup> C]キザロ ホップエチル (反復経口投与) <sup>1)</sup>	
	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 <sup>2)</sup>	3.0	1.0	2.7	1.9	3.8	3.1	1.1	0.6

<sup>1)</sup>: 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-<sup>14</sup>C]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) ラット (R体及びS体)

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に、[qui-<sup>14</sup>C]キザロホップ P エチル又は[qui-<sup>14</sup>C]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

血中薬物動態学的パラメータは、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 12)

<sup>2)</sup> 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。)

表 7 血中薬物動態学的パラメータ

異性体	R体		S体	
性別	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (hr)	6 ~ 9			
C <sub>max</sub> (µg/mL)	5.8	7.1	5.7	7.8
T <sub>1/2</sub> (hr)	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、全ての組織で 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 12)

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)	全ての組織(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)	全ての組織(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)	全ての組織(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)	全ての組織(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並びに体内分布試験 [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 12)

表 9 尿、血漿及び糞中代謝物 (%TRR)

異性体	R体						S体					
	雄			雌			雄			雌		
試料	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 /：該当なし

#### 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 12）

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) ラット (ラセミ体、R体及びS体)

SD ラット (一群雌雄各 2 匹) に、[phe-<sup>14</sup>C]キザロホップエチル、[qui-<sup>14</sup>C]キザロホップエチル、[phe-<sup>14</sup>C]キザロホップ P エチル又は[phe-<sup>14</sup>C]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 12）

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- <sup>14</sup> C]キザロホップエチル (ラセミ体)		[qui- <sup>14</sup> C]キザロホップエチル (ラセミ体)		[phe- <sup>14</sup> C]キザロホップPエチル (R体)		[phe- <sup>14</sup> 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
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 12)

表 12 肝臓中放射能濃度推移 (µg/g)

投与後 経過時間 (時間)	[phe- <sup>14</sup> C] キザロホップエチル (ラセミ体)		[qui- <sup>14</sup> C] キザロホップエチル (ラセミ体)		[phe- <sup>14</sup> C] キザロホップPエチル (R体)		[phe- <sup>14</sup> 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 12)

表 13 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

標識体	[phe- <sup>14</sup> C] キザロホップエチル (ラセミ体)				[phe- <sup>14</sup> C] キザロホップPエチル (R体)				[phe- <sup>14</sup> C] キザロホップエチル (S体)				
	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 /：該当なし

#### 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。

雄では主に糞中に排泄されたが、雌では尿中排泄率が雄の 2.5～5 倍であった。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 12）

表 14 投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	[phe- <sup>14</sup> C] キザロホップエチル (ラセミ体)		[qui- <sup>14</sup> C] キザロホップエチル (ラセミ体)		[phe- <sup>14</sup> C] キザロホップPエチル (R体)		[phe- <sup>14</sup> 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) ラット (ラセミ体、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-<sup>14</sup>C]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 12)

##### 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 12)

表 15 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与後経過時間	血漿	全血	肝臓	腎臓	精巣	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 12)

### 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。雄では主に糞中に排泄されたが、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 12)

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) ラット及びマウス (ラセミ体)

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-<sup>14</sup>C] 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 12)

### 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 12)

表 17 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

動物種	ラット				マウス			
	尿		糞		尿		糞	
性別	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。ラットの雄では主に糞中に排泄されたが、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、雌雄とも主に糞中に排泄されたが、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 12)

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

／：該当なし

### (6) イヌ (ラセミ体)

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) に、[phe-<sup>14</sup>C]又は[qui-<sup>14</sup>C]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<sub>max</sub> は、[phe-<sup>14</sup>C] キザロホップエチル投与群で 1.5

～3 時間、[qui-<sup>14</sup>C]キザロホップエチル投与群で 0.5～2 時間であった。（参照 12）

## 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。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 12）

## 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 12）

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- <sup>14</sup> C]キザロホップエチル				[qui- <sup>14</sup> 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 <sub>max</sub> <sup>1)</sup>	48	6~12/ 12~24	0~24	T <sub>max</sub> <sup>2)</sup>	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 1)：1.5～3 時間 2)：0.5～2 時間 /：該当なし

## 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。

雌雄とも主に糞中に排泄され、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、残りはカーカス又は胃腸管に残留していると考えられた。（参照 12）

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- <sup>14</sup> C]キザロホップエチル		[qui- <sup>14</sup> 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) *in vitro* (ラセミ体)

雌雄の SD ラットの肝ホモジネートに、[phe-<sup>14</sup>C]又は[qui-<sup>14</sup>C]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 12)

表 21 ラット肝ホモジネート中の放射能分布

標識体		[phe- <sup>14</sup> C] キザロホップエチル				[qui- <sup>14</sup> C] キザロホップエチル			
性別		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
	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 / : 該当なし

## (8) ラット (代謝物 D)

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-<sup>14</sup>C]代謝物 D 又は[phe-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]代謝物 D 又は[phe-<sup>14</sup>C]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 又はキザロホップエチル投与後の血中薬物動態学的パラメータは、表 22 に示されているとおり類似していた。(参照 2)

表 22 血中薬物動態学的パラメータ

被験物質	代謝物 D	キザロホップエチル
T <sub>max</sub> (hr)	6	3
C <sub>max</sub> (µg/mL)	4.3	4.5
T <sub>1/2</sub> (hr)	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 分後では両化合物とも親化合物は 1%TAR 以下となり、90%TAR 以上が B であった。ほかに代謝物 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 又は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、1,000 ppm 乳剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C]キザロホップエチルを塗布（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、処理葉で約 98%TAR、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 及び 15.6%TAR 検出された。そ

のほかに代謝物 C、D、F 及び G が検出された。（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
42	36.1	6.0	1.7	0.8	0.7	15.6	9.0	8.6	78.4
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、500 ppm 乳剤に調製した [phe-<sup>14</sup>C] 又は [qui-<sup>14</sup>C] キザロホップエチルを処理した後、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代謝物 B で、いずれの標識体処理区でも約 40%TAR が検出された。ほかに代謝物 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（土壌混和处理）（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-<sup>14</sup>C] 又は [qui-<sup>14</sup>C] キザロホップエチルを 2 mg/kg 乾土となるように混和处理した後、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代謝物 B であり、ほかに 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代謝物 B（23～27%TRR）であり、ほかに代謝物 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 1,000 ppm 乳剤に調製した [phe-<sup>14</sup>C] 又は [qui-<sup>14</sup>C] キザロホップエチルを塗布（10～20 μL）し、処理 120 日後に植物体を採取（試験(i)）、又は同様の処理液を 5 葉初期の



第1～2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（試験(ii)）して、植物体内運命試験が実施された。

試験(ii)の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 <sup>1)</sup>	極性代謝物	抽出残渣	合計
[phe- <sup>14</sup> 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- <sup>14</sup> 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

<sup>1)</sup> : [qui-<sup>14</sup>C] 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 / : 該当なし

### (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、500 ppm 乳剤に調製した[qui-<sup>14</sup>C]キザロホップエチルを塗布（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-<sup>14</sup>C] 又は[qui-<sup>14</sup>C]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 又は 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。

果実及び茎葉中の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、最大で 0.075 mg/kg であった。主要代謝物は B (最大 0.041 mg/kg) であり、ほかに 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、ほかに 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の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- <sup>14</sup> C] キザロホップ P エチル	7	0.346	—	11.8	1.2	—	—	/	/	15.6	5.2
		48	0.019	—	—	—	<5.3	—	/	/	<5.3	10.5
	[qui- <sup>14</sup> 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- <sup>14</sup> 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- <sup>14</sup> 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 /: 該当なし

植物におけるキザロホップエチルの主要代謝経路は、プロピオン酸エステルの加水分解による代謝物 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 の生成並びにそれらの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-<sup>14</sup>C]キザロホップ P エチルを 188 g ai/ha の濃度で添加し、10℃の暗条件下で 158 日間インキュベートして、好氣的湛水土壤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 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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 日及び 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 <sup>1)</sup>	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	
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	NA		7.5		22.7		11.9		6.1		
シルト質埴壤	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

土	その他 <sup>1)</sup>	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	
	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	NA		3.4		21.9		7.1		3.3	

<sup>1)</sup>：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壤中運命試験（ラセミ体）

シルト質壤土（千葉）及び軽埴土（長野）を、好氣的又は嫌氣的条件下、30℃の暗所で1週間予備培養した後、[phe-<sup>14</sup>C]又は[qui-<sup>14</sup>C]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、好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

各土壤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（好氣条件）：処理360日後、軽埴土（好氣条件）：処理60日後、シルト質壤土（嫌氣条件）：処理90日後]には2.4～7.5%TARまで減少した。土壤の種類及び好氣的、嫌氣的条件にかかわらず、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。

好氣的土壤中の主要分解物は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。嫌氣的土壤中の主要分解物はB（処理30日後に最大35.2%TAR）であり、ほかにC、F及びGが検出された。（参照2）

表29 各土壤における放射能分布及び分解物（%TAR）

試験条件 土壤	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- <sup>14</sup> C]キザロ ホップエチル		[qui- <sup>14</sup> C]キザロ ホップエチル		[phe- <sup>14</sup> C]キザロ ホップエチル		[phe- <sup>14</sup> C]キザロ ホップエチル		[phe- <sup>14</sup> 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
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	NA	13.2	1.1	4.1	/	/	/	/	/	/

NA：分析せず tr：痕跡量 /：該当なし

### (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-<sup>14</sup>C]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°C で 30 日間紫外線 (光強度: 450~1,800 W/m<sup>2</sup>、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、ほかに C 及び F が 1.4% TAR、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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 (栃木及び米国)、シルト質壤土 (米国) 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、埴壤土及び壤質砂土] 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  $K_{des_{oc}}$  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並びに 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-<sup>14</sup>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	
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	

/ : 該当なし

#### (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-<sup>14</sup>C]キザロホップエチル又は[qui-<sup>14</sup>C] 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/m<sup>2</sup>、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。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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-<sup>14</sup>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±1°C で 24 時間紫外線 (光強度: 450~1,800 W/m<sup>2</sup>、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、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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-<sup>14</sup>C]キザロホップエチル又は[qui-<sup>14</sup>C]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/m<sup>2</sup>、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、照射区又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。他に分解物 E、F、G 及び H が 2% TAR 未満検出された。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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、ほかに 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・砂壤土 (千葉)、洪積・埴壤土 (大阪)、火山灰・埴壤土 (岩手)、沖積・埴壤土 (①三重、②岡山、③福岡) 及び洪積火山灰・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 (容器内及びほ場) 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 <sup>1)</sup>	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・砂壤土	3~7
			洪積・埴壤土	3~7
		0.15 mg/kg	火山灰・埴壤土	≤1
	湛水状態	0.1 mg/kg	沖積・埴壤土①	7~15
			洪積火山灰・軽埴土	約 47
			沖積・埴壤土②	約 33
ほ場試験	畑地状態	150 g ai/ha	沖積・埴壤土③	約 5
			火山灰・埴壤土	7~15
	水田状態	100 g ai/ha	沖積・埴壤土①	7~15
			沖積・埴壤土②	約 15
			沖積・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、ほ場試験では 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

国内において、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、分析は全てキザロホップ（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 の合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 の合量の最大残留値は、散布 13 日後に収穫しただいこん（葉部）で認められた 3.91 mg/kg であった。（参照 2、16、17）

### （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 10）

## 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 32 に示されている。（参照 2）

表 32 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) <sup>1)</sup>	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枢抑制作用
	自発運動量 (回転籠法)	DD マウス	雄 7	0、300、1,000 (皮下) <sup>1)</sup>	1,000	—	影響なし
	抗痙攣作用	DD マウス	雄 7	0、300、1,000 (皮下) <sup>1)</sup>	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) <sup>1)</sup>	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) <sup>1)</sup>	500	—	作用なし
	体温	ウサギ	雄 3	0、30、100 (筋肉内) <sup>1)</sup>	—	30	体温低下
	脳波	ウサギ	1	0、10、30 (静脈内) <sup>2)</sup>	—	10	脳機能障害 (一過性)



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
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) <sup>2)</sup>	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) <sup>2)</sup>	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) <sup>2)</sup>	10	—	影響なし
	腎機能 (尿量、 電解質)	Wistar ラット	雄 5	0、100、300 (皮下) <sup>1)</sup>	—	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) <sup>1)</sup>	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) <sup>1)</sup>	5%	—	刺激性なし
肝機能		ウサギ	3	0、30、100 (筋肉内) <sup>1)</sup>	—	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) <sup>1)</sup>	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) <sup>1)</sup>	100	—	影響なし

注) 溶媒として、<sup>1)</sup> は Tween 80、<sup>2)</sup> は 30%NIKKOL-DMSO を用いた。  
—：最大無作用量又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 33 に示されている。(参照 2)

表 33 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (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	自発運動低下又は消失、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	自発運動低下又は消失、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 <sub>50</sub> (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 34 に示されている。（参照 2）

表 34 急性毒性試験概要（代謝物）

被験物質	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
B	1,670	1,480	自発運動低下又は消失、うずくまり姿勢、 歩行緩慢、腹臥位姿勢、立毛
C	2,360	2,350	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：平均検体摂取量は表 35 参照）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。

表 35 90 日間亜急性毒性試験（ラット）における平均検体摂取量

投与量		40 ppm	128 ppm	1,280 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.6	8.4	82.9
	雌	3.0	9.7	93.6

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 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、12) (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 36 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"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ RBC、Hb 及び MCHC 減少</li> <li>・ MCV 及び MCH 増加</li> <li>・ <math>\beta</math>-Glob 減少</li> <li>・ BUN、Cre、ALP、ALT、AST 及び LDH 増加</li> <li>・ 肝重量増加</li> <li>・ 精巣重量減少</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 精巣萎縮及び精子低形成</li> <li>・ 肺の限局性炎症性変化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ Hb 減少</li> <li>・ <math>\beta</math>-Glob 減少</li> <li>・ ALP 及び Chol 増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
128 ppm 以上	・ Alb 増加及び A/G 比上昇	・ 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：平均検体摂取量は表 37 参照) 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。

表 37 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) における平均検体摂取量

投与量		12 ppm	40 ppm	128 ppm	1,280 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.7	2.5	7.7	82.4
	雌	0.8	2.9	9.0	91.6

各投与群で認められた毒性所見は表 38 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、12)

表 38 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"> <li>・ 体重増加抑制傾向</li> <li>・ Glob、T.Chol 減少</li> <li>・ Alb、A/G 比、BUN、ALP 及び血清 ChE 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制傾向</li> <li>・ 飲水量増加</li> <li>・ Glob 減少</li> <li>・ Alb、A/G 比及び ALP 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
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：平均検体摂取量は表 39 参照）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。

表 39 90 日間亜急性毒性試験（マウス）における平均検体摂取量

投与量		100 ppm	316 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14.6	41.1	189
	雌	24.5	73.1	276

各投与群で認められた毒性所見は表 40 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、12）

表 40 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"> <li>・ 腹部膨満</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量増加</li> <li>・ T.Chol 減少</li> <li>・ TP、BUN 及び AST 増加</li> <li>・ 副腎皮質細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP、BUN 及び ALT 増加</li> <li>・ 黄体数減少</li> </ul>
316 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Alb、ALP 及び ALT 増加</li> <li>・ 副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝臓：緑褐色色素沈着及び胆管増生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腹部膨満</li> <li>・ 肝臓：緑褐色色素沈着及び胆管増生</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大/過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大/過形成</li> </ul>

#### (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：平均検体摂取量は表 41 参照）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。

表 41 90 日間亜急性毒性試験（マウス）における平均検体摂取量

投与量		10 ppm	100 ppm	316 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.7	17.4	55.8	175
	雌	2.0	21.0	66.8	205

各投与群で認められた毒性所見は表 42 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 12）

表 42 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	・TP、Alb、A/G 比、ALT、ALP、LDH、AST 及び血漿 ChE 増加	・TP、Alb、ALT、ALP 及び LDH 増加
316 ppm 以上	・副腎比重量増加	・肝比重量増加
100 ppm 以上	・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・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 か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：平均検体摂取量は表 43 参照）投与による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。

表 43 6 か月間亜急性毒性試験（イヌ）における平均検体摂取量

投与量		25 ppm	100 ppm	400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.79	3.20	12.8
	雌	0.82	3.17	12.4

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、12）

## (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、12）

## 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：平均検体摂取量は表 44 参照）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 か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。

表 44 1 年間慢性毒性試験（イヌ）における平均検体摂取量

投与量		25 ppm	100 ppm	400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.8	3.4	13.4
	雌	0.99	3.8	14.7

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僅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、12）

### (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：平均検体摂取量は表 45 参照）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。

表 45 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）における平均検体摂取量

投与量		25 ppm	100 ppm	400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.9	3.7	15.5
	雌	1.1	4.6	18.6

各投与群で認められた毒性所見は表 46 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、悪性腫瘍及び良性+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ので、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、12）

（肝酵素誘導試験に関しては[14. (2)]を参照）

表 46 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"> <li>好中球数増加</li> <li>Alb 増加、Glob 減少、A/G 比上昇</li> <li>ALP 増加</li> <li>肝補正重量<sup>3</sup>増加</li> <li>肝臓：び慢性肝細胞肥大、細胞質好酸性変化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ht、Hb 及び RBC 減少</li> <li>好中球数増加</li> <li>ALP 増加</li> <li>肝補正重量増加</li> <li>肝臓：細胞質好酸性変化</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ht、Hb 及び RBC 減少</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alb 増加、Glob 減少、A/G 比上昇</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 18 か月間発がん性試験（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：平均検体摂取量は表 47 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 47 18 か月発がん性毒性試験（マウス）における平均検体摂取量

投与量		2 ppm	10 ppm	80 ppm	320 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.32	1.55	12.3	49.8
	雌	0.39	1.88	14.9	58.5

<sup>3</sup> 体重を共変量として補正した値（以下同じ。）。

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

検体投与により、発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

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 以上投与群の雄では、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、12）

（肝酵素誘導試験に関しては[14. (3)]を参照）

表 48 18 か月間発がん性試験（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"> <li>・ 生存率低下</li> <li>・ 腹部腫脹</li> <li>・ Alb 及び ALP 増加</li> <li>・ 精巣絶対及び比重量減少</li> <li>・ 肝臓：び漫性肝細胞肥大、限局性マクロファージ色素沈着</li> <li>・ 精巣萎縮（両側）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腹部腫脹</li> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 肝臓：び漫性肝細胞肥大、限局性マクロファージ色素沈着</li> </ul>
80 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝臓：肝細胞色素沈着、類洞細胞色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝臓：肝細胞色素沈着、類洞細胞色素沈着</li> </ul>
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：平均検体摂取量は表 49 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。



表 49 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	100 ppm	400 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.4	9.4	37.8
		雌	2.6	10.2	41.1
	F <sub>1</sub> 世代	雄	3.2	12.8	54.4
		雌	3.3	13.2	57.4

各投与群で認められた毒性所見は表 50 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 F<sub>1</sub> 雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 100 ppm 以上投与群の F<sub>2</sub> 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、F<sub>1</sub> 雄 : 12.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 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、F<sub>1</sub> 雄 : 3.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 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、12)

表 50 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 <sub>1a</sub> 、F <sub>1b</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2a</sub> 、F <sub>2b</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	400 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	毒性所見なし	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・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	・生存児数減少 ・低体重		・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		・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 51 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。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

表 51 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"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・胎盤遺残数増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下（胎盤遺残数増加）</li> <li>・14 肋骨</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> </ul>	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> </ul>	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ので、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、12）

### （4）発生毒性試験（ウサギ）（ラセミ体）②

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ので、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 修復試験及び復帰突然変異試験、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並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 52 に示されているとおり、全て陰性であり、キザロホップエチルに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2）

表 52 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

主に植物由来の代謝物 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 53 に示されているとおり、いずれも陰性であった。（参照 2）

表 53 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> (WP2hcr)	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-<sup>14</sup>C]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 54 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 54 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"> <li>肝細胞腫脹</li> <li>細胞質好酸性</li> <li>核濃染する変性細胞</li> <li>細胞質内顆粒</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ミトコンドリア増生</li> <li>粗面小胞体拡張傾向</li> </ul>	対照群と同様	対照群と同様
精巣	<ul style="list-style-type: none"> <li>間質水腫</li> <li>精子細胞変性、壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>精子細胞膜崩壊</li> </ul>	対照群と同様	<ul style="list-style-type: none"> <li>精子細胞壊死</li> <li>単核細胞浸潤、大食細胞出現</li> </ul>

### (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（PB）を 50 mg/kg 体重/日の用量で 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、PB 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、PB を 50 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間腹腔内投与された。動物

は 8 日目にと殺し、肝絶対及び比重量、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、肝絶対及び比重量並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。PB 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絶対及び比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。なお、今回、作物残留試験（だいこん）の成績等が新たに提出された。

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。雄では主に糞中に排泄された。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。組織中の主要代謝物は B であり、尿及び糞中の主要代謝物は B 及び G であった。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（又は脱アルキル化）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だいこん（葉部）の 3.91 mg/kg であった。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 であった。

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、主に肝臓（肝細胞肥大）及び精巣（萎縮）に認められた。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。

キザロホップエチルのラセミ体及び 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踏まえ、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をキザロホップエチル及び代謝物 B と設定した。

各試験における無毒性量等は表 55 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 か月間発がん性試験）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。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における 0.9 mg/kg 体重/日であったことから、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

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 55 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>					
			米国	豪州 <sup>3)</sup>	カナダ	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、40、128、1280 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、1280 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] <sup>2)</sup>	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  (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)	



動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>					
			米国	豪州 <sup>3)</sup>	カナダ	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	2世代 繁殖試験	0、25、100、400 ppm ----- P雄：0、24、94、378 P雌：0、26、102、 41.1 F <sub>1</sub> 雄：0、32、128、 544 F <sub>1</sub> 雌：0、33、132、 574  [0、1.25、5.0、20] <sup>2)</sup>	親動物：5.0 児動物：5.0 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		1.25 (NOEL)  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	親動物 雄：9.4~12.8 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)	親動物 P雄：9.4 P雌：10.2 F <sub>1</sub> 雄：12.8 F <sub>1</sub> 雌：13.2  児動物 P雄：2.4 P雌：2.6 F <sub>1</sub> 雄：3.2 F <sub>1</sub> 雌：3.3  親動物 雌雄：体重増 加抑制等 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)	親動物 P雄：9.4 P雌：10.2 F <sub>1</sub> 雄：12.8 F <sub>1</sub> 雌：13.2  児動物 P雄：2.4 P雌：2.6 F <sub>1</sub> 雄：3.2 F <sub>1</sub> 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)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>					食品安全 委員会	参考 (農薬抄録)
			米国	豪州 <sup>3)</sup>	カナダ	EU			
	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  (催奇形性は認め られない)		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：吸乳回数 骨格変異増加 哺育児：体重増加 抑制、摂餌量減少	母動物：30 胎児：100  母動物：体重 増加抑制等 胎児：生存率 低下  (催奇形性 は認められ ない)	母動物：30 胎児：100  母動物：体重増 加抑制等 胎児：生存率低 下  (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、1,000 ppm			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 対及び比重量 増加	雄：14.6未満 雌：24.5未満  雌雄：病理組 織学的変化を 伴う肝絶対 対及び比重量 増加	
		雄：0、14.6、41.1、 189 雌：0、24.5、73.1、 276				雄：1.7 雌：2.0	雄：1.7 雌：2.0		
	90日間 亜急性	0、10、100、316、1,000 ppm				雄：1.7 雌：2.0	雄：1.7 雌：2.0		

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>					
			米国	豪州 <sup>3)</sup>	カナダ	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	毒性試験 (R体)	雄:0, 1.7, 17.4, 55.8, 175 雌:0, 2.0, 21.0, 66.8, 205				小葉中心性肝細胞肥大等	雌雄:小葉中心性肝細胞肥大等	
	18か月間 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] <sup>2)</sup>	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)
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)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>					食品安全 委員会	参考 (農薬抄録)
			米国	豪州 <sup>3)</sup>	カナダ	EU			
	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：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)		
イヌ	6か月間 亜急性 毒性試験	0、25、100、400 ppm 雄：0、0.79、3.20、12.8 雌：0、0.82、3.17、12.4  [0、0.625、2.5、10] <sup>2)</sup>	2.5  精巣萎縮発生頻度増加	/	2.5 (NOEL)  雄：精細管萎縮発生頻度増加 雌：BUN 増加	雄：3.20 雌：3.17  雄：BUN 増加傾向 雌：BUN 増加	雄：3.20 雌：3.17  雄：BUN 増加傾向 雌：BUN 増加	雄：3.20 雌：3.17  雄：BUN 増加傾向 雌：BUN 増加	
	1年間 慢性毒性 試験	0、25、100、400 ppm 雄：0、0.8、3.4、13.4 雌：0、0.99、3.8、14.7  [0、0.625、2.5、10] <sup>2)</sup>	雌雄：10  雌雄：毒性所見なし	/	2.5 (NOEL)  肝比重量増傾向	雄：13.4 雌：14.7  雌雄：毒性所見なし	雄：13.4 雌：14.7  雌雄：毒性所見なし	雄：13.4 雌：14.7  雌雄：毒性所見なし	
ADI (cRfD)			NOAEL：0.9 UF：100	NOEL： 1.25	NOEL：1.25 SF：250	NOAEL：0.9 SF：100	NOAEL：0.9 SF：100	NOAEL：0.9 SF：100	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>					
			米国	豪州 <sup>3)</sup>	カナダ	EU	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
			cRfD : 0.009	SF : 100 ADI : 0.01	ADI : 0.005	ADI : 0.009	ADI : 0.009	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、最小毒性量又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 QUIZ	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 CQOP	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 QUIZ-OH	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	ヒドロキシフェノキシプロ ピオン酸 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 (active ingredient)
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
$\beta$ -Glob	$\beta$ -グロブリン
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
C <sub>max</sub>	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 <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	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
PB	フェノバルビタール
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 <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T <sub>max</sub>	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 ほ場数	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 +代謝物 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 69~76	0.029 0.070 0.042	0.025 0.034* 0.020*
だいず (乾燥子実) 2007年	2	210	1	28~30 43~45 57~58 71~72 87~90	0.060 0.088 0.010 0.033 <0.005	0.043 0.069 0.007* 0.017* <0.005
だいず (乾燥子実) 2007年	1	210	1	30 45 60 76 91	<0.005 0.052 0.107 0.006 0.006	<0.005 0.051 0.103 0.006 0.006
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 66~70	0.005 0.005 <0.005	0.005* 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*



作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	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 +代謝物 B	
					最高値	平均値
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*
ばれいしょ (塊茎) 2004年	2	210	1	1 14 21 28 35 45 58~60	<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*
かんしょ (塊根) 1985年	2	150	1	60 90~91	0.007 <0.002	0.004 <0.002
かんしょ (塊根) 2008年	2	210	1	14 30 45 60 90	0.005 <0.005 0.009 0.008 <0.005	0.005* <0.005 0.006* 0.006* <0.005
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
てんさい (根部) 2008年	2	210	2	30 45 60 90	0.021 0.017 0.019 0.006	0.016 0.012 0.016 0.005*

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	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 +代謝物 B	
					最高値	平均値
てんさい (葉部) 1984年	2	150	1	128~132	0.002	0.002*
てんさい (葉部) 1990年	2	100	1	56~60 71 91~93	0.038 0.047 0.005	0.022 0.020 0.004
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 (根部) 2010年	2	210	1	13~14 26~28 34~35 41~42 56	0.025 0.030 0.042 0.035 0.018	0.017 0.023 0.035 0.032 0.012
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
だいこん (葉部) 2010年	2	210	1	13~14 26~28 34~35 41~42 56	3.91 0.72 0.76 0.46 0.04	3.02 0.63 0.62 0.32 0.03*
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*
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

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	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 +代謝物 B	
					最高値	平均値
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*
えだまめ (さや) 2007、2008年	2	210	1	3 7 14 28~30 47~55	0.35 0.19 0.07 0.04 <0.01	0.024 0.010 0.005 0.002* <0.01
いちご (果実) 1986年	2	150	2	137~155	<0.004	<0.003

- 注) ・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。  
・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。  
・全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
- 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（平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0305012 号）
- 10 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
- 11 食品健康影響評価について（平成 19 年 8 月 6 日付け厚生労働省発食安第 0806007 号）
- 12 EU : Quizalofop-P-Ethyl - Draft Assessment Report (DAR) Public Version (2007)
- 13 Australian Government : ADI LIST – Acceptable Daily Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals (2008)
- 14 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 10 月 22 日付け府食第 1006 号）
- 15 食品健康影響評価について（平成 22 年 12 月 10 日付け厚生労働省発食安 1210 第 5 号）
- 16 農薬抄録 キザロホップエチル（除草剤）（2012 年 8 月 24 日改訂）：日産化学工業株式会社、一部公表
- 17 キザロホップエチルの作物残留性試験成績（だいこん）：日産化学工業株式会社 2010 年、未公表
- 18 食品健康影響評価について（平成 25 年 11 月 11 日付け厚生労働省発食安 1111 第 1 号）

## 第二部

### 農薬評価書

# キザロホップPテフリル (第2版)

2014年4月

食品安全委員会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 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.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット①.....	10
(2) ラット②.....	10
(3) ラット③.....	11
(4) ラット④.....	12
(5) ヤギ.....	12
(6) ニワトリ.....	13
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) だいず①.....	13
(2) だいず②.....	14
(3) ばれいしょ.....	15
(4) わた.....	15
3. 土壌中運命試験.....	16
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	16
(2) 嫌氣的土壌中運命試験.....	17
(3) 土壌中光分解.....	17
(4) 土壌吸着試験（分解物 B）.....	17
(5) 土壌吸着試験（分解物 E 及び M）.....	17
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験.....	18
(2) 水中光分解試験.....	18

5. 土壤残留試験	18
6. 作物残留試験	19
(1) 作物残留試験	19
(2) 後作物残留試験	19
7. 一般薬理試験	19
8. 急性毒性試験	19
(1) 急性毒性試験	19
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	20
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	21
10. 亜急性毒性試験	21
(1) 28日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	21
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	21
(3) 32日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料>	22
(4) 3か月間亜急性毒性試験 (マウス)	23
(5) 4週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	24
(6) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	24
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	25
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	26
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス)	27
12. 生殖発生毒性試験	28
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	28
(2) 発生毒性試験 (ラット)	29
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	30
13. 遺伝毒性試験	30
III. 食品健康影響評価	31
・別紙1: 代謝物/分解物略称	36
・別紙2: 検査値等略称	37
・別紙3: 作物残留試験成績	39
・参照	47

### <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）  
2009年 10月 22日 第 306 回食品安全委員会（キザロホップエチルについて報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 2）  
2010年 12月 10日 厚生労働大臣から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 1210 第 5 号）、関係書類の接受  
（参照 3～7）  
2010年 12月 16日 第 360 回食品安全委員会（要請事項説明）  
2014年 2月 14日 第 102 回農薬専門調査会幹事会  
2014年 2月 24日 第 504 回食品安全委員会（報告）  
2014年 2月 25日 から 3月 26 日まで 国民からの意見・情報の募集  
2014年 3月 28日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2014年 4月 8日 第 510 回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

### <食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2009年7月1日から)	(2011年1月6日まで)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常

\*：2007年2月1日から                      \*：2009年7月9日から                      \*：2009年7月9日から  
\*\*：2007年4月1日から

(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常

\*：2011年1月13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	根岸友惠
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	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	根岸友惠

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友惠
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	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

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫

石井康雄  
泉 啓介  
今井田克己  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子  
三枝順三\*\*\*

田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
中澤憲一\*  
永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄

松本清司  
本間正充  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
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

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)  
林 真 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
浅野 哲\*\*  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
小澤正吾  
川合是彰  
川口博明  
桑形麻樹子\*\*\*  
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  
長尾哲二  
永田 清  
長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄  
八田稔久

平塚 明  
福井義浩  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
増村健一\*\*  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)  
西川秋佳\* (座長代理)

上路雅子  
永田 清

松本清司  
山手丈至\*\*

三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	
・評価第一部会		
上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三（座長）	小野 敦	永田 清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*； 座長**）	代田眞理子	森田 健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		

\*：2013年9月30日まで

\*\*：2013年10月1日から

<第102回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	西川秋佳	林 真
------	------	-----

## 要 約

フェノキシプロピオン酸系除草剤「キザロホップ P テフリル」(CAS No.119738-06-6)について、豪州(2010年)及びEU(2008年)の評価書を基に食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(だいず、ばれいしょ等)、作物残留、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、キザロホップ P テフリル投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)、精巣(重量減少等)及び血液(貧血)に認められた。神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発がん性試験において、腎扁平上皮癌、ライディッヒ細胞腫並びに肝細胞腺腫及び癌の発生頻度が増加したが、その発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、受胎率低下、生存児数低下等が認められた。

ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性影響の認められる用量で口蓋裂及び尾の異常が認められた。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をキザロホップ P テフリル及び代謝物 B と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.3 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.013 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 P テフリル

英名：quizalofop P tefuryl (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：(*RS*)-テトラヒドロフルフリル=(*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：(*RS*)-tetrahydrofurfuryl (*R*)-2-[4-(6-chloroquinoxalin-2-yloxy)phenoxy]propionate

#### CAS (No. 119738-06-6)

和名：(テトラヒドロ-2-フラニル)メチル=(2*R*)-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：(tetrahydro-2-furanyl)methyl (2*R*)-2-[4-[(6-chloro-2-quinoxalinyloxy]phenoxy]propanoate

### 4. 分子式

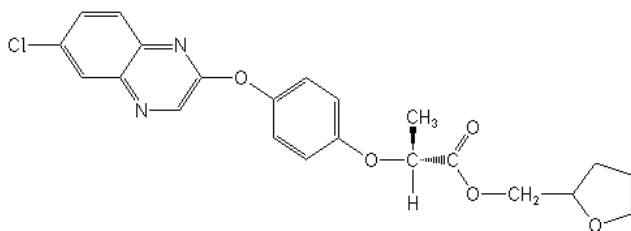


### 5. 分子量

428.9

### 6. 構造式

キザロホップ P テフリル (*R* 体)



### 7. 開発の経緯

キザロホップ P テフリルはフェノキシプロピオン酸系除草剤で、光学活性体の

キザロホップ P テフリル (*R* 体) が豪州、欧州等において登録されている。作用機序は、脂肪酸の生合成を阻害することにより、分裂組織中の細胞を破壊し、植物体を枯死させると考えられている。

国内では、キザロホップエチルがだいで、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<sup>1</sup>が設定されている。

---

<sup>1</sup> 暫定基準はキザロホップエチルとして設定されており、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

豪州資料（2010年）及びEU資料（2008年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照3～6）

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比放射能（質量放射能）からキザロホップPテフリルに換算した値（mg/kg又はµg/g）を示した。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。

なお、各種毒性試験においては統計検定が行われたかどうか不明なものも多いが、本評価書においては参照した評価書に記載のあった所見を毒性所見とした。

略称	標識位置
[phe- <sup>14</sup> C]キザロホップPテフリル	キザロホップPテフリル（R体）のフェニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
[qui- <sup>14</sup> C]キザロホップPテフリル	キザロホップPテフリル（R体）のキノキサリン環のベンゼン部位の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
[ <sup>14</sup> C]キザロホップPテフリル	キザロホップPテフリル（R体）の炭素を <sup>14</sup> Cで標識したもの（標識位置不明）

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット①

SDラット（一群雌雄各5匹）に[<sup>14</sup>C]キザロホップPテフリルを700 mg/kg体重で単回強制経口投与（一群雌雄各2匹。以下[1.(1)]において「単回投与群」という。）又は非標識のキザロホップPテフリルを50 mg/kg体重/日で14日間強制経口投与した後、[<sup>14</sup>C]キザロホップPテフリルを50 mg/kg体重で単回強制経口投与（以下[1.(1)]において「反復投与群」という。）し、ラットは最終投与7日後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

反復投与群において、投与後7日までに97%TAR超が回収され、尿及び糞中に雄でそれぞれ27%TRR及び65%TRR、雌でそれぞれ54%TAR及び43%TARが排泄された。組織・臓器中の分布では雄で肝臓及びカーカス<sup>2</sup>中にそれぞれ0.3%TAR及び4.2%TAR、雌ではカーカス中に1.5%TARが認められたほかには、いずれの臓器においても0.1%TAR未満であった。

単回投与群において、肝臓及びカーカス中に雄で4.3%TAR及び46%TAR、雌でそれぞれ0.8%TAR及び5%TARが認められた。（参照3）

#### (2) ラット②

SDラット（一群雌雄各2又は5匹）に[<sup>14</sup>C]キザロホップPテフリルを50及び500 mg/kg体重で単回強制経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

<sup>2</sup> 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。）。

吸収率は、50 mg/kg 体重投与群において雄で 58%及び雌で 61%、500 mg/kg 体重投与群において雄で 73%及び雌で 57%であった。

50 mg/kg 体重投与群において、呼気中の CO<sub>2</sub> の排泄率は 1%TAR 未満であった。

組織中の最高残留濃度は 500 mg/kg 体重投与群の雄で 3%TAR 及び雌で 1.6%TAR であり、主な残留は脂肪、卵巣、血液、腎臓及び肝臓で認められた。(参照 4)

### (3) ラット③

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[<sup>14</sup>C]キザロホップ P テフリルを 50 及び 500 mg/kg 体重で単回強制経口投与、また、50 mg/kg 体重/日で 15 日間反復強制経口投与し、ラットは最終投与 7 日後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

投与後 7 日における尿及び糞中の排泄量及び代謝物は表 1 に示されている。

臓器・組織中の放射能濃度は低く、反復投与において放射能の蓄積は認められなかった。

尿中に、単回投与では雄で 12.3～20.1%TAR、雌で約 35.2～36.0%TAR、反復投与では雄で 26.6%TAR、雌で 53.5%TAR が排泄された。

糞中には、雄で 65.6～80.1%TAR、雌で 42.6～58.9%TAR が排泄された。

糞中の主要成分として、キザロホップ P テフリル、代謝物 B 及び E が認められた。尿中にはキザロホップ P テフリルは認められず、主な代謝物として B 及び E が認められた。(参照 4)

表 1 投与後 7 日における尿及び糞中の排泄量及び代謝物 (%TAR)

投与方法 投与量 (mg/kg 体重)	単回強制経口								反復強制経口			
	50				500				50			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
総排泄率	12.3	80.1	36.0	58.5	20.1	68.6	35.2	58.9	26.6	65.6	53.5	42.6
キザロホップ P テフリル	ND	10.7	ND	11.2	ND	10.9	ND	15.4	ND	ND	ND	ND
B	6.69	41.7	26.2	31.8	7.50	30.9	28.0	27.0	14.4	35.2	44.7	23.2
C	—	ND	—	ND	—	ND	—	ND	—	4.03	—	ND
E	1.39	12.3	4.14	2.30	8.66	10.6	3.32	2.29	2.85	5.48	2.12	6.56
J	0.77	—	2.08	—	ND	—	0.97	—	1.84	—	3.10	—
極性代謝物	2.36	2.24	3.34	1.53	3.34	2.94	1.47	2.42	4.36	1.15	2.79	1.19

ND：検出されなかった。

—：参照資料に記載がなかった。



#### (4) ラット④

SD ラット（雌雄各 5 匹）に<sup>14</sup>C キザロホップ P テフリルを 500 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、ラットは投与 8 日後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

排泄率は、尿中において雄で 35～56%TAR（平均：42.5%TAR）、雌で 43～57%TAR（平均：48.8%TAR）、糞中において雄で 31～43%TAR（平均：37.5%TAR）、雌で 36～43%TAR（平均：38.5%TAR）であった。

組織中の放射能分布は、雄で約 9%TRR、雌で平均 3%TRR であり、主たる残留は肝臓、脂肪、腎臓、筋肉及びカーカスで認められた。（参照 4）

キザロホップ P テフリルの動物体内における主要代謝経路は、エステル結合の加水分解による代謝物 B 及び O の生成並びにキノキサリン環の水酸化及びフェニル基及びキノキサリン環エーテル結合の酸化（又は脱アルキル化）による代謝物 E 及び J の生成と考えられた。

#### (5) ヤギ

泌乳期ヤギ（品種及び匹数不明）に<sup>14</sup>C キザロホップ P テフリルを 15 mg/kg 体重/日で 3 日間経口投与し、ヤギは最終投与約 24 時間後にと殺して、血液、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉を採取し、動物体内運命試験が実施された。

放射能の総回収率は約 53%TAR であった。

排泄物、乳汁及び臓器・組織中の放射能分布は表 2 に、尿、乳汁及び組織中の代謝物は表 3 に示されている。

いずれの試料においても主な成分は代謝物 B であり、52.9%TRR（肝臓）～84.1%TRR（尿中）の範囲で認められた。代謝物 E は、肝臓で 29.8%TRR、腎臓で 19.9%TRR 認められたほか、尿中、脂肪、筋肉及び乳汁中で 3.2～5.8%TRR であった。（参照 3）

表 2 排泄物、乳汁及び臓器・組織中の放射能分布

	%TAR	µg/g
尿	19.1	—
糞	9.6	—
乳汁	0.4	8.0
肝臓	0.2	5.0
腎臓	0.3	33.5
筋肉	0.0	0.5
脂肪	0.0	0.3
血液	0.1	3.7
ケージ洗浄	23.6	—
合計	53.3	—

—：参照資料に記載がなかった。

表 3 尿、乳汁及び組織中の代謝物(%TRR)

代謝物	尿	乳汁	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
B	84.1	73.8	52.9	68.9	76.6	75.4
E	5.8	3.2	29.8	19.9	3.1	5.6
未同定	3.1	7.9	0	0	0	0
原点物質	12.2	5.1	17.7	6.6	11.2	8.2

## (6) ニワトリ

ニワトリ（品種及び匹数不明）に $[^{14}\text{C}]$ キザロホップ P テフリルを 15 mg/kg 体重/日（206 mg/kg 飼料相当）で 1 日 1 回、3 日間経口投与、最終投与約 24 時間後にと殺し、血液、卵及び臓器・組織を採取して、動物体内運命試験が実施された。

排泄物、卵及び臓器・組織中の放射能分布は表 4 に示されている。

卵白の抽出放射能のうち 95.1%TRR が代謝物 B であった。卵黄の抽出放射能には、代謝物 B 及び L が認められた。

腎臓抽出液においては、代謝物 B が 32%TRR、代謝物 K が 27%TRR 認められた。また、肝臓中においては主要代謝物として K が認められた。（参照 3、6）

表 4 排泄物、卵及び臓器・組織中の放射能分布

	分布率 (%TAR)	残留濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )
排泄物	82.8	—
卵黄	0.06	2.09
卵白	0.10	1.00
肝臓	0.19	3.50
腎臓	0.05	3.47
筋肉	0.01	<0.07
脂肪	0.01	<0.29
血液	0.13	0.87
合計	83.4	—

—：参照資料に記載がなかった。

## 2. 植物体内運命試験

### (1) だいず①

だいず（品種：J-231）の茎葉に、 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ キザロホップ P テフリルを 1.78 mg/植物（290 g ai/ha 相当、慣行使用量の 3 倍量、以下 [2. (1)] において「低用量処理群」という。）の用量で、第 6 節期又は第 6 節期及びさや充実期に塗布し、成熟期（最終塗布約 12 週後）に採取して、植物体内運命試験が実施された。

また、約 7 mg/植物（1,080 g/ha 相当、慣行使用量の約 10 倍量、以下 [2. (1)] において「高用量処理群」という。）で 2 回葉面塗布し、最終塗布 10 日後に採取して、代謝物分析が実施された。

各試料中の放射能分布は表 5 に、高用量処理群におけるだいで各試料中の代謝物は表 6 に示されている。

残留放射能の大部分は茎葉部に認められ、低用量処理群の 1 回塗布及び 2 回塗布では、茎葉部でそれぞれ 7.77 mg/kg 及び 16.7 mg/kg、種子でそれぞれ 0.11 mg/kg 及び 0.86 mg/kg であった。

高用量処理群の種子において、キザロホップ P テフリルは認められず、主な代謝物として B が 23.3%TRR 及び N が 19.9%TRR、茎葉部では、キザロホップ P テフリルが 14.2%TRR 及び代謝物 B が 29.9%TRR、さやでは、代謝物 J が 12.5%TRR 認められた。そのほか、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 3、5）

表 5 各試料中の放射能分布 (%TRR)

	低用量 (1 回塗布)			低用量 (2 回塗布)		
	有機相	水相	非抽出	有機相	水相	非抽出
茎葉部	24.1	24.9	58.2	22.8	31.6	48.6
さや	8.70	49.9	42.6	29.9	50.2	30.5
種子	12.3	73.4	23.7	11.3	83.1	15.6

表 6 高用量処理群におけるだいで各試料中の代謝物 (%TRR)

	キザロホップ P テフリル	B	C	E	J	M	N	極性代 謝物	未同定 代謝物	非抽出 成分
茎葉	14.2	29.9	2.06	ND	ND	ND	ND	1.49	7.53	22.4
さや	6.15	8.16	2.33	ND	12.5	ND	ND	15.8	7.73	27.0
種子	ND	23.3	ND	ND	ND	ND	19.9	18.6	4.38	11.9

ND:検出せず

## (2) だいで②

だいで (品種不明) の茎葉に、[phe-<sup>14</sup>C]キザロホップ P テフリルを 60 g ai/ha (慣行処理量の 1.2 倍量、以下 [2. (2)] において「低用量処理群」という。) 又は 240 g ai/ha (慣行処理量の 4.8 倍量、以下 [2. (2)] において「高用量処理群」という。) の用量でそれぞれ 2 回処理し、最終処理 6、18 及び 49 日後に茎葉部、乾燥植物及び種子を採取して、植物体内運命試験が実施された。

茎葉部、乾燥植物及び種子中の残留濃度は、低用量処理群でそれぞれ 2.6、3.06 及び 0.12 mg/kg 並びに高用量処理群で 6.64、13.4 及び 0.23 mg/kg であった。

最終処理 6 日後に採取した低用量処理群の茎葉部において、キザロホップ P テフリルが 15.7%TRR、主な代謝物として B が 23.4%TRR、代謝物 C (抱合体を含む。) が 14.1%TRR、代謝物 J (グルコシドを含む。) が 8.74%TRR 認められた。（参照 5）

### (3) ばれいしょ

ばれいしょ（品種不明）の移植 49 日後の茎葉に、[phe-<sup>14</sup>C]キザロホップ P テフリルを 105 g ai/ha 又は 545 g ai/ha の用量で処理し、処理 40 日後（未成熟期）及び 62 日後（成熟期）に塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

塊茎中の残留濃度は、105 g ai/ha 処理区で最大 0.078 mg/kg（62 日後）、545 g ai/ha 処理区で最大 0.838 mg/kg（40 日後）であった。

キザロホップ P テフリルはいずれの試料においても認められなかった。

545 g ai/ha 処理の塊茎において、代謝物 B が最大で 58.7%TRR（40 日後）認められた。ほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

茎葉部においても主な代謝物は B（12.7%TRR）であった。（参照 5）

### (4) わた

わた（品種不明）の茎葉部に、[phe-<sup>14</sup>C]キザロホップ P テフリルを 1.78 mg/植物（290 g ai/ha 相当、慣行使用量の 3 倍量、以下 [2. (4)] において「低用量処理群」という。）の用量で、移植 6 週後又は移植 6 週及び 12 週後に塗布し、成熟期（最終処理約 6 か月後）に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

また、約 8.56 mg/植物（1,400 g ai/ha 相当、慣行使用量の 14 倍量、以下 [2. (4)] において「高用量処理群」という。）で、移植 5 週及び 7 週後に葉面塗布し、最終塗布 10 日後に試料を採取して、代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表 7 に、茎葉部における代謝物は表 8 に示されている。

残留放射能の放射能量の 95%TRR 超が茎葉部に認められ、種子で 3%TRR、綿毛で 2%TRR 未満であった。

高用量処理群（2 回塗布）の茎葉部（10 日後）において、キザロホップ P テフリルが 9.75%TRR、主な代謝物として B が 25.0%TRR 認められた。一方、低用量処理群の茎葉部（6 か月後）においては、キザロホップ P テフリルは認められず、数種類の代謝物が認められたが、5%TRR を超えるものはなかった。

低用量処理群（2 回塗布）の種子において、キザロホップ P テフリルは認められず、主な代謝物として、B が 5.25%TRR（0.0022 mg/kg）、J が 10.7%TRR（0.011 mg/kg）認められた。（参照 3、5）

表 7 各試料中の放射能分布 (%TRR)

	茎葉部			種子			綿毛		
	有機相	水相	非抽出	有機相	水相	非抽出	有機相	水相	非抽出
低用量 1 回塗布	18.4	26.1	49.2	18.2	32.2	55.2	11.3	38.0	79.9
低用量 2 回塗布	21.0	30.0	56.7	14.6	34.2	54.3	8.3	19.6	48.6

表 8 茎葉部における代謝物 (%TRR)

	キザロホップ P テフリル	B	C	E	J	M	極性代謝物	非抽出
低用量 1回塗布	ND	2.83	3.22	ND	3.08	4.05	17.7	52.6
低用量 2回塗布	ND	3.74	3.77	1.60	3.93	1.95	18.2	47.4
高用量 2回塗布	9.75	25.0	2.79	ND	ND	ND	2.14	45.9

ND:検出せず

キザロホップ P テフリルの代謝経路は、エステル基の加水分解による代謝物 B の生成、プロピオン酸の脱離による代謝物 C の生成、キノキサリンの水酸化による代謝物 E、N 等の生成並びに代謝物 J 及び M の生成であると考えられた。  
(参照 5)

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]、[fur-<sup>14</sup>C]又は[qui-<sup>14</sup>C]キザロホップ P テフリルを、水分が 1/3 バール含水量の 75%又は最大含水量の 40~45%になるように調整した砂土、砂壤土、壤土、埴壤土及びシルト質埴壤土（詳細不明）にそれぞれ添加して、好氣的条件下、20~25℃の暗所でインキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

非抽出残留及び CO<sub>2</sub> 残留は表 9 に示されている。

[phe-<sup>14</sup>C]、[fur-<sup>14</sup>C]及び[qui-<sup>14</sup>C]キザロホップ P テフリルのいずれにおいても非抽出画分中の残留量及び CO<sub>2</sub> が増加し、分解物として B が処理 1 日後に最大 102% TAR、E が処理 7 日後に最大 21% TAR、M が処理 28 日後に最大 18% TAR、O が処理 1 日後に最大 59% TAR 認められたほか、J 及び P が認められた。

推定半減期は 0.10~0.90 日であった。

また、[qui-<sup>14</sup>C]キザロホップ P テフリルを 1 種類の土壌（詳細不明）に添加して、好氣的条件下、5℃でインキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

分解物 B のほか、分解物 J が処理 125 日後に最大 5% TAR 認められた。揮発性分解物は 0.01% TAR 未満であった。（参照 6）

表 9 非抽出残留及び CO<sub>2</sub> 残留 (%TAR)

	[phe- <sup>14</sup> C]キザロホップ P テフリル	[fur- <sup>14</sup> C]キザロホップ P テフリル	[qui- <sup>14</sup> C]キザロホップ P テフリル
非抽出残留物	32～47 (120 日後)	15～32 (30 日後)	40～50 (120 日後)
CO <sub>2</sub>	22～34 (120 日後)	57～70 (30 日後)	2.3～26 (120 日後)

## (2) 嫌氣的土壤中運命試験

キザロホップ P テフリルの推定半減期は砂壤土を用いた湛水嫌氣的条件下、25°Cにおいて 0.63 日であった。

土壌層及び水層ともに、主な分解物として B が認められた。結合性残留物は経時的に増加したが、揮発性分解物は認められなかった。(参照 6)

## (3) 土壤中光分解

[qui-<sup>14</sup>C]キザロホップ P テフリルを用い、25°C、キセノン光 (明暗 12 時間周期) を 132 時間照射して、土壤中光分解試験が実施された。なお、暗対照区が設けられた。

試験終了時、キザロホップ P テフリルが光照射区及び暗対照区でそれぞれ 36.6%TAR 及び 15.5%TAR 認められ、分解物 B が 96 時間後に 32.4%TAR 及び 72.0%TAR 認められた。

25°Cにおける推定半減期は、光照射区及び暗所対照区でそれぞれ 4.8 日及び 2.3 日であった。(参照 6)

## (4) 土壌吸着試験 (分解物 B)

5 種の土壌 (砂土、砂壤土、壤土、植壤土、粘土) を用いて、土壌中の主要分解物 B を用いた土壌吸着試験が実施された。

有機炭素含有率により補正した Freundlich の吸着係数  $K^{ads}_{Foc}$  は 133～477 であった。

なお、キザロホップ P テフリルは好氣的土壌中で速やかに分解するため、土壌吸着試験は実施されなかった。(参照 6)

## (5) 土壌吸着試験 (分解物 E 及び M)

5 種類の土壌 (砂壤土、砂質シルト質壤土、壤質砂土、埴壤土及び粘土) を用いて、好氣的土壌中の分解物 E 及び M の土壌吸着試験が実施された。

有機炭素含有率により補正した Freundlich の吸着係数  $K^{ads}_{Foc}$  は、分解物 E で 74.4～1,570、分解物 M で 48～609 であった。(参照 6)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

pH 5.1、pH 7 及び pH 8.9~9.1 の各滅菌緩衝液（詳細不明）に、キザロホップ P テフリルを添加し、22~25℃の暗条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

キザロホップ P テフリルの推定半減期は pH 5.1 で 8.2~277 日、pH 7.0 で 4.3~18.2 日及び pH 8.9~9.1 で 7.2~7.8 時間であった。

いずれの条件下においても、主要分解物として B が安定的に認められた。（参照 6）

### (2) 水中光分解試験

pH 5 の緩衝液（詳細不明）にキザロホップ P テフリルを添加し、25℃で 28 日間キセノン光照射（キセノンアーク光：光強度、600 W/m<sup>2</sup>、キセノンバーナー光：光強度不明）を照射して水中光分解試験が実施された。

推定半減期は、キセノンアーク光照射で 1.1 日及びキセノンバーナー光で 2.4 日であった。

キセノンアーク光照射では、分解物 C が 11.3% TAR（照射 32.2 時間後）認められ、キセノンバーナー光照射では 10% TAR 超の分解物は認められなかった。（参照 6）

## 5. 土壌残留試験

砂土、砂壤土、壤質砂土、埴土、シルト質埴壤土、埴壤土及び壤土（いずれも海外土壌）を用いて、キザロホップ P テフリル並びに分解物 B、E、M 及び O の土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。結果は表 10 に示されている。（参照 6）

表 10 土壌残留試験成績（キザロホップ P テフリル、分解物 B、E、M 及び O）

試験 <sup>1)</sup>		土壌	推定半減期（日）
キザロホップ P テフリル	容器内試験	砂土、砂壤土、壤質砂土、埴土、シルト質埴壤土、埴壤土、壤土	0.1~0.9
	ほ場試験	6 か所（カナダ） (450~900 g ai/ha)	1
分解物 B	容器内試験	砂土、砂壤土、壤土、壤質砂土、シルト質埴壤土、埴壤土、	7~182
	ほ場試験	壤質砂土、シルト質埴壤土、砂壤土（ドイツ、フランス、スペイン、スイス）	31.6~39.8
分解物 E	容器内試験	砂土、砂壤土、壤質砂土、シルト質埴壤土、埴壤土、壤土	7~69.4
	ほ場試験	壤質砂土（ドイツ）	32.2

分解物 M	容器内試験	砂壤土、壤質砂土、埴土、シルト質埴壤土、 壤土	42～258
分解物 O	容器内試験	砂土、砂壤土、埴壤土	<1

1)：好氣的条件下で実施

## 6. 作物残留試験

### (1) 作物残留試験

海外において、採油種実及び豆類を用い、キザロホップ P テフリル及び代謝物 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。

キザロホップ P テフリル及び代謝物 B の含量の最大残留値は、最終散布 0 日後のカノーラ（茎葉）における 16 mg/kg であった。また、可食部におけるキザロホップ P テフリル及び代謝物 B の含量の最大残留値は、最終散布 90 日後のカノーラ（種子）における 0.341 mg/kg であった（参照 3、5）

### (2) 後作物残留試験

[qui-<sup>14</sup>C]キザロホップ P テフリルを 250 g ai/ha（年間最大処理量の 2.5 倍）の用量で裸地土壤に処理し、処理 4、8 及び 12 か月後に小麦、かぶ及びレタスを播種して後作物残留試験が実施された。

最大残留値は、いずれの播種時期においても小麦わら中で認められ、0.021～0.026 mg/kg であった。小麦種子、小麦もみ殻、未成熟小麦、かぶの根及び葉並びにレタスにおける残留量は 0.01 mg/kg 未満であった。（参照 5）

## 7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

キザロホップ P テフリル原体のラット及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 11 に示されている。（参照 4、6）



表 11 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット <sup>1)</sup> 雌雄各 5 匹	1,140 <sup>3)</sup>		呼吸困難、縮瞳、無呼吸、衰弱、催眠、水様便、異常行動、胃出血
	SD ラット <sup>2)</sup> 雌雄各 5 匹	888~1,150	1,010	活動低下、流涙、流涎、腎臓、肺、胸腺の出血
経皮	NZW ウサギ <sup>1)</sup> 雌雄各 5 匹	>2,000 <sup>3)</sup>		症状及び死亡例なし
吸入	ラット	LC <sub>50</sub> (mg/L)		—
		>3.9 <sup>3)</sup>		

1)：溶媒：綿実油

2)：溶媒：MC

3)：参照した資料に性別の記載がなかった。

—：参照した資料に記載がなかった。

代謝物 B、C、G、J（H の互変異性体）及び O のラット及びマウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 12 に示されている。（参照 6）

表 12 急性経口毒性試験概要（代謝物）

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	
		雄	雌
B	ラット	1,330	1,520
	マウス	1,160	1,120
C	ラット	>5,000 <sup>1)</sup>	
	マウス	>5,000 <sup>1)</sup>	
G	ラット	>5,000 <sup>1)</sup>	
J	ラット	>5,000 <sup>1)</sup>	
O	動物不明	1,600 <sup>1)</sup>	

・参照した資料に観察された症状の記載がなかった。

1)：参照した資料に性別の記載がなかった。

## （2）急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、200、400 及び 800 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与による急性神経毒性試験が実施された。

800 mg/kg 体重投与群の雄で死亡（1 例）、立毛、歩行失調及び削瘦が認められた。また、800 mg/kg 体重の雌雄で、統計学的に有意な摂餌量減少及び体重増加抑制（雄：7 日及び 14 日目、雌：7 日目）並びに FOB の変化（雌雄：3 時間目、雄：7 日及び 14 日目）が認められた。

いずれの投与群においても、神経病理学的検査で検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、800 mg/kg 体重投与群の雌雄で FOB の変化等が認められたので、無毒性量は雌雄で 400 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は

認められなかった。(参照 4、6)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施され、ウサギの眼に対して僅かな刺激性が認められたが、皮膚には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 法及び Magnusson-Kligman 法) が実施され、Buehler 法で陰性、Magnusson-Kligman 法で陽性であった。(参照 4、6)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料<sup>3</sup>>

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、250、500、1,000 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量 : 0、20、42、82 及び 340 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性毒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 13 に示されている。(参照 4)

表 13 28 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
5,000 ppm	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 腎絶対重量減少 ・ 脳及び精巣絶対重量減少	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 腎絶対重量減少
1,000 ppm 以上	・ 肝褐色	・ 肝褐色
500 ppm 以上	・ 肝絶対又は比重量 <sup>4</sup> 増加	・ 肝絶対又は比重量増加
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注：参考資料に性別の記載がない所見は雌雄に記載した。

### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、25、500 及び 2,500 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

病理組織学的検査は対照群及び 2,500 ppm 投与群の全動物を対象に実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

本試験において、500 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 25 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 4、6)

<sup>3</sup> 血液生化学的検査、病理組織学的検査等が実施されていないため参考資料とした。

<sup>4</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

表 14 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
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・ 精巣絶対及び比重量減少</li> <li>・ 両側精巣の変性（10/10 例）</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> <li>・ 腎絶対及び比重量又は対脳重量比<sup>5</sup>減少</li> <li>・ 副腎皮質球状帯空胞化</li> <li>・ 脳下垂体細胞質封入体</li> <li>・ 肺血管周囲性リンパ様浸潤、肺胞マクロファージ、間質性炎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・ Ht、Hb 減少</li> <li>・ ALP、AST、ALT、BUN 及び Alb 増加</li> <li>・ Glob 減少</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> <li>・ 腎絶対重量減少</li> <li>・ 副腎皮質球状帯空胞化</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、Hb 及び RBC 減少</li> <li>・ MCHC 増加</li> <li>・ ALP、AST、ALT、BUN 及び Alb 増加</li> <li>・ Glob 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注：参照資料に性別の記載がない所見は雌雄に記載した。

### （3）32 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料<sup>6</sup>＞

ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、250、1,000、2,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 32 日間亜急性毒性試験が実施された。

最終と殺時に、血液学的及び血液生化学的検査並びに臓器重量測定が対照群、250 ppm 及び 1,000 ppm 投与群の動物を対象に実施された。また、肉眼的病理学的及び病理組織学的検査は全動物を対象に実施された。

表 15 32 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	1,000 ppm	2,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	48～56	164～209	285～452	—
	雌	54～75	254～280	213～472	—

—：参照資料に記載がなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。（参照 4）

<sup>5</sup> 脳重量に比した重量を対脳重量比という（以下同じ。）。

<sup>6</sup> 用量設定試験として高用量で実施された試験のため参考資料とした。

表 16 32 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（全動物、7 日目まで）</li> <li>・精上皮壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（全動物、7 日目まで）</li> </ul>
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（全動物、24 日目まで）</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・心筋変性</li> <li>・副腎皮質肥大</li> <li>・副腎糸球体細胞空胞化</li> <li>・脾臓萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（全動物、24 日目まで）</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・副腎皮質肥大</li> <li>・副腎糸球体細胞空胞化</li> <li>・脾臓萎縮</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht、PLT 及び WBC 減少</li> <li>・肝及び副腎絶対及び比重量増加</li> </ul>	
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Alb、ALT、AST 及び BUN 増加</li> <li>・肝細胞肥大及び壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Alb、ALT、AST 及び BUN 増加</li> <li>・肝及び腎絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大及び壊死</li> </ul>

#### （4）3 か月間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、125 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 3 か月間亜急性毒性試験が実施された。

病理組織学的検査は肺、肝臓及び腎臓については全動物を対象に実施され、他の臓器・組織については対照群及び 250 ppm 投与群のみ実施された。

表 17 3 か月間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	125 ppm	250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7~12	18~28	36~58
	雌	9~16	22~40	43~79

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は 50 ppm 未満（雄：7 mg/kg 体重/日未満、雌：9 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 4、6）

表 18 3 か月間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP、Glu、Alb 及び BUN 増加</li> <li>・肝細胞壊死及び炎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（1 例）</li> <li>・BUN 及び Glu 増加</li> <li>・肝細胞壊死及び炎症</li> </ul>
125 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対、比重量及び対脳重量比増加</li> <li>・肝細胞小胞形成及び空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP、Glu 及び Alb 増加</li> <li>・肝絶対、比重量及び対脳重量比増加</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞小胞形成及び空胞化</li> </ul>
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝細胞肥大</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・死亡（1 例）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>

#### (5) 4週間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料<sup>7)</sup>＞

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、2,250<sup>8)</sup>及び 5,000 ppm、平均検体摂取量：0、28～33、42～100<sup>9)</sup>及び 54～65<sup>10)</sup> mg/kg 体重/日）投与による 4 週間亜急性毒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 19 に示されている。（参照 4）

表 19 4 週間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>切迫と殺（2 匹、19 日目、胃、小腸、結腸に赤色膜、腎間質のリンパ球浸潤、出血性敗血症、無精子症/精子無形成症）</li> <li>口唇発赤腫脹</li> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少（1 又は 2 週）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>切迫と殺（2 匹、19 日目、胃、小腸、結腸に赤色膜、腎間質のリンパ球浸潤）</li> <li>口唇発赤腫脹</li> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少（1 又は 2 週）</li> </ul>
2,250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>眼脂、糞量減少、眼周辺の乾燥茶色痕</li> <li>Hb、Ht 及び PLT 減少（2 週）</li> <li>APTT 増加</li> <li>分葉核好中球増加</li> <li>Eos 及び Lym 減少</li> <li>腎間質リンパ球浸潤</li> <li>胸腺、甲状腺、精巣及び精巣上体重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>眼脂、糞量減少、眼周辺の乾燥茶色痕</li> <li>Hb、Ht 及び PLT 減少（2 週）</li> <li>APTT 増加</li> <li>Mon 減少</li> <li>腎間質リンパ球浸潤</li> <li>胸腺、甲状腺及び卵巣重量減少</li> </ul>
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注：参照資料に性別の記載がない所見は雌雄に記載した。

#### (6) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、50、900 及び 1,800 ppm；平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	900 ppm	1,800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2	32～40	51～64
	雌	2	27～34	68～77

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

<sup>7)</sup> 用量設定試験として実施されており、使用動物が 1 群雌雄各 2 例と少ないため、参考資料とした。

<sup>8)</sup> 混餌 10,000 ppm で開始したが、飼料を食べなかったため 5 日目に濃度を 2,250 ppm に減らした。

<sup>9)</sup> 平均検体摂取量は、1～4 週の各週で、それぞれ 100、56、51 及び 42 mg/kg 体重/日であった。

<sup>10)</sup> 投与 19 日後に全例が切迫と殺され、1 週目及び 2 週目の平均検体摂取量はそれぞれ 65 mg/kg 体重/日及び 54 mg/kg 体重/日であった。

本試験において、1,800 ppm 投与群の雄で精巣及び精巣上体の絶対及び比重量減少、同投与群の雌雄で Lym 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 900 ppm (雄: 32 mg/kg 体重/日、雌: 27 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、6)

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺 (1 例、13 週目)</li> <li>・下痢、脱毛、削瘦、黒色便</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・RBC、Hb、Ht、PLT 及び MCV 減少</li> <li>・Lym 減少</li> <li>・分葉核好中球増加</li> <li>・T.Bil、Cre 及び BUN 増加 (5 週)</li> <li>・血清 Ca、血清 Na 及び TP 減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・精巣及び精巣上体絶対及び比重減少</li> <li>・無精子症</li> <li>・皮膚炎症、過角化 (hyperkeratosis)、リンパ球浸潤 (3/4 匹)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・下痢、流涙、脱毛、削瘦、黒色便</li> <li>・Lym 減少</li> <li>・好酸球増加</li> <li>・TP 減少</li> <li>・皮膚炎症、過角化 (hyperkeratosis)、リンパ球浸潤 (2/4 匹)</li> </ul>
900 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## 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)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、750 及び 1,500 ppm: 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 22 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	750 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.0	29	50
	雌	2.0	31	45

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、1,500 ppm 投与群の雌雄で RBC、Hb、MCHC 及び Ht の減少等が認められたので、無毒性量は 750 ppm (雄: 29 mg/kg 体重/日、雌: 31 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、6)

表 23 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 下痢</li> <li>・ RBC、Hb、MCHC 及び Ht 減少</li> <li>・ WBC、分葉核好中球増加</li> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 脾比重量減少</li> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 切迫と殺（2例、19週（腸炎）及び43週（肝臓壊死）</li> <li>・ RBC、Hb、MCHC 及び Ht 減少</li> <li>・ WBC、分葉核好中球増加</li> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 脾比重量減少</li> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>
750 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## （2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、25、750 及び 1,500/1,250<sup>11</sup> ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）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。

病理組織学的検査は、対照群及び 1,250 ppm 投与群全動物の甲状腺、腎臓、肝臓、肺、精巣及び精巣上体を対象に実施された。また、中間と殺時に、各群雌雄各 3 匹の肝臓試料を採取して、電子顕微鏡によりペルオキシソームが観察された。

表 24 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	750 ppm	1,500/1,250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.3	40	72
	雌	1.7	49	102

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 25 に、肝臓及び精巣の腫瘍発生頻度は表 26 に示されている。

750 ppm 以上投与群の雄でライディッヒ細胞腫の発生頻度が、同投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び癌の発生頻度が増加した。

腎扁平上皮癌について、EFSA では 2～3 例のみの発生であるものの、背景データの範囲を超えていることから検体投与の影響であると判断しており、食品安全委員会はこの判断を支持した。

肝臓の電子顕微鏡検査により、750 ppm 以上投与群の雌雄で、ペルオキシソームの有意な増加が認められた。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞過形成等が認められたので、無毒性量は 25 ppm（雄：1.3 mg/kg 体重/日、雌：1.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、6）

<sup>11</sup> 1,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められたため、10 週後に投与量を 1,250 ppm に変更した。

表 25 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  
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,500/1,250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 精巣絶対及び対脳重量比減少</li> <li>・ 精細管変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・ ALP 増加</li> </ul>
750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ MCV、MCH 及び MCHC 低下</li> <li>・ ALP、Alb 及び BUN 増加</li> <li>・ Glob 及び Chol 減少</li> <li>・ 肝絶対、比重量及び対脳重量比増加</li> <li>・ 肝細胞過形成及び肝細胞肥大</li> <li>・ 胆汁うっ滞</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCH 及び MCHC 低下</li> <li>・ Alb 増加</li> <li>・ 肝絶対、比重量及び対脳重量比増加</li> <li>・ 肝細胞過形成及び肝細胞肥大</li> <li>・ 胆汁うっ滞</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮肥大</li> </ul>
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 26 肝臓及び精巣の腫瘍発生頻度

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	750	1,250	0	25	750	1,250
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
肝臓	肝細胞腺腫	1	0	16	29	0	0	14	15
	肝細胞癌	0	0	5	15	0	0	1	2
精巣	ライディツヒ細胞腫	3	—	19	22	/	/	/	/

—：参照した資料に記載がなかった。

/：該当せず

### (3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、10、60、125 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

病理組織学的検査は、対照群及び 250 ppm 投与群全動物の腎臓、肝臓及び肺を対象に実施された。

表 27 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	60 ppm	125 ppm	250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.7	10	22	43
	雌	2.0	13	26	55

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、60 ppm 以上投与群の雄及び 125 ppm 以上投与群の雌で肝絶対、比重量及び対脳重量比増加等が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm



(1.7 mg/kg 体重/日)、雌で 60 ppm (13 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 4、6)

表 28 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 ppm	・腎絶対、比重量及び対脳重量比増加	・死亡率増加
125 ppm 以上	・死亡率増加 ・肝クッパー細胞又は胆細管び漫性色素沈着	・肝及び腎絶対、比重量及び対脳重量比増加 ・肝クッパー細胞又は胆細管び漫性色素沈着
60 ppm 以上	・肝絶対、比重量及び対脳重量比増加	60 ppm 以下 毒性所見なし
10 ppm	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)

SD ラット (一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 (原体:0、25、300 及び 900 ppm : 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 29 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	300 ppm	900 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.4	17
		雌	2.1	25
	F <sub>1</sub> 世代	雄	1.7	21
		雌	2.3	26

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

児動物において、900 ppm 投与群の雌雄で水頭症及び無尾が認められた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の親動物及び児動物の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物及び児動物の雌雄で 25 ppm (P 雄:1.4 mg/kg 体重/日、P 雌:2.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄:1.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌:2.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、900 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 世代の親動物の雌雄で受胎率低下、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代の児動物で生存児数低下等が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 300 ppm (P 雄:17 mg/kg 体重/日、P 雌:25 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄:21 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌:26 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、6)

表 30 2 世代繁殖試験（ラット）において認められた毒性試験

投与群	親：P、児：F <sub>1a</sub> 、F <sub>1b</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2a</sub> 、F <sub>2b</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	900 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量減少</li> <li>Chol 及び FFA 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量減少</li> <li>受胎率低下</li> <li>腎盂拡張</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量減少</li> <li>受胎率低下</li> <li>腎盂拡張</li> </ul>
	300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>脳下垂体空胞化</li> <li>肝細胞肥大及び肝重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>Chol、PL 及び TL 増加</li> <li>肝細胞肥大及び肝重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>脳下垂体空胞化</li> <li>肝細胞肥大及び肝重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>肝細胞肥大及び肝重量増加</li> </ul>
	25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	900 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>生存児数低下 (F<sub>1a</sub>)</li> <li>哺育 4 日生存率低下 (F<sub>1a</sub>)</li> <li>同腹児数低下 (F<sub>1a</sub>、F<sub>1b</sub>)</li> <li>水頭症及び無尾 (F<sub>1b</sub>)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>生存児数低下 (F<sub>2a</sub>)</li> <li>哺育 4 日生存率低下 (F<sub>2a</sub>)</li> <li>同腹児数低下 (F<sub>2a</sub>)</li> <li>体重増加抑制 (F<sub>2a</sub>)</li> <li>水頭症 (F<sub>2b</sub>) §</li> </ul>	
	300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制 (F<sub>1a</sub>、F<sub>1b</sub> 雄)</li> </ul>		300 ppm 以下 毒性所見なし	300 ppm 以下 毒性所見なし
	25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし		

§：死亡例で認められた所見

## (2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒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 31 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡率増加、体重増加抑制等が、胎児で着床後胚損失率増加、口蓋裂、尾の異常、頭骨等の骨化遅延等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に毒性影響の認められる用量で口蓋裂及び尾の異常等が認められた。（参照 4、6）

表 31 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡率増加</li> <li>肛門部汚れ、脱毛、蒼白、排便減少、削瘦、瀕死</li> <li>体重増加抑制</li> <li>子宮重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>着床後胚損失率増加</li> <li>低体重</li> <li>全身性浮腫</li> <li>口蓋裂、尾の異常</li> <li>頭骨、脊椎弓、第 5 又は第 6 胸骨分節、骨盤骨の骨化遅延又は未骨化</li> </ul>
30 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、5、10 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児に検体投与による影響は認められなかった。

なお、用量設定試験 (0、2.5、10、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日) では、母動物において、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、10、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群で流産、50 及び 100 mg/kg 体重/日で死亡が認められ、100 mg/kg 体重/日投与群では着床後死亡が顕著に認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験における最高用量 20 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 4、6)

### 13. 遺伝毒性試験

キザロホップ P テフリル (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 32 に示されているとおり、全て陰性であり、キザロホップ P テフリルに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 4、6)

表 32 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>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	0~10 mg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK)	50~500 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1)	313、625、1,250、2,500 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット (初代培養肝細胞)	1.5~500 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (雌雄)	138、275、550 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

### 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 P テフリル」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したキザロホップ P テフリルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後の吸収率は 57~73%であった。50 mg/kg 体重の経口投与後 7 日に、尿及び糞中に 90%TAR 以上が排泄された。糞中の主要成分として、キザロホップ P テフリルのほか、代謝物 B 及び E が認められた。尿中にはキザロホップ P テフリルは認められず、主な代謝物として B 及び E が認められた。

<sup>14</sup>C で標識したキザロホップ P テフリルのヤギを用いた動物体内運命試験の結果、肝臓、腎臓及び乳汁における残留は、0.2~0.4%TAR であった。ニワトリにおける肝臓、腎臓及び卵への残留は、0.05~0.19%TAR であった。可食部において 10%TRR を超える代謝物は、ヤギにおいては B (乳汁、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) 及び E (肝臓及び腎臓) であり、ニワトリにおいては B (卵白及び腎臓) 及び K (腎臓及び肝臓) であった。

<sup>14</sup>C で標識したキザロホップ P テフリルを用いた植物体内運命試験の結果、未変化のキザロホップ P テフリルはだいたい茎葉及びさや並びにわた茎葉で認められた。可食部において、10%TRR を超える代謝物として B (だいたい種子、ばれいしょ塊茎)、J (わた種子) 及び N (だいたい種子) が認められた。

キザロホップ P テフリル及び代謝物 B を分析対象とした作物残留試験の結果、キザロホップ P テフリル及び代謝物 B の合計の最大残留値は、カノーラ (茎葉) における 16 mg/kg であり、可食部における最大残留値は、カノーラ (種子) における 0.341 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、キザロホップ P テフリル投与による影響は、主に肝臓 (肝細胞肥大等)、精巣 (重量減少等) 及び血液 (貧血) に認められた。神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発がん性試験において、腎扁平上皮癌、ライディッヒ細胞腫並びに肝細胞腺腫及び癌の発生頻度が増加したが、その発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、受胎率低下、生存児数低下等が認められた。

ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性影響の認められる用量で口蓋裂及び尾の異常が認められた。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として B、J 及び N が認められ、代謝物 B 及び J はラットにおいても認められた。代謝物 N はラットにおいて認められなかったが、ラットで認められた代謝物 E の加水分解によりラットにおいても生成すると考えられた。また、親化合物は不安定で、植物中での主要成分 B に代謝されることより、農産物中の暴露評価対象物質をキザロホップ P テフ

リル及び代謝物 B と設定した。

各試験における無毒性量等は表 33 に示されている。

マウスを用いた 3 か月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、より低用量で実施された 18 か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。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における 1.3 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.013 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.013 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)	1.3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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 33 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>		
			豪州	EU	食品安全委員会
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	0、25、500、2,500 ppm	NOEL : 1.9	雄 : 1.7 雌 : 2.0	雄 : 1.7 雌 : 2.0
		0、1.9、37、140	肝重量増加、肝障害、造血障 害	肝重量増加、肝小葉、血液影響、 臨床化学影響	雌雄 : 肝絶対及び比重量増加等
	2 年間慢性毒性 /発がん性併合 試験	0、25、750、1,500/1,250 ppm 雄 : 0、1.3、40、72 雌 : 0、1.7、49、102	NOEL : 1.3  ペルオキシソーム増殖、肝 臓病理組織学的変化、肝臓及 び精巣の催腫瘍性	雄 : 1.3 雌 : 1.7  ペルオキシソーム増殖、ライデ イツヒ細胞腫増加、腎扁平上皮癌、 肝腫瘍	雄 : 1.3 雌 : 1.7  雌雄 : 肝細胞過形成等  (肝細胞腺腫及び癌並びにライデ イツヒ細胞腫、腎扁平上皮癌の発生 頻度の増加が認められた)
2 世代繁殖試験	0、25、300、900 ppm P 雄 : 1.4、17、53 P 雌 : 2.1、25、68 F <sub>1</sub> 雄 : 1.7、21、69 F <sub>1</sub> 雌 : 2.3、26、76	親動物及び児動物 NOEL : 1.4  肝肥大、体重増加抑制  繁殖能 NOEL : 17  同腹児数減少、受胎率減少  発生毒性 NOEL : 17  低体重、水頭症増加	親動物及び児動物 P 雄 : 1.4 P 雌 : 2.1  親動物 雄 : 肝肥大、脳下垂体空胞化 雌 : 肝肥大 児動物 雌雄 : 体重増加抑制  繁殖能 P 雄 : 16.9 P 雌 : 24.5	親動物及び児動物 P 雄 : 1.4 P 雌 : 2.1 F <sub>1</sub> 雄 : 1.7 F <sub>1</sub> 雌 : 2.3  親動物及び児動物 雌雄 : 体重増加抑制等  繁殖能 P 雄 : 17 P 雌 : 25	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>		
			豪州	EU	食品安全委員会
				生存率減少、受胎率減少、交尾期間延長	F <sub>1</sub> 雄：21 F <sub>1</sub> 雌：26  親動物 雌雄：受胎率低下 児動物：生存児数低下
	発生毒性試験	0、10、30、100	母動物：30  体重増加抑制  発生毒性：30  奇形及び変異の増加	母動物：10  死亡率増加  発生毒性：30  着床後胚損失率増加、母動物に毒性影響の認められる用量で奇形数増加	母動物及び胎児：30  母動物：死亡率増加、体重増加抑制等 胎児：着床後胚損失率増加、口蓋裂、頭骨等骨化遅延等  (口蓋裂及び尾の異常が認められた)
マウス	3か月間亜急性毒性試験	0、50、125、250 ppm 雄：7～12、18～28、36～58 雌：9～16、22～40、43～79	NOEL：設定せず  肝重量増加、肝細胞病理変化	雄：7 雌：9  肝及び腎重量増加、臨床化学パラメータ影響、病理組織学的変化	雄：7 未満 雌：9 未満  雌雄：肝細胞肥大等
	18か月間発がん性試験	0、10、60、125、250 ppm 雄：1.7、10、22、43 雌：2.0、13、26、55	明確な記載なし	1.7  肝重量増加  (発がん性は認められない)	雄：1.7 雌：13  雌雄：肝絶対、比重量及び対脳重量比増加等  (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、5、10、20	母動物及び胎児 NOEL：20	母動物及び胎児：20	母動物及び胎児：20

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>		
			豪州	EU	食品安全委員会
			母動物及び胎児 毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児 毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児 毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性 毒性試験	0、50、900、1,800 ppm 雄：2、32～40、51 ～64 雌：2、27～34、68 ～77	33  雄：体重増加抑制等 雌：皮膚炎症、過角化、リン パ球浸潤等	30  体重増加抑制、摂餌量減少、血液 学的変化、肝重量増加、精巣精巣 上体重量減少等	雄：32 雌：27  雄：精巣及び精巣上体絶対及び比重 量減少、Lym 減少等 雌：Lym 減少等
	1年間慢性毒性 試験	0、50、750、1,500 ppm 雄：2.0、29、50 雌：2.0、31、45	NOEL：29  体重、臓器重量変化、血液学 的变化	26	雄：29 雌：31  雌雄：RBC、Hb、MCHC 及び Ht の減少等
ADI (cRfD)			NOEL：1.3 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：1.3 SF：100 ADI：0.013	NOAEL：1.3 SF：100 ADI：0.013
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

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

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



<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 QUIZ	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 CQOP	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 QUIZ-OH	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	ヒドロキシフェノキシプロピオン酸 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
J	ヒドロキシキノキサリン CHQ	6-クロロキノキサリン-2-オール (H:CQO の互変異性体)
K	—	クロロキノキサリンフェノールペンタン酸
L	—	キザロホップグリセレート
M	ジヒドロキシキノキサリン CHHQ	6-クロロキノキサリン-2,3-ジオール
N	ヒドロキシキザロホップフェノール CHQOP	4-(6-クロロ-3-ヒドロキシキノキサリン-2-イルオキシ)フェノール
O	テトラヒドロフルフリルアルコール THFA	テトラヒドロフラン-2-イルメタノール
P	テトラヒドロフロン酸 THFAC	テトラヒドロフラン-2-カルボン酸

— : 参照した資料に記載がなかった。

<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 (active ingredient)
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) ]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間 (Activated Partial Tromboplastin Time)
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 <sub>max</sub>	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
CO <sub>2</sub>	二酸化炭素
EC	乳剤
Eos	好酸球数
FFA	遊離脂肪酸
FOB	機能観察総合検査
GAP	適正農業規範 (Good Agriculture Practice)
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
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
Mon	単球数

PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
PTT	部分トロンボプラスチン時間
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
TL	総脂質
T <sub>max</sub>	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 実施国 (実施年)		試験 ほ場数	使用量 <sup>1)</sup> (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)
						キザロホップ P テフリル +代謝物 B
Faba beans (そらまめ) 豪州 Bellata (1996 年)	茎葉	1	60	1	0	2
					18	0.15
					28	0.07
					54	0.038
	種子				38	<LOQ <sup>2)</sup>
					70	0.035
					98	0.093
					120	0.038
	わら				38	0.084
					70	0.074
					98	0.07
					120	0.028
Faba beans (そらまめ) 豪州 Bellata (1996 年)	茎葉	1	120	1	0	6.8
					18	0.18
					28	0.17
					54	0.086
	種子				38	<LOQ
					70	0.047
					98	<LOQ
					120	0.078
	わら				38	0.15
					70	0.23
					98	0.047
					120	0.095
Faba beans (そらまめ) 豪州 Bellata (1996 年)	茎葉	1	52.1	1	0	2.8
					18	0.3
					28	0.21
					54	0.086
	種子				38	<LOQ
					70	0.056
					98	0.055
					120	0.049
	わら				38	0.11
					70	0.017
					98	0.048
					120	0.052

作物名 実施国 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 <sup>1)</sup> (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					キザロホップ P テフリル +代謝物 B				
	茎葉	1	104	1	0	7.1			
					18	0.57			
					28	0.31			
					54	0.12			
	種子				38	<LOQ			
					70	0.031			
					98	0.043			
					120	0.091			
	わら				38	0.17			
					70	0.22			
					98	0.09			
					120	0.08			
Lupins (ハウチマメ) 豪州 Wahring (1996年)	茎葉	1	60	1	0	1.95			
					14	0.24			
					28	0.098			
					56	<LOQ			
	種子				30	<LOQ			
					60	<LOQ			
					90	<LOQ			
					120	<LOQ			
	わら				30	0.051			
					60	0.050			
					90	0.032			
					120	<LOQ			
	茎葉				1	120	1	14	0.669
								60	<LOQ
								120	<LOQ
								120	<LOQ
わら	1	240	1	60	<LOQ				
				120	<LOQ				
Lupins (ハウチマメ) 豪州 Wahring (1996年)	茎葉	1	52.1	1	0	1.9			
					14	0.278			
					28	0.112			
					56	0.02			
	種子				30	<LOQ			
					60	<LOQ			
					90	<LOQ			
					120	<LOQ			

作物名 実施国 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 <sup>1)</sup> (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					キザロホップ P テフリル +代謝物 B	
	わら				30	0.06
					60	0.051
					90	0.083
					120	<LOQ
	茎葉	1	104	1	14	0.701
					30	<LOQ
	種子	1	104	1	60	0.031
					90	0.043
					120	<LOQ
					120	0.035
Chick peas (ヒヨコマメ) 豪州 Wee Waa (1998年)	種子	1	60	31	<LOQ	
				61	<LOQ	
			120	1	31	<LOQ
240	1	31	<LOQ			
Chick peas (ヒヨコマメ) 豪州 Wee Waa (1998年)	種子	1	52.1	31	<LOQ	
				61	<LOQ	
			104	1	31	0.023
208	1	31	0.023			
Field peas (さやえんどう) 豪州 Mallala (1998年)	茎葉	1	60	1	0	0.165
					14	0.87
					28	0.177
					56	<LOQ
	種子	1	60	1	30	<LOQ
					60	0.114
					120	<LOQ
					120	<LOQ
	わら	1	120	1	14	1.06
					60	0.093
					60	0.457
	茎葉	1	52.1	1	0	4.86
					14	1.12
					28	0.346
56					0.055	
種子	1	52.1	1	30	<LOQ	
				60	0.092	
				120	<LOQ	
				120	0.263	
わら	1	104	1	14	0.94	
茎葉	1	104	1	14	0.94	

作物名 実施国 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 <sup>1)</sup> (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					キザロホップ P テフリル +代謝物 B	
	種子				60	0.151
Spring field beans (春そら豆) ドイツ Gernsheim (1998年)	種子	1	89.2	1	60	<0.02
Spring field beans (春そら豆) イギリス Suffolk (1998年)	種子	1	109	1	61	<0.02
	さや					0.13
	わら					0.14
Spring field beans (春そら豆) イギリス Suffolk (1999年)	種子	1	104	1	60	<0.02
	さや					0.11
	わら					0.15
Protein peas ドイツ Gernsheim (1998年)	種子	1	98.4	1	60	<0.02
	さや					<0.02
	わら					0.03
Protein peas フランス St. Martin des Bois (1998年)	種子	1	98.4	1	61	<0.02
	さや					0.05
	わら					0.87
Protein peas イギリス Kindsdown (1999年)	種子	1	100	1	61	0.03
	さや					0.24
	わら					1.11
Protein peas フランス St. Martin des Bois (1998年)	種子	1	96.2	1	61	0.03
	さや					0.19
	わら					2.36
Protein peas フランス	種子	1	96.2	1	58	<0.02
	さや					0.15

作物名 実施国 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 <sup>1)</sup> (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					キザロホップ P テフリル +代謝物 B	
Baccara (1999年)	わら					1.18
Lentils (ヒラマメ) スペイン Villarrobledo (1999年)	種子	1	106	1	57	0.04
	わら					0.49
Lentils (ヒラマメ) スペイン Minaya (1999年)	種子	1	106	1	63	<0.02
	わら					0.26
カノーラ 豪州 Kelso (1996年)	種子	1	60	1	30	<LOQ
					60	<LOQ
					90	0.085
					120	<LOQ
	種子		30		<LOQ	
			60		<LOQ	
			90		0.169	
			120		<LOQ	
	種子		30		<LOQ	
			60		<LOQ	
			90		0.341	
			120		<LOQ	
カノーラ 豪州 Kelso (1996年)	種子	1	60	1	30	<LOQ
					60	<LOQ
					90	0.05
					120	<LOQ
	種子		30		<LOQ	
			60		<LOQ	
			90		0.127	
			120		<LOQ	
	種子		30		<LOQ	
			60		<LOQ	
			90		0.205	
			120		<LOQ	
カノーラ 豪州 Bagots Well (1998年)	茎葉	1	60	1	0	10
					21	0.39
					28	0.14
					56	<LOQ



作物名 実施国 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 <sup>1)</sup> (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					キザロホップ P テフリル +代謝物 B				
	種子	1	120	1	120	<LOQ			
	わら				120	0.059			
	茎葉				0	16			
					21	0.60			
					28	0.36			
					56	0.041			
	種子				1	120	1	120	0.032
	わら							120	0.18
茎葉	0	2.2							
	14	0.66							
	28	0.15							
	56	0.091							
種子	1	60	1	90	0.032				
わら				90	0.42				
茎葉				0	7.0				
				14	1.9				
				28	0.42				
				56	0.22				
種子				1	120	1	90	0.20	
わら							90	0.90	
茎葉	0	7.1							
	14	0.38							
	28	0.093							
	56	<LOQ							
種子	1	60	1	120	<LOQ				
わら				120	0.021				
茎葉				0	12				
				14	2.8				
				28	0.091				
				56	0.20				
種子				1	120	1	120	<LOQ	
わら							120	0.036	
茎葉	0	1.6							
	14	0.18							
	28	0.053							
	56	0.055							
種子	1	60	1	90	0.049				
わら				90	0.29				

作物名 実施国 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 <sup>1)</sup> (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					キザロホップ P テフリル +代謝物 B	
	1	120	1	0	3.6	
				14	0.37	
				28	0.059	
				56	0.078	
				90	0.10	
				90	0.44	
カノーラ 豪州 Charlton (1998年)	1	60	1	0	7.3	
				14	0.38	
				28	0.30	
				56	<LOQ	
	種子	120	<LOQ			
	わら	120	<LOQ			
	1	120	1	0	13	
				14	0.68	
				28	0.064	
				56	<LOQ	
				120	<LOQ	
				120	<LOQ	
カノーラ 豪州 Charlton (1998年)	1	60	1	0	7.0	
				14	0.31	
				28	0.20	
				56	0.13	
	種子	90	0.021			
	わら	90	0.24			
	1	120	1	0	11	
				14	0.49	
				28	0.41	
				56	0.052	
				90	0.037	
				90	0.14	
カノーラ 豪州 Bagots Well (1998年)	1	52.1	1	0	3.0	
				21	1.3	
				28	0.14	
				56	0.36	
				90	0.05	
				90	0.43	
				120	<LOQ	

作物名 実施国 (実施年)	試験 ほ場数	使用量 <sup>1)</sup> (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					キザロホップ P テフリル +代謝物 B	
	わら			120		0.092
カノーラ 豪州 Cosgrove (1998年)	茎葉	1	52.1	1	0	0.44
					21	0.22
					28	0.060
					56	0.041
	種子				90	0.039
	わら				90	0.21
	種子				120	<LOQ
わら	120	0.031				
カノーラ 豪州 Charlton (1998年)	茎葉	1	52.1	1	0	4.1
					21	0.68
					28	0.48
					56	0.021
	種子				90	<LOQ
	わら				90	0.14
	種子				120	<LOQ
わら	120	<LOQ				
ひまわり EU (1998~ 1999)	種子	1	100	1	57 ~66	0.04、0.04、0.09、0.12、0.16、 0.16、0.19、0.62

1) : EC (乳剤) 製剤を用いた。

2) : LOQ : 0.02 mg/kg

<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 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 10 月 22 日付け府食第 1006 号）
- 3 豪州①：National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals, (2000)
- 4 豪州②：Toxicology Evaluation (1996)
- 5 EFSA①：EFSA Journal 2010;8(3):1532,Modification of the existing MRLs for quizalofop-P in sunflower seed and cotton seed
- 6 EFSA②：EFSA Scientific Report (2008) 205, 1-216, Conclusion of the peer review of quizalofop-P, “Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance quizalofop-P“
- 7 食品健康影響評価について（平成 22 年 12 月 10 日付け厚生労働省発食安 1210 第 5 号）