

.....
技術情報

8-ヒドロキシキノリン銅の毒性試験の概要

アグロ・カネシヨウ株式会社開発部
 クミアイ化学工業株式会社研究開発部
 サンケイ化学株式会社開発部
 三共株式会社農薬開発普及部
 トモノ農薬株式会社研究部
 日本農薬株式会社登録センター

(平成3年5月20日受理)

薬剤の概要

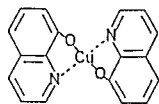
8-ヒドロキシキノリン銅(有機銅)は種子消毒剤としてフランスのラ・キノレイン社からわが国に導入され、1964年に梨の黒斑病および黒星病、ぶどうの晩腐病防除薬剤として最初に農薬登録された。本薬剤は広範囲の病害に対して防除効果を発揮し、長年の使用による耐性菌の発現事例も報告されていない。また、作物に対する薬害も少なく、他の殺菌剤、殺虫剤等との混用による弊害もみられないといった特長を有し、現在は果実、野菜、いも類、花卉類、麦、芝等の各種病害防除薬剤として、農薬登録を取得している。

本剤の化学構造、物理化学的性状等は以下のとおりである。

化学名: bis(quinolin-8-olato)copper (IUPAC)

CAS No. 10380-28-6

化学構造:



分子式: $C_{18}H_{12}CuN_2O_2$

性状: 黄緑色粉末

比重: 1.81

溶解度 (g/l): 水 1.9×10^{-3} (20°C), ブタノール 0.2, クロロホルム 0.2, ジクロロメタン 0.2, ジメチルスルホキシド >0.9

分配係数 (n-オクタノール/水): 3.12

急性毒性試験

ラット、マウスおよびウサギにおける8-ヒドロキシキノ

表1 急性毒性試験成績

薬剤	投与経路	動物種	性	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (報告年)
原体	経口	ラット	♂ ♀	4700 3900	日本シェーリング (1971)
		マウス	♂ ♀	>6000 >6000	東京女子医大 (1972)
	経皮	ウサギ	♂ ♀	>2000 >2000	Hazleton (1973)
		腹腔	ラット	♂ ♀	22.0 21.9
	吸入 ^{a)}	ラット	♂ ♀	820 ^{b)}	Huntingdon Research Centre (1975)
	80%水和剤	経口	ラット	♂ ♀	4100 2000
マウス			♂ ♀	6000 5800	Toxicol (1987)
経皮		ラット	♂ ♀	>2000 >2000	Toxicol (1987)

^{a)} 4時間全身粉塵暴露, ^{b)} LC₅₀ (mg/m³)

ノリン銅原体および80%水和剤の急性毒性試験の結果は表1のとおりであった。

刺激性および感作性試験

1. ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

9例のニュージーランドホホワイト雌ウサギの右眼に0.1gの8-ヒドロキシキノリン銅80%水和剤を点眼し、そのうち3例の右眼について被験物質点眼の2分後に蒸留水で洗浄した。左眼を対照として結膜、角膜および虹彩の変化を被験物質点眼後7日まで Draizeの方法にし

たがって観察した。

非洗眼群では被験物質点眼直後から結膜の発赤、浮腫および分泌物がみられ、24時間後には角膜および虹彩に対する刺激性も認められた。しかし、これらの刺激性変化は被験物質点眼の3日後に消失した。洗眼群では角膜および虹彩に対する刺激性が認められず、結膜に対する刺激性も非洗眼群に比べてきわめて軽度であった。したがって、8-ヒドロキシキノリン銅 80% 水和剤は眼粘膜に対して刺激性を示すが、回復は速く、また、点眼直後に洗眼することによって刺激性が著しく軽減されるものと考えられた。(Toxicol Laboratories, 1986年)

2. ウサギを用いた皮膚刺激性試験

等量の蒸留水で加湿した8-ヒドロキシキノリン銅 80% 水和剤 0.5g を塗布した2.5×2.5 cm のリント布を6例のニュージーランドホワイト雌ウサギの除毛した背部皮膚に4時間貼付した。貼付終了後、貼付部位に残った被験物質を微温水で拭き取り、貼付終了後7日まで貼付部位の皮膚をDraizeの方法にしたがって観察した。

被験物質の貼付が終了した1時間および2日後にきわめて軽度な塗布部位の発赤が各1例に認められたが、以後7日まで皮膚の刺激性変化は全く認められなかった。したがって、8-ヒドロキシキノリン銅 80% 水和剤の皮膚刺激性はほとんどないものと考えられた。

(Toxicol Laboratories, 1986年)

3. モルモットを用いた皮膚感作性試験

Hartley系成熟雌モルモットを用いてMaximisation法で8-ヒドロキシキノリン銅 80% 水和剤の皮膚感作性を検討した。すなわち、被験物質の25%懸濁液、FCA、および被験物質の25%懸濁液とFCAの等量乳化液各0.1mlを肩部に皮内投与し、7日後に被験物質の50%懸濁液を同部位に48時間塗布した。以上の感作処理終了後14日に誘発処理として被験物質の50%懸濁液を腹部に24時間塗布した。

誘発処理終了後、試験群20例中1例および対照群20例中1例の誘発処理部位に軽度な発赤が認められたが、その他の動物の誘発処理部位には変化が認められなかった。したがって、8-ヒドロキシキノリン銅 80% 水和剤には皮膚感作性がないものと考えられた。

(Toxicol Laboratories, 1987年)

亜急性毒性試験

1. ラットを用いた亜急性毒性試験

1群雌雄各10例のSD系ラットに0, 100, 500または2000ppmの濃度の8-ヒドロキシキノリン銅原体を含む飼料を3か月間摂取させた。

対照群を含むいずれの投与群にも投与期間中に死亡例が認められず、被験物質投与にともなう一般症状、摂餌量および摂水量の変化も認められなかった。2000ppm投与群の雌雄において軽度な体重増加抑制が認められたが、投与終了時に実施した尿検査、血液検査、血液生化学検査、剖検所見、臓器重量および病理組織学的検査では、いずれの投与群にも被験物質投与の影響が認められなかった。したがって、本試験における8-ヒドロキシキノリン銅の最大無作用量は500ppm(雄31mg/kg/day, 雌36mg/kg/day)であると考えられた。

(東京女子医科大学, 1972年)

2. マウスを用いた亜急性毒性試験

1群雌雄各10例のICR系マウスに0, 100, 500または2000ppmの濃度の8-ヒドロキシキノリン銅原体を含む飼料を3か月間摂取させた。

対照群を含むいずれの投与群にも投与期間中に死亡例が認められず、一般症状および摂餌量に対する被験物質投与の影響もみられなかった。2000ppm投与群では雌雄ともに軽度な体重増加抑制および摂水量の増加がみられ、投与終了時に実施した血液生化学検査では、同群の雌雄においてChE活性の低下が、同群の雌においてA-G比低下が認められた。しかし、血液検査および尿検査では異常がみられなかった。投与終了時の剖検では、対照群を含むいずれの投与群にも肉眼的な異常は認められなかったが、2000ppm投与群の雌において脾臓および顎下腺重量の増加がみとめられ、病理組織学的には同群雌雄の肝臓および脾臓におけるヘモジデリン沈着が観察された。500ppm投与群においても、2000ppm投与群と同様な肝臓および脾臓におけるヘモジデリン沈着が観察されたが、その他の検査項目には被験物質投与の影響が認められなかった。100ppm投与群では、いずれの検査項目にも被験物質投与の影響が認められなかった。したがって、本試験における8-ヒドロキシキノリン銅の最大無作用量は100ppm(雄14mg/kg/day, 雌18mg/kg/day)であると考えられた。(東京女子医科大学, 1972年)

慢性毒性および発癌性試験

1. イヌを用いた慢性毒性試験

1群雌雄各4例のビーグル犬に0, 10, 40, 200, 1000または3000ppmの濃度の8-ヒドロキシキノリン銅原体を含む飼料を104週間摂取させ、1群雌雄各1例を投与開始後52週に中間屠殺した。

3000ppm投与群では投与期間中に被験物質の色調に由来する暗緑色糞の排泄、削瘦、貧血、昏睡などの症状が認められ、雌雄各2例が症状の悪化のため、切迫屠殺

された。同群では、体重増加抑制、摂餌量低下、赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の低下などが認められた。また、病理組織学的には肝臓における肝実質細胞の壊死、類洞拡張、色素沈着および胆管増生、肺における胸膜下細胞浸潤などが観察された。これらの変化のうち、肝における色素沈着および肺における胸膜下細胞浸潤は 1000 ppm 投与群でも観察された。しかし、同群ではその他の被験物質投与にともなう変化が認められなかった。200 ppm 以下の投与群では病理組織学的検査を含むいずれの検査においても被験物質投与にともなう変化が認められなかった。したがって、本試験における 8-ヒドロキシキノリン銅の最大無作用量は 200 ppm (雄 6 mg/kg/day, 雌 7 mg/kg/day) であると考えられた。

(Hazleton Laboratories America, 1976 年)

2. ラットを用いた慢性毒性/発癌性試験

1 群雌雄各 30 例の SD 系ラットに 0, 5, 20, 100, 500 または 2000 ppm の濃度の 8-ヒドロキシキノリン銅原体を含む飼料を 24 か月間摂取させ、1 群雌雄各 5 例を投与開始から 12 か月後に中間屠殺した。

被験物質の用量に依存した死亡あるいは中毒症状の発現、体重および摂餌量の変化は認められず、剖検前に実施した血液検査および尿検査においても、被験物質投与の影響が認められなかった。中間屠殺および投与終了時屠殺例では、いずれの投与群においても剖検所見に異常は観察されなかったが、500 ppm 以上の投与群の雌において脾臓重量の増加が認められた。また、病理組織学的にも 2000 ppm 投与群で雌雄とも肝臓、脾臓、腎臓等におけるヘモジリン沈着が観察された。その他の被験物質投与による特異的な変化および腫瘍発生率の変化は認められなかった。したがって、本試験における 8-ヒドロキシキノリン銅の最大無作用量は 100 ppm (雄 5 mg/kg/day, 雌 6 mg/kg/day) であり、催腫瘍性もないものと考えられた。

(Hazleton Laboratories America, 1976 年)

3. マウスを用いた慢性毒性/発癌性試験

8-ヒドロキシキノリン銅原体を 0, 50, 300 または 1800 ppm になるように飼料に混入し、1 群雌雄各 70 例の B6C3F1 系マウスに 78 週間摂取させた。試験開始後 26 週および 52 週に 1 群各 10 例を中間屠殺した。

投与期間を通じて被験物質投与に起因すると考えられる一般状態や特異な症状は観察されなかった。投与開始後 78 週間における各群の生存率はいずれも 94% 以上であった。300 ppm 以上の投与群において雄で体重増加抑制が、雌では摂餌量の減少が認められた。

中間屠殺時および投与終了時に実施した血液検査、血液生化学検査および臓器重量の測定で認められた変化

は、いずれも一過性でかつ用量依存性もなかった。

病理組織学的検査では、1800 ppm 投与群において雌雄で十二指腸粘膜の増生が、また雌では骨端部に限局性線維化が観察された。しかし、被験物質投与に起因した腫瘍発生率の変化は認められず、特異的な腫瘍の発生もなかった。したがって、8-ヒドロキシキノリン銅の催腫瘍性はないものと考えられ、また、本試験における最大無作用量は 50 ppm (雄 8.13 mg/kg/day, 雌 10.2 mg/kg/day) であると考えられた。

(食品農医薬品安全性評価センター, 1988 年)

催奇形性および繁殖試験

1. ラットを用いた繁殖試験

1 群雌雄各 25 例のラットに 3 世代にわたって 0, 20, 100 または 500 ppm の 8-ヒドロキシキノリン銅原体を含む飼料を摂取させた。各世代とも 2 回交配を行ない、第 2 産仔 (F_{1b} および F_{2b}) を次世代の親動物に使用した。P 世代および F_{1b} 世代の 2 回目の妊娠 19 日に 1 群各 5 匹の妊娠雌を帝王切開し、妊娠状況並びに詳細な胎仔の検査を行なった。その他の妊娠動物は分娩させ、哺育仔の発育状況を観察した。

いずれの投与群においても、各世代の体重推移、妊娠および分娩状況、およびその後の分娩仔の発育成績に、被験物質投与の影響が認められず、帝王切開した動物の妊娠状況および胎仔の発育状況にも被験物質投与による変化が認められなかった。また、胎仔奇形発現率にも被験物質投与の影響はみられず、特異的な奇形発現も観察されなかった。したがって、8-ヒドロキシキノリン銅はラットの繁殖性に影響を及ぼさないと考えられ、催奇形性もないものと考えられた。また、本試験における 8-ヒドロキシキノリン銅の最大無作用量は 500 ppm (雄 34 mg/kg/day, 雌 39 mg/kg/day) であると考えられた。

(Hazleton Laboratories America, 1975 年)

2. ラットを用いた催奇形性試験

1 群 21~23 例の妊娠アルビノラットにコーン油に懸濁した 0, 1 または 10 mg/kg の 8-ヒドロキシキノリン銅原体を妊娠 6~15 日の間、毎日 1 回経口投与した。妊娠末期に帝王切開し、妊娠状況を調べるとともに胎仔の詳細な検査を行なった。

その結果、いずれの投与群の母動物および胎仔動物にも、被験物質投与による影響は認められなかった。したがって、8-ヒドロキシキノリン銅には最高投与量の 10 mg/kg/day でも催奇形性はないものと考えられた。

(Industrial Biotest Laboratories, 1976 年)

3. ウサギを用いた催奇形性試験

1群16例のニュージーランドホワイト妊娠雌ウサギに、0.5% CMC に懸濁した0, 7, 15 または 30 mg/kg の8-ヒドロキシキノリン銅原体を妊娠7日から19日までの13日間経口投与した。妊娠28日に帝王切開し、妊娠状況を調べるとともに胎仔の詳細な検査を行なった。

30 mg/kg 投与群において投与期間中に摂餌量の低下が認められたが、同群を含めて、いずれの投与群にも、被験物質投与による着床率、胎仔死亡率、胎仔体重等の変化は認められず、胎仔の外表面、内臓および骨格検査にも影響がみられなかった。したがって、8-ヒドロキシキノリン銅には最高投与量の30 mg/kg/day でもウサギに対する催奇形性はないものと考えられた。

(Toxicol Laboratories, 1987年)

変異原性試験

1. 細菌を用いた復帰変異性試験

薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下および非存在下における8-ヒドロキシキノリン銅原体の遺伝子突然変異誘発性をAmesの方法を用いて検討した。試験には5株のヒスチジン要求性サルモネラ菌(TA1535, TA100, TA1537, TA1538 および TA98) およびトリプトファン要求性大腸菌(WP2hcr)を使用した。被験物質の処理濃度は0.1 µg/plate から、細菌の増殖抑制を示す10 µg/plate とした。

本試験ではいずれの供試株においても、S-9 Mixの有無にかかわらず、被験物質処理による復帰変異コロニー数の増加が認められなかった。したがって、8-ヒドロキシキノリン銅の復帰変異性は陰性であると考えられた。

(残留農薬研究所, 1977年)

2. 染色体異常誘発性試験

チャイニーズ・ハムスターの継代培養した肺線維芽細胞を用いて、薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下および非存在下で8-ヒドロキシキノリン銅原体の染色体異常誘発性を検討した。被験物質の最高処理濃度は、S-9 Mixの非存在下で0.136 µg/ml (24時間処理) または0.08 µg/ml (48時間処理)、S-9 Mix存在下で9.6 µg/ml (6時間処理)とした。常法により染色体標本を作成し、各濃度について200個の分裂中期細胞の染色体における数的異常および構造的異常について観察した。

その結果、S-9 Mixの有無にかかわらず、被験物質処理細胞における染色体異常発現率の変化は認められなかった。したがって、*in vitro*におけるチャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞を用いた8-ヒドロキシキノリン銅の染色体異常誘発性は陰性であると考えられた。

(食品農薬品安全性評価センター, 1985年)

3. 細菌を用いたDNA修復性試験

組換え修復機構を有する枯草菌株(H-17)および欠損した枯草菌株(M-45)を用いて、賀田らのRec-assay法にしたがって8-ヒドロキシキノリン銅原体のDNA損傷誘発性を検討した。被験物質の処理濃度は1~50 µg/disk とした。

本試験ではいずれの被験物質処理濃度においてもH-17株およびM-45株の間に明確な生育阻止域の差が認められなかった。したがって、8-ヒドロキシキノリン銅にはDNA損傷誘発性がないものと考えられた。

(残留農薬研究所, 1977年)

4. ラットを用いた小核試験

1群雌雄各15例のCFY系ラットに24時間間隔で2回にわたって0, 1400, 2800 または 5600 mg/kg の8-ヒドロキシキノリン銅原体を経口投与した。2回目の被験物質投与後6時間に大腿骨から骨髓を採取し、塗抹標本を作成して、小核を有する多染性赤血球の割合を観察した。

いずれの被験物質投与群の小核赤血球発現率にも対照群と差が認められず、用量依存的な小核赤血球発現率の増加も認められなかった。したがって、8-ヒドロキシキノリン銅には小核赤血球を増加させる作用がないものと考えられた。(Huntingdon Research Centre, 1978年)

一般薬理試験

8-ヒドロキシキノリン銅原体の以下の生体機能に及ぼす影響について検討した。中枢神経系に対する作用(ウサギの脳波および体温)、呼吸・循環器系に対する作用(ウサギの呼吸および血液循環)、自律神経系に対する作用(モルモットの摘出回腸、ラットの摘出子宮)、消化器系に対する作用(ラットの小腸輸送能)、運動・知覚神経系に対する作用(ウサギの前頸骨筋収縮)、血液に対する作用(ウサギの溶血性)。

その結果、被験物質投与による脳波および呼吸の低振幅化、血圧の低下、小腸輸送能の低下が認められたが、これらの変化は致死量または致死量に近い用量で認められたことから、8-ヒドロキシキノリン銅投与による特異的变化であるとは考えられなかった。また、その他の項目には変化が認められなかった。

(松本歯科大学およびメクト株式会社, 1989年)

要 約

8-ヒドロキシキノリン銅をラット、マウスおよびウサギに経口および経皮投与または全身暴露した時の急性毒

性はきわめて弱い。また、ウサギの眼粘膜に対する刺激性は認められたが、速やかに回復し、皮膚に対する刺激性はほとんど認められない。ラット、マウスまたはイヌを用いた亜急性/慢性毒性試験では、いずれかの試験においても 500~2000 ppm の投与量で軽度な貧血および貧血に関連した肝、腎等における色素沈着が認められたが催腫瘍性は認められず、また 200 ppm 以下の投与量では全く影響が認められなかった。ウサギおよびラットにおける催奇形性は認められず、ラットにおける繁殖性および胎仔発育に対する影響も認められていない。細菌を用いた復帰変異性、DNA 修復性並びにラットまたはチャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞を用いた小核試

験および染色体異常誘発性はいずれも陰性であったことから、8-ヒドロキシキノリン銅の変異原性は陰性であると判断された。一般薬理試験においても、試験項目の範囲では、生体機能に対する薬理学的作用は認められていない。

本剤は、1964 年に上市されて以来、定められた使用基準を遵守すれば安全性の高い農薬であり、有用な農業資材の一つとして好評を得ている。

問合せ

アグロ・カネシヨウ株式会社開発部
〒100 東京都千代田区丸の内 3-1-1