

技術情報

ジェノクロルの毒性試験の概要

アグロ・カネシヨウ株式会社開発部

(平成2年5月20日受理)

薬剤の概要

ジェノクロルは米国フッカー・ケミカル社によって創成された殺ダニ剤であり、1962年、同社によって花卉類のダニ防除剤として最初に米国で農薬登録された。その後西欧諸国をはじめ、世界の14カ国で農薬登録が認可され、現在に至っている。日本では昭和47年から基礎試験が行なわれ、公的委託試験は昭和54年から実施され、昭和62年にガラス温室内のばらのハダニ類およびカーネーションのニセナミハダニ防除用薬剤として、ジェノクロル50%水和剤（商品名：ペンタック水和剤）の農薬登録が認可された。本剤は接触することによって殺ダニ活性が現れ、抵抗性ハダニの出現および薬害は確認されていない。紫外線によって分解されるため、使用場所が比較的紫外線の少ないガラス温室内に限定されている。

本剤の化学構造と物理化学的性質等は以下に示すとおりである。

一般名： ジェノクロル Dienochlor

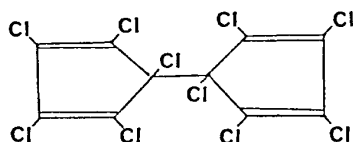
別名： ペンタック Pentac

CAS No: 2227-17-0

化学名： Perchloro-1,1'-bicyclopenta-2,4-diene (IUPAC)

1, 1', 2, 2', 3, 3', 4, 4', 5, 5'-decachlorobi-2,4-cyclopentadien-1-yl(8&9Cl)

構造式：



分子式： $C_{10}Cl_{10}$

分子量： 474.6

性状： 淡黄色結晶

融点： 122~123°C

蒸気圧： 1.6×10^{-6} Torr (25°C)

溶解性(g/l, 25°C)： 水 2.6×10^{-5} , アセトン 55, キシレン 310, 酢酸ブチル 156, シクロヘキサノン

267, アセトニトリル 9.7, ジクロロメタン 595

急性毒性試験

ジェノクロル原体およびジェノクロル50%水和剤の急性毒性試験成績を表1に示す。

刺激性および皮膚感作性試験

1. ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験

9匹のウサギ（日本白色種）の右眼に50%水和剤100mgを点眼し、うち3匹については、点眼の2分後に右眼を蒸留水で洗浄した。各ウサギの左眼を対照として、投与後16日まで結膜、角膜および虹彩の刺激性変化を観察した。非洗眼群では、ジェノクロルを点眼後1時間には軽度の結膜の刺激性変化がみられ、24時間後には結膜に加えて角膜および虹彩にも軽度の刺激性変化がみられた。これらの刺激性変化は徐々に回復し、投与後約2週間で消失した。洗眼群では3例中2例の結膜に軽度の刺激性変化が現れたが、投与の5日後には回復が確認された。

したがって、ジェノクロル水和剤はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があり、回復には約2週間を要するが、点眼直後に洗眼することによって刺激性が軽減され、比較的早期に回復すると考えられる。

(日本実験医学研究所 1987年)

2. ウサギを用いた皮膚刺激性試験

雌雄各3匹のウサギ（ニュージーランドホワイト種）の背部を剪毛し、50%水和剤0.5gを生理食塩液で湿らせてガーゼ（2.5×2.5cm）を用いて24時間貼付した。なお、貼付部位は各動物ともジェノクロル処理区および対照区を各2区設け、その内各1区に注射針で擦過傷をつけ、他の区はそのままとした。対照皮膚にはジェノクロルを含まないガーゼを貼付した。貼付終了後はガーゼを取り除き、水で皮膚に付着したジェノクロルを除去した。貼付終了後6日まで毎日皮膚の刺激性変化を観察した。

ジェノクロル処理部位では、無傷皮膚あるいは擦過傷

表 1

薬 剤	投与経路	動物種	性	LD ₅₀ (mg/kg)	試 験 機 関	報告書作成年
原 体	経 口	ラット	雄 雌	>20000 >30000	昭和大学 (株)MAC 研究所	1980 年
	経 口	マウス	雄 雌	16900 18500	東京歯科大学	1980 年
	経 皮	ラット	雄 雌	> 5000 > 5000	慶応大学 (株)日本実験医学研究所	1980 年
	経 皮	マウス	雄 雌	> 5000 > 5000	慶応大学 (株)日本実験医学研究所	1980 年
50% 水和剤	経 口	ラット	雄 雌	> 5000 > 5000	メクト株式会社	1990 年
	経 口	マウス	雄 雌	> 5000 > 5000	メクト株式会社	1990 年
	経 皮	ラット	雄 雌	> 2000 > 2000	メクト株式会社	1990 年
	吸 入	ラット	雄 雌	205 (mg/m ³) ^{a)} 260 (mg/m ³) ^{a)}	Bio-Research Laboratories	1984 年

a) 全身暴露法 LC₅₀

皮膚に係わらず貼付後5日まで軽度な紅斑と浮腫が認められたが、貼付後6日には消失した。無傷皮膚と擦過傷皮膚との間で刺激性反応の差はみられず、性差もみられなかった。

したがって、ジエノクロル水和剤はウサギの皮膚に対して軽度な刺激性を有するが、比較的速やかに回復すると思われる。

(Bio-Research Laboratories 1980 年)

3. モルモットを用いた皮膚感作性試験

11匹のモルモットに、オリーブオイルで0.1%の濃度に懸濁した50%水和剤0.1ml(1回目のみ0.05ml)を1週間に2~3回の割合で9回皮内投与して感作処理した。最終感作処理の2週間後に同懸濁液0.05mlを皮内投与することによって誘発処理を行なった。誘発処理後24および48時間に皮膚を観察したところ、軽度な発赤および浮腫が認められたが、刺激性反応の程度は溶媒対照皮膚と同等であった。

したがって、ジエノクロル水和剤のモルモットにおける皮膚感作性はないものと判断された。

(Hazleton Laboratories 1965 年)

亜急性毒性試験

1. マウスを用いた亜急性毒性試験

1群雌雄各36匹(対照群のみ雌雄各44匹)のICR系マウスに、ジエノクロル原体を0, 20, 80, 320または1280ppmの濃度で混入した飼料を3カ月間自由摂取させた。一般症状を毎日観察するとともに、体重を1週間

に1回、摂水量を1週間に2回測定し、摂餌量は毎日測定した。投与開始後1カ月および2カ月に1群雌雄各8匹について中間屠殺し、種々の血液検査、病理組織学的検査等を行なった(対照群は投与開始前にも雌雄各8匹を屠殺し、同様の検査を行なった)。

その結果、1280ppm投与群では粗毛、自発運動低下、貧血等がみられ、雌雄各4匹が投与期間中に死亡した。また、雌雄ともに体重増加抑制、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、腎重量の低下がみられ、同群の死亡例の病理組織学的検査では肝の脂肪化、肝細胞の大小不同、クッパー細胞腫大、胃粘膜の出血、脾リンパ濾胞萎縮等が認められた。また、同群の雄ではALPおよびGPT活性の増加も認められたが、生存例における病理組織学的検査では雌雄ともにいずれの臓器にも異常がみられなかった。320ppm投与群では、血液学的検査および血液生化学的検査ならびに剖検時の臓器重量において、統計学的に有意な変化のみられた項目もあったが、いずれも正常値範囲内での変化であった。また、体重、摂餌量および病理組織学的検査では変化が認められなかった。20および80ppm投与群ではジエノクロル投与による変化がまったくみられなかった。

以上の結果から、本試験におけるジエノクロルの最大無作用量は320ppm(雄38.3mg/kg/day, 雌44.8mg/kg/day)であると判断された。

(マック研究所 1982 年)

催奇形性試験

1. ラットを用いた催奇形性試験

1 群 25~26 匹の交配した SD 系雌ラットに、妊娠 6~15 日の間、1 日 1 回、0 (溶媒: コーンオイル), 1, 7 または 50 mg/kg のジェノクロル原体を経口投与し、妊娠 21 日に帝王切開して妊娠状況を観察するとともに胎仔の外表、内臓および骨格検査を行なった。

その結果、母動物の妊娠率、着床数、胎仔の体重、性比、奇形発現率等には、いずれの投与群にもジェノクロル投与による変化がみられなかった。しかし、50 mg/kg 投与群では軽度の母動物の体重増加抑制がみられた。7 mg/kg 投与群でも母動物の体重増加抑制がみられたが、同群の平均生存胎仔数が少なかったことと関連した変化であると考えられ、投与量との相関性にも乏しいことからジェノクロル投与による体重増加抑制ではないと判断された。胎仔の奇形としては、無尾および鎖肛 (1 mg/kg 投与群)、口蓋裂 (1 mg/kg 投与群)、舌裂および心奇形 (いずれも 50 mg/kg 投与群) が各 1 例の胎仔に認められたが、投与量との相関性がみられず、奇形胎仔の発現率も正常値範囲であることから、ジェノクロル投与の影響ではないと判断された。また、胎仔の発育に対する影響も認められなかった。

以上の結果から、ジェノクロルの妊娠ラットに対する最大無作用量は 7 mg/kg であるが、50 mg/kg でも胎仔に対する催奇形性および胎仔発育に及ぼす影響はないと判断された。(Bio-Research Laboratories 1981 年)

2. ウサギを用いた催奇形性試験

1 群 18 匹の交配した雌ウサギ (ニュージーランドホワイト種) に、妊娠 6~18 日の間、1 日 1 回、0 (溶媒: CMC 1% 溶液), 1, 7 または 40 mg/kg のジェノクロル原体を経口投与した。妊娠 28 日に帝王切開して妊娠状況を観察するとともに胎仔の外表、内臓および骨格検査を行なった。

その結果、40 mg/kg 投与群において一般症状および剖検所見に異常はみられなかったが、妊娠 6~9 日に軽度の体重増加抑制がみられた。その他の投与群には一般症状、体重および剖検所見に異常はみられなかった。また、いずれの投与群にも着床前後の胚死亡率、生存胎仔数、胎仔体重、性比等には影響がみられなかった。胎仔の奇形としては、投与量に関係なく臍帯ヘルニア、無尾、脳形態異常などが少数例に認められたが、いずれも自然発生奇形として知られている奇形であり、奇形発現率も自然発生の範囲内であった。いずれの投与群にも胎仔の発育遅延を示唆する化骨遅延は認められなかった。

以上の結果から、ジェノクロルの妊娠ウサギに対する最大無作用量は 7 mg/kg であるが、40 mg/kg でも胎仔に対する催奇形性および胎仔発育に及ぼす影響はないと判断された。(Hazleton Laboratories 1988 年)

変異原性試験

1. 細菌を用いた復帰変異性試験

5 株のサルモネラ菌 (TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98 および TA 100) の復帰変異に及ぼすジェノクロル原体の影響を、薬物代謝酵素系 (S-9 mix) の存在下および非存在下で検討した。ジェノクロル原体の処理濃度は S-9 mix の存在下および非存在下とも 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500, 1000 および 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ とした。

その結果、TA 100 株では S-9 mix 非存在下における 5~10 $\mu\text{g}/\text{plate}$ および S-9 mix 存在下における 500 $\mu\text{g}/\text{plate}$ のジェノクロル処理区で軽度の復帰変異コロニーの増加が認められたが、統計学的に有意な増加ではなかった。その他の株では、いずれの処理区にもジェノクロル原体処理による復帰変異コロニーの増加がみられなかった。

したがって、ジェノクロルのサルモネラ菌を用いた復帰変異性は TA 100 株において疑陽性、その他の株では陰性であると判断された。(残留農薬研究所 1980 年)

2. 細菌を用いた DNA 修復試験

H-17 および M-45 株の枯草菌を用いた。DMSO に溶解したジェノクロル原体を含ませた濾紙を、両株をストリークした寒天培地に、ストリーク開始点を覆うように置き、37°C で 1 夜培養した後、生育阻止帯の幅を計測した。ジェノクロルの処理量は 0.1~10 $\mu\text{g}/\text{disc}$ とした。

その結果、H-17 および M-45 株にみられた生育阻止帯の幅には差がみられなかった。

したがって、ジェノクロルの枯草菌における DNA 損傷誘発性は陰性であると判断された。

(残留農薬研究所 1980 年)

3. マウスを用いた *in vivo* 染色体異常試験

ICR 系雄マウスを試験に使用した。0 (溶媒: コーンオイル), 26, 86.7 および 260 mg/kg のジェノクロル原体を 1 回経口投与後 6, 24 および 48 時間、または同用量を 24 時間間隔で 5 回投与後 6 時間に各 7~8 匹のマウスを屠殺し、骨髓細胞を採集してギムザ染色標本を作成した。なお、各マウスには屠殺する 3 時間前にコルヒチンを腹腔内投与した。動物 1 匹当たり約 100 個の観察可能な分裂中期細胞について、染色体の形態を観察した。

その結果、形態的に異常な染色体の発現率に変化がみられず、ある特定の形態異常の増加もみられなかった。

一方、同時に実施した陽性対照群 (triethylene melamine, 1 mg/kg) では著しい染色体異常細胞の増加および異常染色体数の増加がみられた。

したがって、ジェノクロルのマウスに対する *in vivo* での染色体異常誘発性はないものと判断された。

(Litton Bionetics 1979 年)

要 約

ジェノクロルの各種毒性試験を実施した。ジェノクロル原体およびその 50% 水和剤の急性毒性はきわめて低く、皮膚および眼粘膜刺激性も軽度であった。また、皮膚感作性は認められなかった。マウスを用いた亜急性毒性試験では貧血、肝の脂肪化、クッパー細胞の腫大、脾リンパ濾胞萎縮等が最高用量群 (1280 ppm) にみられたが、320 ppm (雄 38.3 mg/kg/day, 雌 44.8 mg/kg/day) 以下の用量群にはジェノクロル投与の影響はみられなかつ

た。ラットおよびウサギを用いた催奇形性試験では、母体に明らかな影響のみられる用量群においても、胎仔の発育に影響は認められず、催奇形性についても陰性と判断された。変異原性試験では、5 株のサルモネラ菌を用いた復帰変異性試験において、一つの株 (TA 100) において疑陽性であったが、その他の 4 株では陰性であった。また、枯草菌 (H-17 および M-45) を用いた DNA 修復試験およびマウスを用いた *in vivo* 染色体異常試験ではいずれも陰性であった。

本剤は昭和 62 年に農薬登録され、ガラス温室内におけるばらのハダニ類およびカーネーションのニセナミハダニ防除に有用な剤となっている。

問合せ

アグロ・カネショウ株式会社開発部

〒100 東京都千代田区丸の内 3-1-1