

ポリオキシシン（複合体）の毒性試験の概要

科研製薬株式会社 特薬部

薬剤の概要

ポリオキシシンは *Streptomyces cacaoi* var. *asoensis* の培養により得られる発酵生産物で、現在までにA～Mまでの各成分が知られている。農薬用原体としては、ポリオキシシンB他数種類のポリオキシシン成分を中心に構成されているポリオキシシン複合体と、ポリオキシシンDを主成分とするポリオキシシンD亜鉛塩の2種類が製造されており、前者は果樹・蔬菜類のアルタナリア菌による病害及びうどんこ病・灰色かび病の防除に、後者は稲紋枯病及び芝のリゾクトニア菌による病害の防除に用いられている。

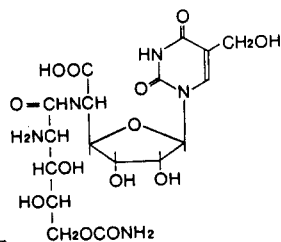
ここでは、ポリオキシシン複合体について、毒性試験の概要を報告する。

ポリオキシシンBの化学構造及び物理化学的性質、ポリオキシシン複合体（原体）の溶解度を以下に記す。

一般名：ポリオキシシン polyoxin

化学名：5-(2-amino-5-0-carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-5-deoxy-1-(1, 2, 3, 4-tetrahydro-5-hydroxymethyl-2, 4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronic acid

構造式：



分子式：C₁₇H₂₅N₅O₁₃

分子量：507.41

外観：白色不定形粉末

融点：>160℃（分解）

溶解度(g/1, 21℃)：水500、0.1N塩酸500、0.1N水酸化ナトリウム500、アセトン<0.1、メタノール<0.1、DMSO 50

急性毒性試験

ラット及びマウスに対するポリオキシシン複合体原体の各投与経路における急性毒性試験結果を以下に示す。

動物種	投与経路	性	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 報告書作成年
ラット	経口	雄	21,000	日本大学 (1974年)
		雌	21,200	
	経皮	雄	> 1,200	科研化学㈱* (1978年)
		雌	> 1,200	
	皮下	雄	> 20,000	日本大学 (1974年)
		雌	> 20,000	
腹腔内	雄	9,600	日本大学 (1974年)	
	雌	7,300		
吸入	雄	> 10mg/l/6hr	科研化学㈱* (1981年)	
	雌	> 10mg/l/6hr		
マウス	経口	雄	27,300	日本大学 (1974年)
		雌	22,500	
	皮下	雄	15,900	日本大学 (1974年)
		雌	17,500	
	腹腔内	雄	10,100	日本大学 (1974年)
		雌	9,000	

*現：科研製薬㈱

一次刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

ポリオキシシン複合体原体及びポリオキシシン水和剤粉末を0.2%あるいは20%になるよう生理食塩水で溶解または懸濁して、白色在来種ウサギ9匹の眼に0.1ml/眼の割合で適用し、うち3匹は5分後に洗眼した。7日後まで、結膜、角膜及び虹彩の刺激性変化を観察した。

その結果、ポリオキシシン複合体原体及びポリオキシシン水和剤ともにいずれの濃度でも眼に対する刺激性は認められなかった。(科研化学㈱、1981年)

2. 皮膚一次刺激性試験

白色在来種ウサギ6匹を用い、刈毛した背部皮膚を4区分して、うち2区分に擦過傷をつくり、他の2区分を無処置とした。ポリオキシシン複合体原体及びポリオキシシン水和剤粉末を0.2%あるいは20%になるよう生

理食塩水で溶解または懸濁してその0.5mlを滅菌ろ紙に浸透させ、擦過部及び非擦過部位の各1区分に適用、固定した。24時間後に検体を除去しその後の皮膚の変化について72時間後まで観察した。

その結果、ポリオキシン複合体原体及びポリオキシン水和剤ともに、いずれの濃度でも皮膚に対する刺激性は認められなかった。(科研化学㈱、1981年)

皮膚感作性試験

ポリオキシン複合体原体及びポリオキシン水和剤について、ハートレイ系モルモットを用いて Maximisation 法により皮膚感作性の評価を行った

その結果、ポリオキシン複合体及びポリオキシン水和剤のいずれの群においても、感作反応と考えられる皮膚の変化は全く認められず、ポリオキシン複合体ならびにポリオキシン水和剤の皮膚感作性はないものと判断された。(科研化学㈱、1981年)

亜急性毒性試験

1. ラットを用いた試験

1群雌雄各10匹のウィスター系ラットにポリオキシン複合体原体0、1、10、100、1000、及び10000mg/kgを6ヵ月間強制経口投与した。投与期間中、一般症状及び生死を観察し、体重及び摂餌量を測定した。投与終了時に血液検査、血液生化学検査及び尿検査を行い、剖検後に臓器重量の測定、病理組織学的検査を実施した。

その結果、1000及び10000mg/kg群では投与14日目頃から軟便・下痢がみられ、試験終了時まで続いた。高用量群でやや死亡例が多い傾向であったが、これは検体溶液が濃厚なため薬液が粘稠になり、投与が難しく投与失宜による誤飲性窒息死、肺炎が原因と考えられた。体重では雄の10及び1000mg/kg群で実験後期に对照群を上回る傾向を示した。その他の投与群及び雌の各群ではいずれも对照群と同様の推移を示した。摂餌量・血液学的検査では对照群と投与群の間に明らかな差は認められなかった。血液生化学検査では10000mg/kg群で对照群との間に有意差が認められた項目もあったが、正常範囲内の変動であった。尿検査では1000及び10000mg/kg群で蛋白陽性例が多い傾向を示した。臓器重量では1000及び10000mg/kg群で肝・腎・脾・胸腺及び精巢

で对照群より有意な増加を認めた。病理組織学的検査では对照を含む各群で肺膿瘍、肝グリソン鞘小円形細胞浸潤等が認められた。臓器重量の増加が認められた肝・腎・脾・胸腺及び精巢においてもポリオキシン複合体投与の影響と考えられる所見は認められなかった。

以上の結果、本試験では1000及び10000mg/kgの高用量群で、血液生化学所見、尿所見、臓器重量に对照群との間に差を認める項目がみられたが、病理組織学的にポリオキシン複合体によると考えられる所見が認められず、高濃度の検体投与による誤飲から生じた肺炎に起因する変化と考えられた。従って、本試験における最大安全量は10000mg/kgと判断された。

(日本大学、1974年)

2. マウスを用いた試験

1群雌雄各10匹のICR系マウスにポリオキシン複合体原体0、1、10、100、1000あるいは10000mg/kgを6ヵ月間強制経口投与した。投与期間中、一般症状及び生死を観察し、体重及び摂餌量を測定した。投与終了時に血液検査及び尿検査を行い、剖検後に臓器重量の測定、病理組織学的検査を実施した。

その結果、10000mg/kg群では死亡例がやや多く認められたが、これは検体溶液が濃厚となるため投与が難しく、投与失宜による誤飲性肺炎での死亡と判断された。体重では1000及び10000mg/kg群で実験初期に对照群を上回る増加傾向が認められたが、その他の投与群では对照群と同等であった。摂餌量は10000mg/kg群で実験前期に一時对照群より増加したが、他の投与群では对照群と同等であった。血液学的検査では白血球数の増加、ヘモグロビン量の変動、ヘマトクリット値の減少が散見された。尿検査では雌の高用量群で潜血が多く認められた他は、对照群と各投与群の間に差は認められなかった。臓器重量では10000mg/kg群雄の脾・副腎及び同群雌の副腎で重量及び対体重比とも増加が認められた。剖検では对照群・投与群とも肺炎が多く認められた以外に著変は認められなかった。病理組織学的検査では对照群を含む全群で気管支肺炎・肺胞壁肥厚・肝グリソン鞘小円形細胞浸潤等が認められたが、ポリオキシン複合体投与によると思われる所見は認められなかった。

以上の結果、本試験では高用量群である10000mg/kg群で血液学的所見、臓器重量に对照群との間に差を認める項目がみられたが、病理組織学的検査ではポリオ

キシシ複合体投与によると考えられる所見は認められず、いずれも誤飲性肺炎に起因する変化と考えられた。従って、本試験における最大安全量は10000mg/kgと判断された。(日本大学、1974年)

慢性毒性試験・発がん性試験

1. ラットを用いた試験

ポリオキシシ複合体原体を0、0.048、0.48及び4.8%含有する飼料を1群雌雄各45匹のドンリュウ系ラットに24ヵ月間摂食させた。投与期間中、一般症状及び生死を観察し、体重及び摂餌量を測定した。投与開始後6ヵ月及び12ヵ月目にそれぞれ1群6匹ずつを中間屠殺に供した。中間屠殺時及び試験終了時に血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を実施し、剖検後に臓器重量を測定、病理組織学的検査を実施した。

一般症状及び死亡率は対照群と投与群の間に明らかな差は認められなかった。体重では0.048%群雌雄及び0.48%群雌では対照群と同等であったが、0.48%群雌及び4.8%群雌ではそれぞれ一時期対照群に比較して増加傾向を示した。摂餌量は対照群と各投与群に有意な差は認められなかった。血液学的検査では4.8%群雌雄で白血球数の減少、ヘモグロビン量の変動が散見されたが、いずれも投与期間ならびに性差との関連性を認めず、剖検及び病理組織学的検査でもこれらを裏付ける変化は認められないことから、ポリオキシシ複合体投与の影響とは考えられなかった。血液生化学検査ではいずれの検査項目ならびに検査時期についても対照群と投与群の間に有意差は認められなかった。尿検査では12ヵ月時及び24ヵ月時に対照群を含む1～2例で潜血陽性が認められたが、その他に特記すべき変化は認められなかった。臓器重量では12ヵ月時4.8%群雌で脳重量の減少、24ヵ月時には4.8%群雌で左右腎重量の増加、また、0.48%群雌で脾の対体重比の増加が認められた。剖検では対照群を含む各群で肺の充血・うっ血が多くみられた他、腎水腫、胸腺萎縮、下垂体のうっ血・出血が認められたが、いずれも投与量との相関はなく、ポリオキシシ複合体投与の影響とは考えられなかった。病理組織学的検査では途中死亡例も含め、肺炎、腎の間質炎等がみられたが、ポリオキシシ複合体投与によると思われる病変は認められなかった。腫瘍性病変においてはポリオキシシ複合体投与に関連すると思われる病変はみられず、催腫瘍性はないものと

判断された。

以上の結果、血液学的検査及び臓器重量で対照群との間に変化が散見されたものの、いずれも投与期間、投与量との相関がなく、病理組織学的検査でも変化を裏付ける所見が認められないことから、検体投与による中毒症状に起因するものとは考えられなかった。従って、本試験における最大無作用量は雌雄とも4.8%(雄2943mg/kg/日、雌3146mg/kg/日)と判断された。

(日本実験医学研究所他、1977年)

2. マウスを用いた試験

ポリオキシシ複合体原体を0、0.048、0.48及び4.8%含有する飼料を1群雌雄各60匹のICR-JCL系マウスに24ヵ月間摂食させた。投与期間中、一般症状及び生死を観察し、体重及び摂餌量を測定した。投与開始後6ヵ月及び12ヵ月目に各群雌雄6匹ずつを中間屠殺に供した。中間屠殺時及び試験終了時には血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を実施し、剖検後に臓器重量の測定、病理組織学的検査を実施した。

その結果、一般症状、死亡例についてポリオキシシ複合体の投与によると考えられる特記すべき変化は認められなかった。体重及び摂餌量では雌雄とも各投与群と対照群との間に明らかな差を認めなかった。血液学的検査及び血液生化学検査では4.8%群で一部の項目に有意差が認められたが、いずれも一時的変化であったことからポリオキシシ複合体投与の影響とは考え難い。尿検査では各投与群と対照群との間に差は認められなかった。臓器重量においては24ヵ月時に4.8%群雌で右精巣重量の減少、同群雌で胸腺重量及び対体重比の増加、脾重量及び対体重比の減少が認められた。剖検では24ヵ月時に対照群を含む各群で胸腺萎縮、子宮水腫等が多く認められた。病理組織学的検査ではいずれの検査時期においても肺及び腎の細胞浸潤が認められた他、加齢によると考えられる胸腺萎縮等の所見が認められた。途中死亡例では肺炎、脾ろ胞拡大、胸腺萎縮、間質性腎炎が多く認められたがいずれもポリオキシシ複合体投与の影響とは考えられなかった。腫瘍性病変においてはポリオキシシ複合体投与に関連すると思われる病変はみられず、催腫瘍性はないものと判断された。

以上の結果、4.8%群では24ヵ月時に一部の臓器重量に変化が散見されたが、その他の検査で特にポリオキシシ複合体投与の影響と考えられる所見が認められな

いことから、本試験における最大無作用量は雌雄とも4.8% (雄6372mg/kg/日、雌6748mg/kg/日) と判断された。(日本実験医学研究所他、1977年)

繁殖及び催奇形性試験

1. マウスを用いた繁殖及び催奇形性試験

ポリオキシン複合体原体を0、0.012及び1.2%含有する飼料を1群雌雄各30~72匹のICR-JCL系マウスに、F₀世代からF₂世代まで3世代にわたって摂食させた。F₀及びF₁世代で各2回の交配を行い、第2産仔の一部を次世代の親動物として用い、繁殖に及ぼす影響を検討した。また、第2回目の交配において6~11匹を開腹し、胎仔に及ぼす影響を調べた。

1.2%群ではF₁及びF₂世代ともやや体重増加抑制傾向がみられたが、3ヵ月までに回復した。親動物の交配能力及び妊娠能力ではP、F₁世代とも1.2%群でやや妊娠率が低かったが、有意差は認められなかった。F_{1b}哺育仔体重では1.2%群で哺育期全般にわたって体重増加が対照群に比べ抑制傾向にあったが、後に回復した。また、開腹群胎仔については1.2%群で腰肋骨を主とした骨格変異が一部で増加していたが、対照群でも高い頻度で自然発現がみられることから、ポリオキシン複合体投与の影響とは考え難い。

以上の結果より、ポリオキシン複合体は1.2%の投与においてもマウスの繁殖性に及ぼす影響ならびに催奇形性はないものと判断された。

(日本実験医学研究所他、1977年)

2. ウサギを用いた催奇形性試験

ポリオキシン複合体原体を注射用蒸留水に懸濁し、0、60、250及び1000mg/kgの投与レベルで、ニュージーランド・ホワイト系ウサギに、妊娠6~18日までの13日間強制経口投与し、母動物と胎仔に及ぼす影響を調べた。

その結果、母動物では1000mg/kg群で1例が死亡し、体重増加抑制、摂餌量減少がみられたが、開腹時の着床所見では差は認められず、臓器重量においてもポリオキシン複合体投与によると考えられる変化はみられなかった。胎仔では1000mg/kg群で手指骨中節骨の化骨低下がみられたが、内臓異常、骨格異常及び骨格変異のいずれの発生頻度についてもポリオキシン複合体投与によると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果より、ポリオキシン複合体を妊娠ウサギに投与したときの母動物における最大無作用量は250mg/kgであり、最高投与量の1000mg/kg群でも胎仔に対する催奇形性はないものと判断された。

(日本実験医学研究所、1988年)

変異原性試験

1. DNA修復試験

Bacillus subtilis の組換修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、Rec-assay法でDNA損傷誘発性を検討した。ポリオキシン複合体原体の濃度は200~2000µg/diskとした。

その結果、ポリオキシン複合体では両株に対し全く成育阻止の差を認めなかったことから、ポリオキシン複合体にはDNA損傷性はないものと判断された。

(残留農薬研究所、1976年)

2. 復帰変異試験

ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA系4株)及びトリプトファン要求性の *Escherichia coli* (wp2 2株)を用い、薬物代謝酵素系(ラット肝から調製したS-9 Mix)の存在及び非存在下でAmesらの方法により変異原性を検定した。ポリオキシン複合体原体の濃度は100~1000µg/plateとした。

その結果、S-9 Mixの有無にかかわらず、ポリオキシン複合体は最高濃度である1000µg/plateにおいても、対照に比べ復帰変異コロニー数の増加を認めなかったことから、ポリオキシン複合体には復帰変異原性はないものと判断された。

(残留農薬研究所、1976年)

3. 宿主経路試験

ICR系雄マウスにポリオキシン複合体原体2000及び10000mg/kgを24時間間隔で2回、強制経口投与し、2回目の投与直後に対数期のヒスチジン要求性の *S. typhimurium* (G-46)をマウス腹腔内に注入した。処置3時間後に腹腔内菌液を回収し、培養後復帰変異原性を検討した。

その結果、いずれの濃度においてもポリオキシン複合体の投与による復帰変異菌数の有意な増加は認められなかったことから、ポリオキシン複合体の宿主経路条件下における復帰変異誘発性はないものと判断され

た。 (残留農薬研究所、1976年)

4. 染色体異常誘発性試験

チャイニーズハムスターの肺線維芽細胞(CHL細胞)を用いてS-9 Mixの存在下及び非存在下で染色体異常の検定を行った。ポリオキシシン複合体の濃度はS-9 Mixの存在下及び非存在下とも0.1~1 mg/mlとした。

その結果、ポリオキシシン複合体はS-9 Mixの有無にかかわらずいずれの濃度においても染色体異常の有意な増加は認められず、ポリオキシシン複合体の染色体異常誘発性はないものと判断された。

(科研製薬㈱、1986年)

要 約

各種毒性試験を実施しポリオキシシン複合体の安全性評価を行った。

その結果、本剤のラット及びマウスにおける急性経口毒性はきわめて低く、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。ラット及びマウスを用いた亜急性及び慢性毒性試験においては、いずれの場合もポリオキシシン複合体投与に起因すると考えられる重篤な慢性毒性や催腫瘍性は認められず、変異原性も陰性であった。繁殖や次世代にも悪影響を及ぼすことはなく、催奇形性も認められなかった。

ポリオキシシン複合体は、低毒性で安全性が高い薬剤であり、定められた使用基準を遵守すれば農業資材の一つとして有用であると考えられる。

問合せ

科研製薬株式会社特薬部

〒103 東京都中央区日本橋本町3-4-10

三井本町ビル