

ジケグラックの毒性試験の概要

日本ロシュ株式会社 化学品本部農薬課

薬剤の概要

ジケグラック (アトリナール®) は、アスコルビン酸ナトリウムを合成する際に生ずる中間生成物である。その生物学的活性は、スイス国エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社において発見され、スイス国ドクター・アール・マールグ社によって開発された。

ジケグラックは、各種植物の生長作用を抑制することから、植物生長調節剤として使用されている。ジケグラックは、主として莖葉から吸収されて頂芽に達し、植物の頂部優勢を阻害して、摘心効果、伸長抑制効果、分枝促進効果等の作用を発揮する。そのため、鑑賞用植物の生産や、生け垣及び樹木の管理に有用である。ジケグラック原体及び製剤 (18%液剤) の安全性を評価する目的で各種の毒性試験が行われた。その結果、ジケグラックは極めて毒性の低い物質であり、皮膚及び粘膜に対する刺激性もないことが示された。

商品名：アトリナール

一般名：ジケグラック

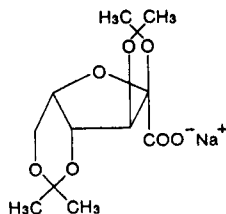
化学名：sodium 2,3:4,6-di-O-isopropylidene- α -L-xylo-2-hexulofuranosonate

(IUPAC) 2,3:4,6-di-O-isopropylidene- α -L-xylo-2-hexulofuranosonic acid (sodium salt)

分子量：296.3

分子式：C₁₂H₁₇O₇Na

構造式：



外観：無臭白色粉末

融点：320℃以上

溶解度：対水 (20℃) 600g/l (pH7)、11g/l (pH3-5)) メタノール、エタノール、クロロホルムに易溶

急性毒性試験

ラット及びマウスにおける急性毒性試験から求められた原体及び製剤の LD₅₀ (mg/kg) 値及び LC₅₀ (mg/l) 値を以下に示す。

表1：急性毒性試験の LD₅₀ (mg/kg) 及び LC₅₀ (mg/l)

被験物質	投与経路	ラット		マウス	
		雄	雌	雄	雌
原体	経口 ¹⁾	>15000		>15000	
	皮下 ¹⁾	>15000		12510	12170
	腹腔内 ¹⁾	10900	10070	9940	9280
	経皮 ²⁾	-		>2000	
	吸入 ³⁾	>0.39mg/l		-	
製剤 (18%液剤)	経口	>16000 ²⁾		>5000 ⁴⁾	
	経皮 ⁴⁾	>2000		-	
	吸入 ³⁾	>8.3mg/l		-	

1) 動物繁殖研究所 (1977)

2) エフ・ホフマン・ラ・ロシュ研究所 (1973)

3) ハンティンドン リサーチセンター (原体1974、製剤1975)

4) 臨床医学研究所 (1990)

刺激性試験

1. ウサギにおける眼及び皮膚一次刺激性試験

本試験には、ニュージーランド白色ウサギを用いた。**眼刺激性** Federal Register 37: 8534 (1972) に記載の方法を用いて、ジケグラックの眼刺激性の評価を行った。片方の眼に50mgのジケグラックを点眼した結果、48時間後までに刺激性は認められなかった。

皮膚刺激性 Federal Register 37: 27635 (1972) に記載の Primary index scores に基づき、ジケグラックの皮膚刺激性の評価を行った。擦過皮膚及び無処理の皮膚に50mgのジケグラックを4時間閉塞塗布した結果、48時間後までに刺激性は認められなかった。

(エフ・ホフマン・ラ・ロシュ研究所、1973年)

2. モルモットにおける皮膚刺激性及び感作性試験

本試験は無被覆上皮塗布試験法 (OET 法) にて行った。

刺激性 ジケグラックを単回投与した結果、最小刺激性濃度は60%ジケグラック、最高非刺激性濃度は20%ジケグラックと考えられた。

感作性 21日間の連続塗布の結果、60%濃度以下のジケグラックで、モルモットにおける感作性は認められなかった。

(エフ・ホフマン・ラ・ロシュ研究所、1973年)

亜急性毒性試験

1. マウスにおける13週間経口投与毒性試験

CRJ:ICR マウスに2000、10000及び50000ppm濃度でジケグラックを13週間毎日混餌投与した。

雌雄ともに、いずれの群においても死亡例は認められなかった。50000ppm群雌雄において、体重増加抑制及び摂餌量の低下と共に、立毛及び被毛光沢欠如などの症状が認められた。50000ppm群の雄において、GOT及びグルコースの上昇、雌においてGOT及びGPTの上昇などの臨床検査所見が、また雄において肝相対重量の増加、胸腺、甲状腺及び下垂体絶対重量の減少、胸腺及び甲状腺相対重量の減少が、雌において甲状腺絶対重量の減少、及び脳及び腎相対重量の増加が認められた。剖検及び上述の臓器を含む組織病理学的検査の結果、投与に起因した異常は認められなかった。

以上のことから、最大無作用量は雌雄共に10000ppm (1618.64mg/kg) と判断された。

(慶応大学、佐々木研究所、日本実験医学研究所、1979年)

2. ラットにおける13週間経口投与毒性試験

Füllinsdorf ラットに200、700及び2000mg/kg濃度でジケグラックを13週間毎日混餌投与した。

全群ラットにおいて、一般症状、体重増加、摂餌量、血液学的検査値、尿検査値、血液生化学検査値及び肝及び腎機能検査値に、異常は認められなかった。組織病理学的検査においても、投与の影響による変化は認められなかった。

以上のことから、最大無作用量は雌雄共に2000mg/kg以上であると判断された。

(エフ・ホフマン・ラ・ロシュ研究所、1975年)

3. イヌにおける13週間経口投与毒性試験

ビーグル犬に500、1200及び3000mg/kg濃度でジケグラックを13週間毎日ゼラチンカプセルに入れるか、あるいは胃内へチューブにて投与した。

一般症状は良好に保たれ、行動の変化は認められなかった。また、体重増加に影響はなかった。血液学的及び血液生化学検査、肝及び腎機能検査、及び尿検査の結果、いずれの群においても正常範囲内の値を示した。試験終了時の組織病理学的検査においても、投与による変化は認められなかった。

以上のことから、最大無作用量は雌雄共に3000mg/kg以上であると判断された。

(エフ・ホフマン・ラ・ロシュ研究所、1975年)

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

Füllinsdorf ラットに200、700及び2000mg/kg濃度でジケグラックを妊娠7日目から16日目まで毎日強制経口投与した。

妊娠動物の体重増加及び繁殖過程に影響は認められなかった。仔動物の飼育時に有害な徴候はなかった。アリザリンレッド染色やウィルソン法検査では、投与による骨格異常やその他の奇形は認められなかった。

従って最高用量の2000mg/kg投与でも胎仔毒性及び催奇形性がないことが明らかとなった。

(エフ・ホフマン・ラ・ロシュ研究所、1977年)

2. ウサギにおける催奇形性試験

Gelbsilber ウサギに200、700及び2000mg/kg濃度でジケグラックを妊娠7日目から19日目まで毎日強制経口投与した。

ジケグラック2000mg/kg投与群では、軽度の一過性下痢及び軽度の体重増加抑制が認められた。全投与群のすべての繁殖パラメータは正常範囲内であった。X線検査、アリザリンレッド染色及びウィルソン法検査では、投与に関連した骨格異常やその他の奇形はいずれの群においても認められなかった。

従って最高用量の2000mg/kg投与でも胎仔毒性及び催奇形性がないことが明らかとなった。

(エフ・ホフマン・ラ・ロシュ研究所、1977年)

変異原性試験

1. 細菌を用いた復帰突然変異原性試験及び Rec assay

E. Coli WP2及び *S. Typhimurium* (TA1535, 1537, 1538, 100, 98)を用いた肝代謝活性系の存在下あるいは非存在下での復帰突然変異原性試験及び *Bacillus subtilis* の H17rec+あるいは M45rec-を用いたDNA損傷能を調べる Rec assay などの微生物系における変異原性試験を行った。すべての試験系において結果は陰性であった。

以上のことからジケグラック及びその代謝物は突然変異原性を有しないと結論した。

(野村総合研究所、1978年)

2. 細菌を用いた復帰突然変異原性試験及びマウスにおける宿主経由試験

S. Typhimurium (TA1530, 1531, 1532, 1964)を用いた復帰突然変異原性試験及びジケグラックを500, 1500, 2500mg/kg濃度で投与後、菌液(*S. Typhimurium* TA1530, 1531, 1532, 1964)各2mlを腹腔内投与したFüllinsdorf 白色マウスを用いた宿主経由試験により突然変異原性を評価した。菌体注入3時間後に動物を屠殺し、腹腔より菌体を回収した。すべての試験系において結果は陰性であった。

以上のことから、ジケグラック及びその代謝物は突然変異原性を有しないと結論した。

(エフ・ホフマン・ラ・ロシュ研究所、1976年)

3. マウスにおける小核試験

Füllinsdorf 白色マウスに500, 1500, 2500mg/kg濃度でジケグラックを6時間間隔で各々2回腹腔内投与した。2回目の投与6時間後に骨髄塗抹標本を作成した。いずれの群においても有核多染性赤血球発現において有意な増加は認められなかった。

ジケグラックは染色体損傷及び有糸分立不分離を惹起しないと結論した。

(エフ・ホフマン・ラ・ロシュ研究所、1976年)

4. 優性致死試験

Füllinsdorf 雄マウスに1000, 3000mg/kg濃度で連続5日間あるいは10000mg/kg濃度で単回ジケグラックを4

%アラビアゴム溶液に懸濁して経口投与した。投与後各雄を各2匹の未經産雌と6日間交配し、その後さらに別の各2匹の未經産雌と6日間連続10回交配した。交尾12日後雌を屠殺した。ジケグラックは用量に相関した優性致死突然変異を増加させなかった。

従ってジケグラックは優性致死突然変異原性を有しないと結論した。また交配率、着床数、生存胎仔数及び吸収率は対照群と同等であった。

(エフ・ホフマン・ラ・ロシュ研究所、1977年)

5. 哺乳類の培養細胞を用いた突然変異原性試験

チャイニーズハムスターV79細胞系を用い4080, 2040, 1020, 510, 255, 127.5µg/ml濃度でS9-mixの存在下及び非存在下におけるハイポキサンチン-グアニンフォスフォリボシル変換酵素(HGPRT)系に対するジケグラックの変異原性試験を行った。

その結果、検体処理群では代謝活性化の有無にかかわらずHGPRT 変異細胞数に幾つかの統計学的有意差が認められたが、用量依存性は認められず、細胞間の変動によるものと考えられた。一方、陽性対照群では有意にHGPRT 変異細胞が誘発された。

以上のことから、ジケグラックは代謝活性化系の存在、非存在にかかわらず、遺伝子突然変異原性を誘発しないと結論した。

(エフ・ホフマン・ラ・ロシュ研究所、1990年)

要 約

ジケグラック及びその製剤の安全性評価のために各種の毒性試験を実施した。

ラット及びマウスの急性毒性試験においては低毒性が確認された。眼及び皮膚刺激性試験において投与48時間後に刺激性は認められなかった。また、ジケグラックの皮膚感作性は陰性であった。マウス亜急性毒性試験において、5000ppm群でいくつかの変化(体重増加抑制、GOTの上昇、甲状腺重量減少など)が認められたが、いずれの臓器においても投与に起因した病理組織学的変化は認められなかった。ラット及びビヌの亜急性毒性試験では、いずれの群においても投与による変化は認められなかった。ラット及びウサギの催奇形性試験においては胎仔毒性も催奇形性も示されなかった。変異原性も認められなかった。ジケグラック18%液剤は、昭和56年9月にツツジ、カイヅカイブキなど

の植物生長調節剤として農薬登録された。アスコルビン酸ナトリウムを合成する過程で生じる中間生成物であるジケグラックは、きわめて安全性の高い物質に属するものであり農業用資材として有用であると考えられる。

問合わせ

日本ロシュ株式会社化学品本部農薬課

〒105 東京都港区新橋 6-17-19