

ジチアノンの毒性試験の概要

シェル化学株式会社 生物化学品開発部
大日本除虫菊株式会社 中央研究所

薬剤の概要

ジチアノンは西ドイツのエー・メルク社で合成された農業用の殺菌剤で、別名メルクデランまたはデランと知られている。1960年大日本除虫菊株式会社によって日本に導入され、水稻の白葉枯病、なし、りんご等の諸病害について試験を行い、ついで1962年からかんきつの主要病害である、そうか病および黒点病に対する効力試験が実施され、その後1987年にシェルグループに引き継がれた。その結果、かんきつに対する病害防除剤として1963年に登録が認められ、順次なしの黒星病、黒斑病等、またもものせん孔細菌病、黒星病、ぶどうの黒とう病、べと病、りんごの黒星病、かき・茶の炭そ病、こんにゃくの葉枯病、うめの黒星病、すす斑病に登録が認められた。

本剤の化学構造および物理化学的性質を以下に記す。

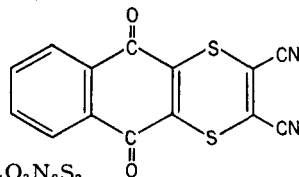
一般名：ジチアノン、Dithianon (BSI、ISO)

商品名：デラン、Delan

試験番号：IT-931

化学名：2,3-Dicyano-1,4-dithiaanthraquinone

構造式：



分子式：C₁₄H₄O₂N₂S₂

分子量：296.32

性状：淡かつ色結晶性粉末

比重：1.55 (18℃)

融点：211~213℃

溶解度(g/l)：水0.0005、アセトン1.1、ベンゼン0.8、メタノール0.5、塩化メチレン2.3、ジオキサン5.0、クロロホルム1.3

分配係数：Log3.5

酸・アルカリ安定性：酸性および中性で安定。アルカリで分解

急性毒性試験

検体	動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (報告年)
原体	マウス	経口	♂ 492	大阪大学医学部 (1975)
			♀ 528	
		皮下	♂ >3,200	
			♀ >3,200	
		経皮	♂ >3,200	
			♀ >3,200	
	腹腔内	♂ 100		
		♀ 77		
	ラット	経口	♂ 492	
			♀ 528	
		皮下	♂ >3,200	
			♀ >3,200	
経皮		♂ >3,200		
		♀ >3,200		
腹腔内	♂ 104			
	♀ 96			

70%水和剤		吸入	♂ & ♀	2,089*	リサーチアンドコンサルティ ングカンパニー (スイス) (1984)
	犬	経口	♂ & ♀	>100	エー・メルク社(ドイツ) (1968)
	ラット	経口	♂	610	エー・メルク社(ドイツ) (1968)
			♀	610	
		経皮	♂	>2,000	残留農薬研究所 (1968)
			♀	>2,000	
	吸入	♂ & ♀	>1*	ハンチンドンリサーチ センター(イギリス)(1968)	
犬	経口	♂ & ♀	>100	エー・メルク社(ドイツ) (1968)	

* : LC₅₀ (mg/kg)

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

A) ジチアノン原体

原体の眼に対する一次刺激性試験をニュージーランド白色種のウサギ (非洗眼群雄1匹、雌2匹、洗眼群雄4匹、雌2匹)を用い Draize 法により評価検討した。

即ち検体の0.1gを左眼の結膜嚢に投与し、その内雄2匹雌1匹は投与2秒後に、残りの雄1匹は投与4秒後に洗眼した。無処理の右眼を対照とした。その結果、非洗眼群では、3例全例で角膜の全域に混濁、虹彩の腫脹及び充血、結膜の浮腫を伴った発赤及び分泌物が認められ、瞳孔は対光反応を示さなかった。虹彩炎及び結膜炎は5日目から軽減した。角膜の混濁は3例中2例で5日目から軽減したが、1例では14日目でも軽減が見られなかった。投与4秒後に洗眼した群では、投与後1日目に3例中1例で軽度な結膜の充血が見られたが、広範囲にわたる変化は見られなかった。投与2秒後に洗眼した群では、何らの変化も認められなかった。以上の結果からジチアノン原体はウサギの眼粘膜に対して中～強度の刺激性があるものと思われるが、洗眼により症状の顕著な軽減が認められた。

(エー・メルク社、1966年)

B) ジチアノン70%水和剤並びに400倍希釈液

ジチアノン70%水和剤並びにその400倍希釈液の眼に

対する一次刺激性試験をニュージーランド白色種のウサギ (製剤検体は雄1匹雌2匹、希釈液は雄1匹雌25匹)を用い Draize 法に準拠して刺激性の変化を評価した。即ち製剤検体0.1gを左眼の結膜嚢に投与し、雄雌全例で、結膜に紅斑、腫脹及び分泌物と虹彩に腫脹が認められた。角膜の変化は、3例中1例で軽微であったが、2例では角膜全体に混濁が広がり、その内1例では強度の充血を伴った。結膜の紅斑及び腫脹は3例全例とも1週間以内に消失した。全例とも1週間以内に消失した。虹彩の腫脹は3例中1例で1週間後に完全に消失した。角膜の変化は、1週間後に3例中1例で完全に消失し、1例ではかなり軽減したが、もう1例で2週間後でも角膜のみに白濁が残った。また希釈液0.1ml (0.1g)を片眼に投与し1週間観察した結果、角膜及び虹彩には変化は認められなかった。結膜の刺激性変化は軽度の発赤及び軽度の浮腫が投与1週間後に認められたが、投与1日後には消失した。以上の結果からジチアノン70%水和剤の粉末はウサギの眼粘膜に対して中等度の刺激性を有するが、同水和剤の400倍希釈液では、軽度であった。(エー・メルク社、1968年)

(ハンチンドン・リサーチ・センター、1989年)

2. 皮膚一次刺激性試験

A) ジチアノン原体

原体の皮膚に対する一次刺激性試験をニュージーランド白色種のウサギ (非擦過群雄2匹、雌1匹、擦過群雄1匹、雌2匹)を用い Draize 法により評価検討した。

即ち検体0.5gを蒸留水で湿らせ、4cm大の布に塗布し、剪毛した背部の擦過及び非擦過皮膚に貼付した。貼付時間は24時間とし、皮膚に残った検体は水で洗い流した。検体貼付部位とは別の擦過及び非擦過皮膚にタルク粉末を貼付して対照とした。検体貼付後7日間毎日、一般状態及び貼付部位の刺激性(紅斑、痂皮及び浮腫)について観察したが、いずれの動物においても一般状態並びに刺激性の変化は認められなかった。以上の結果から、ジチアノン原体はウサギの皮膚に対して一次刺激性はないものと思われる。(エー・メルク社、1966年)

B) ジチアノン70%水和剤

ジチアノン70%水和剤の皮膚に対する一次刺激性試験をニュージーランド白色種のウサギ(非擦過群及び擦過群とも各雄2匹、雌1匹)を用いてDraize法により評価検討した。

即ち検体0.5gを蒸留水で湿らせ、4cm大の布に塗布し、剪毛した背部の擦過及び非擦過皮膚に貼付した。貼付時間は24時間とし、皮膚に残った検体は水で洗い流した。また検体貼付部位とは別の擦過及び非擦過皮膚にタルク粉末を貼付して対照とした。検体貼付後14日間毎日、一般状態並びに貼付部位の刺激性変化(紅斑、痂皮及び浮腫)について観察したが、適用24時間後から、擦過皮膚では3例全例で、非擦過皮膚で3例中2例で、適用部位に軽度な紅斑が認められたが、3例中2例では1週間以内に、残りの1例も10日以内に完全に消失した。一般状態には何らの変化も認められなかった。以上の結果から、ジチアノン70%水和剤はウサギの皮膚に対して弱い刺激性を認めたが、原体では刺激性を認められなかったことから、ジチアノン以外のその他成分に起因するものと思われる。(エー・メルク社、1968年)

皮膚感作試験

A) ジチアノン原体

ジチアノン原体のモルモットにおける皮膚感作性をMaximization法にて評価検討した。予備試験の結果に基づき、投与量を皮内注射には検体の1%溶液を、上皮貼付には検体の10%溶液を設定した。

即ち感作Iとして、(1)フロイントの完全アジュバントと生理食塩水：プロピレグリコール(1:1)の50:50の混合液、(2)生理食塩水：プロピレグリコ

ール(1:1)に溶解させた検体の1%溶液及び(3)(1)の混合液で乳化させた検体の1%溶液、それぞれ0.1mlを剪毛した肩甲部背側の3か所に皮内注射した。感作IIとして、感作Iの皮内注射の1週間後に検体の10%生理食塩水：プロピレグリコール(1:1)溶液を再度剪毛した皮内注射部位の皮膚に約48時間貼付した。対照群の動物には生理食塩水：プロピレグリコール(1:1)を貼付した。誘発のため最終感作の2週間後に、検体の10%生理食塩水：プロピレグリコール(1:1)溶液を動物の左横腹に24時間貼付した。対照群の動物には溶媒のみを貼付した。1回の惹起処置の1週間後、1回目と同じ薬量の検体を右横腹に24時間貼付した。1回目及び2回目惹起処理について、検体除去24及び48時間後にDraize法に準拠して紅斑及び痂皮の形成を検査した結果、対照群では1回目及び2回目の惹起処置後、陽性反応が認められなかった。検体投与群では、1回目の惹起処置後24時間で10例中5例(雄2匹、雌3匹)で、48時間で10例中3例(雄3匹)に紅斑が認められた。

以上の結果から、ジチアノン原体はモルモットに軽度の皮膚感作性を有すると判断する。

(リサーチ・アンド・コンサルティング、1984年)

B) ジチアノン70%水和剤

ジチアノン70%水和剤のモルモットにおける皮膚感作性をMaximization法にて評価検討した。即ち感作Iとして、剪毛した肩甲骨上の背側皮膚の左右に(1)FCA(フロイトン)+注射用蒸留水(50:50)、(2)注射用蒸留水に検体の0.1%液、(3)FCA+注射用蒸留水(50:50)中に検体の0.1%液を各々0.1mlずつ皮内注射した。一方、陽性対照群には、(1)FCA+注射用蒸留水(50:50)、(2)注射用蒸留水中にホルマリン0.1%液、(3)FCA+注射用蒸留水(50:50)中にホルマリン0.1%液を被検物質の場合と同様に0.1mlずつ皮内注射した。感作IIとして、感作Iの皮内注射の8日後に、剪毛した同一肩甲骨の背側部に、蒸留水中50%液の検体をろ紙に飽和させ、48時間閉鎖適用した。陽性対照群には蒸留水中10%のホルマリンで飽和させろ紙を検体の場合と同様に適用した。誘発のため最終感作の22日後に剪毛・剃毛した左側腹部の前方に蒸留水中50%液で飽和させろ紙を同部後方には蒸留水中25%液で飽和させろ紙をそれぞれ24時間貼付した。陽性対照群には蒸留水中5%

のホルマリンを左側腹部前方に、蒸留水中1%のホルマリン液を左側腹部前方に、蒸留水中1%のホルマリン液を同部後方に24時間局所適用した。惹起暴露部位を、ろ紙片除去の24、48および78時間後に紅斑、浮腫等についての皮膚反応を評価した。その結果、ジチアノン70%水和剤処理群においては、20匹の供試動物中、17匹では対照群と比較して著明な皮膚反応を認められたが、2匹の供試動物では対照群と同等であった。一方、ホルマリン陽性対照群では、10匹すべての動物において著明な皮膚反応を認めた。

以上の結果から、ジチアノン70%水和剤はモルモットに皮膚感作を有すると判断する。

(ハンチンドン・リサーチ・センター、1984年)

慢性毒性試験

1. ラットにおける24か月間慢性毒性、発がん性試験

ジチアノンを0、20、200、及び1,000ppmの濃度で飼料に混入し、CD系ラットの1群雌雄各35匹(なお投与後26及び52週時に各群雌雄各5匹を屠殺)に24か月間にわたって自由摂取させた。その結果、一般状態については、投与開始後13週間にわたって、毛の黄色化が200及び1,000ppm投与群の雌雄で認められたが、200ppm投与群の雌雄及び1,000ppm投与群の雄で26週以降に消失した。また用量に相関した死亡率の増加はなく、検体投与による影響は認められなかった。週1回全ての生存動物の体重測定で、200ppm投与群の雌に体重増加の抑制がみられ、1,000ppm投与群では雌雄とも体重の増加抑制が認められた。食餌効率では、200ppm投与群の雌及び1,000ppm投与群の雌雄で、摂餌量及び体重増加量の低下に関連した減少が認められた。投与開始後10、39、51及び84週時に各投与群につき1週間の飲水量を測定した結果、200ppm群の雌で39及び51週時に増加がみられ、1,000ppm群の雌雄では39、51及び84週時に増加が認められた。血液学的検査では、200ppm投与群の雄で78週時にヘマトクリット値及び赤血球数の減少が認められた。1,000ppm投与群の雌雄では、13週から78週時にかけて、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球容積の減少が認められた。また103週時には対照群を含む全群で貧血症が見られたが、動物の加齢による一般的な変化であり、検体投与に起因するものではなかった。血液生化学的検査では、200ppm投与群の雄で52週時に総蛋白の増加が認められたが、その変化は小さく、

生理学的意義はないと考えられる。1,000ppm投与群の雄では26及び52週で、雌では52及び84週で総蛋白の増加が認められ、また雌ではアルブミンの増加も認められた。尿検査では、1,000ppm投与群の雄で、52、77、83及び93週時に蛋白尿が認められた以外には検体投与によると考えられる変化はみられなかった。臓器重量では、200ppm投与群で26週時に雄の精巣重量及び52週時に雌の肝及び腎の対体重比の増加が見られた。1,000ppm投与群では、26週時に雌雄の肝対体重比、腎重量及び対体重比、雄の精巣重量及び対体重比の増加、52週時に雄の肝重量及び対体重比、甲状腺重量及び対体重比、雌の肝対体重比、腎重量及び対体重比及び副腎対体重比の増加及び最終屠殺時に雄の肝及び甲状腺重量の増加が統計学的に有意に認められた。また20ppm投与群の雄で統計学的に有意差が散見されたが、用量相関性が見られなかったことから、検体投与によるものではないと考えられる。肉眼的病理検査では、対照群及び検体投与群の全動物において、検体投与に関連した肉眼的病変は認められなかった。病理組織学的検査では、投与開始後26及び52週時の対照群及び1,000ppm群の中間屠殺動物、試験終了時の対照群及び1,000ppm投与群の動物及び途中死亡全動物を調査したが検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。非腫瘍性病変については、対照群を含め各群の動物で、慢性間質性肺炎、肝細胞の空胞化、慢性肝炎、腎細管拡張などの病変が多発したが、いずれも加齢に伴う変化で、検体投与に起因するものではないと考えられる。腫瘍性病変については、下垂体の色素嫌性腺腫、乳腺の腺腫、甲状腺の腺腫が本系統においては高かったが、検体投与に関連した発生率の上昇及び早期化を示すことはなかった。

以上の結果から、ジチアノンの24か月間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、200ppm投与群にみられる体重増加抑制、摂餌量の減少、ヘマトリック値及び赤血球数の減少、精巣重量、肝及び腎の対体重比の増加があり、最大無作用量は20ppmであると判断される。また催腫瘍性はないものと考えられる。

(ハンチンドン・リサーチ・センター、1969年)

2. イヌにおける24か月間慢性毒性試験

検体を0、40、400、及び1,000ppm含有する飼料を1群雌雄各4匹のビーグル犬に24か月間にわたって自由に摂取させた。その結果、一般状態及び死亡率について、1,000ppm投与群のイヌ2匹で、試験終了前4~5か月間

に一般的身体条件の衰退、皮膚の乾燥、粘膜の褐色化、顔部の削瘦が認められた以外、検体投与に起因する影響は認められなかった。また死亡ではいずれの群においても無く投与による影響はなかった。週1回全ての動物の体重測定で、各投与群の雌雄とも体重増加量は正常に推移し、対照群と比較して変化は認められなかった。摂餌量について、投与開始後、1日2回すべての動物の摂餌量を測定した。1,000ppm群の雌雄で、投与開始後3か月間摂餌量の僅かな減少が認められた以外、検体投与に起因する影響は認められなかった。血液学的検査では、40ppm投与群で16週時に赤血球数の減少が認められたが、用量相関性が認められなかったので、検体投与による影響とは考えられない。400ppm投与群では、血小板数の増加が散見されたが、変化の連続性が認められなかった。血液学的検査では、40ppm投与群で16週時に赤血球数の減少が認められたが、用量相関性が認められなかった。400ppm投与群では、血小板数の増加が散見されたが、変化の連続性が認められなかった。検体投与による影響とは考えられない。1,000ppm投与群では、ヘモグロビン量及びヘマトリック値の減少が高頻度で認められ、赤血球数の減少及び血小板数の増加も散見され、検体投与による影響と思われる。血液生化学検査について、40及び400ppm投与群で総蛋白及び β -グロブリンの増加が散見されたが、系統的な変化が見られず、検体投与による変化とは考えられない。1,000ppm投与群ではSAP、総蛋白、 β -グロブリンの増加が試験期間を通じて高頻度でみられ、38週以降ではGPTの増加も高頻度で認められた。尿検査では、各投与群と対照群との間に統計学的有意差はなく、異常は認められなかった。臓器重量について、400ppm投与群で肝重量の増加が、1,000ppm投与群では下垂体、肝、脾、腎及び甲状腺の重量及び対体重比の増加が認められた。肉眼的病理検査について、1,000ppm群の雄1匹及び雌2匹で、肝表面の変性が認められ、雄1匹で腎の髄質内出血及びうっ血が認められ、病理組織学的検査では、対照群を含む全群で慢性間質性肺炎が認められたが、検体投与に起因するものではないと考えられる。また1,000ppm投与群で炎症性の細胞潤潤及び褐色色素の沈着を伴った肝細胞腫大が認められた。また腫瘍性病変の発生は認められなかった。

以上の結果から、ジチアノンの24か月間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、400ppm投与群で肝重量の増加が認められ、1,000ppm投与群では摂餌量の減少、ヘモグロビン量、ヘマトリック値並びに赤血球数の減少、アルカリフォスファターゼ、血清蛋白質、 β -グロブリンの増加などがあり、最大無作用量は40ppm(雄1.3mg/kg/日、雌1.4mg/kg/日)であると判断

される。

(ハンチンドン・リサーチ・センター、1969年)

3. マウスにおける発がん性試験

検体を0、20、100及び500ppm含有する飼料を1群雌雄各50匹のCD系マウスに18か月間にわたって随時摂食させた。その結果、一般状態及び死亡率について、投与開始後9週から以降、500ppm投与群の雌雄で、対照群と比較して被毛の汚れの発現頻度が高く、特に雌で高い傾向がみられた。死亡率では、雌で各投与群間に差は認められなかったが、雄で有意の低下がみられ薬量相関が認められた。投与開始から16週間は週1回、その後は4週間に1回すべての生存動物の体重測定では、検体投与に起因する影響はみられなかった。摂餌量について、投与開始から16週間は週1回、その後は4週間に1回各ケージ毎に測定したが、各群間に差がみられず、検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量では、試験終了時の生存動物各群雌雄20匹につき測定し、1000ppm投与群の雌で腎重量の増加及び雄の対体重比の増加が有意に、500ppm投与群の雌雄で腎重量並びに対体重比の増加が有意に認められた。血液学的検査については、検体投与に関係するような変化は認められなかった。病理組織学的検査では、非腫瘍性病変について、100ppm投与群の雌及び500ppm投与群の雌雄で、腎皮質尿管の慢性ネフローゼがみられた。腫瘍性病変については、CD系のマウスでは、対照群を含む全群の雌雄で肺に腺腫、雄で肝細胞腺腫及びリンパ腫が認められたが、検体投与に関連した発現頻度の上昇及び早期化は認められなかった。腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数とも検体投与に起因する影響は認められなかった。

以上の結果から、ジチアノンの18か月間飼料混入投与により、100ppm以上の投与群で腎の絶対重量及び対体重比の増加及び腎に慢性ネフローゼがみられたので、最大無作用量は20ppm(雄2.20mg/kg/日、雌2.86mg/kg/日)であると判断される。(ヘーゼルトン UK、1990年)

ラット繁殖試験

ジチアノンを0、20、200、500ppm含有する飼料を1群雄10匹、雌20匹のCD系ラットに自由に摂食させ、繁殖に及ぼす影響について継続する3世代(F₀、F₁及びF₂)にわたって試験した。なお、次世代への継続は第

2回交配の第2産仔同群の一部を用いた。

その結果、体重変化は200ppm投与群でF₂世代雄の体重増加量の抑制がみられ、500ppm投与群で各世代の雄、P及びF₁世代の雌で体重増加の抑制が認められた。妊娠率及び妊娠期間等の親動物の交配成績では、各世代の第1及び第2交配のいずれにおいても、検体投与による影響は認められなかった。仔動物に関しては、20ppm以上の投与群でF₂a及びF₂b仔動物の死亡率の顕著な増加及び500ppm投与群でF₁a仔動物の死亡率の増加が認められた。またF₃b仔動物では、雌雄における肝及び腎重量の対体重比及び雄における副腎重量の対体重比の増加が認められ、検体投与による影響と考えられる。20ppm投与群で、F₃a及びF₃b仔動物の離乳時生存数の減少、F₁a、F₃a及びF₃b仔動物の死亡率の増加、200ppm投与群ではF₃b仔動物の死亡率の増加が認められたが、用量相関性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い。また20及び200ppm投与群でF₃b仔動物の臓器重量対体重比の変化が認められたが、系統的な変化が見られないので検体投与によるものではないと考えられる。仔動物の肉眼的及び病理組織学的検査では、検体投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

以上の結果から、ラットの各世代に対しジチアノンの飼料混入投与により、200ppm以上の投与群で親動物の体重増加抑制が認められたことから、親動物に対する最大無作用量は20ppmと判断される。また20ppm以上の投与群で仔動物の死亡率に増加が認められたので、繁殖性に対する最大無作用量は20ppm以下と判断される。

(ハンチンドン・リサーチ・センター 1969年)

催奇形性試験

1. マウスにおける催奇形性試験

ジチアノンをCMC水溶液に懸濁させ、投与量3.3、10、30及び90mg/kgを1群24匹のNMRI系マウスの妊娠6日目から15日目までの10日間、毎日1回経口投与し、母体及び胎仔に及ぼす影響について検査した。

その結果、親動物の30mg/kg投与群において摂餌量の減少及び体重増加量の抑制が認められた。また90mg/kg投与群では妊娠15日目までに全動物が死亡した。対照群を含め全群で胎仔の化骨化遅延などの発育抑制が認められた。奇形に関しては、対照群と投与群の間に奇形または遺伝学的変異を伴った胎仔数に差は認められ

なかった。

以上の結果から、ジチアノンを妊娠マウスに投与したときの母体における最大無作用量は10mg/kg/日と判断される。また胎仔に対して催奇形性は認められなかった。(薬学毒性学研究所(ドイツ)、1976年)

2. ウサギにおける催奇形性試験

ジチアノンをCMC水溶液に懸濁させ、投与量3.3、10、30及び90mg/kgを1群12匹のニュージーランド白色種ウサギの妊娠6日目から18日目までの13日間、毎日1回経口投与し、母体及び胎仔に及ぼす影響について検査した。

その結果、親動物の30mg/kg投与群で、摂餌量の減少に伴う体重増加量の抑制、生存胎仔数の減少及び吸収胚数の増加が認められた。90mg/kg投与群では、妊娠12日目までに全親動物が死亡した。対照群を含め、全群で胎仔の化骨化遅延などの発育抑制が認められたが、対照群と各投与群で奇形または遺伝学的変異を伴った胎仔は認められなかった。

以上の結果より、ジチアノンを妊娠ウサギに投与したときの母体における最大無作用量は10mg/kg/日と判断される。また胎仔に対して催奇形性は認められなかった。(薬学毒性学研究所(ドイツ)、1976年)

変異原性試験

1. Rec-assay

枯草菌(*Bacillus subtilis*)の組換修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)用い、Rec-assay法によりジチアノンを10、20、100、200、500、1000、2000 μ g/ディスクの濃度で処理した時のDNA損傷誘発性を検討した。

その結果、本剤はDNA損傷の誘発性はないものと判断される。(効残留農薬研究所、1976年)

2. 復帰変異試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌5株(TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)及びトリプトファン要求性大腸菌1株(WP 2 hcr)を用い、ラットの肝臓から調整した薬物代謝酵素系(S-9)の存在下および非存在下で、Amesらの方法により、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0 μ g/プレートの濃度で処理したときの遺伝子突然変異性を検討した。その結果、本剤は代謝活性化を含め、投与限界である5 μ g/プレートの濃度においても復帰変

異コロニー数の増加は認められなかったことから、復帰変異誘発性はないものと判断される。

(財残留濃度研究所、1976年)

3. 宿主経路による復帰変異試験

ジチアノンの50、200mg/kgを1群6匹のマウスに24時間間隔で2回経口投与し、その後 *S. typhimurium* 菌1株 (G-46) を腹腔内に注入し、屠殺後腹腔内菌液をとり、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0 μ g/プレートの濃度で処理したときの遺伝子突然変異性を検討した。

その結果、対照群と比較して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、宿主経路による復帰変異の誘発は認められなかった。

(財残留濃度研究所、1976年)

4. 染色体異常試験 (in vitro)

チャイニーズハムスター由来のV79細胞株を用い、ジチアノン濃度を非活性化法600 μ g/ml、活性化法で5,000 μ g/mlで処理したときの分裂中期細胞を観察した。その結果、非活性化法では、7時間処理群で再現性のある変異原誘発能が認められ、18時間処理群で部分的に高い染色体異常誘発能が認められたが、28時間処理群では構造的染色体異常の増加は認められなかった。代謝活性化法では、すべての処理群で再現性のある構造的染色体異常の増加が認められた。

以上の結果から、本剤は代謝活性化を含む本試験の条件下で、チャイニーズハムスター由来のV細胞株に構造的染色体異常を誘発すると判断される。

(シトテスト セル リサーチ、1988年)

5. 染色体異常試験 (in vivo)

ジチアノンの22.3、106及び393.5mg/kgを1群雌雄各18匹のウイスター系ラットに経口投与した後、6、24及び48時間ごとに各群雌雄各5匹を屠殺した。大腿骨から骨髓細胞を採取して塗抹標本作製し、ギムザ染色後に分裂中期像について検査し、異常を有する細胞率を求めた。

その結果、検体投与群で陰性対照群と比較して染色体異常を有する細胞数の統計学的有意な増加はみられなかった。

以上の結果から、ジチアノンは本試験条件下で、ラットの骨髓細胞に対して染色体異常の誘発性はないと判断される。(シトテスト セル リサーチ、1990年)

要 約

前述のような安全性評価に関する各種毒性試験の結果より、ジチアノンは定められた使用方法及び注意事項を遵守することにより安全性を確保できる農薬であり、有用な農業資材の一つとして使用されている。

問合せ

シェル化学株式会社 生物化学品開発部

〒100 東京都千代田区霞ヶ関3-2-5

霞ヶ関ビル

大日本除虫菊株式会社 中央研究所

〒561 大阪府豊中市大黒町1-1-11

訂正：平成3年11月15日発行第402号別冊「農業技術情報第9号」において、一部誤りがありましたので、下記の通り訂正し、お詫びします。

▽ジチアノンの毒性試験の概要

頁	箇所	誤	正
19	急性毒性 試験結果表	原体ラット経口 ♂492 ♀528	原体ラット経口 ♂541 ♀472