

## クロルピクリンの毒性試験の概要 (その1)

三井東圧化学株式会社 精密化学品事業部

### 薬剤の概要

クロルピクリンは1848年に Stenhouse(英)により初めて合成された。日本では1970年まで倉庫燻蒸剤の主剤として使用されたが、現在は土壌殺菌剤として広く使用されている。本剤は土壌病原菌を初め土壌線虫、害虫、雑草の種子等に活性を有し、特に難防除とされている各種土壌病原菌、害虫、線虫類に極めて優れた効果を示す。また、1回の処理でこれらを同時に防除することが可能であるなどの特性から連作障害対策には不可欠な薬剤としてみますその重要性を増している。農薬としては1948年に登録された。

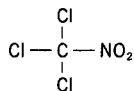
本化合物の化学構造および物理化学的性質を以下に記す。

一般名：クロルピクリン Chloropicrin

別名：ニトロクロロホルム nitrochloroform

化学名：トリクロルニトロメタン trichloronitromethane

構造式：



分子式：CCl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

分子量：164.4

性状：無色透明液体(容易にガス化し、強い催涙性、粘膜刺激性を有す)

比重：1.651 (20℃)、ガス比重5.7 (対空気)

凝固点：-64℃

沸点：112.4℃

蒸気圧：18.9mm Hg (20℃)、比熱0.22Kcal/kg

溶解度：水；0.227 g/100ml

有機溶媒：殆どの有機溶媒と自由に混ざり合う。

### 急性毒性

種々の投与経路による急性毒性試験の結果は次のとおりである。

供試動物	投与方法	LD <sub>50</sub> (mg/kg) または LC <sub>50</sub> (mg/l)	致死量 (mg/kg)	試験機関 または 参考文献
マウス	経口	♂：190 ♀：175		(1)
	腹腔	25		文献①
	吸入	0.37		文献②
		1.6		文献①
ラット	経口	♂：220 ♂：200		(1)
	吸入	250		文献①
	吸入	0.665		(2)
	吸入	0.042		(3)
	吸入	0.08		文献③
	吸入	14.4ppm		文献④
	吸入*	6.6ppm		文献④
	経皮	無作用量：25.0		文献④
ネコ	吸入	0.26~0.32		文献⑤
	吸入		0.8	文献⑥
	皮下		10	文献⑦
ウサギ	静注	10		文献⑦
	腹腔		500	文献⑧
	吸入		0.8	文献⑥
イヌ	吸入	0.8		文献⑨

\*：鼻部暴露

(1) アニマルリサーチセンター、1989。

(2) 北里大学、1979。

(3) Huntingdon Research Centre, 1987。

### 刺激性試験

#### 1. 眼粘膜一次刺激性試験

クロルピクリンの0.01mlを日本白色種ウサギ雄3匹の右眼に投与し、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を21日間観察した(非洗眼群)。また、検体投与2分後に生理食塩水または3%ホウ酸水を用いて各3匹のウサギの右眼を洗眼し(洗眼群)、さらに別の3匹には生理食

塩水で洗眼した後、活性型ビタミン B<sub>2</sub>製剤および塩酸オキシテトラサイクリン点眼液を投与して（治療群）21日間同様に観察した。

その結果、非洗眼群では、投与1時間後から角膜、虹彩、結膜に障害があらわれ、5～6日頃が最も強く、その後徐々に回復したが、21日の観察においても強度の刺激性反応が観察された。また、洗眼および治療群では最も強い障害は投与後24～72時間にみられ、刺激の反応はわずかに軽減したが、21日の観察においても強度の刺激性反応は消失せず、洗眼効果および治療効果はほとんど認められなかった。試験終了時の剖検所見では全投与群で角膜に結合織増殖および角膜混濁がみられ、生理食塩水洗眼群および治療群のそれぞれ1例に血管新生がみられた。

以上の結果から、クロルピクリンは非常に強度の眼刺激性を有し、洗浄効果および治療効果はほとんどないものと判断された。（日本実験医学研究所、1987年）

## 2. 皮膚一次刺激性試験

クロルピクリン0.5mlを日本白色種雄性ウサギ6匹の剃毛した背部皮膚に4時間閉塞貼付した後、14日間の刺激性変化を観察した。

その結果、全例に高度の紅斑、浮腫および腐食性が塗布後48時間をピークとしてみられ、14日間回復することなく持続した。また、投与部皮膚は伸縮性がなく硬化していた。試験終了時の塗布部位皮下剖検所見では6例中3例に帯赤色、帯赤色斑または暗赤色斑がみられた。

以上の結果より、クロルピクリンには強度の皮膚刺激性および腐食性があると判断された。

（日本実験医学研究所、1987年）

## 亜急性毒性試験

### 1. ネコを用いた2週間混餌経口投与

体重2.22kgのネコを約1175ppmのクロルピクリン含有飼料で2週間飼育した結果、食欲減退および体重の減少がみられたが、中毒症状は認められなかった。

（文献⑦）

### 2. イヌを用いた2週間混餌経口投与

体重21.8kgのイヌにクロルピクリンを合計1.5g以上含有する肉を投与した結果、肉を食べることを嫌った

が、中毒症状は認められなかった。

（文献⑦）

### 3. ラットを用いた4週間吸入毒性

クロルピクリン原体を、Wistar系ラット1群雌雄各5匹に0、0.99、2.96および10.29mg/m<sup>3</sup>の気中濃度で1日6時間、1週間に5日間の割合で4週間吸入させた。

その結果、0.99mg/m<sup>3</sup>群では運動性の低下、眼瞼下垂および粗毛がみられ、2.96mg/m<sup>3</sup>以上の群では上記症状に加えて流涎、流涙、呼吸困難、運動失調、振戦、血管収縮、鼻炎、感覚麻痺等がみられ、さらに10.29mg/m<sup>3</sup>群では4～17日、10.29mg/m<sup>3</sup>群では0～3日に全例が死亡した。体重は、2.96mg/m<sup>3</sup>群で死に至るまでの間、急激な体重減少がみられた。血液、血液生化学、剖検所見に異常は認められなかった。

以上の結果から、0.99mg/m<sup>3</sup>群（0.13ppm）は、一般症状の観察で影響がみられたが、毒性学的な意義はないものであり、最大無作用量と判断された。

（残留農薬研究所、インダストリアルバイオテスト社、1978年）

### 4. ラットを用いた13週間吸入毒性試験

クロルピクリン原体をWistar系ラット1群雌雄各5匹に0、0.011、0.056および0.33ppmの気中濃度で1日6時間、1週間に5日の割合で13週間吸入させた。

その結果、0.056ppm以上の群で口腔内をなめる動作、身づくろい動作の活発化、眼を引っ掻くおよびまばたき等の動作がみられた。体重、摂餌量、眼検査、血液、血液生化学、尿検査、剖検、組織学的検査および臓器重量では検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、0.056および0.33ppm群に眼と結膜の刺激性が認められたものの、病理学的な異常はみられなかったことから0.056および0.33ppmは一時的な刺激を与える濃度であり、0.011ppmが無影響量と判断された。

（Huntingdon Research Centre、1988年）

### 5. ラットを用いた13週間吸入毒性試験

クロルピクリンをF344ラット1群雄12匹に0、0.37、0.67、1.58および2.93ppmの気中濃度で1日6時間、1週間に5日の割合で13週間吸入させた。

その結果、2.93ppm群では、平均体重の減少、赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量および肺重量の増加、

組織学的検査で気管支および細気管支の上皮変成・壊死がみられ、1.58ppm群では平均体重の減少、肺重量の増加、組織学的検査で気管支および細気管支の上皮腫大がみられた。一般症状、死亡、眼検査、尿検査、血液生化学検査および剖検では著明な変化はみられなかった。

以上の結果より、クロルピクリンの13週間反復暴露による主要標的臓器は呼吸器系とりわけ細気管支であり、最大無作用量は0.67ppmであると判断された。

(文献⑩)

## 発がん性試験

### 1. マウスを用いた試験

コーンオイルに溶解したクロルピクリンを25および50mg/kg/dayで13週間、その後それぞれ35および70mg/kg/dayの用量に変更して78週まで強制経口投与し、投与終了後さらに13週間観察を続けた。ただし、投与は1週間に5日の割合で行った。動物はB6C3F1マウスで無処理および溶媒対照群は雌雄各20匹、処置群は1群雌雄各50匹を使用した。

その結果、高用量群の雌雄で死亡率が増加し、雌に平均体重の有意な減少がみられた。また高用量群の雌マウス2匹に胃の扁平上皮ガン、低濃度群の雌マウス1匹に胃の扁平上皮乳頭腫が観察されたが統計学的に発癌性を示す値ではなかった。

(文献⑪)

## 変異原性試験

### 1. DNA修復試験

枯草菌の組換修復機構保持株(H17)と欠損株(M45)を用いてラットの肝臓から調製した薬物代謝活性酸素系(S-9 Mix)の保存下および非存在下でDNA損傷の誘発性を検討した。クロルピクリンの濃度は直接法で188~6000 $\mu$ g/disk、代謝活性化法は93.8~3000 $\mu$ g/diskとした。

その結果、直接法では6000 $\mu$ g/disk、代謝活性化法では3000 $\mu$ g/diskの最高濃度においても両株に成育阻止帯を誘起しなかったことから、DNA損傷の誘発性はないものと判断された。

(食品農医薬品安全性評価センター、1989年)

### 2. 復帰変異試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌4株(TA100、TA1535、TA98、TA1537)を用い、ラットおよびハムスターから調製したS9-Mixの存在下および非存在下で変異原性を検定した。クロルピクリンの濃度は、1~100 $\mu$ g/plateとした。

その結果、代謝活性化の存在下では陽性と判断された。

文献(⑫、⑬)

### 3. 染色体異常試験

チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(CHL)を用いて、ラットから調製したS9-Mixの存在下および非存在下で各濃度200個の分裂中期像を観察し、倍数性細胞および染色体異常の出現頻度を算出し、染色体異常誘発性を検討した。クロルピクリンの濃度は直接法では1.25~10.0 $\mu$ g/ml、間接法では7.5~60.0 $\mu$ g/mlの4濃度で行った結果、それぞれの最高濃度では生存細胞がほとんど観察されなかった。また、24時間処理で直接法の5.0および間接法の30.0 $\mu$ g/mlの処理群では疑陽性であったが1試験濃度のみの上昇であり、かつ2プレート間に偏りがみられたので、直接法は3.0、5.0、7.0 $\mu$ g/ml、間接法は20.0、30.0、40.0 $\mu$ g/mlの濃度を用いて追加試験を行った。標本作成はいずれも24時間に行った。

その結果、非活性化法および活性化法とも陽性を示し、染色体異常を中程度に誘発すると判断された。

(食品農医薬品安全性評価センター、1989年)

## 要約

クロルピクリンの安全性評価のための毒性試験について一部報告する。

本剤は劇物に指定されており、眼粘膜一次刺激性試験および皮膚一次刺激性試験では強度の刺激性が観察された。4週間吸入毒性試験では、全例が死亡した濃度で流涎、流涙、呼吸困難、運動失調、振戦、血管収縮、鼻炎、感覚麻痺、結膜炎、内眼球炎がみられた。亜急性吸入毒性試験では、高濃度群で体重の減少、赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量および肺重量の増加、気管支および細気管支の上皮腫大がみられた。変異原性試験では復帰変異性試験および染色体異常試験では陽性を示したが、DNA損傷の誘発性は認められなかった。また、発がん性は認められていない。

なお、クロロピクリンの気中濃度と人に対する影響の関係について、米国産業衛生政府専門官会議 (ACGIH, 1971年) と日本産業衛生学会 (1989年) は長時間作業者に対するクロロピクリンの環境空気中の許容濃度を0.1ppm (0.67mg/m<sup>3</sup>) と勧告している。また、短時間作業における無影響レベルおよびクロロピクリンの感知可能濃度は1ppm、催涙濃度は2ppm、不耐濃度は5ppmとされている。なお、本剤を土壌処理した畑において、農作物への残留性は全く認められていない。

#### 問合せ

三井東圧化学株式会社 精密化学品事業部  
〒100 東京都千代田区霞ヶ関三丁目2番5号

#### 参考文献

- ① Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, p687 (1981-1982)
- ② 河井正計：産業医学、第15巻第4号 p60-61(昭和48年)
- ③ M. Yoshida, T. Ikeda, et al : J. Pesticide Sci. **12**, p237-247 (1987)
- ④ M. Yoshida, N. Murao, et al : J. Pesticide Sci. **16**, p63-69 (1991)
- ⑤ F. Flury, F. Zernik : Sch<sup>a</sup>dliche Gase, J. Springer (Berlin), p418, 1931.
- ⑥ B. Ritlop : Zeitschrift f<sup>r</sup> die gedamte experimentelk Medizin (Berlin), **106**, 296 (1939)
- ⑦ M. Gildemeister, W. Heubner : Zeitschrift f<sup>r</sup> die gesamte experimentelk Medizin (Berlin), **13**, 291 (1921)
- ⑧ A. Mayer, et al. : Comptes rendus hebdomadaires des s<sup>o</sup>ances de l'Acad<sup>e</sup>mie des science (Paris), **171**, 1396 (1920)
- ⑨ W. O. Negherbon : Handbook of Toxicology, III p185 (1959). W. B. Saunder Co., Philadelphia.
- ⑩ M. Yoshida, et al : J. Pesticide Sci. **12**, p673 (1987)
- ⑪ 「Bioassay of Chloropicrin for Possible Carcinogenicity」CAS No.76-06-2 NCI-CG-TR-65 (NCI 報告No.65, 1987)
- ⑫ 白須泰彦 他、Mutation Research, **116**, p185-216 (1983)
- ⑬ Environmental Mutagenesis, **5**, (1983) Supplement I