

ケルセンの毒性試験の概要

東京有機化学工業株式会社 農薬技術センター登録部毒性環境室

薬剤の概要

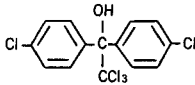
ケルセンは1955年に米国ローム・アンド・ハース社によって開発された殺虫性をもたない殺ダニ剤であり、果樹、野菜および花木等の各種ハダニに広く使用されている。開発に際し、安全性に関する知見を得ているので、各種試験成績の概要について述べる。

本剤の名称、化学構造および物理化学的性質は以下に示すとおりである。

一般名：ケルセン (Kelthane)

化学名：1,1-bis-(chlorophenyl)2,2,2-trichloroethanol

構造式：



分子式：C₁₄H₉Cl₅

分子量：370.5

外 観：無色固体

比 重：1.45

溶解度：水1.32mg/l、メチルアルコール、オレイン酸メチル、シクロヘキサン及びキシレンには25℃で87.5%以上。

安定性およびその分解物

光：安定

熱：安定 (138℃で分解)

酸：安定

アルカリ：分解されて4,4ジクロロベンゾフェノンとクロロホルムを生ずる。

ここでは本剤の登録に必要な安全性評価のために実施された各種毒性試験成績についてとりまとめて報告する。

急性毒性試験

種々の投与経路による急性毒性試験結果は以下に示すとおりである。

検 体	動物性	投与	LD ₅₀ (mg/kg)		実 施 機 関 (年度)
			雄	雌	
原 体	ラット	経口	595	578	米国ローム・アンド・ハース会社 (1985年)
	マウス	経口	669	675	（株）新日本科学 (1989年)
	ラット	経皮	>5000	>5000	米国ローム・アンド・ハース会社 (1985年)
	ウサギ	経皮	>2000<5000	>2000<5000	米国ローム・アンド・ハース会社 (1985年)
	ラット	吸入	>5610mg/m ³ (LC50)	>5610mg/m ³ (LC50)	オランダ Central Institut For Nutrition and Food Research (1974年)
40%乳剤	ラット	経口	3950		米国ローム・アンド・ハース会社 (1982年)
	マウス	経口	1464	1355	（株）新日本科学 (1990年)

33%水和剤	ウサギ	経皮	3800		米国ローム・アンド・ハース会社 (1982年)
	ラット	吸入	>1510mg/m ³ (LC50)	>1510mg/m ³ (LC50)	米国ローム・アンド・ハース会社 (1982年)
	ラット	経口	3300	2060	米国ローム・アンド・ハース会社 (1987年)
	マウス	経口	2929	3163	(株)新日本科学 (1990年)
	ウサギ	経皮	>5000	>5000	米国ローム・アンド・ハース会社 (1982年)
	ラット	吸入	>3800mg/m ³ (LC50)	>3800mg/m ³ (LC50)	米国ローム・アンド・ハース会社 (1985年)

刺激性試験

眼及び皮膚に対する刺激性をウサギを用いて検討し、以下の結果を得た。

眼一次刺激性

ケルセン乳剤(有効成分51.0%) 0.1mlをウサギの片方の眼に適用した。

非洗眼群では処理後、角膜、虹彩及び結膜に変化がみられたが、この変化は48時間後に虹彩、72時間後に角膜、7日後に結膜に全て消失した。

洗眼群では、結膜に変化がみられたが、7日後に消失した。

以上の結果ケルセン乳剤は中等度の刺激性を有するものと判定した。

(米国ローム・アンド・ハース会社 1982年)

ケンセン水和剤(有効成分35.0%) 0.1gをウサギの片方の眼に適用した。

非洗眼群では処理後、角膜、虹彩及び結膜に変化がみられた。この変化は14日後に虹彩と結膜が消失したが、角膜は21日目でも消失しなかった。

洗眼群では処理後、虹彩と結膜に変化がみられたが、その変化は24時間後に虹彩、48時間後に結膜が消失した。

以上の結果ケンセン水和剤は強い刺激性を有するものと判定した。(米国ローム・アンド・ハース会社 1982年)

皮膚一次刺激性

ケンセン乳剤(有効成分51.0%) 0.5mlを刈毛をした皮膚に塗布し、4時間固定した。4時間後適用部位をふきとり7日間観察した。72時間後の皮膚反応の評価に基づいて判断するとケンセン乳剤は中等度の刺激性を有するものと判定した。

(米国ローム・アンド・ハース会社 1982年)

ケンセン水和剤(有効成分35.0%) 0.5gを食塩水で調整し、よく刈毛した皮膚に塗布し24時間固定した。24時間後適用部位をふきとり7日間観察した。72時間後の皮膚反応評価に基づいて判断するとケンセン水和剤は強い刺激性を有するものと判定した。

(米国ローム・アンド・ハース会社 1982年)

皮膚感作性試験

試験はBuehler法を用いた。

ケルセン乳剤(有効成分43.8%)

蒸留水に懸濁した本剤0.4mlを皮膚貼布により、1週間3回、合計10回モルモット背部に適用した。動物は最終感作2週間後、感作と同様の方法で誘発した。検体のアレルギー反応は、誘発24時間後に観察された。溶媒対照のエタノール水で感作された動物では、誘発において明瞭なアレルギー反応を認めた。これらの結果から、本剤は弱い遅発性接触過敏性を有するものと判定した。(米国ローム・アンド・ハース会社 1985年)

ケルセン水和剤（有効成分36.2%）

水に懸濁した本剤0.4mlを皮膚貼布により、1週間3回、合計10回モルモット背部に適用した。動物は最終感作20日後、感作と同様の方法で誘発した。検体のアレルギー反応は、誘発24時間後と48時間後で観察された。陽性対照0.1% DNCB で感作された動物では、誘発において明瞭なアレルギー反応を認めた。これらの結果から、本剤は経度な遅発性接触過敏性を有するものと判定した。

（米国ローム・アンド・ハース会社 1987年）

亜急性毒性試験

ラットを用いた3ヶ月間混餌毒性試験

1群雌雄各10匹のVH-CD (SD) 系ラットに本剤を0、10、100及び500ppm含有する飼料を3ヶ月間投与した。投与期間中、一般症状や行動を観察し、体重及び摂餌量を測定した。投与期間終了時、全動物において、血液学的、血液生化学的検査、尿検査を実施し、さらに剖検後に臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。

その結果、本剤の3ヶ月間混餌投与による亜急性毒性試験における影響として、雄の100ppm以上、雌の500ppm以上投与群の体重増加抑制、雌雄の100ppm以上投与群の肝細胞肥大と500ppm投与群の肝重量及び対体重比の増加、ならびに雌の500ppm投与群の腎及び副腎の対体重比増加、雄の10ppm投与群で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大の発生頻度及び重篤度の増加が認められたが、1ppmの投与群では、何ら本剤の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、最大無作用量は1ppm (0.07-0.08 mg/kg/日) と判断された。

（米国ローム・アンド・ハース会社 1986年）

ラットを用いた13週間混餌毒性試験

1群雌雄各10匹のCD-D系ラットに本剤を0、1、10、125、500及び1000ppm含有する飼料を13週間投与した。投与期間中、一般症状や行動を観察し、体重及び摂餌量を測定した。投与期間終了時、全動物において、血液学的、血液生化学的検査、尿検査を実施し、さらに剖検後に臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。

その結果、本剤の13週間混餌投与による亜急性毒性

試験における影響として、雌雄の125ppm以上投与群の体重増加抑制、雌の125ppm以上、雄の250ppm以上投与群の肝重量及び対体重比の増加、ならびに雌の250ppm以上、雄の500ppm以上投与群の腎重量の減少が認められた。雌雄の125ppm以上投与群の肝-MFO活性、250ppm投与群のSGPT値の上昇が認められたが、10ppmの投与群では、何ら本剤の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、最大無作用量は10ppm (1.6-2.1mg/kg/日) と判断された。

（米国ローム・アンド・ハース会社 1986年）

イヌを用いた3ヶ月間混餌毒性試験

1群雌雄各6頭のビーグル犬に本剤を0、10、100、300及び1000ppm含有する飼料を3ヶ月間投与した。投与期間中、一般症状や行動を観察し、投与期間終了時、全動物において、血液学的、血液生化学的検査、尿検査を実施し、さらに剖検後に臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。

その結果、雌雄の1000ppm投与群で各6頭中5頭が死亡した。一般中毒症状として、300ppm以上投与群で労作呼吸、嘔吐、流涎過多が認められた。血液検査では、試験終了時の生存個体と対照群との間に変化は認められなかった。臨床生化学的検査では、10ppm及び100ppm群では何ら変化は認められず、雌の300ppm投与群でCa、アルブミンの減少、また臓器重量及びその比体重値では、300ppm以上投与群の雄、1000ppm投与群の雌に肝重量の増加がみられたのみであった。10ppmの投与群では、何ら本剤の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、最大無作用量は10ppm (0.29-0.31 mg/kg/日) と判断された。

（米国ローム・アンド・ハース会社 1986年）

慢性毒性試験

犬における慢性毒性試験

1群3頭の犬に本剤を100、300及び900ppm含有した飼料を12ヶ月間摂食させた。

その結果、900ppm群の1頭が3週間目に死亡した。この代わりに別の犬を補充したが、これも9週間目に死亡した。これらの死亡した2頭の犬は、明らかな中毒症状を示さなかった。その他は全て試験期間中生存した。900ppm群の1頭が4週間目に6頭の仔犬を出産した。4頭は直ちに屠殺し、他の2頭は授乳させたが2-3

日後に死亡した。原因は明らかにできなかった。体重、血液学的検査値、臓器重量及び比体重では何ら影響は見られなかった。900ppm群の1頭に肺気腫が認められた以外、病理学的検査所見では本剤に起因すると考えられる病変は認められなかった。最大無作用量は300ppm群であった。(米国バージニア医科大学 1957年)

ラットにおける慢性毒性試験

1群雌雄各10匹のラットに本剤を0、20、100、250、500及び1000ppm含有した飼料を24ヶ月間摂食させた。

その結果一般中毒症状では1000ppm群の雌の104週間目に10例中9例が死亡した。その他の群では影響は見られなかった。体重増加抑制では雌の250、500及び1000ppm群、並びに雄の500及び1000ppm群で見られた。

血液学検査では12ヶ月目及び24ヶ月目で何ら影響は認められなかった。

臓器重量体重比では、肝で250ppm以上の各投与群の雌及び500ppm群の雄で、また腎及び心では500ppm群の雌で、精巣では1000ppm群にそれぞれ有意差がみられた。

病理組織学的検査では肝に可逆性であると思われる腫大細胞がみられ、これらは水症性変化を示していた。最大無作用量は雌雄20ppm群であった。

(米国バージニア医科大学 1957年)

発癌性試験

ラットにおける発癌性試験

1群雌雄各50匹のラットに本剤を2段階の濃度で78週間混餌投与をした。高用量群及び低用量群の平均濃度は、それぞれ雄で942ppmと471ppm、雌で760ppmと380ppmであった。その結果平均体重の抑制が、試験期間にわたって雌雄で認められた。投与30週から78週まで屈曲姿勢を示す動物がわずかに増加した。病理学的には、観察された腫瘍性病変の種類は、ラットの自然発生病変とされているものであり、本剤の投与によって発現したことが明らかな病変は認められなかった。炎症性病変、変性性病変及び増殖性病変の発生頻度においても本剤投与群と対照群と同様であった。本剤は雌雄ラットに発癌性を示さなかった。

(米国ヘーゼルトン研究所 1978年)

繁殖性試験

ラットにおける3世代繁殖性試験

1群雌雄各21匹のラットに本剤を0、25及び75ppm含有した飼料を3世代にわたって摂食させた。次世代への継続は各交配毎に第2産仔を用い繁殖性に及ぼす影響について検討した。投与群は対照群と比べて、体重、妊娠率、出産率、新生仔生存率及び哺育率では有意差は認められなかった。また死産仔では発生異常は認められなかった。同腹群当りの平均出産仔数は75ppm群の親が対照群及び25ppmに比べ、幾分低いことが判明した。F₃b世代のラット剖検所見で異常は認められず、病理組織学的所見でも本剤に起因する病変は認められなかった。また骨格及び軟組織にも先天性の奇形は認められなかった。

(カナダ国トロント大学 ブラウン生物学研究所 1967年)

マウスにおける5世代繁殖性試験

1群雌雄各41~47匹のマウスに本剤を0、7、25、100、225及び500ppm含有した飼料を5世代にわたって摂食させた。

500ppm投与群の出産時及び生後21日目の同腹仔数並びに生後21日目の仔動物の平均体重では、対照群より低い値を示したが、その他の投与群においては、対照群との著大な差は認められなかった。妊娠率、出産率、新生仔生存率及び哺育率では対照群と7、25、100及び225ppm群の間で、有意差は認められなかった。500ppm投与群の妊娠率、新生仔生存率及び哺育率の値は対照群に比べ低値であった。

以上の結果から、225ppm群までの用量ではマウスの繁殖性に有意な変化はもたらさないとと思われる。

(カナダ国トロント大学 ブラウン生物学研究所 1967年)

催奇形性試験

ウサギにおける催奇形性試験

本剤をコーンオイルに溶解し、0、0.4、4.0及び40mg/kgの投与用量でウサギに妊娠7日から19日まで経胃管投与して、胎仔毒性和催奇性の有無について検討した。

母動物に対する本剤の影響は、4.0mg/kg投与群で、投与期間中の可逆性の体重増加抑制と体重減少または

そのどちらか一方、及び肝臓に病理組織学的変化の頻度のわずかな増加がみられた。40.0mg/kg投与群で、体重と飼料摂取量/飼料効率の減少、異常便の所見の頻度の増加、肝臓重量/体重比の増加及び肝臓の病理組織学的変化がみられた。これらの用量の本剤投与による妊娠、着床、同腹仔数、吸収、胎仔の生存率、胎仔体重または胎仔の性比には影響はみられず、本剤に起因する胎仔の変化は何もみられなかった。0.4mg/kg投与群では、母動物または胎仔のいずれの指標にも影響はみられなかった。

これらから本剤の母体に対する無作用量は40.0mg/kgであり、発生毒性に関する無作用量は40.0mg/kg以上と思われる。

(米国アーガスリサーチ・ラボラトリー リサーチパソロジーサービス 1986年)

ラットにおける催奇形性試験

本剤をコーンオイルに溶解し、0、0.25、2.50及び25.0mg/kgの投与用量でラットに妊娠6日から15日まで経口投与した。

母動物に対する本剤の影響は、25.0mg/kg投与群で、流産の増加、体重と飼料摂取量/飼料効率の減少、肝臓重量/体重比の増加及び肝臓の病理組織学的変化がみられた。2.50mg/kg投与群で、流産の増加がみられた。

各投与群において、妊娠、着床、同腹仔数、吸収、胎仔体重、胎仔の生存率または胎仔の性比には影響はみられず、本剤に起因する胎仔の変化もみられなかった。0.25mg/kg投与群では、母動物または胎仔のいずれの指標にも影響はみられなかった。

これらから本剤の母体に対する無作用量は0.25mg/kgであり、胎仔に関する無作用量は25.0mg/kg以上と思われる。

(米国アーガスリサーチ・ラボラトリー リサーチパソロジーサービス 1986年)

変異原性

Rec-assay : *Bacillus subtilis* の組換修復機構野生株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、Rec-assay法でDNAの損傷の誘起性を探索した。

本剤は最高濃度(2000 μ g/ディスク)において両株に全く生育防止帯を誘起しなかった。

(勸残留農薬研究所 1980年)

復帰変異性試験 : *Salmonella typhimurium* (サルモネラ菌) のヒスチジン要求性指示菌5株及び *Escherichiacoli* (大腸菌) のトリプトファン要求性指示菌1株を用い、Amesらの方法を用いてラット肝から調製した薬物代謝酵素系の存在下及び非存在下でプロモプチドの遺伝子突然変異性を探索した。

本剤は最高濃度(500 μ g/プレート)において、S-9Mixの有無にかかわらずいずれの株においても対照に比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

(勸残留農薬研究所 1980年)

In Vivo 細胞遺伝学的試験

コーンオイルに溶解した本剤を雄ラットに50、200、500mg/kgの割合で経口投与した。投与後6、24、48時間目に屠殺し骨髄細胞の塗末標本を作成し検鏡した。本剤は最高濃度(500mg/kg)を処理した動物では染色体異常の有意な増加は認められなかった。

(米国カーム・アンド・ハース会社 1986年)

一般薬理試験

マウスを用いた一般症状の観察では本剤10~3000mg/kgの腹腔内投与後、高用量群で自発運動の抑制、運動失調及び自律神経症状が認められた。ウサギを用いた急性脳波試験では本剤20~60mg/kgの静脈内投与で影響はみられなかった。また体温及び瞳孔に対して、さらに呼吸及び循環系に対して本剤3、10及び30mg/kgの静脈内投与でいずれも影響は認められなかった。生体位子宮運動に対して本剤10及び30mg/kgの静脈内投与で影響は認められなかった。マグヌス法によりモルモットの摘出回腸及びラットの摘出輸精管に対する作用を調べたが、本剤10⁻³g/mlの濃度の添加でそれらの収縮機能に影響は認められなかった。ラットを用いた小腸の炭末輸送能試験では本剤1000及び2000mg/kgを皮下投与した群で抑制が認められた。ウサギの前脛骨筋収縮に対して本剤10及び30mg/kgの静脈内投与で影響は認められなかった。3群のウサギに本剤3、10及び30mg/kgを静脈内に投与した後の血液に対していずれもその凝固性に変化はみられなかったが、採血した血液に本剤の5 \times 10⁻⁴g/ml以上を添加した場合に溶血作用が認められた。以上のように本剤の一般薬理試験においては大量投与によって生ずる毒性変化が認められ、特異性のある特別な薬理作用は認められなかった。(日本実験

医学研究所 1988年)

要 約

ケルセンの魚介類に対してはB類なので、通常の使用方法では影響が少ないが、一時に広範囲に使用する場合には注意すること、また眼及び皮膚に対して中程度の刺激性がある。慢性毒性ではラットの肝に腫大細胞がみられた。発癌性はなかった。繁殖試験では妊娠率がやや低下した。しかしいずれも実際にヒトまたは他の動物が高濃度に長期間曝露される可能性はきわめてまれと考えられる。これらの安全性試験結果及び他の各種試験結果から総合評価がなされ昭和37年2月に登録を取得した。農薬残留基準は、夏みかん2ppm、夏みんか(果皮)・みかん・りんご・なし・もも・ぶどう・おうとう・いちご・茶3ppm、きゅうり2ppm、登録保留基準は果実3ppm、野菜2ppmである。本剤は定められた使用基準や使用上の注意事項を守れば、安全性が確保されかつ農薬として極めて有用であると考えられる。

問合せ

東京有機化学工業株式会社 農薬技術センター
登録部毒性環境室
〒114 東京都北区豊島5-2-1