

テトラジホンの毒性試験の概要

アグロ・カネショウ株式会社 開発部登録課

分配係数 (n-オクタノール/水) LogPow=3.95

薬剤の概要

テトラジホンは1954年オランダのフィリップス・デュファール社により開発されたジフェニルスルホン系の殺ダニ剤である。本剤は、ハダニの成・幼虫を殺す力にはあまりないが、雌成虫に薬がかかると、それから産まれる卵はふ化しなくなる作用特性を有する。1973年に「テデオン乳剤」および「テデオン水和剤」の商品名で登録された。

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：テトラジホン Tetradifon

商品名：テデオン

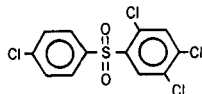
化学名：4-クロロフェニル-2, 4, 5-トリクロロフェニル スルフォン

4-chlorophenyl-2, 4, 5-trichlorophenyl sulfone

分子式：C₁₂H₆O₂Cl₄S

分子量：356.02

構造式：



外観：無色の結晶

融点：146.9~147.2℃

沸点：414℃

比重：1.67 (20℃)

引火性：なし

揮発性：2.4×10⁻¹⁰mm Hg (20℃)

溶解度 (g/ℓ 20℃)：

水 0.001、n-ヘキサン 5.0、メタノール 4.8、酢酸 18、四塩化炭素 25、アセトアニリド 25、エーテル 28、酢酸エチル 74、キシレン 120、ベンゼン 190、クロロホルム 240、イソホロン 260、メチレンクロライド 260、ジオキサン 300

急性毒性試験

テトラジホンの原体および製剤の急性毒性試験結果は次頁の表のとおりである。

刺激性試験

1. 眼粘膜一次刺激性

(1) ニュージージーランド系白色雄ウサギ3匹の左眼にテトラジホン原体100mgを点眼し、72時間後まで角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

角膜、虹彩には変化は認められなかったが、結膜では軽度の発赤が投与1時間後に認められ24時間後には消失した。

以上の結果から、テトラジホン原体はウサギの眼にごく軽度の刺激性があるものと判断された。

(Duphar B.V. 1985年)

(2) ニュージージーランド系白色雄ウサギ3匹の左眼にテトラジホン乳剤0.1mlを点眼し、7日後後まで角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

角膜、虹彩には変化は認められなかった。結膜では投与1時間後に軽度の発赤がみられ、浮腫が認められた例もあったが、4日目までに消失した。

以上の結果から、テトラジホン乳剤はウサギの眼に軽度の刺激性があるものと判断された。

(Duphar B.V. 1985年)

(3) 日本白色種雄ウサギ9匹の右眼に微砕化したテトラジホン水和剤0.1gを点眼した。3匹の処理眼を処理直後に生理食塩液で洗眼し、残りの6匹は非洗眼群とした。点眼6日目まで角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

非洗眼群では角膜および結膜に刺激が認められたが、4~6日後までには回復した。洗眼群では24時間後までに、結膜に発赤および浮腫が認められたが、陽性効果には至らず、48時間までには回復した。

表 急性毒性試験結果

剤型	動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (報告年)
原 体	ラット	経 口	雄、雌 > 5,000	Philips-Duphar (1956)
			雄 > 14,700	Hazleton Laboratories (1956)
		腹腔内	雄、雌 > 2,500	Philips-Duphar (1957)
		吸 入	雄、雌 > 2.97 ^{a)}	Huntingdon Research Centre (1990)
	マウス	経 口	雄 > 5,000	Philips-Duphar (1957)
		腹腔内	雄、雌 > 500	
	イヌ	経 口	雄、雌 > 2,000	Philips-Duphar (1957)
	ウサギ	経 皮	> 10,000	Hazleton Laboratories (1956)
8%乳剤	ラット	経 口	雄9.12、雌6.61 ^{b)}	TNO-CIVO (1988)
		経 皮	雄、雌 > 10,000 ^{b)}	
	マウス	経 口	雄3,368、雌3,177	(株)臨床医科学研究所 (1991)
18%水和剤	ラット	経 口	雄、雌 > 5,000	(株)臨床医科学研究所 (1992)
		経 皮	雄、雌 > 5,000	
	マウス	経 口	雄、雌 > 5,000	

a) 4時間全身暴露、LC50 (mg/ℓ)

b) ml/kg

以上の結果から、テトラジホン水和剤はウサギの眼に軽度の刺激性があるものと思われるが、可逆的であり、洗眼によりその症状は軽減されると判断された。

(株)臨床医科学研究所 1991年)

2. 皮膚一次刺激性

(1) ニュージーランド系白色雄ウサギ3匹の剃毛した背部の皮膚に1%トラガント懸濁液で湿潤させたテトラジホン原体0.5gを4時間塗布し、塗布終了後72時間までの刺激性変化を観察した。

全例の皮膚に異常は認められなかったため、テトラジホン原体はウサギの皮膚に対して刺激性がないと判断された。(Duphar B.V. 1985年)

(2) ニュージーランド系白色雄ウサギ3匹の剃毛した背部の皮膚にテトラジホン乳剤0.5mlを4時間塗布し、塗布終了後14日までの刺激性変化を観察した。

2例には塗布72時間後まで発赤、浮腫は認められなかったが、1例に24~48時間後に軽度の発赤がみられた。7日目より全例に発赤と浮腫がみられ、2例で10日目に硬化が認められた。14日目には浮腫と硬化は消失したが、発赤は残存した。

以上の結果から、テトラジホン乳剤は、ウサギの皮膚に対し中等度の刺激性があると判断された。

(Duphar B.V. 1989年)

(3) 1群6匹の日本白色雄ウサギの刈毛した背部の皮膚(2×3cm)に精製水0.35mlで湿潤させたテトラジホン水和剤0.5gを4時間塗布し、塗布終了72時間までの刺激性変化を観察した。

その結果、適用皮膚には刺激性変化は認められなかったため、テトラジホン水和剤はウサギの皮膚に対し、刺激性はないものと判断された。

(株)臨床医科学研究所 1991年)

皮膚感作性試験

(1) 1群20匹のハートレイ系雌モルモットを用い、テトラジホン原体についてKligman-Maximization法により検査した。検体の30%ココナッツ油希釈液の皮内投与およびその7日後に60%希釈液の48時間閉鎖塗布による2回の感作、更にその14日後に60%および40%希釈液の24時間閉鎖塗布による誘発を行ない、誘発24および48時間後に適用部位の紅斑、浮腫等の皮膚反応を観察した。

その結果、誘発処理24および48時間後に全例の皮膚に刺激性変化が認められなかったため、テトラジホン原体の皮膚感作性は陰性であると判断された。

(Toxicol Laboratories 1990年)

(2) 1群雌雄各10匹のDHPW系モルモットを用い、テ

トラジホン乳剤について Maximization 法により検査した。検体の皮内投与およびその7日後の閉鎖塗布により2回の感作、更にその14日後に閉鎖塗布による誘発を行ない、誘発24および48時間後に適用部位の紅斑、浮腫などの皮膚反応を観察した。

その結果、試験群に発赤および浮腫が認められたが、その程度および発現頻度に対照群との統計学的有意差は認められなかったため、テトラジホン乳剤の皮膚感作性は陰性であると判断された。

(TNO-CIVO 1988年)

(3) 1群10匹のハートレイ系雄モルモットを用い、テトラジホン水和剤について Buehler 法により検査した。検体75%懸濁液の6時間閉鎖塗布を7日間間隔で3回行なって感作処理とし、最終感作処理の14日後に検体25%懸濁液の24時間閉鎖塗布による誘発処理を行ない、誘発24および48時間後に適用部位の紅斑、浮腫などの皮膚反応を観察した。

その結果、試験群においては、24および48時間後の観察で皮膚反応は認められなかったため、テトラジホン水和剤の皮膚感作性は陰性であると判断された。

(榊臨床医科学研究所 1992年)

亜急性毒性

マウスにおける6カ月経口毒性試験

テトラジホン原体を飼料中に0、500、1000、2000および4000ppmの濃度で混入して、1群雌雄各15匹マウスに6カ月間随時摂食させた。

体重変化、血液学的検査および肉眼的病理検査では異常はなかったが、病理組織学的検査では2000ppm投与群で雌マウスの脾に軽度の血管周囲の白血球浸潤がみられ、4000ppm投与群では雄に脾の異常、雌の脾、肝、腎に白血球浸潤が認められた。

以上の結果から、本試験におけるテトラジホンの最大無作用量は1000ppmと判断された。

(Philips-Duphar 1956年)

慢性毒性および発癌性

1. ラットにおける24カ月慢性毒性試験

(1) テトラジホン原体 (ai 95%) および純品 (ai 100%) を0、300、1200、5000および20000ppmの濃度で飼料に混入して24カ月にわたり1群雌雄10匹 (5000お

び20000ppm群は1群各15匹) のCrI:CD (SD) 系ラットに自由摂食させた。

検査項目: ①0、300、1200ppm投与群は、4、8、12、16、20および24カ月目に、5000ppm群は4、8、12カ月目に、20000ppm群は、4、8カ月目にそれぞれ体重を測定した。

②6カ月目に対照群雌雄各2匹および2000ppm群雌雄各4匹を解剖し、肉眼的検査、血液学的検査、臓器重量測定および病理学的検査を実施した。

③12カ月目に5000ppm群について検体投与終了直後、同20日後および同30日後に雌雄各6匹を解剖し、血液学的検査、臓器重量測定、病理学的検査を実施した。対照群および1200ppm群の雌雄各1匹についても同様の検査を行なった。

④24カ月目に対照群、300ppmおよび1200ppm群の雌雄各4匹を解剖し、臓器重量測定、血液学的検査、病理学的検査を実施した。

その結果、①体重測定については、5000および2000ppm群では原体および純品とも対照群に比ベ有意差が認められた。300および1200ppm群では途中の測定時で有意差が認められる場合もあったが、24カ月時には有意差は認められなかった。

②病理学的検査で原体に肝の肥大・萎縮がみられたが、その他は異常がなく、純品ではいずれも異常は認められなかった。

③原体の病理学的検査で肝に異常が認められたが、20日間の回復期間後に消失した。

④病理学的検査で、原体および純品の1200ppm投与群で肝の肥大および水腫変性が認められた。

(2) テトラジホン原体を0、30、100ppmの濃度で飼料に混入し、24カ月にわたり1群雌雄15匹のCrI:CD (SD) 系ラットに自由摂食させた。体重・臓器重量の測定、血液学的検査および病理学的検査を実施した。

その結果、100ppm投与群で副腎髓質に空胞形成の傾向がみられたが、検体投与に起因するものか否かは本試験では明らかでなかった。

以上の結果から、1200ppm投与群で肝の肥大および水腫変性が認められたため、本試験におけるテトラジホンの最大無作用量は300ppm (雄:12mg/kg/day、雌:18mg/kg/day) と判断された。(Philips-Duphar 1959年)

2. イヌにおける12カ月慢性毒性試験

1群雌雄各2頭の成犬 (雑種) にテトラジホン原体

をカプセルに充填して、12.5、25.0および125mg/kgの割合で経口投与した。対照群にはカプセルのみを投与し、体重変化、摂餌量、一般症状、血液学的検査、生化学的検査および尿検査を行ない、剖検後に臓器重量の測定および病理学的検査を実施した。

その結果、125mg/kg投与群で血清アルカリフォスファターゼの上昇、肝肥大が認められたことから、本試験における最大無作用量は25mg/kg/dayと判断された。

(Hazleton Laboratories 1954年)

繁殖および催奇形性

1. ラットにおける2世代繁殖試験

テトラジホン原体を1群雌雄25匹のSD系ラットに0、40、200および1000ppmの濃度で混餌投与した。第1世代の親(P1)を2回交配させ、その第1産仔(F1a)は発育状況を観察し、第2産仔(F1b)の一部を次世代の親動物(P2)として用いて繁殖性に及ぼす影響を検討した。また妊娠2回目の動物(P1、F1)の一部を用いて、外表、内臓および骨格検査を行ない、その催奇形性を検査した。

① 繁殖性について

妊娠期または授乳期に死亡例(対照群雌3および低用量群雌2)がみられたが、両世代の親の成長期、妊娠期、授乳期における一般症状および妊娠率、着床率、出産率においてまた胎仔の生存率、性比、体重において、検体投与に起因する影響は認められなかった。

② 催奇形性について

胎仔および離乳仔の生存率、性比、体重ならびに外表、内臓、骨格検査(化骨状態と奇形の有無)のいずれも検体投与に起因する異常は認められなかった。

以上の結果より、テトラジホンのラットの次世代に及ぼす繁殖性の最大無作用量は1000ppmであり、また最高濃度の1000ppmでも胎仔に及ぼす催奇形性はないと判断された。(Hazleton Laboratories America 1976年)

変異原性

1. 復帰変異性試験(Ames-test)

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌5株(TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100)およびトリプトファン要求性の大腸菌1株(WP2hcr)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝活性化酵素系(S9Mix)

の存在下および非存在下でAmesの方法により、テトラジホン原体を10~5000 μ g/plateの濃度で処理して遺伝子突然変異性を検定した。

その結果、代謝活性化系存在の有無にかかわらず最高濃度の5000 μ g/plateでも対照群に比べいずれの株にも復帰変異コロニー数の増加は認められなかったので、テトラジホンには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 1978年)

2. DNA修復性試験(Rec-assay)

枯草菌の組換え修復機構保持菌(H17)および欠損株(M45)を用い、テトラジホン原体を20~2000 μ g/diskの濃度で処理してDNA損傷の誘発性を検定した。

その結果、最高投与濃度の2000 μ g/diskでも両株に生育阻止は認められなかったので、テトラジホンにはDNA損傷誘発性はないものと判断された。

(残留農薬研究所 1978年)

3. 染色体異常誘発性試験

ヒトのリンパ球をPHA 2%溶液添加BPMI1640/FCS培養液で48時間培養後、S-9Mixを添加した系(代謝活性化系)および添加しない系(代謝非活性化系)の2培養系を設定した。テトラジホン原体をDMSOに溶解し、代謝活性化系では0.75、3.75、7.5 μ g/mlおよび代謝非活性化系では9、45、90 μ g/mlの濃度でそれぞれ24時間にわたり処理した。その後細胞を回収し、洗浄してPHAを含まない培養液に再浮遊して22時間培養した。コルヒチンを最終濃度0.25 μ g/mlの割合で加え、2時間処理して培養を停止させた後、細胞のスライド標本作製し、それぞれ標本について100個の細胞の染色体を検鏡した。

その結果、代謝活性化系の存在の有無にかかわらず、検体処理により染色体異常を誘発した細胞数の増加は認められなかったので、テトラジホンには染色体異常誘発性はないものと判断された。

(Huntingdon Research Centre 1985年)

薬理試験

テトラジホンの生体機能に及ぼす影響について、各種動物を用い、次の項目を検査した。

①一般症状(マウス)

②呼吸循環器検(呼吸、血圧、心拍数、心電図/イヌ)

- ③中枢神経系（ヘキソバルビタール誘発睡眠時間および Metrazol 誘発痙攣に及ぼす作用／マウス、体温および協調運動／ラット）
- ④自律神経系（摘出子宮の運動／ラット）
- ⑤消化器系（腸管炭末輸送／マウス、摘出回腸の自動運動／モルモット）
- ⑥血液系（赤血球を用いた溶血性試験／ウサギ、血液凝固／ラット）
- ⑦末梢神経系（局所麻酔作用／モルモット）
- ⑧尿排泄（尿量および尿中電解質に及ぼす作用／ラット）
- その結果、テトラジホンは特に雄ラットにおいて体温を低下させる傾向が認められたが、雌ラットでは体温低下作用は認められなかった。また、in vitro において極めて軽度の溶血作用が認められたが、その他の生体機能に及ぼす作用は認められなかった。

(Huntingdon Research Centre 1991年)

要 約

テトラジホンの安全性評価のための各種毒性試験を行なった。

本剤の急性毒性は極めて低く、普通物に該当する。眼に対しては軽度の刺激性を有するが、皮膚に対しては刺激性は認められず、皮膚感作性も陰性であった。また亜急性毒性、慢性毒性試験の高用量群の所見にいくつかの変化が散見されたが、本剤の毒性を特定する病変は認められなかった。繁殖性および催奇形性にも異常はなく、変異原性も陰性であった。

テトラジホンを有効成分とする農薬は1973年に果実、野菜および茶のハダニ類を対象に登録され、その登録保留基準は、かんきつ3ppm、かんきつを除く果実・野菜および茶にそれぞれ1ppmと設定された。

テトラジホンは登録以来長年にわたり安全に使用されてきた実績を有しており、定められた使用基準を遵守すれば安全性を確保されるものであり、農業資材として有用であると考えられる。

問合せ

アグロ・カネシヨウ株式会社 開発部

〒100 東京都中央区丸の内3-1-1