

クロロファシノンの毒性試験の概要

塩野義製薬株式会社 植物薬品開発部

薬剤の概要

クロロファシノンはフランスのリファー社で合成され、昭和35年に製造法の特許出願が行われたインダン-1、3-ジオン系の殺そ剤である。

本剤は血液中の凝血要素の量を減少させる性質を有し、本剤を食べたねずみは内出血を起こし高い死亡率を示すことが認められた。

日本では昭和44年から本剤の野そ防除試験を開始し、昭和48年に登録を取得した。現在、クロロファシノン剤は日本の他に米国、カナダ、西欧諸国等で殺そ剤として登録されている。

本剤の化学構造および物理化学的性質は以下に示す通りである。

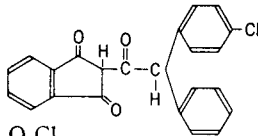
一般名：クロロファシノン（日本）

Chlorophacinone (ISO, BSI)

化学名：2-[2-(4-Chlorophenyl)-2-phenylacetyl] indan-1, 3-dione (IUPAC名)

2-[(*P*-Chlorophenyl)phenylacetyl]-1, 3-indandione (C.A.名)

構造式：



分子式：C₂₃H₁₅O₃Cl

分子量：374.82

性状：白色～淡黄色の結晶性粉末

融点：142～144℃

沸点：240℃ (0.6mmHg)

溶解度 (g/l)：水 不溶

酢酸エチル 30

アセトン 21

エタノール 3.3

メタノール 2.5

安定性：熱 安定

酸・アルカリ 酸に安定、アルカリで分解

光 安定

急性毒性試験

クロロファシノン原体および粒剤の各種急性毒性試験の結果は下表の通りである。

検体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg)
原体	経口	ラット	♂ 27～60 ¹⁾
		マウス	♂ 250 ¹⁾
	経皮	モルモット	♂ 1782 ²⁾
			♀ >2000 ²⁾
粒剤 (クロロファシノン0.025%)	経口	ラット	♂♀ >5000 ³⁾
		マウス	♂♀ >5000 ⁴⁾
	経皮	ラット	♂♀ >2000 ⁵⁾

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験⁶⁾

クロロファシノン0.025%粒剤を粉碎し、容量0.1mlをそれぞれ雌雄各3匹のNew Zealand白色種ウサギ(約4ヵ月齢、体重：2920～4070g)の右眼に投与し、刺激性変化(角膜混濁、紅彩充血・腫脹、結膜発赤・浮腫)を投与後1、24、48および72時間目に観察した。各動物の右眼を対照とし、洗眼は行わなかった。

試験の結果、投与後1時間目に全例の処置眼に極めてわずかな結膜の刺激性変化が認められ、48時間目までに動物の半数で刺激が消失し、72時間目までに残りの動物でも消失した。紅彩あるいは角膜の刺激性はどの動物にも認められなかった。

以上の成績から、KayおよびCalandaの分類基準に基づいて判定すると、クロロファシノン0.025%粒剤はウサギの眼に対して軽い刺激性を有すると判断される。

2. 皮膚一次刺激性試験⁷⁾

クロロファシノン0.025%粒剤を粉碎し、0.5gの用量を雄1匹雌5匹のNew Zealand白色種ウサギ(約5ヵ月齢、体重：3724～4029g)の刈毛した無傷の背部

皮膚に4時間貼付し、暴露終了後試験部位を水道水で洗い紙タオルで拭きとった。処置部位の刺激性変化(紅斑・痂皮・浮腫)を貼付終了後30分、24、48および72時間目に観察した。

試験の結果、全例の処置部に刺激性変化は全く認められなかった。

以上の成績から、Draize法に基づいて判定すると、クロロファシノン0.025%粒剤はウサギの皮膚に対して刺激性を全く有さないと判断される。

皮膚感作性試験⁸⁾

試験方法は通常 Maximization 法で行うが、クロロファシノンは水に不溶のため、Maximization 法に必要な注射液の調製ができないので、Beuhler 法を採用した。

試験動物は Hartley 系白色モルモット(約5~6週齢、355~432g)検体処理群雌雄各10匹、陰性対照群および陽性対照群は雌雄各5匹を用いて試験した。

感作暴露は脱イオン水でわずかに湿らせたクロロファシノン0.025%粒剤0.4gを雌雄各10匹のHartley系白色モルモットの刈毛した左肩部皮膚に6時間閉塞貼付し、暴露後ペーパータオルで拭いた。2回目および3回目の感作暴露を試験開始8日目および14日目に実施した。最終感作暴露後2週間目に、刈毛した左腹側部皮膚に感作段階と同様の方法で被験物質0.4gを用いて、惹起処置を施した。陽性対照にも同様の方法で、0.05%2、4-DNCBアセトン溶液0.4mlを用いて惹起処置を施した。惹起処置部位の刺激性変化(紅斑、浮腫)を惹起処置後24時間目および48時間目に観察した。

試験の結果、クロロファシノン試験群あるいは無処置対照群の動物の試験部位に刺激性の徴候は見られなかった。2、4-DNCBで処置した全動物は、24および48時間目の観察で、大部分のモルモット(8匹)がさらに24および48時間目に浮腫を伴って陽性を示した。

以上の成績から、クロロファシノン0.025%粒剤のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断される。

変異原性試験

1. 細菌を用いた復帰変異試験⁹⁾

ヒスチジーン・ビオチン要求性のサルモネラ菌4株およびトリプトファン要求性の大腸菌1株を用い、ラッ

トの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下および非存在下で、Amesらの方法によりクロロファシノン原体の復帰変異誘発性を検定した。

試験の結果、クロロファシノンでは抗菌効果の示す濃度(直接法:200 μ g/プレート、代謝活性化法:1000 μ g/プレート)においても溶媒対照に比し復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上の成績から、クロロファシノンは代謝活性化の有無にかかわらず復帰変異を誘発しないものと判断される。

要 約

クロロファシノンの安全性評価のための各種毒性試験を実施した。

本剤の急性経口毒性LD₅₀値は、ラット雄27~60mg/kg、マウス雄で250mg/kgであったことから劇物に指定されているが、粒剤はクロロファシノンの含有量が0.025%と少ないので、急性経口毒性のLD₅₀値は雌雄ラットおよび雌雄マウスとも5000mg/kg以上、急性経口毒性のLD₅₀値は雌雄ラットで2000mg/kg以上と毒性は弱くなっている。ウサギにおける刺激性試験では、眼に軽い刺激性が認められたが、皮膚には刺激性が認められなかった。モルモットを用いた皮膚感作性試験では、感作性は認められなかった。

クロロファシノンは日本で昭和44年から、本剤の野そ防除試験を開始し、昭和46年にネズコ液剤・粒剤の新規登録申請を行い、昭和48年に登録を取得した。以来毒性が弱く使いやすい殺そ剤として沖縄県のさとうきび畑における野その防除に広く使用されている。

現在、喫食性を向上させることによって防除効率をさらに高めることを目的に低含量製剤の開発が進められている。

<試験機関および報告年>

- 1) 日本環境衛生センター、1970年
- 2) 財団法人 動物繁殖研究所、1992年
- 3) International Research and Development Corporation (IRDC)、1992年
- 4) IRDC、1992年
- 5) IRDC、1992年
- 6) IRDC、1992年
- 7) IRDC、1992年

8) IRDC、1992年

9) 財団法人 残留農薬研究所、1992年

問合せ

塩野義製薬株式会社 植物薬品開発部

〒541 大阪市中央区道修町3-1-8