

オキシエチレンドコサノールの毒性試験の概要

東邦化学工業株式会社
東邦千葉化学工業株式会社

薬剤の概要

オキシエチレンドコサノールは弊社が開発した蒸散抑制剤の一つで、1979年農薬登録された。

既に蒸散抑制剤として、弊社は蒸散抑制率を高める長鎖ビニル重合体を発明し、直鎖脂肪族アルコール誘導体と混合することにより蒸散抑制率を向上させることが出来た。(1983年特許)

その後の研究及び諸般の状況から、脂肪族アルコールに酸化エチレンを1モル付加した物の抑制効果も予備試験で確かめたので、1973年から日本植物調節剤研究協会で圃場委託試験が開始され、杉苗及び緑化木での効果が確認され、1979年にオキシエチレンドコサノール水和剤名で杉苗の移植時に農薬登録された。

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：オキシエチレンドコサノール

Oxyethylenedocosanol

化学名：ポリオキシエチレンドコサノール

構造式： $C_mH_{2m+1}O(CH_2CH_2O)_nH$

$m: 16 \sim 24, n: 0 \sim 4$

分子式： $C(m+2n)H_{(2(m+2n+1))}O_{(n+1)}$

$m: 16 \sim 24, n: 0 \sim 4$

分子量：平均 346

外観：淡黄色固体

融点：50～55℃

溶解度(g/l, 30℃)：アセトン174、n-ヘキサン229、メタノール56、ベンゼン466、水(60℃)1.4

急性毒性試験

オキシエチレンドコサノール原体およびオキシエチレンドコサノール10%水和剤の急性毒性試験成績は表1に示す。

表1

検体	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	♂ > 6000 ♀ > 7700	北里環境 科学センター	1982
		腹腔内	♂ > 6200 ♀ > 7500		
		皮下	♂ > 6100 ♀ > 7500		
	マウス	経口	♂ > 6800 ♀ > 6700		
		腹腔内	♂ > 7100 ♀ > 6600		
		皮下	♂ > 7200 ♀ > 6500		
製剤	ラット	経口	♂、♀ > 5000	三菱化成 安全科学研究所	1988
		経皮	♂、♀ > 2000		
	マウス	経口	♂、♀ > 5000	1981	

刺激性試験

日本白色種の雌性ウサギを用いて10%製剤について(株)三菱化成安全科学研究所 GLP 対応の試験を実施した。(1988年)

1. ウサギを用いた眼一次刺激性試験

非洗眼群に6匹、洗眼群に3匹となるよう両眼に無

作為に振り分けた。非洗眼群では6匹の動物の片眼の結膜のうにに被験物質0.1mlを単独投与した。被験物質の漏洩を防ぐために上下眼瞼を約1秒間閉じ合わせ、そのまま24時間放置した。洗眼群では3匹の動物に非洗眼群と同じ処置を行い、投与2分後に精製水で約2分間の洗眼を行った。各群いずれも対側の眼を無処置対照とした。投与後1、24、48、72及び96時間に投与部位の観察を行う。

検体の投与により、非洗眼群では投与後の1時間に評価点1の結膜の発赤、評価点1または2の分泌物が全例に認められた。これらの眼反応は投与後48時間までにはすべて消失した。洗眼群（投与後2分に洗眼）では、投与後1時間に限り評価点1の結膜の発赤が全例に認められた。また非洗眼群に比べ眼反応が軽度であり、回復も早かったことから、洗眼操作の有効性が認められた。

検体の眼刺激性の強さを分類すると“Minimally irritating”であった。

これらの結果から、10%水和剤は極く弱い眼一次刺激性をしめすものと考えられる。その他に投与による影響は認められなかった。

2. ウサギを用いた皮膚一次刺激性

日本白色種の雌性ウサギを用いて10%製剤について(株)三菱化成安全科学研究所にてGLP対応の試験を実施した。(1988年)

雌性ウサギの軀幹背部および腹側部の被毛を刈毛し、皮膚に傷がなく、健康な動物6匹を無作為に選別した。刈毛した皮膚に、2.5×2.5cm(約6cm²)の二重のガーゼパッチを貼付した。このパッチに0.5mlの被験物質を滴下した。パッチを1.2×7cmの絆創膏でX字型にゆるく固定した。続いて弾性包帯で覆った後、固定用衣服をウサギに着用させ皮膚とのゆるい接触をはかった。投与時間は4時間とし、パッチ除去後残存している被験物質をエチルエーテルおよび水で軽く拭き取った。パッチ除去後1、24、48及び72時間に投与部位の観察を行った。さらに一般状態を観察し、記録した。

評価基準は農林水産省ガイドラインの皮膚反応の評価基準に従って、紅斑および痂皮の形成、浮腫の程度を採点し、記録した。

検体を4時間貼付した結果、全例に皮膚反応は認められなかった。一般状態の観察では検体の投与による変化は認められなかった。これらの結果から、10%水

和剤は皮膚一次刺激性を示さないものと考えられる。その他に投与による影響は認められなかった。

変異原性試験

試験は北里環境科学センターにて1981年実施した。

1. 細菌を用いた復帰変異性試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌(TA92、TA1535、TA100、TA1537、TA94およびTA98)の6株を用いた。ラット肝から調整した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下及び非存在下で検討した。オキシエチレンドコサノール原体の処理濃度は、0、200、500、1000、2000、5000、10000、及び50000μg/plateとした。

6菌株の各々では、50mg/mlにおいて致死効果が認められ、その濃度における突然変異の誘発は認められず、オキシエチレンドコサノール原体の突然変異原性は陰性である。

2. DNA 損傷誘発性

枯草菌 *Bacillus Subtilis* の組換え修復機構保持株(17Arec⁺)と欠損株(45Trec⁻)を用いた。この両菌株の-80℃の保存株を融解後、小型ピペットを用いてB-II寒天培地に出発点が接触しないようにストリークした。オキシエチレンドコサノール供試薬物の各濃度を直径10mmの口紙に0.02ml染ませ、ストリークの開始点をおおう様におき、37℃で一夜培養後、阻止帯の長さを測定した。陰性対照としてKanamycin、陽性対照としてMitomycin Cを用いた。

供試薬物においては両株に全く生育阻止を認めなかった。又、陽性対照として用いたMitomycin Cでは組換え修復機構保持株(17Arec⁺)に比べ修復機構欠損株(45Trec⁻)に著大な生育阻止帯を生じた。

従って、突然変異誘発性は陰性である。

文献による安全性

類似化合物(脂肪族アルコールのエトキシ化物)の経皮毒性・皮膚感作性・催奇形性・変異原性・代謝試験は文献に見られるので抜粋要約する。

①【経皮毒性】¹⁾

Benk、Brown等(1977)は高級アルコール(C₁₃、

C₁₄)に酸化エチレンを6モル及び7モル付加(E₆、E₇)した物について、ニュージーランド系の若齢の成熟ウサギ及びHartley系モルモットを各々3匹ずつの雌雄の背部(全体表面の約10%)に塗布し24時間後に試験物質を取り去り、適用部位の局部皮膚反応を調べた。14日間毎日、死亡・皮膚反応及び挙動異常を観察した。結果、ウサギではひどい一次皮膚刺激を生じたがモルモットでは一次的な軽度の刺激が見られただけである。ウサギでは表在性真皮の潰瘍が7日目に始まり14日までは見られた。大部分のウサギではこの時まで毛の生長が正常に戻っていた。C₁₄E₇原液2ml/kgで処理したウサギ6匹中3匹が死亡した。これは恐らく試験条件でウサギの皮膚に刺激を与えた結果のストレスによるもので、病理組織学検査によって皮膚以外の組織に損傷の形跡が見られなかった。

②【皮膚感作性】²⁾

Berberian (1965)等はポリオキシエチレンラウリルエーテル [n-pri-C₁₂H₂₅O(C₂H₄O)₉H] を人でのパッチテストを実施した。被検体をそれぞれ10、15、20%含んだエアゾールクリームを繰り返し貼布試験を53人(男13、女40)に対し行った。pre-challenge試験で、貼布試験は3週間のうち各3回、上腕の前外部表面につけた。pre-challenge投与量は0.1ml(10、15、20mg)であった。9回目のpre-challenge貼布の後、0.05ml(5、7.5、10mg)の投与量を16日間適用した。試験布、コントロール布とも皮膚への適用を繰り返した後に、弱い紅斑を生じた。しかしながら、challenge試験をした51人のうちのいずれにも、水腫や湿疹性の発赤がみられなかった。18人が、試験物およびコントロール物質のいずれかに弱い(1+)紅斑を生じたが、感作性を示すものではないと結論された。

③【催奇形性】³⁾

伊藤はddy系マウスを対象に4%及び0.4%のポリオキシエチレンアルキルエーテル(AEと以下略す)を0.05ml/10gの割合で妊娠7~12日間まで、毎日1回背部皮膚に塗布し、塗布2時間後に生理食塩水をしみ込ませた脱脂綿で拭きとり、母仔への影響を精査したところ、母親の体重増加抑制が一時期みられたが、直ちに回復し、着床痕数、生存胎仔数、死胎仔数などは対照群との間に差がなかった。一方、自然分娩した育成仔についてはAE投与群で体重増加が抑制されたが、これは

対照群に比べて仔の数が多いためと考えられる。なお、行動異常は観察されていない。このようにAEの4%(投与量200mg/kgに相当)まで皮膚に塗布しても、マウスに催奇形性は認められなかった。

④【変異原性】⁴⁾

Arthur D. Little社(1981)がin vitroおよび宿主經由法での変異原性試験により、AEの変異誘発性は認められていない。

ラットの肝細胞に対し直鎖C₁₂₋₁₃AE₃を10μg/mの濃度まで投与したが、染色体異常は見られなかった。またネズミチフス菌(TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538;濃度2,000μg/plateまで)、大腸菌(WP2、WP2uvrA;濃度2,000μg/plateまで)およびヒール酵母菌(JD1;濃度5mg/mlまで)を用いて代謝活性化系での変異原性においてすべてポリオキシエチレンアルキルエーテルは陰性を示した。

⑤【動物代謝】⁵⁾

Drotman (1980)は各種のAEの経口投与及び経皮吸収と体内残存量をラットとヒトについて詳細に検討している。

ラットの背部皮膚20cm²にエチレンオキサイド(E)部分の炭素に標識されたC₁₂*E₆、C₁₃*E₆及びC₁₄*E₇のAEを0.5mg/水0.5mlを塗布し、72時間までに40~50%が吸収され、尿・糞・CO₂に22~32%が排泄し、大部分が尿である。¹⁴Cの分布はアルキル鎖やE鎖の長さに関係なく同じで、肝臓以外の他のすべての器官からは有意な放射能は検出されなかった。

一方、アルキル基の炭素を標識した*C₁₂E₆、*C₁₃E₆、*C₁₄E₇では72時間までに50~60%が吸収され、尿・糞・CO₂に30~40%が排泄し、前者に比べて吸気中への排泄割合が多くなっている。なお、経口投与後の排泄経路についても、皮膚塗布の結果と同様の傾向を示した。両者共回収率は90~100%である。2人のヒトを対象に前腕部90cm²にEの炭素を標識したC₁₂*E₆を100mg/ml塗布し、金属製シールでおおい、8時間後にエタノールを含ませたガーゼで拭きとった。塗布144時間後までの尿、糞、吸気中の放射能の分布は、尿中のみに塗布量の約1~2%が検出された。このようにラットとヒトでの吸収量には著しい差がみられるが、これはラットでの透過性試験はAE塗布後、すすぎを行わずそのまま放置してあったため、皮膚に吸着したAEが徐々に

吸収されたものと考えられる。

以上のように、AEの経皮吸収量は、アルキル鎖長やE付加モル数の差異、さらに塗布濃度、接触時間、塗布回数、塗布部位のすずぎの有無などの試験条件により、かなりの違いがみられる。要するに、¹⁴Cで標識したAEの皮膚透過性をみると、急速な吸収と排泄がみられる。

引用文献

- 1) G.M. Benk, et al. Fd Cosmet Toxicol., Vol.15, p309,1977
- 2) D.A. Berberian, et al. Toxicology and Applied Pharmacology., Vol.7, p206,1965
Arthur.D.Little, Inc. SDA 報告書
黒岩幸雄 監訳、「界面活性剤の科学」
フレグランスジャーナル社刊 p212,1981
- 3) 伊藤隆太, 厚生省食品化学レポートシリーズ No.7 p19,1981
- 4) Arthur.D.Little, Inc. SDA 報告書
黒岩幸雄 監訳、「界面活性剤の科学」
フレグランスジャーナル社刊 p212,1981
滝澤行雄, 洗剤と毒性とその評価
厚生省環境衛生局食品化学課・編 p159,1983
- 5) Robert.B.Drotman., Toxicology and Applied Pharmacology., 52, p38,1980
滝澤行雄, 洗剤と毒性とその評価
厚生省環境衛生局食品化学課・編 p159,1983

要 約

オキシエチレンドコサノール水和剤の安全性評価のため各種毒性試験を実施した。急性毒性 (LD₅₀) は、原体でラット、マウスが経口および経皮投与とも、6000 mg/kg以上、製剤ではラット、マウスで5000mg/kg以上でラットの経皮は2000mg/kg以上であった。製剤のウサギを用いた一時刺激性試験において、眼では極くわずかに刺激性があり、皮膚は刺激性が認められなかった。原体の変異原性試験では、6株のサルモネラ菌を用いた復帰変異性試験において、いずれの株も陰性であった。枯草菌を用いたDNA修復試験でも陰性であった。

参考までに、類似化合物の毒性データを文献で調査した範囲では、経皮刺激性は一次的な軽度刺激があり、皮膚感作性および催奇形性は認められないとの報告がある。変異原性は陰性で、動物代謝試験では¹⁴Cで

標識して、経口投与では急速に吸収され、72時間後には90%が回収された。経皮投与では、¹⁴Cで標識して皮膚透過性をみると急速な吸収と排泄がみられると報告している。

実施試験及び文献でもみられる限り安全性は高い薬剤で使用方法を遵守すれば有用であると考えられる。

問合せ

東邦化学工業株式会社 農業助剤部

〒103 東京都中央区日本橋人形町1-2-5