

ホセチル(アリエッティ)の毒性試験の概要

ローヌ・プーラン アグロ株式会社 / 開発部

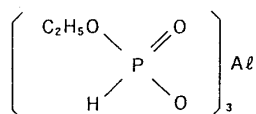
〒107 東京都港区赤坂1-9-20(第16興和ビル別館)

薬剤の概要

ホセチル(Fosetyl, 商品名: アリエッティ)は、1975年フランスのローヌ・プーラン社で開発が始められた浸透移行性のある殺菌剤で、日本では1982年農薬登録された。対象病害は、果樹・野菜等の、べと病菌・疫病菌・ピシウム菌等である。単剤として使用されるほかに、他剤との混合剤としてもその特異な作用性が注目され、全世界50カ国以上の国々で登録・販売されている。

化学名: Aluminium = tris (ethyl = phosphonate)

構造式:



分子式: $\text{C}_6\text{H}_{18}\text{AlO}_9\text{P}_3$

融点: 200℃以上

蒸気圧: 室温で測定不能

溶解度: 水 120 g/l

(20℃) メタノール 920 ppm

アセトン 13 ppm

エチルアセテート、アセトニトリル、ベンゼン、ジクロロメタン、

ヘキサンなどに5 ppm以下

急性毒性試験

ラット・マウスにおける各種投与経路別の急性毒性試験結果は、以下に示す通りである。

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (実施年)
ラット	経口	♂	11,250	東邦大学 (1979)
		♀	10,600	
	皮下	♂	6,600	
		♀	7,400	
	腹腔内	♂	1,270	
		♀	1,150	
経皮	♂	>5,000		
	♀	>5,000		
マウス	経口	♂	5,250	
		♀	3,800	
	皮下	♂	3,950	
		♀	3,800	
	腹腔内	♂	940	
		♀	1,090	
経皮	♂	>5,000		
	♀	>5,000		

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

6匹のウサギに、ホセチル0.1g、または蒸留水で30%および10%に希釈したもの0.1mlを左眼に投与し、Draize法に従い7日間観察した結果、4日目には回復する一過性の弱い刺激性が認められた。

2. 皮膚一次刺激性試験

6匹のウサギの背中を刈毛し、無傷皮膚と擦

過皮膚群にホセチル 0.5 g を少量の水で湿らせて塗布し、Draize法に従い 7 日間観察した結果、いずれも刺激性変化は認められなかった。
(試験機関 ローヌ・プーラン社 1976 年)

皮膚感作性試験

1 群 10 匹のモルモットを用い、米国EPAのガイドラインに従い、原体を 0.2%生理食塩水溶液として背部刈毛部分に合計 10 回皮内注射し、2 週間後に惹起暴露した結果、ホセチルの皮膚感作性は陰性であった。

亜急性毒性試験

1. ラットにおける亜急性毒性試験

(日本生物科学研究所 1981 年)

CD/CRJ 系 ラット 1 群 25 匹に、1,200、6,000、30,000 ppm を 90 日間混餌投与した。結果は雌雄とも 30,000 ppm で、膀胱に、投与に起因すると思われる影響が認められたので最大無作用量は 6,000 ppm と判断した。

2. 犬における亜急性毒性試験

(IFREB (仏国) 1877 年)

ビーグル犬 1 群 5 匹に、2,000、10,000、50,000 ppm の濃度で混餌し、3 カ月間投与した結果、最高投与量 50,000 ppm 群でも毒性作用は認められなかった。

慢性毒性試験

1. 犬における慢性毒性試験

(IRDC 1981 年)

ビーグル犬 1 群 6 匹に、ホセチルを 10,000、20,000、40,000 ppm の濃度で 24 カ月間混餌投与した。

試験期間を通して、1 匹が事故死した以外は死亡例は認められなかった。一般状態では、検体投与群で 10 カ月以降、灰色物質に覆われた糞をする動物が認められた。

体重変化、摂餌量、食餌効率、眼科的検査、臓器重量等の項目で、対照群と統計学的に有意の差の認められるものはなかった。血液学的検査、血液生化学的検査では、統計学的有意差の認められる項目もあったが、用量相関性が見られず、特発的なものと考えられた。

病理組織学的検査では、20,000、40,000 ppm 群の雄で精細管に精子細胞または精母細胞の存在が認められた。以上の結果から、20,000 ppm 群に灰色便、酸性尿、精巣変化等があることから、最大無作用量は 10,000 ppm と判断された。

2. ラットにおける慢性、発癌性試験

(IRDC 1981 年)

CD系ラット 1 群 80 匹に、ホセチルを 2,000、8,000、30,000 ppm の濃度で 24 カ月間混餌投与した。一般症状および死亡率とも特に対照群と異なることはなかった。体重変化では、ある時期の増減はあったが一定傾向はなかった。眼検査、血液学的検査、血液生化学的検査では、投与に起因する変化は認められなかったが、尿検査では、ある期間の雄でアルブミンが高値を示した。病理学的検査では 30,000 ppm 群雄で膀胱に移行上皮の変性が、また尿路内部に変性および炎症がみられたが、雌においては検体投与に起因すると思われる病変は認められなかった。以上の結果から最大無作用量は 8,000 ppm と判断された。

3. マウスにおける発癌性試験

(IRDC 1981 年)

CD-1 系マウス 1 群 60 匹に、ホセチルを 2,500、10,000、20,000 ppm の濃度で 24 カ月混餌投与した。20,000 ppm は 19 週目から 30,000 ppm に増加させた。一般症状および死亡率は偶発的な所見は認められたものの、死亡率も含めて対照群とは大差なかった。

体重変化、摂餌量および食餌効率、血液生化学的検査、尿分析、病理組織学的検査においては、対照群と有意な差はなかった。血液学的検査のうち、30,000 ppm 群の 12 カ月時に網状赤血球の有意な減少が観察されたが、生物学的に有意なものとは思われなかった。発癌性は全くみられなかった。以上の結果から最大無作用量は 30,000 ppm と判断された。

4. ラットにおけるホセチル代謝物 (第 1 亜りん酸ソーダ) の慢性、発癌性試験

(IRDC 1981 年)

CD系ラット 1 群 60 匹に、ホセチルの植物中の主要代謝物、亜りん酸のナトリウム塩である第 1 亜りん酸ソーダを、2,000、8,000、32,000 ppm の濃度で 24 カ月混餌投与した。

一般症状として 32,000 ppm 群で軟便の発生

率が高かった以外は、死亡率についても対照群と有意差はなかった。体重変化は、32,000 ppm群で117週時を除く全試験期間で有意な増加抑制が認められた。8,000 ppm群の雄でも一部期間で増加抑制がみられた結果としてこれらの群の食餌効率が低下している。眼検査は異常なく、血液学的検査および血液生化学的検査ともに、いくつかの項目で有意な差が散見されたが、偶発的なもので投与に起因するものとは考えられなかった。尿については32,000 ppm群の雄でpHが低下し、臓器重量のうち肝・腎・心の対体重比が増加した。

病理組織学的検査では腫瘍の発生頻度で検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、32,000 ppmで軟便の発生と体重増加の抑制がみられたことから、最大無作用量は8,000 ppmと判断された。発癌性は認められなかった。

繁殖性および催奇形性試験

1. ラットにおける繁殖試験

(Huntingdon Research 1981年)

CFY系ラットに2世代にわたって、ホセチルを6,000、12,000、24,000 ppmの濃度で混合した飼料を1群25匹の動物に投与し、3世代にわたって観察した。

親動物(F₀)の12,000 ppm以上の群で尿管の病変が雄動物を主としてみられたが、F_{1b}世代の雄の尿分析結果では異常は認められなかった。同腹仔体重及び仔動物平均体重は出産時では各群とも大差はなかったが、24,000 ppm投与群において仔動物の体重増加が遅れ、腹仔重および仔動物平均体重が低くなった。

この傾向は12,000 ppm群でわずかにみられ、6,000 ppm群では認められなかった。

3世代にわたってホセチルを飼料中に混餌投与した場合、24,000および12,000 ppm群において、死亡例の増加、尿管異常および仔動物の体重低下が認められたことから、無作用量は6,000 ppmと判断された。

2. ラットにおける催奇形性試験

(Huntingdon Research 1977年)

CFY系妊娠ラット1群20匹に、ホセチルを500、1,000、4,000 mg/kg/dayの投与量で、妊娠6日目から15日目まで10日間経口投与し、

妊娠20日目で屠殺検査した。

親動物の4,000 mg/kg群に体重増加の抑制がみられた。また同群の着床後の損失がわずかに多かったが、統計学的有意差はなかった。胎子では4,000 mg/kg群では1腹あたりの平均体重、胎仔あたりの平均体重ともに統計学的に有意に減少した。

以上の結果から、ホセチル1,000 mg/kgが無作用量であった。催奇形性はなかった。

3. ウサギにおける催奇形性試験

(ローヌ・プーラン社 1976年)

ニュージーランド系白色ウサギ1群18匹に、ホセチルを125、250、500 mg/kg/dayの投与量で、妊娠6日目から16日目までの11日間経口投与した。

親動物の250および500 mgで体重増加の減少が認められたが、催奇形性の検査項目で統計学的に有意の差は認められなかった。

変異原性試験

1. DNA修復試験

(残留農薬研究所 1980年)

*Bacillus subtilis*の組換え修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、DNA損傷の誘発性を検定した。ホセチルの試験濃度を20~2,000 µg/diskとしたが、最高濃度2,000 µg/diskにおいてもDNA損傷の誘発性がないものと判断された。

2. 復帰変異試験

(残留農薬研究所 1980年)

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA系5株)および、トリプトファン要求の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2hcr株)を用いて、ラット肝から調整した薬物代謝酵素系(S-9)による、代謝活性を含む試験をホセチルの濃度10~5,000 µg/plateで行った結果、ホセチルは復帰変異誘発性はないものと判断された。なお第1垂りん酸ナトリウムの復帰変異誘発性も陰性であった。

3. 染色体異常試験

(Centro. Ricerca Farmaceutica,

イタリア 1982年)

チャイニーズハムスターの継代培養卵巣細胞を用い、活性化法及び非活性化法ともに、3、

10、30、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ として染色体異常誘発を検索した結果、ホセチルの染色体異常誘発は陰性であった。

一般薬理試験

CD-1系マウスを使用して、ホセチルの一般薬理試験として31~500 mg/kgを腹腔内投与し、中枢神経に及ぼす作用を試験した。観察はIRWINの方法によった結果、62.5 mg/kg以上の群で鎮静作用がみられたが24時間で回復した。

自律神経に及ぼす作用は、モルモットの摘出回腸について調べた結果、10 mg/lの濃度で収縮誘発および痙縮減退作用は全く示さなかった。

呼吸・循環器系に対する作用は犬・ウサギについて調べられたが、5 mg/kgの投与量で心電図、動脈圧、心臓収縮、呼吸速度及び分容には全く影響はみられなかった。

ウサギの骨格筋への影響をみるため、5 mg/kgを静脈内投与したが、何ら作用を示さなかった。また、ウサギでの溶血作用、抗凝血作用もみだが、何らの影響もみられなかった。

以上のようにホセチルには一般的な薬理作用は示されない。

(ローヌ・ブーラン社 1980年)

要約

ホセチルの安全性を評価するために行われた各種の毒性試験について述べてきたが、以下のように要約される。

急性毒性のLD₅₀はほぼ1,000 mg/kg以上で比較的安全である。ウサギの眼に対して軽い刺激性が認められているが、一過性であり、その他の刺激性はないので、実使用濃度においては問題ないと思われる。皮膚感作性も認められていない。

薬理試験結果からも、動物に鎮静作用がみられたが、特に問題になるものはない。

以上のように本剤の安全性は高く、一般的な注意事項を遵守すれば、作業員・散布者には危険性はないものと判断される。

本剤の長期毒性試験による毒性学的影響は、体重増加抑制と泌尿器官への影響であると考えられる。

まず長期毒性試験における最大無作用量は、犬10,000ppm、ラット8,000ppm、マウス30,000ppmと、農薬の中では比較的高い数値である。また、これらは中毒症状を出すために設定された投与量で、実際に人間が被曝する可能性のある濃度からみても極めて高いところにあると思われる。このように高濃度投与は検体の直接的な器官への影響よりも、正常な栄養の吸収をもさまたげ、2次的影響が生じていることも十分に考慮されねばならない。

本剤は長期毒性試験および突然変異性がすべて陰性であることから、人間に対する発癌性の危険はないものと判断される。

次世代に及ぼす影響試験の無作用量6,000ppmは、本剤の他の試験の無作用量に比較するとやや低いが、一般的にはかなり高い投与レベルと考えられる。催奇形性は全くない。

また植物中の主要代謝物亜りん酸についても毒性試験の結果、親化合物ホセチルとほぼ同程度の毒性であることが確認された。

これら安全性試験に基づき、安全使用基準が定められ、平成元年5月現在の残留保留基準値は野菜100ppm、果実50ppm、いも類35ppmである。

(問い合わせ先:

ローヌ・ブーラン アグロ株式会社)

☆☆☆☆

☆☆☆☆☆