

ペラルゴン酸の毒性試験の概要

日本たばこ産業株式会社アグリ事業部

(平成11年8月20日受理)

薬剤の概要

ペラルゴン酸は天然にも存在する直鎖飽和脂肪酸のひとつであり、米国のマイコジェン社によって除草剤として開発された。

日本においては1991年よりJT-101乳剤の試験名で日本植物調節剤研究協会を通じて委託試験を開始し、1996年3月26日付けで「グラントリコ乳剤」の商品名で登録となった(農林水産省第19170号)。

本剤は畑地および非農耕地の一年生雑草に対して極めて早い効果発現と強い効果を示す。また、土壌残留性、作物残留性は極めて低く、魚毒性も低い等、環境におよぼす影響は少ない。

本剤の化学構造および物理化学的性質を以下に示す。

一般名：ペラルゴン酸 (Pelargonic acid)

化学名：Pelargonic acid, Nonanoic acid 構造式： $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$

分子式： $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2$ 分子量：158.24

外 観：淡黄色澄明油状液体 融 点：12.35

沸 点：254 蒸気圧：1 mmHg/20

溶解度：水：0.032 g/l (30)

アセトン： ; メタノール： ; エタノール：

分配係数： $\text{Log } P_{\text{ow}} = 3.45$ (n-オクタノール/水, 25)

急性毒性試験

ペラルゴン酸原体及び製剤のラット、マウスにおける経口、経皮および吸入の各投与経路による急性毒性試験の結果を表1に示す。

刺激性および皮膚感作性試験

1. 眼一次刺激性試験

ペラルゴン酸製剤の眼に対する一次刺激性試験をニュージーランドホワイト種ウサギ9匹(雄3・雌6)を用いて実施した。右眼を処理眼、左眼を対照眼として被験物質0.1mlを点眼し、投与後1, 24, 48, 72時間目、さらに最長21日目までの角膜、虹彩、結膜の異常をDraize法に従って観察した。3匹の眼は被験物質の点眼30秒後に生理食塩水で洗浄し、残り6匹は洗眼を行わなかった。

表1 急性毒性試験結果

検体	動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (報告年)
原体	ラット	経口	雄	> 5000	残留農薬研究所 (1993年)
			雌	> 5000	
	マウス	経皮	雄	> 2000	残留農薬研究所 (1993年)
			雌	> 2000	
		経口	雄	> 5000	残留農薬研究所 (1993年)
			雌	> 5000	
製剤	ラット	経口	雄	> 5000	スプリングボーン・ラボラトリーズ (1992年)
			雌	> 5000	
	マウス	吸入	雄	5.29 mg//	スプリングボーン・ラボラトリーズ (1992年)
			雌	5.29 mg//	
		経口	雄	> 5000	残留農薬研究所 (1993年)
			雌	> 5000	
	ウサギ	経皮	雄	> 2000	スプリングボーン・ラボラトリーズ (1992年)
			雌	> 2000	

その結果，洗眼群，非洗眼群ともに角膜の混濁が1，24時間目にすべての眼に観察された．この傷害は残りの試験期間中に弱まり，洗眼群では7日目，非洗眼群では試験14日目までに完全に消失した．また，虹彩炎，結膜炎が1時間目にすべての眼に観察されたが，虹彩炎は7日目，結膜炎は10日目までに完全に消失した．

以上の結果よりペラルゴン酸製剤はウサギの眼組織に対して刺激性があると判断された．
(スプリングボーン・ラボラトリーズ，1992年)

2. 眼一次刺激性試験 (10倍希釈製剤)

ペラルゴン酸製剤10倍希釈液の眼に対する一次刺激性試験をニュージーランドホワイト種SPFウサギ (雌) 12匹を用いて実施した．農林水産省の指針及びDraize法に従い，洗眼しない群，投与2～3分後に洗眼する群および投与24時間後に洗眼する群に分けて行った．

その結果，非洗眼群と2～3分後に洗眼した群の一部に混濁領域評点1の角膜の混濁が見られたが，これらの混濁は3～4日で消失した．結膜の刺激性変化は全例で24時間目まで観察されたが，4日目までに回復した．

以上の成績から，ペラルゴン酸製剤10倍希釈液は，ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性を有すると判断された．
(残留農薬研究所，1993年)

3. 皮膚一次刺激性試験 (製剤)

ニュージーランドホワイト種ウサギ雄6匹の刈毛した背部にペラルゴン酸製剤0.5mlを塗布し，4時間被覆固定した後，被験物質を除去した．除去後1，24，48，72時間目，さらに最長10日にわたってDraize法によって紅斑及び浮腫を観察した結果，1時間目に5例で非常に軽度ないし明らかな紅斑が，残りの1例では浮腫が認められた．これらの症状は試験第10日目までに完全に解消した．

ペラルゴン酸製剤はウサギの皮膚組織に対して中程度の一次刺激性を有すると考えられ

る。

(スプリングボーン・ラボラトリーズ, 1992年)

4. 皮膚一次刺激性試験 (10倍希釈製剤)

ニュージーランドホワイト種ウサギ雌 6 匹の刈毛した背部にペラルゴン酸製剤10倍希釈液0.5 mlを塗布し, 4時間被覆固定した後被験物質を除去して, 農林水産省の指針および Draize法に従い, 皮膚一次刺激変化を観察した。パッチ除去後1時間目において被験物質を投与した6例中3例の皮膚に非常に軽度の紅斑(紅斑評点1), 1例に痂皮形成(紅斑評点4)が認められた。パッチ除去後24時間目には全例に皮膚一次刺激が認められたが, これらの刺激性変化は9日目までに回復した。

浮腫についてはパッチ除去後48時間目では2例に非常に軽度の浮腫(浮腫評点1), 1例に軽度の浮腫(浮腫評点2)が認められた。これらの浮腫はパッチ除去後6日目までに回復した。

ペラルゴン酸製剤10倍希釈液はウサギの皮膚組織に対して中程度の一次刺激性を有すると考えられる。

(残留農薬研究所, 1993年)

5. 皮膚感作性試験 (製剤)

ペラルゴン酸製剤の皮膚に対する感作性試験をHartley由来のアルビノモルモット雌雄各5匹を用いて実施した。Buehler法(変法)に従い, 蒸留水に50% W/Vの濃度で溶解した被験物質0.4 mlをパッチに染み込ませて刈毛したモルモットの胴体左側に6時間適用した。この操作を毎週1回, 計3回行って感作し, 2週間休止期間をおいた後, 25% W/Vの濃度の被験物質を同様に適用して惹起した。

陽性対照群としてはジニトロクロロベンゼン(DNCB, 適用濃度: 感作0.5%, 惹起: 0.1及び0.2% W/Vアセトン・エタノール混液)を用いた。

その結果, ペラルゴン酸製剤処理では, 感作性の証拠は全く観察されなかった。一方, 陽性対照群であるDNCBは, 強い皮膚反応を引き起こした。

本試験の成績から, ペラルゴン酸製剤はモルモットに対する皮膚感作性はないものと判断された。

(スプリングボーン・ラボラトリーズ, 1992年)

変異原性試験

1. 復帰変異試験 (原体)

トリプトファン要求性の*大腸菌* WP2uvrA株とヒスチジン要求性の*サルモネラ菌* 4株 (TA100, TA1535, TA98, TA1537株) を用いてラットの肝臓の薬物代謝酵素系 (S9mix) の存在下および非存在下で復帰変異性を検討した。溶媒としてDMSOを用い, 被験物質濃度156, 313, 625, 1250, 2500及び5000 µg/プレートの濃度で試験を行ったが, 代謝活性化系の有無にかかわらずいずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められず, 本実験条件下におけるペラルゴン酸の細菌に対する復帰変異誘発性は陰性であると判断された。

(残留農薬研究所, 1993年)

2. 染色体異常試験（原体）

チャニーズハムスター肺由来のCHL細胞株を用いて、ペラルゴン酸の染色体異常誘発性を検討した。

直接法での処理濃度は細胞増殖抑制試験の結果に基づき、18.8～300 $\mu\text{g/ml}$ （24時間処理）、または9.38～150 $\mu\text{g/ml}$ （48時間処理）とした。直接法における構造的染色体異常を有する細胞の出現頻度は、24時間処理群、48時間処理群ともに溶媒対象と比較して有意な差は認められなかった。

代謝活性化法による染色体異常試験では、被験物質をS9 mix存在下および非存在下で6時間処理し、その18時間後に染色体標本を作成した。処理濃度は細胞増殖抑制試験の結果に基づき、43.8、87.5、175、350および700 $\mu\text{g/ml}$ の5濃度（24時間処理）とした。構造的染色体異常を有する細胞の出現頻度および倍数性細胞の出現頻度は、溶媒対象と比較して有意な差は認められなかった。一方、陽性対照のB(a)Pでは十分に高い頻度で染色体異常が認められた。

以上の試験成績より、本試験条件下において、ペラルゴン酸は代謝活性系の存在の有無にかかわらず構造的および数的染色体異常誘発性を有しないと結論された。

（残留農薬研究所，1993年）

3. DNA修復試験（原体）

枯草菌の組換え修復機構野生株（H17株）および組換え修復機構欠損株（M45株）を用い、代謝活性化系の存在下および非存在下でRec-assay法でDNAの損傷の誘発性を検討した。

ペラルゴン酸は代謝活性化の有無にかかわらずM45株およびH17株に生育阻止帯を誘起したため、H17株の阻止帯が4 mm以下の用量群において判定を行った。代謝活性化系非存在下の200、250 $\mu\text{g/ディスク}$ の用量、および代謝活性化系存在下の300および350 $\mu\text{g/ディスク}$ の用量において、誘起された生育阻止帯はM45のほうがH17より5 mm以上大きかった。

以上のことから、ペラルゴン酸の細菌に対するDNA損傷誘起性は陽性であると判定された。

（残留農薬研究所，1993年）

4. 不定期DNA合成試験（原体）

ペラルゴン酸について、ラットの初代培養肝細胞を用いて不定期DNA合成試験を実施した。被験物質は0.003、0.01、0.03、0.1、0.3および0.6 $\mu\text{l/ml}$ の6濃度を設定した。

不定期DNA合成試験の結果より、本実験条件下では被験物質のいずれの濃度においても実質核粒子数の平均値に有意な増加（すなわち陰性対象より少なくとも5以上の増加）は認められなかった。従って、被験物質は本試験において陰性であると考えられる。

（マイコロバイオリジカル・アソシエイツ，1988年）

要 約

ペラルゴン酸の安全性評価の為、各種毒性試験を行った。その結果、急性毒性は低く、普通物に相当した。

眼一次刺激では製剤が眼に刺激性を有したが、10倍希釈製剤では刺激性は軽度であった。皮膚に対する一次刺激性は中程度であった。皮膚感作性は認められなかった。

変異原性は、DNA修復試験が陽性であったが、復帰変異試験、染色体異常試験、不定期DNA合成試験の結果はすべて陰性であった。

問合せ

日本たばこ産業株式会社 アグリ事業部

〒107 0052 東京都港区赤坂1 11 30 赤坂1丁目センタービル13階