

## エクロメゾールの毒性試験の概要

三共株式会社 農薬開発普及部

### 薬剤の概要

エクロメゾール(echlomezol、商品名：パンソイル®、サンヤード®)は1964年に米国 OLIN 社(現在は農薬部門を UNIROYAL 社に移管)により、土壌殺菌剤および種子消毒剤として開発された。

日本では、エクロメゾールが高い防除効果を示す藻菌類による諸病害を対象として1966年から防除効果試験を実施した。

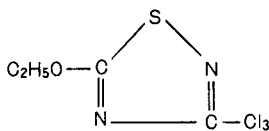
その結果、開発試験当時、防除薬剤がなく難防除病害であったこんにゃく根腐病に対し、こんにゃく種いも植付前に土壌混和することにより、安定した防除効果を示すことが確認された。また、根腐病を防除するだけでなく、土壌中の硝酸化成菌を抑制する効果も併せ持っているため、窒素肥料の肥効を持続させ、エクロメゾールの施用はこんにゃくの生産面でも増収作用を示すことが明らかとなった。

さらに、きゅうり立枯性疫病に対しても特効薬的な高い防除効果が認められた。

本剤の化学構造および物理的・化学的性状等は次に示すとおりである。

化学名：5-ethoxy-3-trichloromethyl-1,2,4-thiadiazole

構造式：



分子式：C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS

分子量：247.5

外 観：無色透明液体

比 重：1.50(25℃)

融 点：20℃

蒸気圧：1 × 10<sup>-4</sup> mm Hg(25℃)

溶解度：水 50ppm(25℃)

大部分の有機溶媒に可溶

安定性：165℃まで安定、酸に対し安定、紫外線に対し安定

以下、本剤の登録取得等に際して実施した安全性評価のための各種毒性試験を取りまとめて報告する。

### 急性毒性試験

ラット、マウスおよびウサギに対する種々の投与経路における急性毒性試験結果は表1に示すとおりである。

### 刺激性試験

#### 1. 眼一次刺激性試験

4%粉剤の眼に対する刺激性をウサギを用いて検討した。

片眼を処理眼、他眼を無処理対照として、検体100mgを投与し、刺激性の評価を角膜、虹彩および結膜について行なった。

その結果、眼に対する刺激性はないと判定された。

(信州動物実験センター、1988年)

#### 2. 皮膚一次刺激性試験

エクロメゾール原体\*、35%水和剤\*\*および4%粉剤\*\*\*の皮膚に対する刺激性をウサギを用いて検討した。

ウサギの背部を剪毛し、エクロメゾール原体投与群には擦過皮膚および非擦過皮膚それぞれ2ヶ所、35%水和剤投与群には擦過皮膚および非擦過皮膚それぞれ1ヶ所、また、4%粉剤には非擦過皮膚1ヶ所を試験部位として設定し、各試験部位に検体0.5ml(エクロメゾール原体)または0.5g(35%水和剤および4%粉剤)を塗布し、塗布部分における紅斑、痂皮、浮腫等の刺激性変化の有無を観察した。

その結果、いずれの供試検体も皮膚に対する刺激性はないと判定された。

(\* MB リサーチ ラボラトリーズ、1981年

\*\* バイオメトリック テスティング、1973年

\*\*\*信州動物実験センター、1988年)

表1：急性毒性試験結果

検 体	動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	実施機関(年度)
エクロメゾール原体	マウス	経 口	♂2000	東京歯科大学 (1967年)
		経 皮	♂3200	
		経 口	♂ 870 ♀ 970	静岡薬科大学 (1979年)
		皮 下	♂ 730 ♀ 1050	
		腹腔内	♀ 660 ♂ 930	
	ラット	経 口	♂1077	バージニア医科大学 (1967年)
			♂1160 ♀1280	
		経 皮	♂ >5000 ♀ >5000	
		皮 下	♂ 910 ♀ 1040	
		腹腔内	♂ 820 ♀ 900	
40%乳剤	ラット	経 口	1750	MB リサーチ ラボラトリーズ (1979年)
	ウサギ	経 皮	2000	
35%水和剤	ラット	経 口	3266	バイオメトリック テストイング (1973年)
		吸 入	>410 (mg/m <sup>3</sup> )	バイオダイナミクス (1981年)
4%粉剤	マウス	経 口	♂♀ >5000	アニマルリサーチ (1987年)
	ラット	経 口	♂♀ >5000	
		経 皮	♂♀ >5000	

## 皮膚感作性試験

35%水和剤について、モルモットを用いて Landsteiner-Draize 法を用いて皮膚感作性の評価を行った。

その結果、皮膚感作性はないと判定された。

(TNO 中央栄養食品研究所、1975年)

## 亜急性毒性試験

## 1. マウスを用いた13週間亜急性毒性試験

1群雌雄各10匹のDDY/S系マウスにエクロメゾールが0、125、250、500、1000および2000ppm含有する飼料を13週間摂取させた。

その結果、一般症状および死亡率には検体投与の影響は認められなかったが、2000ppm投与群雌雄で体重増加抑制、肝重量増加、雄で摂餌量減少、雌で食餌効率低下および250ppm以上の投与群雌雄で肝の小葉中心性の

病変が見られた。なお、血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査ではいずれの投与群にも異常は認められなかった。

以上の結果から、本試験におけるエクロメゾールの最大無作用量は125ppm（雄 18mg/kg/day、雌 20mg/kg/day）と判断された。（北海道立衛生研究所、1971年）

## 2. ラットを用いた13週間亜急性毒性試験

1群雌雄各10匹のウィスター系ラットにエクロメゾールが0、125、250、500、1000および2000ppm含有する飼料を13週間摂取させた。

その結果、一般状態、死亡率、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査および肉眼的病理検査には検体投与の影響は認められなかった。しかし、2000ppm投与群雄および500ppm以上の投与群雌で体重増加抑制、2000ppm投与群雌雄で食餌効率の低下、1000ppm投与群雌および2000ppm投与群雌雄で肝重量増加、500ppm以上の投与群雌雄で肝の小葉中心性の病変、2000ppm投与群雄で、腎の出血を伴う硝子円柱がそれぞれ認められた。

以上より、本試験におけるエクロメゾールの最大無作用量は250ppm（雄 20mg/kg/day、雌 23mg/kg/day）であると判断された。（北海道立衛生研究所、1971年）

1群雌雄各10匹のウィスター系ラットにエクロメゾールが0、78、156、312、625および1250ppm含有する飼料を13週間摂取させた。

その結果、一般状態、死亡率、摂餌量、血液学的検査および尿検査では、検体投与の影響は認められなかった。また、1250ppm投与群雌雄で体重増加抑制および肝重量対体重比増加、雌で肝重量増加が認められたが、病理組織学的検査ではいずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験におけるエクロメゾールの最大無作用量は625ppm（雄 31.6mg/kg/day、雌 38.3mg/kg/day）と判断された。

（バージニア医科大学、1964年）

## 3. イヌを用いた13週間亜急性毒性試験

1群雌雄各2匹のビーグル犬にエクロメゾールが0、100、400および1600ppm含有する飼料を13週間摂取させた。

その結果、一般状態、死亡率、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査および病理組織学的検査にはい

ずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかった。1600ppm投与群雌雄では軽度の体重減少、摂餌量減少および肝重量対体重比の増加が認められた。

以上の結果から、本試験におけるエクロメゾールの最大無作用量は400ppm（雄 10.7mg/kg/day、雌 9.0mg/kg/day）と判断された。

（バージニア医科大学、1964年）

## 慢性毒性試験

### 1. ラット用いた24ヶ月間慢性毒性試験

1群雌雄各30匹のCD系ラットにエクロメゾールが0、10、80および640ppm含有する飼料を24ヶ月にわたって随時摂食させた。投与後6ヶ月時に各群雌雄5匹ずつ中間屠殺した。

その結果、一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量、血液学的検査および尿検査には、検体投与の影響は認められなかった。臓器重量では、640ppm投与群雄に肝重量対体重比の増加が認められたが、病理組織学的検査ではいずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかった。

以上より、本試験におけるエクロメゾールの最大無作用量は80ppm（雄 4.9mg/kg/day、雌 4.2mg/kg/day）であると判断された。また、催腫瘍性は、認められなかった。（バージニア医科大学、1968年）

### 2. イヌを用いた24ヶ月間慢性毒性試験

1群雌雄各4匹のビーグル犬にエクロメゾールが0、10、100および1000ppm含有する飼料を24ヶ月間摂取させた。なお、投与後12ヶ月時に各群雌雄1匹ずつを中間屠殺した。

その結果、一般状態、死亡率、摂餌量、血液学的検査および尿検査には検体投与の影響は認められなかった。1000ppm投与群雌雄では、体重増加抑制、血清アルカリフォスファターゼ、血清コリンエステラーゼ活性の上昇、肝重量の増加、雄では腎重量対体重比の増加、肝の軽度な病変が見られた。なお、リンパ腺触診検査および発情周期検査では各投与群とも異常は認められなかった。

以上より、本試験におけるエクロメゾールの最大無作用量は100ppm（雄 3.8mg/kg/day、雌 3.9mg/kg/day）であると判断された。（バージニア医科大学、1968年）

## 発がん性試験

1群雌雄各54~68匹のCD-1系マウスに0(溶媒対照群も設定した)、320、640および1280ppmの濃度でエクロメゾールを混入した飼料を18ヶ月にわたり摂食させた。なお、6および12ヶ月時に中間屠殺を行ない、18ヶ月時に生存動物の1/2を屠殺した。残りの生存動物は21ヶ月時まで飼料のみを摂取させた後、屠殺した。

その結果、一般状態、死亡率、血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査にはいずれの投与群にも検体投与の影響は見られなかった。しかし、1280ppm投与群雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、肝重量の増加および腎重量の減少が認められた。なお、肉眼的病理検査および病理組織学的検査においては検体投与の影響は認められなかった。

以上より、エクロメゾールは最高投与量1280ppmにおいても催腫瘍性はないものと考えられた。

(ハーワード大学、1981年)

## 繁殖性試験

1群雌雄各20匹のCD系ラットに、エクロメゾールを0、10、80および640ppmの濃度で、3世代にわたって摂食させ、繁殖性に及ぼす影響を検査した。

その結果、640ppm投与群において、親動物の交配時および離乳時に体重増加抑制(P、F<sub>1</sub>およびF<sub>2</sub>)、また、仔動物の離乳時に低体重(F<sub>1</sub>a、F<sub>1</sub>b、F<sub>2</sub>a、F<sub>2</sub>b、F<sub>3</sub>aおよびF<sub>3</sub>b)が認められた。しかし、繁殖性の指標とした受精率、妊娠率、生存率および授乳率には検体投与の影響は認められなかった。

以上より、エクロメゾールは最高濃度640ppmにおいても繁殖性に及ぼす影響はなく、本試験での最大無作用量は80ppmと判断された。

(バージニア医科大学、1968年)

## 催奇形性試験

### 1. ラットを用いた催奇形性試験

1群21~23匹(開腹群16匹、育成群5~7匹)のWistar-Imamichi系妊娠ラットにエクロメゾールを0、0.4、2.0および10mg/kgの投与レベルで妊娠7日目から16日目までの10日間、毎日1回経口投与し、催奇形性

を検査した。なお、開腹群は妊娠21日目に帝王切開後、検査を行ない、育成群は生後21日目(離乳時)に屠殺し検査を行なった。

その結果、いずれの投与群でも母動物および胎仔(または離乳仔)に検体投与の影響は認められなかった。

以上より、エクロメゾールは最高投与量10mg/kg/dayでも催奇形性を及ぼさず、本試験での最大無作用量は10mg/kg/dayであると判断された。

(名古屋保健衛生大学、1978年)

### 2. ウサギを用いた催奇形性試験

1群20匹のDutch-Belted系妊娠ウサギにエクロメゾールを0、1.7、5、15および45mg/kgの投与レベルで妊娠6日目から18日目までの13日間、毎日1回経口投与し、催奇形性を検査した。なお、陽性対照群として6-amino-nicotinamide投与群(2.5mg/kgを妊娠9日目に1回投与)も設定した。

その結果、45mg/kg投与群で母獣の低体重、母獣死亡数増加、生存胎仔数減少、胎仔吸収母獣数増加、胎仔体重減少および新生仔生存力低下を認めた。また、胎仔の骨格異常検査および内臓異常検査において異常胎仔を持つ母獣率増加を認めた。しかしながら、胎仔で認められた作用は母獣の健康障害に起因したものと考えられた。

以上より、エクロメゾールの本試験での最大無作用量は15mg/kg/dayであり、胎仔に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

(フードアンドドラッグリサーチラボラトリーズ、1979年)

## 変異原性試験

### 1. DNA修復試験

*Bacillus subtilis*の組換修復機構保持株(H-17)の欠損株(M-45)を用い、DNA損傷の誘発性をrec-assayにより検索した。

エクロメゾールはDMSOを用いて0、1、5、10、25、50および100%(v/v)の濃度に希釈し、それぞれ0.02mlをdiskに投与し、培養後阻止帯の長さを測定した。陰性対照としてカナマイシン、陽性対照としてマイトマイシンCを用いた。

いずれの濃度においてもエクロメゾールは陰性対照と同程度の生育阻止の差を認めたのみで、DNA損傷誘

発性は陰性であると判断された。

(残留農薬研究所・スタンフォード研究所、1977年)

## 2. 復帰変異試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA100, TA1537, TA1538, TA98株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP<sub>2</sub> hcr<sup>-</sup>株) を用い、薬物代謝酵素系 (S-9 Mix.) の存在下 (代謝活性化系) および非存在下 (非代謝活性化系) で Ames test により復帰変異性を検索した。試験濃度は 1、10、50、100、500、1000、および 5000 μg/plate とし、陽性対照として代謝活性化系では 2-aminoanthracene、非代謝活性化系では AF-2、β-propiolactone、9-aminoacridine、2-nitrofluorene、溶媒対照として DMSO を用いた。

エクロメゾールは、TA100株において代謝活性化系および非代謝活性化系のいずれにおいても弱い復帰変異誘発性を示したが、他の菌株では代謝活性化系を含め復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

(残留農薬研究所・スタンフォード研究所、1977年)

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* G46株を用い、ICR系雄マウスにおける宿主経由試験で変異原性を検索した。陽性対照としては dimethylnitrosamine を用いた。また、エクロメゾールの投与量は 100mg/kg (2回投与) および 500mg/kg (2回投与) とした。

さらに G46株を用い、Ames test により非代謝活性化系での変異原性を検索した。陽性対照には β-propiolactone を用いた。

その結果、上記両試験いずれもエクロメゾールによる復帰変異コロニー数の増加は認められず、エクロメゾールは本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないと判断された。

(残留農薬研究所・スタンフォード研究所、1977年)

## 3. 小核試験

1群雌雄各18匹の“NMRI”KFMマウスにエクロメゾールを 1000mg/kg の投与量で1回経口投与し、小核誘発性を検索した。投与後24、48および72時間に各群各性ごと6匹 (評価には5匹を用いた) を屠殺し、その大腿骨髄細胞を対象に多染性赤血球に対する小核の発生数を計測した。なお、陽性対照には Cyclophosphamide

を用いた。

その結果、3検査時期とも小核を有する多染性赤血球の有意な増加は雌雄いずれにも認められず、エクロメゾールは本試験条件下で小核誘発性はないと判断された。

(リサーチアンドコンサルティングカンパニー、1985年)

## 要 約

エクロメゾールの安全性評価のため、各種毒性試験を実施した。

エクロメゾールの急性毒性はいずれの投与経路においても比較的低毒性であった。刺激性試験では、眼および皮膚いずれに対しても刺激性は認められなかった。また、皮膚感作性試験においても、陽性反応は認められなかった。マウス・ラット・イヌを用いた亜急性毒性試験、ラット・イヌを用いた慢性毒性試験、マウスを用いた発がん性試験、ラットを用いた繁殖性試験およびラット・ウサギを用いた催奇形試験において、高用量投与群で体重増加抑制や臓器重量の増減等が認められたが、催腫瘍性、繁殖性に及ぼす影響および催奇形性のいずれも認められなかった。さらに、変異原性試験を行なったところ、復帰変異試験では陽性反応も認められたが、DNA修復試験および小核試験では変異原性は認められなかった。

エクロメゾールは、1973年5月15日付けでパンソイル粉剤 (4%粉剤) として、農林水産省より農薬登録され、その後パイソイル乳剤 (40%乳剤) およびサンヤード (35%水和剤) として農薬登録された。