

硫酸タリウムの毒性試験の概要

大塚薬品工業株式会社開発研究部

(平成5年8月20日受理)

薬剤の概要

硫酸タリウムは無味無臭の結晶性粉末で化学的に安定な化合物である。水には比較的よく溶け、ネズミに対する忌避性は少ない。とくに液剤はネズミ駆除の現場においてその場所のネズミの嗜好性に合わせて毒餌を調製できるという利点がある。本剤は体外に排泄されにくいいため、一度に致死量以上を食べなくても徐々に体内に蓄積し、ネズミを死亡させることができる。死亡しないまでも生殖機能が阻害されるため繁殖が抑えられ、長期的に密度を低下させることができる。

以上のように殺そ剤としての長所を有した硫酸タリウムは現在、下記の商品名で農薬登録が取得され、野その防除に広く利用されている。

登録会社名	商品名	含有量 (%)
大塚薬品工業	液剤タリウム「大塚」2%	2
	固形タリウム「大塚」	1
	固形タリウムS「大塚」	0.3
大丸合成薬品	メリーネコ6号	1
	メリーネコタリウム	0.3

一方、本剤はネズミに対する作用と同様に他の非標的動物にも影響を与えるので、0.3%以下で、黒色に着色され、トウガラシエキスで着味されたもの以外は劇物として取り扱われている。

本剤の物理的・化学的性状等は以下に示すとおりである。

一般名：硫酸タリウム

化学名：thallium sulfate

分子式： Tl_2SO_4

分子量：504.85

外 観：白色，結晶性粉末

融 点：632

安定性：融点以下の室温で安定

溶解度：水100mlに対して、0 のとき2.7g、20 のとき4.9g、100 のとき18.5g、それぞれ溶解する。

急性毒性試験

硫酸タリウム原体およびその製剤のラット、マウスにおける経口および経皮の急性毒性

試験の結果を以下に示す。

1. 原体

動物種	投与経路	性	LD ₅₀ 値 (mg/kg)	試験機関	報告年
ラット	経口		41 93	セイフファーム ラボラトリーズ (英国)	1992
	経皮		550 744	セイフファーム ラボラトリーズ (英国)	1992
マウス	経口		39 39	セイフファーム ラボラトリーズ (英国)	1992

2. 製剤 (1%粒剤)

動物種	投与経路	性	LD ₅₀ 値 (mg/kg)	試験機関	報告年
ラット	経口		2477 2799	セイフファーム ラボラトリーズ (英国)	1992
	経皮		>2000	セイフファーム ラボラトリーズ (英国)	1992
マウス	経口		3574 3574	セイフファーム ラボラトリーズ (英国)	1992

製剤 (2%粒剤)

動物種	投与経路	性	LD ₅₀ 値 (mg/kg)	試験機関	報告年
ラット	経口		901 1110	セイフファーム ラボラトリーズ (英国)	1992
	経皮		>2000	セイフファーム ラボラトリーズ (英国)	1992
マウス	経口		1591 1103	セイフファーム ラボラトリーズ (英国)	1992

原体の急性経口毒性試験において、ラットでは投与1日目から3日目、マウスでは同じく1日目から4日目に死亡が認められた。主な中毒症状は、立毛、運動失調、呼吸困難、下痢、腹部膨張、嗜眠等であった。生存動物は試験期間（14日間）を通じて正常であるかまたは投与4日目から6日目には回復した。

原体の急性経皮毒性試験では投与2日目から6日目までに死亡例がみられ、中毒症状としては呼吸頻度の減少、呼吸困難、運動失調、立毛、嗜眠等が認められた。生存動物の投与部位は試験期間を通して正常であるかまたは投与3日目から7日目に正常になった。

1%粒剤の急性経口毒性試験では、ラット、マウスとも投与2日目から6日目に死亡した。同じく、2%液剤の急性経口毒性試験では、ラットは投与2日目から8日目までに、マウスは投与2日目から4日目までに死亡が認められた。それぞれの試験で共通してみられたおもな中毒症状は呼吸困難、呼吸頻度の減少、嗜眠、運動失調、下痢、腹部膨張、立毛であった。試験期間後まで生存した動物は、2%液剤のラットで2例が試験終了時まで被毛の喪失を示したほか、数例が体重の減少等の中毒症状を示したが、剖検時の異常は認められなかった。

急性経皮毒性試験では1%粒剤、2%液剤とも、2000mg/kgをラットに投与したが死亡例はなく、試験期間を通じて全身毒性あるいは皮膚刺激性は認められず、剖検時にも異常は認められなかった。

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

製剤のウサギの眼に対する刺激性を、6匹のウサギの右眼に被験物質を1回投与し洗浄を行わない場合と、3匹のウサギ右眼に同様に被験物質を1回点眼し2~3分後に洗浄を行なった場合とで評価した。投与量は1%粒剤は粉碎したものを、2%液剤はそのままを、それぞれ容量で0.1mlとした。左眼は無処理の対照とし、洗浄を行なう試験では洗浄のみを行なった。

非洗浄の場合、1%粒剤では虹彩の炎症および最小限度から中程度の結膜に対する刺激性が認められたが、投与48時間後にはすべての処置眼が正常となった。2%液剤では眼に対する有害な作用は認められなかった。

一方、検体の投与後洗浄した場合、1%粒剤では虹彩の炎症と最小限度の結膜に対する刺激性が認められたが、投与24時間後にはすべての処置眼が正常となった。2%液剤では眼に対する有害な作用は認められなかった。

以上の結果より、修正Key and Calandra 分類法によると硫酸タリウム1%粒剤は非洗浄、洗浄ともウサギの眼に対して「最小限度の刺激性物質」と分類され、2%液剤はウサギの眼に対して非洗浄、洗浄とも「無刺激性物質」と分類された。

(セイフファームラボラトリーズ, 1992年)

2. 皮膚一次刺激性試験

製剤のウサギの皮膚に対する刺激性を評価するため、6匹のウサギの非擦過皮膚に、1%粒剤は粉碎後の0.5gを容量0.5mlの蒸留水で湿潤したものをガーゼパッチに塗布し、2%液剤は容量0.5mlをそのままガーゼパッチに塗布しそれぞれ4時間、半閉塞条件下で貼付した。検体除去約1, 24, 48および72時間後に適用部位の一次刺激性の有無を調べ、Draizeによる分類法に従って採点した。

その結果、1%粒剤では非常に軽度の紅斑が1例のみに認められたが、24時間後の観察時にはすべての投与部位は正常になっていた。皮膚一次刺激指数は0.0で、Draizeの分類法によるとウサギの皮膚に対して「無刺激性物質」と分類された。腐食作用は認められなかった。一方、硫酸タリウム2%液剤では非常に軽度の紅斑および非常に軽度の浮腫が認められたが、72時間後にはすべての投与部位は正常になっていた。皮膚一次刺激指数は0.3で、Draizeの分類法によるとウサギの皮膚に対して「軽度の刺激性物質」と分類された。腐食

作用は認められなかった。

(セイフファームラボラトリーズ, 1992年)

モルモットを用いた皮膚感作性試験

製剤のモルモットにおける皮膚感作性をBuehler法で評価した。

本試験では、試験動物20匹と対照動物10匹を用いた。使用した濃度は、1%粒剤は感作に石油ゼリー中50% (w/w)、惹起に石油ゼリー中50%および25% (w/w)、2%液剤は感作に製品を未希釈のまま、惹起に製品を未希釈のままおよび蒸留水中50%とし、投与量はともに0.5mlとした。

各10匹の動物群を用いて、既知の感作性物質2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB) を、感作濃度として無水エタノール中0.5% (w/v)、および惹起濃度として無水エタノール中0.15% (w/v) で用いた試験を同時に行なった。

陽性皮膚反応の発現率は1%粒剤においては検体が0%、陽性対照が100%、2%液剤においては検体が0%、陽性対照が50%であった。

以上の結果より硫酸タリウム1%粒剤、2%液剤とも本条件下ではモルモットの皮膚に対して感作性のない物質であると判断された。(セイフファームラボラトリーズ, 1992年)

復帰変異原性試験

硫酸タリウム原体の遺伝子突然変異誘発性を *Salmonella typhimurium* TA100, TA98, TA1535, TA1537および *E. coli* Wp2uvrA⁻ の5菌株を用い Amesの方法で検討した。予備試験の結果からブレインキュベーション法を用い、代謝活性化による場合 (S9 Mix添加) と代謝活性化によらない場合 (S9 Mix無添加) で実施した。また、試験濃度は、5000, 2500, 1250, 625および312.5 μ g/plateで実施した。

復帰変異コロニー数/plateは、S9 Mix添加および無添加のいずれにおいても、全菌株とも濃度に依存して減少または減少傾向を示し、高濃度においてはコロニーの出現がみられないプレートも認められたが、いずれのプレートもlawnの状態は正常で、培地中の菌体にも変化は認められなかった。このことから、細菌を用いる復帰変異試験での菌の生育阻害はないといえるものの、このコロニー数の減少は被験物質が菌の生育に影響を与えていることを示唆すると考えられた。しかし本試験は復帰変異コロニー数の増加を指標とするものであるため、さらに低濃度 (312.5, 156.3, 78.1, 39.1, 19.5 μ g/plate) で追加試験を実施した被験物質処理のプレートにおける復帰変異コロニー数/plateは、全菌株ともS9 Mix添加、無添加のいずれの場合においても溶媒対照とほぼ同程度で、溶媒対照に比べ2倍以上の復帰変異コロニー数を示すことはなく、また濃度に依存した増加も認められなかった。

以上より硫酸タリウム原体には遺伝子突然変異誘発性はないと判断された。

(日本バイオリサーチセンター羽島研究所, 1988年)

要 約

硫酸タリウムの安全性評価のため各種毒性試験を行なった。

その結果、原体の急性毒性はやや高かったが製剤の急性毒性は比較的低く、とくに急性経皮毒性はマウス、ラットとも2000mg/kg以上と低いものになっている。しかし殺そ剤としての製剤も、0.3%以下で黒色に着色されトウガラシエキスで着味されたもの以外は現

在劇物に指定されている。

製剤のウサギに対する眼一次刺激性試験では、1%粒剤は非洗眼、洗眼とも「最小限度の刺激性物質」、2%液剤は非洗眼、洗眼とも「無刺激性物質」と分類された。

製剤のウサギに対する皮膚一次刺激性試験では、1%粒剤は「無刺激性物質」、2%液剤は「軽度の刺激性物質」と分類された。

皮膚感作性試験においては、1%粒剤、2%液剤ともモルモットの皮膚に対して感作性のない物質であると判断された。

変異原性を評価するために行なった復帰変異原性試験では、硫酸タリウム原体に遺伝子突然変異誘発性はないと判断された。

0.3%以上の製剤は劇物に指定されているが、1%粒剤、2%液剤とも比較的急性毒性は低い。非標的動物に対する注意を十分に払い、定められた使用法、使用基準を遵守し、適正に使用すれば安全性は十分確保できる有用な農薬の一つであると考えられる。

問合せ

大塚薬品工業株式会社開発研究部

〒350 川越市下小坂168