

技術情報

テレフタル酸銅の毒性試験の概要

東京有機化学工業株式会社

(昭和63年8月20日受理)

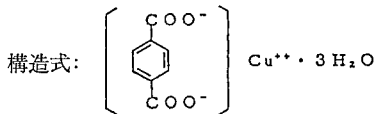
薬剤の概要

昭和43年より二塩基酸の銅塩に関する研究をはじめ、各種銅塩を合成して、それらの殺菌剤としての効果を調べた結果、テレフタル酸銅が殺菌性の強いCuイオンを安定な状態で保有している物質であり、溶解度も適切で理想的な銅剤であることが確認された。細菌、真菌および藻類に対して強い生育阻止効果があり、柑橘類のかいよう病、柿の落葉病、トマトの疫病、杉の赤枯病に対する実用的な防除効果のあることが確認された。

本剤の化学構造および物理化学的性質を以下に記す。

一般名: テレフタル酸銅 copper terephthalate

化学名: テレフタル酸銅 (II) 三水和物



分子式: $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_7\text{Cu}$

分子量: 281.7

外観: 青色結晶

比重: 1.89

融点: 130°C以上で徐々に分解

沸点: 常温で固体

蒸気圧: なし

溶解度: 水に約20ppm(分子量換算)溶解, 有機溶媒(エタノール, アセトン, ベンゼン, エーテル, ヘキサン, クロロホルム)に不溶。

安定性: 130°C以上では徐々に分解。酸によってテレフタル酸を遊離する。アルカリたとえばNaOH溶液を加えれば分解してテレフタル酸ナトリウム塩となり、銅は水酸化銅として沈殿する。光には安定。

分配係数 (n-オクタノール/水): 3.7 (テレフタル酸での)

原体の成分組成

有効成分: テレフタル酸銅 (II) 三水和物 98.0%

不純物: 硫酸ナトリウム 1.0%, H₂O(付着水) 1.0%

製剤の組成

85.0% 水和剤

原体: 88.6%

分散剤等: リグニンスルホン酸カルシウム 3.0%

分散剤等: (ノニオン系活性剤) 0.5%

鉱物質微粉: (炭酸カルシウム) 残量

急性毒性試験

テレフタル酸銅のラットおよびマウスに対する経口、腹腔内、皮下、経皮および吸入の各経路による急性毒性を検討した結果を以下の表に示した。

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関	報告年			
ラット	経口	雄	2451	日本獣医畜産大学 家畜生理学教室 および動物繁殖研究所	1976年			
		雌	2416					
	腹腔内	雄	50					
		雌	67					
	皮下	雄	179					
		雌	584					
	マウス	経口	雄			2660	日本実験医学研究所	1978年 (経皮のみ 1982年)
			雌			2220		
		腹腔内	雄			38		
			雌			39		
皮下		雄	470					
		雌	471					
経皮	雄	>5000						
	雌	>5000						
吸入 ^{a)}	雄	>1103	野村総合研究所	1981年				
	雌	>1103						
マウス	経口	雄	1667	日本獣医畜産大学 家畜生理学教室 および動物繁殖研究所	1976年			
		雌	1878					
	腹腔内	雄	38					
		雌	85					
	皮下	雄	66					
		雌	82					

経口	雄	2270	日本実験 医学研究 所	1978年
	雌	2270		
腹腔内	雄	45		
	雌	44		
皮下	雄	127		
	雌	116		

a) テレフタル酸銅水和剤を使用。
LC₅₀ 値 (4 時間暴露)。

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

日本白色種ウサギ (雄) 18 匹を用いて、テレフタル酸銅の 100 mg および 500 倍希釈液 0.1 ml を右眼に点眼の 2 群に分けた。それぞれの群はさらに非洗眼群 (6 匹) と洗眼群 (3 匹) に分けた。左眼は対照とした。

その結果、検体 100 mg 点眼の場合は非洗眼群、洗眼群とも角膜および結膜に刺激性の変化が認められた。これらの変化はすべて 4 日目には消失した。500 倍希釈液群では非洗眼群、洗眼群とも刺激性の変化は認められなかった。(日本実験医学研究所, 1983 年)

2. 皮膚一次刺激性試験

日本白色種ウサギ (雄) 6 匹を用いた。背部を刈毛して、それぞれ 2 か所の擦過部位および非擦過部位にテレフタル酸銅の 500 mg および 500 倍希釈液 0.5 ml を 24 時間貼付した。24 時間後に検体を水で清拭した。観察は 7 日まで行なった。

その結果、検体貼付群では、いずれも紅斑および浮腫が認められた。この変化は非擦過群では 5 日目に消失し、擦過群では 7 日目まで続いた。500 倍希釈液群では刺激性の変化は認められなかった。

(日本実験医学研究所, 1984 年)

皮膚感作性試験

モルモットの雄を各群 10 匹, 5 群計 50 匹を用いて、まずテレフタル酸銅の蒸留水懸濁液 0.05 ml, Freund の complete adjuvant 0.05 ml および検体懸濁液とこの adjuvant との乳化物 0.05 ml をそれぞれ 2 か所の背部に皮内注射した。貼付感作として、1 週間後に背部皮膚に各濃度の検体をワセリンと混合したものを 48 時間貼付した。検体濃度として 1%, 5%, 10%, 30% および 50% を行なった。さらに 2 週間後、腹部皮膚に貼付感作と同じ濃度の検体ワセリン混合物を 24 時間貼付して、24 時間後、48 時間後および 72 時間後にその部の反応を観察した。

その結果、10% 試験群の 24 時間後の観察で、10 例中

2 例に紅斑が認められたが、他の群の動物には変化は認められなかった。したがって、検体による皮膚感作性はないと判断した。なお、皮内注射後翌日に 10% 群で 3 例, 30% 群で 6 例, 50% 群で 6 例が検体による毒性のために死亡した。(日本実験医学研究所, 1983 年)

亜急性毒性試験

1. ラットを用いた 12 週間亜急性毒性試験

1 群雌雄各 10 匹, 5 群の Wistar-Imamichi 系ラットに検体 (純度 97.5%) を 0 ppm, 250 ppm, 1000 ppm, 4000 ppm および 16,000 ppm の濃度で含有する飼料を 12 週間摂取させた。

その結果、16,000 ppm では雄の 90%, 雌では 100% が死亡した。また 4000 ppm 以上の群で体重増加が抑制された。飼料摂取量および飲水量は 16,000 ppm 群で低下した。血液学的検査では 4000 ppm 群で Ht 値および Hb 量の減少がみられ、16,000 ppm 群の生存例ではそのほかにリンパ球の減少および好中球の増加が認められた。血液生化学的検査では、4000 ppm 群で GOT の上昇、16,000 ppm 群の生存例で GOT および GPT の上昇が認められた。尿検査ではいずれも異常は認められなかった。臓器重量では 4000 ppm 群で雄の肝、腎および心の重量が減少、雌でも肝および腎の減少が主な変化であった。病理組織学的検査では 4000 ppm 群において肝の胆管増生、16,000 ppm 群の生存例では肝小葉構築の崩壊、結合織の増生、肝細胞索の配列の乱れ、肝細胞の変性および胆管増生が認められた。腎では 4000 ppm 群の尿細管腔における尿円柱様物質を認め、16,000 ppm 群の生存例では糸球体の萎縮、尿細管上皮の変性、管腔内尿円柱様物質を認めたほかに、白脾髄の萎縮、脾細胞の変性および心筋の萎縮が認められた。

以上を総括して、本試験における最大無作用量は 1000 ppm (雄 58.53 mg/kg/日, 雌 60.25 mg/kg/日) であった。

(日本実験医学研究所, 1976 年)

2. マウスを用いた 12 週間亜急性毒性試験

1 群雌雄各 10 匹, 7 群の ICR 系マウスにテレフタル酸銅を 0 ppm, 250 ppm, 1000 ppm, 4000 ppm, 8000 ppm, 12,000 ppm および 16,000 ppm の濃度で含有する飼料を 12 週間摂取させた。

その結果、12,000 ppm 群では雄の 20%, 雌の 10% が死亡した。16,000 ppm 群では雄は 3 週までに、雌は 4 週までに全例死亡した。体重変化については 12,000 ppm 以上の群で雌雄とも増加抑制がみられた。飼料摂取量および飲水量は 16,000 ppm 群で低下し、食餌効率は 12,000 ppm で雌雄とも低下した。血液学的検査では、いずれの

群も変化は認められなかった。血液生化学的検査では、検体投与によると考えられる変化は認められなかった。尿検査では対照群と投与群との間に差異は認められなかった。臓器重量については、12,000 ppm 群で肝、腎、心、脾、下垂体、胸腺、甲状腺、精巣、精囊などに低下が認められた。病理組織学的検査では、12,000 ppm 群までの投与群には検体投与によるとみられる変化は認められなかったが、16,000 ppm 群の死亡例の検査で肝細胞の混濁腫脹、胆管周辺部肝細胞の核濃縮、腎糸球体の萎縮および変性、尿管管上皮の変性および脱落などが認められた。以上の結果より、本試験における最大無作用量は、8000 ppm (雄 643.4 mg/kg/日、雌 732.9 mg/kg/日)であった。

(日本実験医学研究所, 1976年)

慢性毒性試験

1. ラットを用いた 118 週慢性毒性試験

1 群雌雄各 50 匹、4 群の Wistar 系ラットを用いてテレフタル酸銅を 0 ppm, 25 ppm, 100 ppm, 400 ppm および 1600 ppm の濃度で含有する飼料を 118 週間摂取させた。

その結果、投与期間中の死亡率は群間で差異はなかったが、1600 ppm 群では雌雄とも体重増加抑制が認められた。飼料摂取量および食餌効率には変化は認められなかった。血液学的検査の結果では 1600 ppm 群の雌において赤血球数、Hb 量および Ht 値の減少、網状赤血球数の増加が認められた。血液生化学的検査では 1600 ppm 群の雌において GOT、総タンパク濃度、BUN および LDH の低下および血糖値の上昇が認められ、雌においては ALP、BUN および LDH の低下が認められた。尿検査成績では変化はみられなかった。臓器重量では投与による変化は認められなかった。病理組織学的検査の結果では腫瘍性変化、非腫瘍性変化とも、これらの変化の種類および頻度には投与群と対照群の間で差異は認められなかった。

以上を総括して、本試験における最大無作用量は 400 ppm (雄 18.83 mg/kg/日、雌 23.08 mg/kg/日)であった。

(日本実験医学研究所, 1981年)

2. イヌを用いた 104 週慢性毒性試験

ビーグル犬を 1 群雌雄各 5 頭、5 群計 50 頭を用いて、テレフタル酸銅をそれぞれ 1 mg/kg, 5 mg/kg, 25 mg/kg および 75 mg/kg の割合で胃カテーテルを用いて 104 週間毎日強制経口投与した。対照群には精製水を投与した。

死亡は 25 mg/kg 群の雌で 1 例、75 mg/kg 群の雄で 2 例、雌で 3 例認められた。このうち 25 mg/kg 群の 1 例は臨床症状および死後の病理組織学的検査結果によって

検体投与による死亡とは考えられなかった。75 mg/kg 群では流涎、嘔吐が認められた。飼料摂取量にはいずれも変化はなかったが、食餌効率は 75 mg/kg 群で低下した。投与期間中に行なった血圧、心電図、眼底検査では変化は認められなかった。尿検査成績には変化は認められなかった。75 mg/kg 群の雄では 52 週目以後の検査では網状赤血球数の増加が認められ、78 週目以後の検査で赤血球数、Ht 値、Hb 量の低下が認められた。同群の雌では死亡のため例数が少なく統計的な有意差は求められなかったが、雄と同じ傾向がうかがわれた。血液生化学的検査では 75 mg/kg 群の雄では GOT、GPT および LDH がいずれも上昇した。また A/G 比の低下、BSP 排泄遅延が認められた。同群の雌でも雄と同様な傾向が認められた。75 mg/kg 群の雄の臓器重量については肝で増加し、臓器重量体重比は肝、腎、脾で増加した。病理組織学的検査では 75 mg/kg 群で肝硬変様変化が主な変化であった。

以上の結果を総括して、テレフタル酸銅のビーグル犬に対する慢性毒性試験における最大無作用量は、雌雄とも 25 mg/kg/日であった。

(日本実験医学研究所, 1981年)

繁殖および催奇形性試験

1. ラットを用いた繁殖試験

Wistar-Imamichi 系ラットを 1 群雌雄各 30 匹用いた。テレフタル酸銅を 0 ppm, 100 ppm, 500 ppm および 2500 ppm の濃度で含有する飼料を F₀ 世代 (20 週間)、F₁ 世代 (20 週間) および F₂ 世代 (13 週間) に摂取させた。F₀ および F₁ 世代は 2 回の交配を行ない、第 2 産仔は一部を次世代の親動物として用い、繁殖に対する影響を調べた。

各世代を通じて、死亡は認められなかった。また一般状態にも異常は認められなかった。2500 ppm 群の F_{1b}、F_{2a} および F_{2b} で哺育仔に軽度の貧血を認め、さらに同群では各世代、各産次を通じて哺育仔の体重低下が認められた。生殖機能については各世代の各投与群のいずれにも異常は認められなかった。

以上のように、最高投与量の 2500 ppm 群で哺育仔の体重増加抑制、貧血が認められたが、生殖機能には影響は認められなかった。

(日本獣医畜産学大家畜生理学教室および動物繁殖研究所, 1981年)

2. ラットを用いた催奇形性試験

Wistar-Imamichi 系ラット (1 群 25 匹) の妊娠 7~17 日の 11 日間にテレフタル酸銅の 150 mg/kg, 300 mg/kg,

500 mg/kg および 600 mg/kg を 1 日 1 回経口投与して、催奇形性の有無を検討した。

その結果、母動物では 500 mg/kg 群で 3 例、600 mg/kg 群で 11 例が死亡し、両群とも妊娠後半で体重増加抑制が認められた。胎仔毒性としては、胎仔生存率および生存胎仔体重が 500 mg/kg および 600 mg/kg 群で低下した。しかし、検体投与に起因する胎仔奇形は、外表、骨格、内臓のいずれにも観察されなかった。

(日本獣医畜産大学家畜生理学教室および動物繁殖研究所, 1978 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) と欠損株 (M-45) を用い、rec-assay 法で DNA の損傷の誘発性を検定した。テレフタル酸銅の濃度は 50~10,000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ とした。

テレフタル酸銅の存在下では、両株の生育阻止域に差が認められなかったことから DNA 損傷性はないと判断された。

(慶応義塾大学医学部および日本実験医学研究所, 1981 年, 野村総合研究所, 1981 年)

2. 復帰変異性試験

ヒスチジンおよびビオチン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA-1535, TA-100, TA-1537, TA-1538, TA-98) およびトリプトファン要求性 *Escherichia coli* (WP 2 hcr⁻) を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系の存在下および非存在下で、Ames らの方法で復帰変異原性を検定した。テレフタル酸銅の濃度は 10~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ とした。

テレフタル酸銅の存在下においては、いずれの検定株も、対照群と比べて復帰変異コロニー数の増加は認めら

れなかった。したがって、テレフタル酸銅には復帰変異誘発性はないと判断された。

(慶応義塾大学医学部および日本実験医学研究所, 1981 年, 野村総合研究所, 1981 年)

要 約

各種毒性試験を実施して、テレフタル酸銅の安全性評価を行なった。本剤の急性毒性はラット、マウスとも経口 LD₅₀ 1000 mg/kg 以上と比較的低毒性であった。ウサギ眼に対する刺激性および皮膚の一次刺激性試験では検体そのものには刺激性はみられたが、実用使用濃度の 0.2% 適用では刺激性は認められなかった。モルモットを用いた皮膚感作性試験ではこの物質の感作性は認められなかった。ラットの亜急性毒性および慢性毒性試験では高用量で赤血球数の減少、網状赤血球の増加、GOT および GPT の上昇さらに病理組織学的所見では肝、腎に変化がみられ、イヌの慢性毒性試験の高用量群における病理組織学的所見では肝に変化が認められた。ラットにおける繁殖試験および催奇形性試験では影響は認められなかった。変異原性試験においても影響は認められなかった。

昭和 60 年 3 月に農林水産省に登録を申請し、各種の審査を経て昭和 62 年 4 月に柑橘、柿、杉を対象に「ボルコン」の商品名で農薬登録された。

テレフタル酸銅は、定められた使用基準を遵守すれば安全性が確保されるものであり、有用な農園芸資材の一つとして期待されている。

問合せ

東京有機化学工業株式会社営業部東京研究所
〒114 東京都北区豊島 5-2-1