

# モノフルオル酢酸ナト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5月20日受理)

## 薬剤の概要

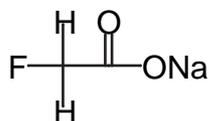
モノフルオル酢酸ナトリウムは水によく溶解忌避性のない急性殺そ剤で、現在農薬登録されている殺そ剤の中では最も殺そ効果の優れた薬剤であるが、家畜や野生動物（イヌ、ネコ、キツネ、イタチ等）への二次危害の影響があるため、特定毒物に指定されている。そのため製剤に対しては深紅色に着色し、誤食防止のためにトウガラシチンキあるいはトウガラシ末を配合し辛味をつけることが義務づけられている。さらに使用に関しても、農林業関係の技術職員あるいは毒劇物の資格を有する農業団体技術者の指導の下での野ネズミの共同防除、および特殊な条件下での食料倉庫でのネズミ防除に限定されている。またその使用方法も法令で細かく規定されており、個人での購入も使用も許可されていない。

毒性が高く上記のような法的規制のある薬剤ではあるが、忌避性がなくネズミがよく食べ、短時間で効果が現れるという殺そ剤としての長所があるため、農林業の現場では現在も需要がある。さらにモノフルオル酢酸ナトリウムは土壌細菌により分解されるので、散布後の土壌に長期残留する危険はない。

一般名：モノフルオル酢酸ナトリウム

化学名：Sodium Monofluoroacetate

化学構造：



分子式：C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>FNaO<sub>2</sub>

分子量：100

外観：白色，鱗片状結晶

融点：約200

安定性：融点以上で分解

溶解度：水に約20%，エタノールに約3%溶解

## 急性毒性試験

モノフルオル酢酸ナト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 <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	試験機関	報告年
ラット	経口		約 1	東京大学伝染病研究所 寄生虫研究部	1953年
	経皮		99 453	セイフファーム ラボラトリーズ (英国)	1992年
マウス	経口		12.7	東京大学伝染病研究所 寄生虫研究部	1953年

## 2. 製剤 (1%液剤)

動物種	投与経路	性	LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	試験機関	報告年
ラット	経口		246 214	セイフファーム ラボラトリーズ (英国)	1992年
	経皮		>2000	セイフファーム ラボラトリーズ (英国)	1992年
マウス	経口		976 923	セイフファーム ラボラトリーズ (英国)	1992年

## 製剤 (0.3%粒剤)

動物種	投与経路	性	LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	試験機関	報告年
ラット	経口		707 812	セイフファーム ラボラトリーズ (英国)	1992年
	経皮		>2000	セイフファーム ラボラトリーズ (英国)	1992年
マウス	経口		2916 2447	セイフファーム ラボラトリーズ (英国)	1992年

原体の急性経口毒性試験では投与48時間後までにほとんどの死亡が認められた。中毒症状発現までの時間は大量投与以外では比較的長く、最小致死量付近では30分ないし2時間を要した。おもな中毒症状は運動性の低下、痙攣発作、心拍の遅延等であった。

原体の急性経皮毒性試験では投与1日目から5日目に死亡例がみられ、中毒症状としては呼吸頻度の減少、呼吸困難、運動失調、四肢の蒼白化が認められた。生存動物は試験期間を通して正常であるか、8日目までに回復した。

1%液剤の急性経口毒性試験では、ラットは投与4時間後から5日目までに、マウスは投与2時間後から2日目までに死亡した。同じく、0.3%粒剤の急性経口毒性試験では、ラットは投与日および投与1日目に、マウスは投与1日目から3日目までに死亡した。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、運動失調であった。試験期間後まで生存した動物に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%液剤，0.3%粒剤とも，ラットに2000mg/kgを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匹のウサギの眼に被験物質を1回点眼し，洗眼を行わない条件で評価した。投与量は0.3%粒剤は粉碎したものを，1%液剤はそのままを，それぞれ容量で0.1mlとした。1%液剤においては被験物質によると思われる毒作用で2匹の動物が死亡したため4匹のウサギに基づいて評価した。

その結果，修正Key and Calandra分類法によるとモノフルオル酢酸ナトリウム1%液剤はウサギの眼に対して，非洗浄で「無刺激性物質」，同じく0.3%粒剤は「最小限度の刺激性物質」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被験物質を4時間，半閉塞条件下で貼付した。投与量は0.3%粒剤は粉碎したものを，1%液剤はそのままを，それぞれ容量で0.5mlとした。検体除去約1，24，48および72時間後に投与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。1%液剤においては被験物質によると思われる毒作用のために3匹の動物を屠殺したために評価は3匹のウサギに基づいた。

その結果，モノフルオル酢酸ナトリウム1%液剤では非常に軽度の紅斑および軽度の浮腫が認められ，さらに皮膚反応の可逆性を評価するために7日目に行なった追加の観察では，2例の投与部位に剥離が認められた。皮膚一次刺激指数は1.0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。腐食効果は認められなかった。一方，モノフルオル酢酸ナトリウム0.3%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。腐食効果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，使用した被験物質の濃度は，1%液剤では感作の0，7，14日目，惹起の28日目とも蒸留水中に25%（v/v），同じく0.3%粒剤ではすべてラッカセイ油中に50%（w/w）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）で用いた陽性対照試験を同時に行なった。

1%液剤の試験において被験物質の毒性によると思われる試験動物2匹の死亡が認められ

た。

正味の陽性皮膚反応の発現率は1%液剤においては検体が0%、陽性対照が80%、0.3%粒剤においては検体が0%、陽性対照が45%であった。

以上の結果よりモノフルオル酢酸ナトリウム1%液剤、0.3%粒剤とも、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

モノフルオル酢酸ナトリウム原体の遺伝子突然変異誘発性を *Salmonera 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31215  $\mu$  g/plateで実施した。

その結果、菌の生育阻害はS9 Mix無添加の場合はTA1535およびTA1537の5000  $\mu$  g/plateで、S9 Mix添加の場合はTA1535の5000  $\mu$  g/plateで認められたが、TA100, TA98およびWP2uvrAではS9 Mix添加、無添加とも認められなかった。復帰変異コロニー数は、S9 Mix添加および無添加のいずれにおいても、全菌株とも溶媒対照の2倍以上の値を示さず、濃度に依存した増加も認められなかった。

以上よりモノフルオル酢酸ナト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

モノフルオル酢酸ナトリウム原体の急性経口毒性は、ラットにおいて約1mg/kg、マウスにおいて12.7mg/kgと高く、そのために特定毒物に指定されているが、ラットに対する急性経皮毒性は比較的低い。製剤においては1%液剤、0.3%粒剤とも急性毒性は比較的低くなっており、とくにラットに対する経皮毒性はともに2000mg/kg以上と低いものになっている。

製剤の非洗浄の条件下での眼一次刺激性試験において、0.3%粒剤は「最小限度の刺激性物質」、1%液剤では6匹の試験動物中2匹が死亡したため4匹に基づく評価で「無刺激性物質」と分類された。

製剤の皮膚一次刺激性試験において、0.3%粒剤は「無刺激性物質」、1%液剤では6匹の試験動物中3匹が死亡したため3匹に基づく評価で「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%液剤で試験動物2匹の死亡が認められたが、1%液剤、0.3%粒剤ともに皮膚に対して感作性はないと判断された。

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、モノフルオル酢酸ナト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。モノフルオル酢酸ナトリウムはその毒性のために特定毒物に指定されているが、殺そ剤としての効果からみると、効果の発現が速く忌避されないという特長があり、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