

技術情報

有機ニッケルの毒性試験の概要

三笠化学工業株式会社農薬技術部技術課

(平成3年11月20日受理)

薬剤の概要

有機ニッケルは、種々の関連化合物の各種スクリーニングを行なった結果、稲白葉枯病に対する防除効果を有することがわかり、1962年から(社)日本植物防疫協会の委託試験を経て、1965年に農薬登録、また1966年には日本特許権をそれぞれ取得している薬剤である。

本剤は、ジメチルジチオカルバミン酸ニッケルを主成分としており、商品名をサンケルと称して水和剤、粉剤の2種類の剤形で農薬登録の取得時より販売されている。

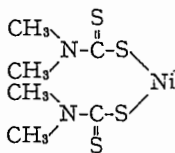
本化合物の化学構造および物理的・化学的性状は、以下に示すとおりである。

一般名: 有機ニッケル

化学名: ジメチルジチオカルバミン酸ニッケル

Nickel dimethyldithiocarbamate

化学構造:



分子量: 299.1

分子式: $[(CH_3)_2(NCSS)]_2-Ni$

外観: 淡緑色無定形粉末

比重: 1.67

分解点: 融点を示さず 250°C 以上にて分解を始める。

溶解度: 水 0.15 ppm (20°C) pH 7, ジメチルスルホキシド 540 ppm (20°C), クロロホルム 287 ppm (20°C), ジメチルホルムアミド 560 ppm (20°C), ジクロロメタン 520 ppm (20°C), テトラヒドロフラン 475 ppm (20°C)

安定性: 熱, 光, 酸およびアルカリに対して安定。

急性毒性試験

ラットおよびマウスに対する種々の投与経路における急性毒性試験結果は、次表に示すとおりである。

急性毒性試験結果

経路	動物種	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	検体種
経口	マウス	雄 ^{a)}	>30,000	原体
		雌 ^{a)}	>30,000	"
経口	ラット	雄 ^{a)}	>36,000	原体
		雌 ^{a)}	>36,000	"
経口	マウス	雄 ^{b)}	> 5200	65%水和剤
		雌 ^{b)}	> 5200	"
経皮	ラット	雄 ^{c)}	> 5000	原体
		雌 ^{c)}	> 5000	"
経皮	ラット	雄 ^{d)}	> 5000	65%水和剤
		雌 ^{d)}	> 5000	"

刺激性試験^{e)}

1. 眼刺激性試験

有機ニッケル 65% 水和剤の眼一次刺激性を調べる目的で、ウサギ6匹を用いて試験をした。

50 mg/眼で処理し、21日間観察して、角膜、虹彩および結膜の異常を検討した結果、眼一次刺激性は認められたが、処理2分後に洗眼することによって消失することがわかった。

2. 皮膚刺激性試験

有機ニッケル 65% 水和剤の皮膚一次刺激性を調べる目的で、ウサギ6匹を用いて試験した。

皮膚一次刺激性については、120時間の観察の結果弱い刺激性が認められたが、その変化は早いもので48時間後、遅いものでも96時間後には消失した。

皮膚感作性試験^{e)}

有機ニッケル 65% 水和剤の皮膚感作性を調べる目的

で、モルモット 20 匹を用いて Maximization 法により試験した。その結果、軽度～強度の皮膚感作性が示唆された。

亜急性毒性試験

有機ニッケルをそれぞれ 0, 110, 330, 1000, 3000, 9000 および 27,000 ppm 含有した飼料を ddy 系マウスおよび Wistar 系ラットに 90 日間摂取させて、一般状態、体重や摂餌量の変化、血液学的検査、血清生化学的検査および病理組織学的検査などから最大無作用量を求めた。その結果は次表に示すとおりであった。

亜急性毒性試験結果

経路	期間	動物種	性別	最大無作用量 (mg/kg/day)
経口	3 か月	マウス	雄 [♂]	1994.1
			雌 [♀]	1191.1
経口	3 か月	ラット	雄 [♂]	1567.3
			雌 [♀]	1410.7

慢性毒性試験⁵⁾

有機ニッケルをそれぞれ 0, 200, 2000 および 20,000 ppm 含有した飼料を、Wistar 系ラットの雄雌各 60 匹に 24 か月間摂取させて、その毒性を調べた。

その結果、体重、摂餌量については、全期間にわたって各含有量の間有意な差は認められなかった。

摂水量については、200 ppm ではとくに影響が認められなかったが、2000 ppm ではやや軽度、20,000 ppm では全期間にわたって、摂水量の増加が認められた。血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査ではとくに異常は認められなかった。

臓器重量については、投与後 12 か月時の計画屠殺動物と 24 か月時の全生存動物について測定した結果、2000 ppm 以上の群で毒性による変化が認められた。

病理組織学的検査では、薬物に起因すると考えられる変化は、雄、雌ともに 2000 ppm 以上で認められ、肝の限局性萎縮、腎の尿石症、肺の組織球症などが見られた。しかし、当該薬物に起因する腫瘍性変化および自然発生腫瘍に対する早期誘発作用のいずれも認められなかった。

上記の摂水量や臓器重量の変化および病理組織学的検査などから、有機ニッケルの最大無作用量は 200 ppm (雄 7.3 mg/kg/day, 雌 8.8 mg/kg/day) と判断される。

催奇形性試験⁶⁾

1. ラット⁶⁾

有機ニッケルのラットに対する催奇形性の有無を調べる目的で、胎子の器官形成期である妊娠 7 日から 17 日までの 11 日間、有機ニッケルの 1000 mg/kg/day を経口投与して、妊娠 20 日目に帝王切開し、生存胎子については骨格および内臓を検査した。

その結果、有機ニッケルのラット胎子への催奇形性作用は認められなかった。

2. ウサギ⁶⁾

有機ニッケルのウサギに対する催奇形性の有無を調べる目的で、胎子の器官形成期である妊娠 6 日から 18 日までの 13 日間、有機ニッケルの 1000 mg/kg/day を経口投与して、妊娠 28 日目に帝王切開し、生存胎子については骨格および内臓を検査した。

その結果、有機ニッケルにはウサギ胎子への催奇形性作用は認められなかった。

変異原性試験⁷⁾

1. 復帰突然変異試験・DNA 修復試験

有機ニッケルの変異原性を検索するために、DNA 修復試験 (Rec-assay) および復帰変異試験を実施した。

DNA 修復試験では、枯草菌の組換え修復機構保持株 (H-17) および欠損株 (M-45) を用いて有機ニッケル 20~2000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ の濃度で Rec-assay を実施し、DNA への損傷誘起性を検討した。

復帰変異試験では、ヒスタジジン要求性のサルモネラ菌 TA1535, TA1537, TA1538, TA98 および TA100 株およびトリプトファン要求性の大腸菌 WP2 *uvrA* 株を用いて代謝活性化系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で Ames 試験を実施し、突然変異誘起性を検討した。

その結果、DNA 修復試験 (Rec-assay) および代謝活性化を含む復帰変異試験のいずれにおいても陰性であり、本実験条件下における有機ニッケルの細菌に対する変異原性はないと考えられる。

2. 染色体異常試験⁷⁾

本試験における処理濃度を検討したところ、50% 細胞増殖抑制濃度は、直接法で 0.035 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、代謝活性化法で 313 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (調製限界) 以上であった。

上記の条件下で有機ニッケルの染色体異常の誘起性の有無を調べた結果、直接法ではいずれの処理群においても染色体構造異常細胞の有意な増加は認められなかった。

しかし、代謝活性化法では、S-9 Mix 存在下および非

存在下のいずれにおいても、陰性対照群との間に染色体構造異常細胞の出現頻度の有意差がみられ、かつ濃度依存性が認められた。

3. 小核試験^{k)}

ICR マウスに有機ニッケルを1回または24時間間隔で連続5回経口投与し、骨髓中の赤血球における小核の出現頻度を調べた。

その結果、多染性赤血球および正染性赤血球のいずれにおいても小核を有する赤血球の出現頻度の増加は認められず、当該薬物の小核誘起性はないと考えられる。

要 約

有機ニッケルの安全性評価のために、各種の試験を実施した。

その結果、本化合物はラット、マウスを用いた急性毒性試験では、経口、経皮のいずれの投与経路においてもLD₅₀値が高く、最大無作用量は亜急性毒性では1191.1~1994.1 mg/kg/day、慢性毒性試験では、7.3~8.8 mg/kg/dayであった。眼および皮膚に対しては一次刺激性が認められたものの、水洗などによって消失しうるものであった。また、染色体異常試験のうち、代謝活性化法においてのみ染色体異常の誘起が認められたが、他の変異原性試験や催奇形性試験などの結果では毒性は認めら

れなかった。

これらのことから、有機ニッケルは比較的安全性の高い化合物であると考えられる。

なお、本化合物の水和剤は、稲白葉枯病防除薬剤として、また粉剤は稲白葉枯病および細菌病の防除剤として使用基準が設定され、実用に供されている。

試験機関および報告年

- a) 和歌山医科大学, 1971年
- b) 九州大学医学部, 1964年
- c) 久留米大学医学部, 1964年
- d) (株)九動安全性研究所, 1988年
- e) (株)九動安全性研究所, 1985年
- f) 和歌山医科大学, 1973年
- g) (株)三菱化成安全科学研究所, 1983年
- h) (財)残留農薬研究所, 1988年
- i) (財)残留農薬研究所, 1978年
- j) (株)三菱化成安全科学研究所, 1988年
- k) (財)残留農薬研究所, 1980年

問合せ

三笠化学工業株式会社農薬技術部技術課
〒810 福岡市中央区天神 4-9-1