

マンゼブの毒性試験の概要

東京有機化学工業株式会社 開発部

薬剤の概要

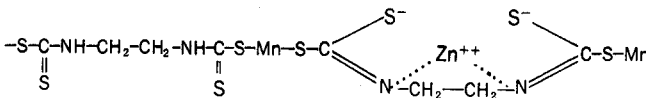
マンゼブは1961年に米国ローム・アンド・ハース社によって開発され、昭和44年に東京有機化学工業株式会社が農薬登録の認可を受けたジチオカーバメート系の農園芸用殺菌剤である。開発に際し、安全性に関する知見を得ているので、各種試験成績の概要について述べる。

本剤の名称化学構造および物理化学的性質は以下に示すとおりである。

一般名：マンゼブ (manzeb)

化学名：coordination product of zinc ion and manganeseethylenedisithio carbamate

構造式：



分子式：(C₄H₆N₂S₄Mn)_xZn_y

分子量：269.62

外観：類白色水和性粉末

比重：2.03

溶解度：水・有機溶媒に不溶

安定性：熱、強酸、強アルカリにより分解される。

酸分解により二硫化炭素、硫化水素を生成する。水酸化ナトリウムにより分解されてジチオカルバミン酸ナトリウムと水酸化亜鉛になる。

光：紫外線により分解される。

安全性

1. 有用生物に対する影響

魚介類：B類に分類される。

蚕：本剤の葉害は15日経過後も認められたことから、蚕児に対する安全日数は15日以上と考えられる。

蜜蜂：影響は認められない。

2. 毒性試験

表1に毒性試験結果の要約を示す。

表1 マンゼブの毒性試験結果要約

試験の種類・期間	供試生物	投与方法	LD ₅₀ 値又は 最大無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	
急性毒性 原体 (7日間観察)	ラット	経口	雄：>10000 雌：>10000	松本歯科大学薬理学教室 (1978年)	
		皮下	雄：590 雌：215		
		腹腔内	雄：370 雌：350		
	マウス	経口	雄：>6800 雌：>6800	(1978年)	
		皮下	雄：1500 雌：940	(1975年)	
		腹腔内	雄：1400 雌：1550	(1975年)	
	ラット	経皮	雄：>5000 雌：>5000	慶応大学医学部 (株実医研 (1982年)	
	急性毒性 製剤 (14日間観察)	ラット	経口	雄：>5000	ローム・アンド・ハース会社 (1979年)
			経口	雄：>5000	
経口			雄：>5000	(1983年)	

	マウス	経口	雄：> 5000	(1983年)
	マウス	経口	雄：11300 雌：12600	慶応大学医学部 （株）実医研 (1981年)
	ウサギ	経皮	雄：> 5000	ローム・アンド・ハース会社 (1979年)
	ラット	吸入 (全身)	雄：> 1110 雌：> 1110 LC ₅₀ 値 (mg/m ³)	ローム・アンド・ハース会社 (1980年)
		吸入 (全身)	雄：11 雌：11 LC ₅₀ 値 (mg/m ³)	(1986年)
		吸入 (鼻部)	雄：55 雌：55 LC ₅₀ 値 (mg/m ³)	(1986年)
急性毒性 原体	ラット	吸入 (全身)	雄：> 5.08 雌：> 5.08 LC ₅₀ 値 (mg/ℓ)	（財）化学品検査協会 (1990年)
刺激性 製剤 (22日間観察) (7日間観察) (21日間観察) (7日間観察)	ウサギ	眼(点眼)	中等度の刺激性あり	ローム・アンド・ハース会社 (1980年)
		眼(点眼)	軽度の刺激性あり	(1980年)
		眼(点眼)	中等度の刺激性あり	(1982年)
		眼(点眼)	軽度の刺激性あり	(1982年)
(15日間観察)	ウサギ	皮膚(貼布)	中等度の刺激性あり	クミアイ化学工業(株) (1970年) 文献：農業生産技術22(補) 44~47 (1970)
(7日間観察)	ウサギ	皮膚(塗布)	軽度の刺激性あり	ローム・アンド・ハース会社 (1979年)
皮膚感作性 製剤 (48時間観察)	モルモット	皮内注射 及び貼布	感作性あり	熊本大学医学部 (1976年) 文献：Int. Arch. Occp. Environ Hlth. 37, 169-178(1976)
亜急性毒性 (3カ月間観察)	ラット	混餌	雄：15 雌：15	バージニア大学 薬理学教室 (1965年)
慢性毒性 (90週間観察) (104週間観察)	ラット	混餌	雄：5 雌：5	
	犬	混餌	雄：25 雌：25	
繁殖性(3世代)	ラット	混餌	雄：100ppm 雌：100ppm	
催奇形性 (10日間投与)	ウサギ	経口	催奇形性なし：250	BROWN BIOLOGICAL LABORATORIES LIMITED (1968年)
(10日間投与)	ラット	経口	催奇形性なし：32	Booz Allen & Hamilton 会社 (1980年)
変異原性	微生物	DNA損傷誘発性	陰性	(財)残留農薬研究所

		復帰変異性	陰性	(1979年)
	ラット (骨髓細胞)	染色体異常	異常	ローム・アンド・ハース会社 (1984年)
生体機能に及ぼす影響	マウス	腹腔内	雌雄とも300mg/kg以上で中枢神経の抑制の諸症状に続いて死亡が認められた。	㈱実医研 (1990年)
	ラット	マグヌス法 皮下注射	摘出輸精管のアドレナリン収縮に対して検体の前処理(2 × 10 ⁻³ g/ml)で抑制が認められた。 1000mg/kg以上で腎機能に影響を及ぼした。	
	ウサギ	皮下注射	体温に対しては4000mg/kgで下降がみられた。	
	犬	皮下注射	4000mg/kg投与後、心拍数及び血流量が減少した。 また、1000mg/kg投与後呼吸数が減少した。	

急性毒性試験

マンゼブの原体および製剤を用いて実施した急性毒性試験結果は表1に示す。

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

マンゼブ81.6%水和剤の眼に対する一次刺激性試験をニュージーランドホワイト系ウサギ(雌、雄)を用いて実施した。検体0.1gを角膜に投与し、9匹使用したうち3匹は20~30秒後水で洗眼した。6匹については洗眼せず、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を雌については21日間観察し、雄については7日間観察した。その結果、雌では14日目までは結膜に影響が残ったが、21日目には全て回復し、雄でも72時間後まで結膜に影響が残ったが7日目には全て回復した。以上の結果よりマンゼブ水和剤は、ウサギの眼に対して軽度の刺激性を有すると考えられる

(ローム・アンド・ハース会社)

2. 皮膚一次刺激性試験

マンゼブ78.0%水和剤の皮膚に対する一次刺激性試験をニュージーランドホワイト系ウサギ(雄)を用い

て実施した。検体0.5gを生理食塩水と混和し、剪毛した皮膚に24時間塗布した。塗布後24、72および7日目に塗布部分の刺激性変化の有無を観察した。塗布24および72時間後(擦過群のみ)に弱い紅斑が認められたが7日後には消失した。以上の結果より本検体の78.0%水和剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと考えられる。

(ローム・アンド・ハース会社、1979年)

3. 急性吸入毒性試験

マンゼブ88.0%原体をCrj:CD系ラットに噴射圧2.0kg/cm²の空気中で分散させ4時間全身曝露し14日間観察した。その結果LC₅₀値は雌雄とも5.08mg/ℓ以上となった。全例生存し剖検では雌雄とも何ら異常は認められなかった。(財団法人化学品検査協会、1990年)

マンゼブ80.0%水和剤をSD系ラットに空気と混合して通気量60ℓ/分で噴射し、4時間全身曝露した。曝露中および曝露後14日間、中毒症状および生死を観察した。中毒症状としては呼吸困難、運動性の低下、流涙、流涎、鼻腔の分泌物が観察された。肉眼的病理検査では、死亡動物で赤色鼻漏の固着、尿性器周囲の黄色汚染、外鼻腔の赤色粘液、肺の斑点、肝の斑点、消化管内のガス膨満が認められた。生存動物をすべて解剖した結果、頸部リンパ節の赤色斑点、肺の赤色および褐色点状、散在性病巣、肺の灰色組織塊、胸腺の赤色部

位、さらに脱毛部位の皮膚の痂皮形成などが認められた。肺の灰色組織塊と胸腺の赤色部位については、病理組織学的検査を実施したが、変化は認められなかった。異常の結果より、LD₅₀値は雌雄とも1,110mg/m³以上と考えられる。

(ローム・アンド・ハース会社、1980年)

亜急性毒性試験

1. ラットを用いた亜急性毒性試験

1群雌雄各10匹のウイスター系ラットを用い、マンゼブを0、25、50、75および150ppm含有する飼料を3カ月間自由に摂食させた。その結果、死亡率において対照群の雄で10%、雌で20%、75ppm群の雄で20%、雌で10%であったが、他の投与群では死亡例はみられなかった。また病理組織学的検査において、150ppm群で3例について甲状腺が肥大したが有意な変化を示すものではなかった。他の検査では検体によると考えられる影響は認められなかった。以上の結果から、本試験におけるマンゼブの最大無作用量は150ppmであると判断された。

(バージニア医科大学薬理学教室、1965年)

慢性毒性試験

1. ラットを用いた慢性毒性試験

1群雌雄各25匹のウイスター系ラットを用い、マンゼブを0、25、50、100および1000ppm含有する飼料を90週間自由に摂食させた。その結果、各投与群とも死亡率が高かったため本試験は90週間で終了した。病理組織学的検査で甲状腺に変化が認められた。甲状腺の肥大は1000ppm群のみに認められ肥大の程度を0、1、2、3段階に分類し、0および1段階は正常の範囲、2および3の段階は本検体の影響によって生じた変化とすると、1,000ppm群の雌で程度2に相当するラットが5例、雄で2例、また同群の雄で程度3に相当するラットが1例認められた。また甲状腺以外の各組織においても各種の変化が認められたがこれらは検体投与に起因するものとは考えられない。その他、体重変化、飼料摂取量、血液学的検査、尿検査、代謝率、臓器重量および比体重値などでは変化は認められなかった。以上から、マンゼブの最大無作用量は100ppm (5mg/kg/day) と判断された。(バージニア医科大学薬理学教室、1965年)

2. ビーグル犬を用いた慢性毒性試験

1群雌雄各4頭のビーグル犬を用い、マンゼブを0、25、100、1000ppm含有する飼料を104週間摂食させた。その結果、一般症状、死亡率、体重変化、飼料摂取量、血液学的検査、PBI および¹³¹I 甲状腺摂取率、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量および比体重値、病理組織学的検査などの各検査項目に検体の影響によると思われる変化は認められなかった。以上の結果より、本検体の最大無作用量は1000ppm (25mg/kg/day) であると判断された。

(バージニア医科大学薬理学教室、1965年)

3. 繁殖性におよぼす影響

1群雌雄各25匹のウイスター系ラットを用い、マンゼブを0、25、100および1000ppm含有する飼料を3世代にわたって摂食させた。次世代への繁殖には、親世代、F₁世代およびF₂世代ともに2回の繁殖を行っているため、第2回目に得られた第2産仔を用いた検体の繁殖性におよぼす影響を検討した。その結果、本検体に起因した死亡はなく、交尾率、出産率、離乳時生存率に本検体投与による影響は見られなかった。また病理組織学的検査でも変化は認められなかった。しかし1000ppm群でF₁およびF₂世代の妊娠率が低下した。以上から、本検体の最大無作用量は100ppmと判断された。

(バージニア医科大学薬理学教室、1965年)

催奇形性試験

1. ウサギを用いた催奇形性試験

1群雌10匹のニュージーランドホワイト系ウサギを用い、検体をコーンオイルに懸濁して25および250mg/kgの懸濁液を作成し、妊娠7日目から16日目までの10日間毎日1回経口投与した。対照群にはコーンオイルのみを同様に投与した。その結果、本検体は母動物の一般症状、妊娠および分娩・哺育に影響をおよぼさなかった。250mg/kg群で妊娠29日目の胎仔体重および出生時、離乳時の乳仔体重が低下したが、胎仔の死亡および奇形は認められなかった。以上より、本検体の妊娠ウサギに対する最大無作用量は250mg/kg/dayであり、またその胎仔に対して250mg/kg/dayで催奇形性作用をもたないと判断される。

(BROWN BIOLOGICAL LABORATORIES LIMITED、1968年)

変異原性試験

要 約

1. 細菌を用いた DNA 修復試験

枯草菌 (*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。マンゼブの処理濃度は0.1、0.5、1、2、5、10、25および50 μ g/ディスクとした。その結果、マンゼブの両菌株に有意な生育阻止を認めなかったことから DNA 損傷の誘発性はないものと判断された。(財団法人残留農薬研究所、1979年)

2. 細菌を用いた復帰変異性試験

ヒスチジン要求性の *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 2 hcr 株) を用い、ラットの肝臓から調整した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法により変異原性を検定した。マンゼブの濃度は代謝活性化の場合、0.05、0.1、0.5、1、5、10、50、100および500 μ g/プレート、非活性化の場合、0.05、0.1、0.5、1、5、10、50、100および500 μ g/プレートとした。その結果、マンゼブは、いずれの場合においても復帰変異コロニー数の増加は認められず、マンゼブは復帰変異誘発性は有しないものと判断される。(財団法人残留農薬研究所、1979年)

3. ラットの骨髄細胞を用いた染色体異常誘発試験

1群30匹のフィッシャー344系ラットを用いマンゼブを0.5、2.0および5.0g/kg含有するコーンオイル懸濁液を1回経口投与した。対照群にはコーンオイルのみ投与した。投与6、24および48時間後各群とも10匹を殺し、それらの骨髄標本を作成した。さらに亜急性試験として各群10匹のラットに1回投与時と同じ濃度で5日間連続投与した。そして、最終投与の6時間後に屠殺し、骨髄標本を作成した。溶媒対照群、陽性対照群、および検体の5.0g/kg投与の急性、亜急性試験群のラットの骨髄細胞について染色体異常を調べた。その結果、5.0g/kg、投与の急性、亜急性試験群では陽性対照群と比較して染色体異常の増加は認められなかった。以上より、マンゼブはラットの骨髄細胞の染色体異常誘発作用はないものと判断された。

(ローム・アンド・ハース会社、1984年)

マンゼブは魚介類に対してはB類で、蚤児には15日までは影響があると思われるので注意して使用すること、また眼および皮膚に対して軽度の刺激性がある。慢性毒性では特にラットの甲状腺に影響をおよぼし、繁殖試験では、F₁およびF₂世代の妊娠率がやや低下した。しかしいずれも実際にヒトまたは他の動物がこのような高濃度に長期間曝露される可能性はきわめてまれと考えられる。これらの安全性試験結果および他の各種試験結果などから総合的に評価がなされ設定された農薬登録保留基準値は、果実1ppm、野菜0.4ppm(きゅうり、トマトを除く)、きゅうり1ppm、トマト1ppm、いも類0.2ppm、豆類0.1ppm、てんさい0.1ppmである。

マンゼブ製剤は定められた使用基準や注意事項を厳守して用いれば、安全性が確保されかつ農薬として極めて有用であると考えられる。

問合せ

東京有機化学工業株式会社 開発部

〒114 東京都北区豊島5-2-1