

ナプロパミドの毒性試験の概要

アイ・シー・アイ・ジャパン株式会社 農薬事業部研究開発部登録課

薬剤の概要

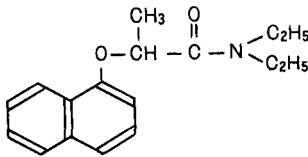
ナプロパミドは、米国ストウファー・ケミカル・カンパニー（現英国インペリアル・ケミカル・インダストリーズ：ICI社）が開発した酸アミド系（ナフトキシ酸アミド系）の除草剤で、主として雑草の発芽前の土壌処理によって有効な除草効果を示す。

本剤の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：ナプロパミド napropamide (ISO)

化学名：2-(α -naphthoxy)-N,N-diethylpropionamide

構造式：



分子式：C₁₇H₂₁NO₂

分子量：271.4

性状：黄褐色固体

比重：1.16

融点：69.5℃

蒸気圧：0.002 μ Hg (25℃)

溶解度：水に73ppm、ケロシンに6.3%、キシレンに50.5%、モノイソブチルケトン、アセトンおよびエタノールに易溶。

オクタノール-水分配係数：P=2.34 \times 10³

(log P=3.369)

急性毒性試験

急性毒性試験成績を表1に示す。

表1：ナプロパミドの急性毒性試験成績

検体	動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関	報告書作成年
原体	ラット	経口	雌雄	>5000	ストウファーケミカル	1987
	マウス	経口	雌雄	5199	東邦大学	1972
	ウサギ	経皮	雌雄	>2000	ストウファーケミカル	1987
	ラット	吸入	雌雄	4.8(mg/l)	ICI社	1989
50%水和剤	ラット	経口	雌雄	>4640	ストウファーケミカル	1969/1971
	マウス	経口	雄	>4640	ストウファーケミカル	1969/1971
	ウサギ	経皮	雌雄	>4640	ストウファーケミカル	1969
	ラット	吸入	雌雄	>9.5(mg/l)	ストウファーケミカル	1971

は回復した。

以上の結果から、ナプロパミド原体は、ウサギの眼に対して中等度の刺激性を有するものと判断された。なお、これらの刺激性変化は、投与7日後までに回復し、また洗眼により軽減した。

(ストウファー・ケミカル・カンパニー、1987年)

ナプロパミド50%水和剤10mgをウサギ（1群雌雄3匹）の片眼に投与し、角膜、虹彩および結膜の変化を3日間観察した。その結果、投与24時間後に角膜に軽度の刺激性変化がみられたが、投与48時間後には回復した。

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

ナプロパミド原体100mgを9匹のウサギの左眼結膜嚢内に投与し、3匹は投与20~30秒後に洗眼した。投与後14日間にわたり角膜、虹彩および結膜を観察し、Draizeの方法に基づいて刺激性変化を評価した。その結果、非洗眼群に軽度~中等度の角膜潰瘍、結膜混濁および軽度の虹彩炎がみられた。洗眼群の結膜に軽度の刺激性変化がみられたが、これらはいずれも投与2日後に

以上の結果から、ナプロバミド50%水和剤に眼一次刺激性はないものと判断された。

(ストウファー・ケミカル・カンパニー、1969年)

2. 皮膚一次刺激性試験

ナプロバミド原体500mgを塗布したガーゼ(1インチ平方)を刈毛した雌雄各3匹のウサギの皮膚に閉塞貼付した。4時間後にガーゼを除去し、72時間後まで皮膚の刺激性変化を観察した。その結果、いずれのウサギの皮膚にも刺激性変化はみられなかった。

以上の結果から、ナプロバミド原体はウサギの皮膚に対して刺激性がないものと判断された。

(ストウファー・ケミカル・カンパニー、1987年)

ナプロバミド50%水和剤500mgを、雌雄各3匹のウサギの剃毛後の無傷および擦過傷を付けた皮膚に塗布した。塗布24および72時間後に皮膚の刺激性変化を観察した。その結果、24時間後の有傷皮膚に紅斑および浮腫がみられたが、いずれも72時間後には回復した。

以上の結果から、ナプロバミド50%水和剤はウサギの皮膚に対して刺激性を示さないものと判断された。

(ストウファー・ケミカル・カンパニー、1969年)

皮膚感作性試験

Buehler 法の変法を用いて、ナプロバミド原体のモルモットに対する皮膚感作性を試験した。その結果、一般状態および体重に変化はみられず、また発赤および浮腫などの皮膚反応もみられなかった。

以上の結果から、ナプロバミド原体はモルモットに対し皮膚感作性を示さないものと判断された。

(ストウファー・ケミカル・カンパニー、1984年)

亜急性毒性試験

1. Wistar 系ラット 3 ヶ月亜急性毒性試験

ナプロバミドを0、700、2000、7000および20000ppm含有する飼料でラットを13週間飼育した。その結果、20000ppm投与群で、投与10週目以降体重増加量がわずかに減少した。全投与群に試験開始2週目まで、摂餌量の若干の低下がみられた。20000ppm投与群の雌雄および7000ppm投与群の雌でALP活性の上昇、また20000ppm投与群の雌でGPT低下および総蛋白量の増加がみられた。20000ppm投与群の雌雄で腎および脾重量が、7000ppm投与

群の雌雄で腎および肝重量が、また2000ppm投与群の雌雄で腎重量が増加した。試験終了時に屠殺した動物の病理検査では、肺の各葉の赤色あるいは暗赤色化がみられ、肝の表面粗造化および脆弱化がみられた。組織学的には、2000ppm投与群以上で肝に鬱血、変性および壊死が、また腎に尿円柱および尿細管病変がみられ、20000ppm投与群で脾の鬱血および肺の炎症性病変がみられた。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は、雌雄とも700ppm(雄59mg/kg/day、雌67mg/kg/day)であると判断された。(新潟大学、1973年)

2. ddN 系マウス 3 ヶ月亜急性毒性試験

ナプロバミドを0、2000、7000および20000ppm含有する飼料で、1群雌雄各12匹のマウスを13週間飼育した。その結果、対照群を含む全投与群で死亡動物がみられた。20000ppm投与群では試験期間を通じて、また7000ppm投与群雄では2週目まで、それぞれ体重減少がみられた。20000ppm投与群の雌雄および7000ppm投与群の雌で摂餌量の減少がみられた。20000ppm投与群の雌雄では投与1および3ヵ月後、また7000ppm投与群の雄では投与1ヵ月後にそれぞれ飼料効率の低下がみられた。20000ppm投与群の雌雄および2000ppm投与群の雌に、赤血球数の若干の減少、20000ppm投与群の雄および2000ppm投与群の雌に白血球の若干の増加、また20000ppm投与群の雄にヘモグロビン量およびヘマトクリット値の減少、2000ppm投与群の雄にリンパ球の増加および好中球数の減少がみられた。20000ppm投与群の雌雄および7000ppm投与群の雌にGPTの若干の増加がみられた。また、総蛋白量は20000ppm投与群の雄で減少、2000ppm投与群の雌で増加がみられた。肝重量の増加が7000ppm投与群の雌および20000ppm投与群の雌雄にみられ、副腎重量の減少が20000ppm投与群に、甲状腺重量の減少が20000、7000および2000ppm投与群の雌雄に、卵巣重量の減少が20000および7000ppm投与群の雌に、胸腺重量の減少が20000ppm投与群の雌にみられた。病理組織学的検査では、腎に炎症性的変化および尿円柱の形成、肝に空胞変性、巣状壊死などが高用量投与群で強くみられ、特に雄で顕著にみられた。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は雌雄とも2000ppm(雄253.4mg/kg/day、雌338.9mg/kg/day)であると判断された。(東邦大学、1972年)

3. イヌ3ヵ月亜急性毒性試験

ナプロバミドを0、16、40および100mg/kg/dayの用量になるように混入した飼料で、1群雌雄各4匹のビーグル犬を13週間飼育した、その結果、一般症状、体重、血液学および病理学的検査で、投与群に対照群と比較して有意な変化はみられなかった。100mg/kg/day投与群の雌にGPTおよびALPの上昇が投与4週目に、またGOTおよびGPTの上昇が投与8週目にみられた。100mg/kg/day投与群の雄に肝重量の増加がみられた。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は40mg/kg/dayであると判断された。

(ウッダード研究所、1970年)

繁殖性に及ぼす影響試験および催奇形性試験

1. ラットにおける繁殖性および催奇形性試験

ナプロバミドをアセトンに溶解し、0、10、30および100mg/kg/dayの用量になるように混入した飼料で、ラットを3世代にわたって飼育した。各世代ごとに交配を行い、繁殖性に及ぼす影響をおよび催奇形性について観察した。その結果、100mg/kg/day投与群のF₁親動物の雌、F_{1a}、F_{1b}およびF_{2a}仔動物の雌雄、また100および30mg/kg/day投与群F_{3a}仔動物の雌雄で体重の低下がみられた。繁殖に関する各検査項目、肉眼的および組織学的病理検査結果に検体投与による影響はみられなかった。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は雌雄とも30mg/kg/dayであると判断された。

(インターナショナル・リサーチ・アンド・デベロップメント・コーポレーション、1978年)

2. ラットにおける催奇形性試験

ナプロバミドを0、30、110および400mg/kg/dayの用量で、ラットの妊娠6～15日目までの器官形成期に毎日1回強制経口投与した。妊娠20日目に帝王切開し、子宮重量、着床数、吸収胚数(早期吸収胚も含む)、胎仔数、黄体数を測定し、生存胎仔の子宮内位置、体表・内臓・骨格の異常、後期吸収胚の体長を調べた。その結果、400mg/kg/day投与群の母動物に、検体投与の影響と考えられる体重および摂餌量の減少がみられた。胎仔には、検体投与による考えられる奇形はみられなかった。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は110mg/kg/dayであると判断された。

(ワイルドライフ・インターナショナル社、1982年)

3. ウサギにおける催奇形性試験

ナプロバミドを0、10、50、200mg/kg/dayの用量で、ウサギの妊娠7～19日目までの器官形成期に毎日1回強制経口投与した。妊娠29日目に帝王切開し、胎盤を含む一部臓器の重量、黄体数、吸収胚数、着床数および生存胎仔の体重を測定し、胎仔の外表、軟組織および骨格を検査した。その結果、200および50mg/kg/day投与群の母動物に黄体当たりの着床率の有意な減少とそれぞれ2および4例の流産がみられ、50mg/kg/day投与群の母動物で生存胎仔出産率の有意な低下がみられた。胎仔に、検体投与による考えられる奇形はみられなかった。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は10mg/kg/dayと判断された。

(ストウファー・ケミカル・カンパニー、1984年)

変異原性試験

1. DNA損傷誘発性試験

*Bacillus subtilis*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DNA損傷誘発性を検査した。ナプロバミドの試験濃度は20～2000μg/ディスクとした。その結果、ナプロバミドは、いずれの濃度においても、両菌株に対しほとんど生育阻止を示さなかった。一方、陽性対照物質として用いたマイトマイシンCは、両菌株に対して明らかに異なった程度の生育阻止を示し、陰性対照物質として用いたカナマイシンは両菌株に同程度の生育阻止を示した。

以上の結果から、ナプロバミドのDNA損傷性は陰性であると判断された。

(財団法人残留農薬研究所、1977年)

2. 細菌を用いた復帰変異試験

*Salmonella typhimurium*のヒスチジン要求株(TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100)および*Escherichia coli*のトリプトファン要求性(WP2 hcr⁻UVrA⁻)を用いてラット肝薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下および非存在下でAmesらの方法に準じて変異原性を検定した。ナプロバミドの試験濃度は1～5000μg/プレートとした。その結果、ナプロバミドは、いずれの菌株においても薬物代謝酵素系の存在の有無にか

かわらず、復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照物質として用いた AF-2、 β -プロピオラクトン、2-ニトロフルオレン、9-アミノアクリジンおよび2-アミノアントラセンは、復帰変異コロニー数を顕著に増加させた。

以上の結果から、ナプロバミドの復帰変異誘発性は陰性であると判断された。

(スタンフォード研究所、1977年)

3. 細胞遺伝学的試験

マウスリンパ腫細胞〔L5178Y (TK⁺)系〕を用いて、ラット肝薬物代謝酵素系の存在下および非存在下で、チミジンキナーゼ遺伝子座 (TK) における前進突然変異および染色体異常誘発によるトリフルオロチミジン抵抗性獲得を測定した。ナプロバミドの試験濃度は0.006~3.000mg/mlとした。その結果、ナプロバミド処理群には、細胞毒性を示した濃度を含め、染色体異常保有細胞の発現頻度に、濃度と相関した増加または対照群と比較して有意な増加はみられなかった。一方、陽性対照として用いたエチルメタンサルホネートあるいはニトロソメチルアミンでは、染色体異常保有細胞の発現頻度の増加が認められた。

以上の結果から、ナプロバミドのマウスリンパ腫細胞に対する染色体異常誘発性は陰性であると判断された。(ストウファー・ケミカル・カンパニー、1984年)

一般薬理試験

マウスおよびイヌを用いて、一般症状および末梢神経系に及ぼす影響を調べた。ナプロバミドをマウスに32~320mg/kgの用量で静脈内投与した。また、イヌには静脈カニューレを用いて3000mgまでの累積投与、あるいは各種コリンあるいはアドレナリン作動性神経興奮・遮断薬投与後に1mg/kgの静脈内投与を行った。その結果、マウスの100mg/kg以上の投与群で、活動性の低下および呼吸器系への影響がみられ、250mg/kg以上の投与群では全例が死亡した。また、イヌの末梢神経系に対しては何ら影響はみられなかった。

要 約

ナプロバミドの安全性評価のため、各種毒性試験を行った。その結果、本剤は急性毒性が低く、皮膚に対

する刺激性および感作性は陰性であった。眼に対しては、中等度の刺激性があった。亜急性毒性試験では、高用量投与群においてのみ、臨床病理学的な変化がみられた。また、繁殖に及ぼす影響および催奇形性はみられず、変異原性は陰性であった。

ナプロバミドは、日本では昭和62年にクサレス水和剤として登録を取得した。適用作物は日本芝で、適用雑草はメヒシバおよび堤とう、道路、駐車場、のり面、運動場、宅地等の一年生雑草である。本剤はこれらの作物等に対し、発芽前に全面土壌散布することにより、遅効性ではあるが長期間除草効果が得られる安全な除草剤として評価されている。

問合せ

アイ・シー・アイ・ジャパン株式会社

農薬事業部研究開発部登録課

〒100東京都千代田区丸の内1-1-1 パレスビル8階