

## プロメトリンの毒性試験の概要

日本チバガイギー株式会社 アグロテック本部 開発部登録課

### 薬剤の概要

プロメトリンはガイギー社（スイス）により開発されたメチルチオトリアジン系の除草剤で、非選択的に広範囲の一年生雑草に効果を示す。

本剤は昭和36年、日本化薬（株）によりガイギー社から技術導入され、麦類を対象としてプロメトリン水和剤、稲を対象としてプロメトリン粒剤の生物試験が開始された。その後プロメトリン単剤に加え各種混合剤の畑作物に対する生物試験を各県農業試験場に委託して実施し、すぐれた除草効果と作物に対する高い安全性が確認された。

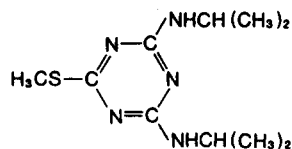
現在、プロメトリン剤は日本の他に米国、フランス、オーストラリア、スペイン等で登録されている。

本剤の化学構造及び物理化学的性質は以下に示すとおりである。

一般名：プロメトリン, prometryn

化学名：2-methylthio-4, 6-bis(isopropylamino)-s-triazine

化学構造：



分子量：241.4

外 観：無色不定形結晶

比 重：1.157 (20℃)

融 点：118～120℃

蒸気圧：1.0×10<sup>-6</sup>mmHg (20℃)

溶解度：水0.033g/l (20℃), アセトン, メチレンクロライド, トルエン, n-オクタノール, メタノールに易溶。

分配係数：log P=3.48 (n-オクタノール/水)

### 急性毒性試験

プロメトリン原体及び水和剤のラット、マウスにおける各投与経路による急性毒性試験の結果を表1に示した。

表1

| 検 体    | 動物種 | 投与経路           | 性別    | LD <sub>50</sub> (mg/kg)                            | 試験機関(報告年)                 |
|--------|-----|----------------|-------|---|---------------------------|
| 原 体    | ラット | 経 口            | 雄     | 1454  | 日本化薬 (1976年)              |
|        |     |                | 雌     | 1443  |                           |
|        |     | 腹腔内            | 雄     | 382   |                           |
|        |     |                | 雌     | 397   |                           |
|        |     |                | 雌雄    | >4000   |                           |
|        | 皮下  | 雌雄             | >4000 |   |                           |
|        |     | 経 皮            | 雄     | >2500   |                           |
|        | マウス | 経 口            | 雄     | 2204  |                           |
|        |     |                | 雌     | 2694  |                           |
|        |     | 腹腔内            | 雄     | 394   |                           |
| 雌      |     |                | 402   |   |                           |
| 雌雄     |     |                | >4000 |   |                           |
| 皮下     | 雌雄  | >4000          |       |   |                           |
|        | 経 皮 | 雄              | >5000 |   |                           |
| 80%水和剤 | ラット | 経 口            | 雌雄    | 4325mg/kg   | チバガイギー社、スイス<br>(1976～77年) |
|        |     |                | 経 皮   | 雌雄  |                           |
|        |     | 吸 入<br>(4時間曝露) | 雌雄    | LC <sub>50</sub> (水和剤として)<br>>1400mg/m <sup>3</sup> |                           |

## 刺激性及び皮膚感作性試験

プロメトリン原体の眼一次刺激性、皮膚一次刺激性及び皮膚感作性試験の概要を表2に示した。

表2

| 検体 | 動物種   | 試験の種類             | 結果                         | 試験機関(報告年)              |
|----|-------|-------------------|----------------------------|------------------------|
| 原体 | ウサギ   | 眼一次刺激性<br>皮膚一次刺激性 | 極軽度の刺激性あり<br>刺激性なし         | チバガイギー社、スイス<br>(1977年) |
|    | モルモット | 皮膚感作性             | 感作性なし(貼付誘発)<br>感作性あり(皮内誘発) |                        |

## 慢性毒性/発癌性試験

### 1. イヌにおける106週間慢性毒性試験

イヌにプロメトリン80%水和剤を純品換算で0, 15, 150及び1500ppmとなるよう飼料に混合し、106週間摂食させた。

その結果、1500ppm群雌雄でALPの減少又は減少傾向が認められたのみであり、その他の検査項目に異常は認められなかった。なお、催腫瘍性は認められなかった。

以上より、本試験における最大無作用量は150ppm(3.75mg/kg/日)と判断された。

(Woodard Research Corporation, 米国, 1965年)

### 2. ラットにおける104週間慢性毒性試験

ラットにプロメトリン50%水和剤を純品換算で0, 50, 250, 1250ppmとなるよう飼料に混合し、104週間摂食させた。なお、投与52週後に各群雌雄を中間屠殺した。

その結果、1250ppm投与群雌の肝体重比の増加(52週時検査)と雄の軽度な肝脂肪変性の増加が認められた。なお、催腫瘍性は認められなかった。

以上より、本試験における最大無作用量は250ppm(雄: 9.1mg/kg/日、雌12.6mg/kg/日)と判断された。

(Woodard Research Corporation, 米国, 1965年)

### 3. ラットにおける106週間慢性毒性試験

ラットにプロメトリンを0, 30, 300, 1000及び3000ppmとなるよう飼料に混合し、106週間摂食させた。なお、投与52及び78週後に各群雌雄を中間屠殺した。

その結果、3000ppm及び/もしくは1000ppm群で体重増加

抑制、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の減少、LDHの低下、尿のpH、蛋白質、比重の上昇、腎重量の増加、腎の表面粗造、肝の壊死及び腎の細胞浸潤並びにコロイド変性、硝子様滴変性の増加が認められた。なお、催腫瘍性は認められなかった。

以上より、本試験における最大無作用量は300ppm(雄: 11.1mg/kg/日、雌: 12.6mg/kg/日)と判断された。

(名古屋保健衛生大学, 名古屋市立大学, 1980年)

### 4. マウスにおける102週間発癌性試験

マウスにプロメトリンを0, 10, 1000及び3000ppmとなるよう飼料に混合し、102週間摂食させた。

その結果、一般状態、死亡率、体重変化及び飼料摂取量にプロメトリン投与に起因する変化は認められなかった。3000ppm群雌雄の肝で好酸球浸潤の増加が認められ、投与との関連が示唆された。なお、催腫瘍性は認められなかった。

以上より、プロメトリンには最高投与量の3000ppm(雄: 475.2mg/kg/日、雌: 529.6mg/kg/日)においても催腫瘍性は認められなかった。

(Hazleton Laboratories, 米国, 1981年)

## 繁殖性試験

### 1. ラットにおける3世代繁殖性試験

ラットにプロメトリン50%水和剤を純品換算で0, 50, 100ppmとなるよう飼料に混合し、P, F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>の3世代にわたって摂食させ、繁殖能に及ぼす影響について検討した。

その結果、親動物の交配能力及び繁殖能力は、各世代、各交配で一定した変化はみられなかった。また、100ppm群のF<sub>2</sub>b, F<sub>3</sub>a, F<sub>3</sub>bの仔世代で死産仔数の増加傾

向がみられ、プロメトリン投与との関連が疑われた。

F<sub>1</sub>b, F<sub>2</sub>b 世代の雌ラットのうち 2 回未満の分娩例につき着床数を検査したが、吸収胎仔への影響は認められなかった。F<sub>3</sub>b 離乳仔の病理検査では、肝のグリコーゲン消失、うっ血、空胞変性、腎の尿細管変性、うっ血等が対照群を含む各群に観察された。

以上より、3 世代にわたってプロメトリンを飼料中に混合して投与した場合、50ppm において繁殖能に影響はみられなかった。

(Woodard Research Corporation, 米国, 1966年)

## 催奇形性試験

### 1. ラットにおける催奇形性試験

ラットの妊娠 6 ~ 15 日目までの器官形成期にプロメトリンを 0, 25, 100, 250mg/kg の割合で毎日 1 回強制経口投与し、胎仔毒性及び催奇形性の有無を検討した。

その結果、母動物の 250mg/kg 投与群で体重及び飼料摂取量の減少並びに多尿傾向が認められた。100mg/kg 投与群では、飼料摂取量の僅かな減少が認められた。胎仔動物では 250mg/kg 及び 100mg/kg 投与群で骨化遅延率の増加が認められた。この軽度な発育遅延は母動物への影響を反映したものと考えられた。100mg/kg 投与群ではさらに肺形成不全が認められたが自然発生的なものと考えられた。これ以外の着床所見及び胎仔の外表には影響は認められなかった。

以上より、プロメトリンには最高投与量の 250mg/kg/日においても胎仔に対して催奇形性がないものと判断された。(チバガイギー社, スイス, 1977年)

### 2. ウサギにおける催奇形性試験

ウサギの妊娠 7 ~ 19 日目までの器官形成期にプロメトリンを 0, 2, 12 及び 72mg/kg の割合で毎日 1 回強制経口投与し、胎仔毒性及び催奇形性の有無を検討した。

その結果、母動物の 72mg/kg 投与群で外陰部周囲の出血、飼料摂取量の減少及び体重増加量の減少が認められた。胎仔動物では 72mg/kg 投与群の 2 胎仔に前肢近位指節骨の不完全骨化が認められたが、母動物への影響を反映した軽度な発育遅延と考えられた。

以上より、プロメトリンには最高投与量の 72mg/kg/日においても胎仔に対して催奇形性がないものと判断された。(チバガイギー社, 米国, 1985年)

## 変異原性試験

### 1. Rec-assay

枯草菌の組換え修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い、賀田らの Rec-assay 法でプロメトリンを 0 ~ 10000µg/well の濃度で処理した時の DNA 損傷の誘発性を検定した。

その結果、最高濃度 (10000µg/well) においても両株に生育阻止を認めなかった。一方、陽性対照の AF-2 では両株間に顕著な生育阻止の差が認められた。

以上より、プロメトリンには DNA 損傷の誘発性はないものと判断された。(野村総合研究所, 1980年)

### 2. 復帰変異性試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 5 株 (TA1535, TA100, TA1537, TA1538, TA98) 及びトリプトファン要求性大腸菌 1 株 (WP2 hcr) を用い、ラット肝より調製した薬物代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法でプロメトリンを 0 ~ 10000µg/プレートの濃度で処理した時の遺伝子突然変異性を検定した。

その結果、S-9 mix の有無にかかわらず、最高濃度 (10000µg/プレート) においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照の 2-AA, AF-2, 2-NF, ENNG 及び 9-AA では各々の検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上より、プロメトリンには復帰変異誘発性はないものと判断された。(野村総合研究所, 1979年)

### 3. 染色体異常試験

ヒトリンパ球を用い、プロメトリンを薬物代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下で 0 ~ 160µg/m<sup>1</sup>、非存在下で 0 ~ 120µg/m<sup>1</sup> の濃度で処理し、分裂中期細胞のギャップ、切断、交換等について検査した。

その結果、プロメトリン投与では染色体異常を示す細胞数の増加は認められなかった。一方、陽性対照のマイトマイシン C 及びシクロホスファミド投与群では染色体異常を示す細胞数の増加が認められた。

以上より、プロメトリンには染色体異常の誘発性はないものと判断された。

(チバガイギー社, スイス, 1986年)

## 生体機能への影響に関する試験

### 1. 一般薬理試験

プロメトリンをマウス、イヌ及びネコに投与し、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系及び消化器系への影響を調べた。

その結果、プロメトリンには筋弛緩作用はないが、運動協調性を低下させ、ヘキソバルビタールによる睡眠時間を延長させる作用が認められた。呼吸・循環器系においては呼吸数及び心拍数の増加並びに血圧及び血流量の低下が認められた。消化器系においては腸管輸送能の亢進が認められた。なお、自律神経系への影響はみられなかった。（臨床医科学研究所、1989年）

### 要 約

プロメトリンの安全性評価のため、各種毒性試験を実施した。

その結果、原体及び80%水和剤の急性毒性は低く、顕著な薬理作用も認められなかった。原体の眼一次刺激性は極軽度であり、皮膚一次刺激性は認められなかった。また、皮膚感作性は皮内誘発において陽性であったが、貼付誘発においては陰性であった。一方、慢性毒性及び発癌性試験における高用量群等において体重増加抑制、血液学的検査値の低下、腎重量の増加等が認められたが、催腫瘍性は認められなかった。また、繁殖能に及ぼす影響、催奇形性及び変異原性も認められなかった。

プロメトリン剤は昭和38年に麦類に登録され、その後、水稻、とうもろこし、豆類、キャベツ、だいこん、にんじん、桑等にも適用を広げた。また、昭和49年に米、麦・雑穀、野菜及び豆類の登録保留基準がそれぞれ0.05ppmと設定された。

### 問合せ

日本チバガイギー株式会社

アグロテック本部開発部登録課

〒105 東京都港区浜松町2丁目4番1号

世界貿易センタービル34階