

プロピザミドの毒性試験の概要

三洋貿易株式会社 農薬部

ローム・アンド・ハース・ジャパン株式会社

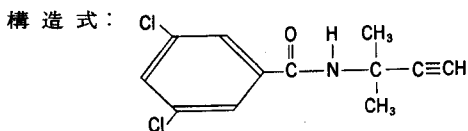
薬剤の概要

プロピザミドは、発芽前土壌処理用選択性除草剤で畑地のイネ科及び広葉の一年生雑草に高い除草効果を示す。

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：プロピザミド propyzamide (ISO)

化学名：3,5-dichloro-N-(1,1-dimethyl-2-propynyl) benzamide



分子式：C₁₂H₁₁Cl₂ON

分子量：256.13

外観：白色結晶

融点：155-156°C

蒸気圧：4.35×10⁻⁷mm Hg (25°C)

分配係数：log Po/w=3.27

溶解度(g/l)：水1.3×10⁻²、二塩化エチレン50

アセトニトリル100、キシレン100

メタノール150、エチルスルフォキシド330

急性毒性試験

結果を表に示す。

検体	動物種	投与経路	性	LD50 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
原	ラット	経口	雄	8350	Hazleton Lab. (1966)
			雌	5620	
	マウス	経口	雄	1009	日本獣医畜産大学 動物繁殖研究所 (1971)
			雌	1012	
体	イヌ	経口	雌雄	>10000	Hazleton Lab. (1966)
	ウサギ	経皮	雌雄	>3160	

50%	ラット	経口	雌雄	16000	Hazleton Lab. (1970)
	水	吸入 (4hr)	雌雄	>5mg/L	ローム・アンド・ハース・カンパニー (1987)
ウサギ			経皮	>10000	Hazleton Lab. (1970)

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

プロピザミド原体3.0mgを雌雄各9匹のアルビノウサギの左眼結膜嚢内に投与し、処理眼を30秒間閉じ合わせた。雌雄各3匹については、2秒後及び4秒後に洗眼した。各動物ともに無処理眼を対照として、投与7日後まで角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。その結果、軽度な結膜の発赤が投与24時間後にいずれの群にも認められたが、2日後には消失した。角膜及び虹彩の刺激性変化は、いずれの群にも認められなかった。(Hazleton Laboratories, 1966年)

プロピザミド50%水和剤100mgを12匹のアルビノウサギの左眼結膜嚢内に投与し、4匹については2秒後に2匹については4秒後に洗眼した。各動物ともに右眼を無処理対照として、投与7日後まで角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。その結果、非洗眼群において軽度な結膜の発赤が投与24時間後に4例、2日後に2例、3日後に1例認められたが、4日後には消失した。さらに、軽度な結膜浮腫が投与24時間後に1例認められたが、2日後には消失した。一方、洗眼群では刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、プロピザミド50%水和剤はウサギの眼に対して軽度の刺激性があると判断された。

(Hazleton Laboratories, 1970年)

2. 皮膚一次刺激性試験

プロピザミド50%水和剤0.5gを蒸留水と混合し、ペースト状にし、刈毛したアルビノウサギの背中中の擦過

皮膚及び無傷皮膚に24時間塗布した。塗布24及び72時間後に皮膚の刺激性変化を観察した。その結果、24時間後の擦過皮膚に中等度の紅斑が認められた。一方、24時間後の無傷皮膚にみられた軽度の紅斑は72時間後には消失した。

以上の結果から、プロピザミド50%水和剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があると判断された。

(Hazleton Laboratories, 1970年)

3. 皮膚感作性試験

プロピザミド50%水和剤の50% w/v 水溶液を1群雌雄各10匹のハートレイ系モルモットの背中の中毛剃した皮膚に1回6時間、1週間に3回の割合で合計10回感作処理した。最終感作の2週間後、感作時と同様の処理を行い、惹起させた。さらに、1回目の惹起の13日後に感作時と同様の処理を行い、再惹起させた。なお、1群雌雄各5匹からなる無感作惹起対照群及び無感作再惹起対照群を設けた。その結果、有意な感作反応は認められなかった。

以上の結果から、プロピザミド50%水和剤の皮膚感作性は陰性であると判断された。

(ローム・アンド・ハース・カンパニー、1987年)

亜急性毒性試験

1. マウスにおける亜急性毒性試験

プロピザミド原体を0、50、100、500、1000、5000及び10000ppmの濃度で含有する飼料をDDY系マウスに3カ月間摂食させた。

その結果、10000ppm投与群の雄に死亡が認められた。体重増加抑制は、5000及び10000ppm投与群でみられた。血液学的検査では、10000ppm投与群でヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少が認められた。血液生化学的検査では、5000及び10000ppm投与群でアルカリフォスファターゼ、GPT及び総蛋白の増加が認められた。臓器重量では、1000ppm以上の投与群で肝及び副腎の重量が対照群より有意に増加した。病理組織学的検査では、500ppm以上の投与群雌雄の肝において胆管増殖、空胞変性及び色素沈着がみられた。50及び100ppm投与群では何ら影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は雌雄ともに100ppm(雄14.7mg/kg/日、雌19.1mg/kg/日)であると判断された。

(日本獣医畜産大学動物繁殖研究所、1971年)

2. ラットにおける亜急性毒性試験

プロピザミド原体を0、50、100、500、1000、5000及び10000ppmの濃度で含有する飼料をWistar-Imamichi系ラットに3カ月間摂食させた。

その結果、10000ppm投与群の雌雄に死亡が認められた。体重増加抑制は、1000ppm投与群の雌及び5000ppm以上の投与群の雌雄にみられた。5000ppm以上の投与群の雌雄の摂餌量は、対照群に比して減少した。血液学的検査では、5000ppm以上の投与群の雌雄に赤血球数及びヘマトクリット値の減少が、さらに10000ppm投与群の雌雄にヘモグロビン量の減少が認められた。血液生化学的検査では、1000ppm投与群の雄及び5000ppm以上の投与群の雌雄にアルカリフォスファターゼの増加が、さらに10000ppm投与群の雄にGPTの増加が認められた。5000及び10000ppm投与群では、多くの臓器の重量が対照群より有意に減少した。病理組織学的検査では、500ppm以上の投与群雌雄の肝において胆管増殖、空胞変性、色素沈着及び細胞浸潤がみられた。50及び100ppm投与群では、何ら影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は雌雄ともに100ppm(雄6.6mg/kg/日、雌7.0mg/kg/日)であると判断された。

(日本獣医畜産大学動物繁殖研究所、1971年)

3. イヌにおける亜急性毒性試験

プロピザミド原体を0、450、1350及び4050ppmの濃度で含有する飼料をビーグル犬に3カ月間摂食させた。

その結果、死亡率、血液学的検査、尿検査及び病理組織学的検査では、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかった。しかし、血液生化学的検査では、1350ppm投与群の雄及び4050ppm投与群の雌雄にアルカリフォスファターゼの増加が認められた。さらに、4050ppm投与群の雌雄では、体重の低下、摂餌量の減少及び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雌雄ともに450ppmであると判断された。

(バージニア医科大学・サウスカロライナ医科大学、1967年)

慢性毒性試験

1. ラットを用いた慢性毒性試験

プロピザミド原体を0、30、100及び300ppmの濃度で含有する飼料を1群雌雄各30匹のCD系ラットに24カ月間摂食させた。投与後6カ月時に各群雌雄各5匹ずつを中間屠殺した。

その結果、死亡率、体重変化、摂餌量、血液学的検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査では、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかった。

(バージニア医科大学・サウスカロライナ医科大学、1970年)

2. イヌを用いた慢性毒性試験

プロピザミド原体を0、30、100及び300ppmの濃度で含有する飼料を1群雌雄各4匹のビーグル犬に24カ月間摂食させた。投与後12カ月時に各群雌雄各1匹ずつを中間屠殺した。

その結果、死亡率、体重変化、摂餌量、血液学的検査及び尿検査では、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかった。血液生化学的検査では、試験開始時から肝障害を持っていたと考えられる300ppm投与群の雄1例にみられたGPT及びアルカリフォスファターゼの増加以外、検体投与の影響は認められなかった。臓器重量では、100及び300ppm投与群の雌に脾重量の減少が認められたが、病理組織学的検査では、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかった。発情周期検査では、各投与群とも差異は認められなかった。

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に300ppm(雄8.57mg/kg/日、雌8.77mg/kg/日)以上であると判断された。

(バージニア医科大学・サウスカロライナ医科大学、1970年)

繁殖性に及ぼす影響試験

1. ラットを用いた繁殖試験

1群雌雄各20匹のCD系ラットにプロピザミド原体を0、30、100及び300ppmの濃度で、3世代(P、F₁及びF₂)にわたって摂食させ繁殖性に及ぼす影響を検査した。

その結果、親動物F₂b世代では、P及びF₁b世代と比較して各投与群とも妊娠率の低下がみられたが、精

巢、卵巣、輸卵管及び子宮の病理組織学的検査で不妊とははっきり判定される所見が認められず、さらに投与濃度との相関もみられないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。3世代の交配時及び離乳時の親動物の体重では、時として対照群に比して有意な増減がみられたが、一定の傾向は認められなかった。仔動物では、3世代にわたっていずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、最高投与量の300ppmにおいても繁殖性に及ぼす影響は認められなかった。

(バージニア医科大学、1970年)

催奇形性試験

1. ラットを用いた催奇形性試験

1群20匹のFDRL系妊娠ラットにコーンオイルに溶解したプロピザミド原体を0、7.5及び15mg/kgの投与レベルで妊娠6日目から16日目まで11日間、毎日1回経口投与した。妊娠0、6、13及び20日目に母動物の体重を測定した。妊娠20日目に帝王切開し、着床数、生存及び死亡・吸収胎仔数を検査した。また、生存胎児の体重を測定し、骨格及び軟組織の異常を検査した。

その結果、母動物の体重変化では、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかった。着床数、生存胎仔数、死亡胎仔数及び胎仔の平均体重においても検体投与の影響は認められなかった。骨格形成では、小さな変異がみられたが、同研究所の背景データにおける変化と一致しており、検体投与に関連したものはなかった。

以上の結果から、最高投与量の15mg/kg/日でも胎仔に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

(Food and Drug Research Lab、1971年)

2. ウサギにおける催奇形性試験

1群18匹のニュージーランドホワイト種妊娠ウサギに0.5%メチルセルローズ溶液に懸濁したプロピザミド原体を0、5、20及び80mg/kgの投与レベルで妊娠7日目から19日目まで13日間、毎日1回経口投与した。妊娠0日から29日の間に母動物の体重を測定した。妊娠29日目に帝王切開し、黄体数、着床数、吸収数及び生存胎仔の性別・体重を測定し、胎仔の外表、骨格及び軟組織の異常を検査した。また、すべての母動物を剖検し、さらに肝臓については、重量の測定及び病理組

組織学的検査を行った。

その結果、20及び80mg/kg投与群では、母動物に毒性徴候の発生頻度の増加が認められた。さらに、80mg/kg投与群では、母動物の死亡、体重減少、肝臓重量の増加、肝臓の肉眼及び顕微鏡病変の発生頻度の増加がみられ、流産とこれに伴う後期吸収も認められた。検体投与に関連した胚毒性、胎仔毒性及び奇形はいずれの投与群にも認められなかった。

以上の結果から、母動物に対する最大無作用量は5mg/kg/日であり、最高投与量の80mg/kg/日でも胎仔に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

(ローム・アンド・ハース・カンパニー、1985年)

変異原性試験

1. DNA修復試験

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、rec-assay法でDNA損傷を検定した。

その結果、最高濃度である2000 μ g/diskにおいても両株に生育阻止を認めなかった。

以上の結果から、プロピザミドのDNA損傷誘発性は陰性であると判断された。(残留農薬研究所、1978年)

2. 復帰変異性試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌(TA1535、TA100、TA1537、TA1538、TA98株)及びトリプトファン要求性大腸菌(WP 2 hcr株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。

その結果、最高濃度である5000 μ g/plateにおいてもいずれの菌株に対してS-9 Mix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。

以上の結果から、プロピザミドの復帰変異誘発性は陰性であると判断された。(残留農薬研究所、1978年)

3. 宿主経由試験

プロピザミドの50、500及び5000mg/kgの投与量でマウスに1日1回、5日間連続経口投与した。最終投与30分後にヒスチジン要求性のサルモネラ菌(TA1530、GA46株)をマウスの腹腔内に注入した。3時間後腹腔内から菌液を回収し、復帰変異性を検定した。

その結果、いずれの投与群においても復帰変異菌数の増加は認められなかった。

以上の結果から、プロピザミドの復帰変異誘発性は陰性であると判断された。

(Litton Bionetics、1973年)

4. 細胞遺伝学的試験

プロピザミドを5、50及び500mg/kgの投与量でラットに5日間毎日経口投与した後、コルセミド4mg/kgを腹腔内投与した。2時間後に動物を屠殺し、採取した骨髓細胞により標本を作成し、染色体異常について検査した。

その結果、5及び50mg/kg投与群では異常は認められなかった。500mg/kg投与群では、染色体切断のある2個の細胞が認められたものの当研究所における背景データの範囲内にあることから、検体投与による異常とは考えられなかった。

以上の結果から、プロピザミドのラット骨髓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。

(Litton Bionetics、1973年)

要 約

前述のような各種毒性試験成績等を基として、プロピザミドの安全性が評価され、昭和48年2月に日本芝に対して、また昭和54年12月にレタスを対象とした登録を取得した。

プロピザミドの登録保留基準値は野菜で0.1ppmと設定されている。

プロピザミドは定められた安全使用基準を遵守すれば、安全性の高い薬剤であり、農業資材の一つとして有用であると考えられる。

問合せ

三洋貿易株式会社 農薬部 技術グループ
〒101 東京都千代田区神田錦町2-11