

IPCの毒性試験成績の概要

保土谷化学工業株式会社 農薬事業部

薬剤の概要

IPCは畑地の根菜類に対する土壌処理剤および茎葉散布剤であり、また葉菜類の一年生イネ科雑草（スズノテッポウ、スズメノカタビラ等）や広葉雑草に効果を示す除草剤である。本剤は1950年（昭和25年）に米国PPG社によって発見され、日本では1967年（昭和42年）に保土谷化学が除草剤として開発したカーバメート系化合物である。

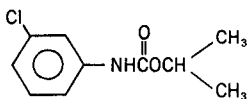
IPCは農耕地優占雑草であるイネ科雑草に卓効を示すこと、および代謝物などの残留毒性がないことなどから、今日でも重要な除草剤として位置づけられ、日本においては1971年（昭和46年）から委託試験を行ない、現在、IPC乳剤（45.8%）、IPC粉剤（5%）およびIPC粒剤（2.2%および5%）等が登録され、市販されている。

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。

一般式：クロロプロファム (Chlorpropham)

化学名：Isopropyl N-(3-chlorophenyl) carbamate

構造式：



分子式：C₁₀H₁₂ClNO₂

外観：白色結晶

比重：1.18 (30℃)

融点：38~40℃

蒸気圧：1×10⁻⁵~1×10⁻⁶mm Hg (25℃)

溶解度：(g/ℓ、25℃)：水 89ppm、クロロホルム 5310、アセトン 4510、ベンゼン 3380、エタノール 1000以上、メタノール 1000以上、キシレン 1000以上、エーテル 1000以上、ケロシン 100

分配係数：log Pow3.67 (n-オクタノール/水、20℃)

安定性：熱に対しては常温で安定。247℃以上で分解してm-クロロフェニルイソシアネートとイソプロピルアルコールを生ずる。酸あるいはアルカリ条件下で加水分解され、m-クロロアニリン、炭酸ガス、イソプロピルアルコールを生成する。太陽光による半減期(25℃)は約130hrsで、主な分解生成物は脱クロルヒドロキシル基置換体である。

本剤の各種毒性試験結果を以下に示す。

急性毒性試験

IPC原体およびその製剤のラットとマウスにおける経口、経皮および吸入の各投与経路における急性毒性の結果を表に示した。本剤のラットとマウスに対する急性毒性はきわめて弱く、また、性差も認められなかった。

検体	動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試験期間 (報告年)
原体	ラット	経口	雄	5,800	ボゾリサーチセンター (1980年)
			雌	6,000	
		経皮	雄	>4,000	
			雌	>4,000	
	吸入	雄	1.68~2.33 (mg/ℓ)	化学品検査協会 (1988年)	
		雌	2.33~3.40 (mg/ℓ)		

原体	マウス	経口	雄	3,580	ボゾリサーチセンター (1980年)
			雌	4,200	
製剤*	ラット	経口	雄	5,404	日本生物化学センター (1988年)
			雌	4,610	
		経皮	雄	>2,000	
			雌	>2,000	

* : 45.8%乳剤

刺激性試験

皮膚感作性試験

1. 眼一次刺激性試験

IPC45.8%乳剤の眼に対する一次刺激性試験を日本白色種雄ウサギ(1群9匹)を用いて検討した。右眼に検体0.1mlを適用し、3匹について適用2分後に洗眼処理を行ない、残りの6匹は非洗眼群とした。非洗眼群は適用後1、24、48、72時間および4~15日後、洗眼群は1、24、48、72時間および4~6日後に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察した。

その結果、非洗眼群では角膜に軽微な混濁、虹彩に軽度な充血、結膜に軽度の発赤および腫脹が観察された。洗眼群では角膜の混濁が認められたが、24時間後には消失した。結膜の発赤は5日後まで継続して観察されたが、虹彩の充血は認められなかった。

以上の結果、IPC45.8%水和剤はウサギの眼粘膜に対してわずかな刺激性があるものと判断した。

(臨床医科学研究所、1985年)

2. 皮膚一次刺激性試験

IPC45.8%乳剤の皮膚に対する一次刺激性試験を日本白色種雄ウサギ(1群6匹)を用いて検討した。刈毛した背部皮膚の右側に2×3cmの塗布部位を作り、検体0.5mlを塗布した2×3cmのガーゼで4時間被覆固定した。なお、左側の皮膚にはガーゼのみを適用した。検体除去1、24、48および72時間後に塗布部位の紅斑、痂皮および浮腫の刺激性変化を観察した。

その結果、適用後1時間目に軽度な紅斑が観察されたが、48時間後には消失した。その他、痂皮および浮腫の形成は認められず、IPCの皮膚に対する一次刺激性はないものと判断した。

(臨床医科学研究所、1985年)

IPC45.8%乳剤のモルモット(1群10~20匹)に対する皮膚感作性をMaximization法により検討した。皮膚感作6日後に背部を剪毛し、IPC(乳剤)の25%白色ワセリン軟膏250gを2×4cmの濾紙を塗り、48時間後閉塞貼付した。検体投与群では14日後にIPC(乳剤)25%含有白色ワセリン軟膏を2×2cmの濾紙に塗り、24時間貼付により誘発した。誘発24および48時間後に適用部位の紅斑および浮く腫を肉眼的に観察した。

その結果、誘発部位の皮膚に軽度な紅斑が認められたが、各投与群間に差はなく、24時間後には消失した。

以上の結果から、IPC45.8%乳剤のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断した。

(日本生物化学センター、1988年)

急性遅発性神経毒性試験

IPCのニワトリ(雌:1群10羽)に対する急性遅発性神経毒性を検討した。検体を1%メチルセルロースに懸濁し、5,000mg/kgの投与レベルで1回経口投与し、さらに21日後に再投与した。陽性対照にはTOCP 500mg/kg、陰性対照には1%メチルセルロースを投与した。

その結果、検体投与群および陰性投与群では42日間の全観察期間を通じて神経毒性は全くみられなかったが、陽性対照群では投与後10日より18日目までに全例で遅発性運動失調症状の発現を認めた。病理組織学的検査では検体投与群および陰性対照群で自然発生的な軽度の変性軸索が認められたのみであったが、陽性対照群では脳、脊髄および末梢神経で有意な軸索の変性を示した。

以上の結果から、IPCのニワトリにおける遅発性神経毒性は認められなかった。

(ハンチンドンリサーチセンター、1987年)

ラット亜急性毒性試験

IPCを0、310、1,250、5,000および20,000ppmの濃度で含有した飼料を、1群10匹の雄性ラットに90日間摂取させた。

その結果、体重変化は各投与群で平均体重の増加が認められた。摂餌量でも各投与群で飼料摂取量の増加が認められた。臓器重量は1,250ppm投与群で平均肝臓重量の有意な増加を示した。病理組織学的検査では検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果、IPCのラットにおける亜急性毒性試験より最大無作用量は310ppm (17mg/kg/日) と判断した。

(Pittsburgh Plate Glass Company, 1954年)

慢性毒性試験

1. マウスにおける18ヵ月慢性毒性・発癌性併用試験

IPCを0、200、1,200および6,000ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄各60匹のスイスホワイト系マウスに18ヵ月間摂取させた。

その結果、一般状態の変化においては検体投与に関連したと思われる影響は見られなかった。各群の死亡率は対照群と比較して特に差異は認められなかった。体重変化は200ppm投与群雌雄、1,200ppm投与群雌および6,000ppm投与群雌雄で体重増加抑制が認められた。摂餌量においては検体投与に関連した影響は認められなかった。血液学的検査では、6,000ppm投与群雌雄で血色素量の増加および雌で平均赤血球容積値の増加が見られた。血液生化学的検査では、GPT値が12ヵ月の雌では低く、各投与群の雄では高かった。尿検査では12および18ヵ月目の各投与群雌において、高度の尿蛋白が検出され、18ヵ月目の各投与群雌雄で軽度ないし中等度の蛋白が検出された。また、200ppm投与群雌雄および1,200ppm投与群雌に赤血球の増加が認められた。臓器重量は、200ppm投与群雌で腎臓重量および対体重比の減少、200ppm投与群雌および1,200ppm投与群雌で肝臓重量、対体重比および対脳重量比の減少、1,200ppm投与群雌および6,000ppm投与群雌雄で心臓重量、対体重比および対脳重量比の増加、6,000ppm投与群雌雄で脾臓重量、対体重比および対脳重量比の増加が認められた。肉眼的病理検査では6,000ppm投与群で腹部内臓および口腔内に著しい暗赤色化が認められた。病理組織学的検査では検体

投与に関連したと思われる変化は認められなかった。また、検体投与に関連した腫瘍の発生は認められなかった。

以上の結果から、IPCのマウスにおける18ヵ月間の飼料混入投与慢性毒性・発癌性併用試験により、6,000ppm投与群雌雄で体重増加抑制、血液検査で血色素および平均赤血球容積値の増加、臓器重量で脾臓重量の増加などが認められたことにより、最大無作用量は1,200ppm (雌雄共：131mg/kg/日) であると判断した。

(Industrial BIO-TEST Laboratories, Inc. 1976年)

2. ラットにおける24ヵ月慢性毒性・発癌性併用試験

IPC原体を0、200、2,000および20,000ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄各25匹のアルビノラットに24ヵ月摂取させた。

その結果、一般状態の変化においては検体投与に関連したと思われる影響は見られなかった。各群の死亡率は対照群と比較して特に差異は認められなかった。体重変化は20,000ppm投与群雌雄において体重増加抑制が認められた。摂餌量は20,000ppm投与群雌雄において増加が認められた。血液学的検査では20,000ppm投与群雌雄で血色素およびヘマトクリット値の低下傾向が見られた。尿検査では20,000ppm投与群雌雄で蛋白の増加傾向が見られた。臓器重量は20,000ppm投与群雌雄で肝臓、脾臓および精巣重量の増加が見られた。病理組織学的検査では20,000ppm投与群で肝臓のうっ血が見られた。検体投与に関連した腫瘍の発生は認められなかった。

以上の結果から、IPCのラットにおける24ヵ月間の飼料混入慢性毒性・発癌性併用試験より、20,000ppm投与群において体重増加抑制、摂餌量の増加、血液学的検査での血色素数およびヘマトクリット値の低下、臓器重量での肝臓および脾臓の対体重比の増加が認められたことにより、最大無作用量は2,000ppm (240±37mg/kg) であると判断した。

(バージニア医科大学薬理学科、ニューヨーク州立大学医学部病理学科、1965年)

3. イヌにおける12ヵ月慢性毒性試験

IPC原体を0、200、2,000および20,000ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄2匹のビーグル犬に12ヵ月摂取させた。

その結果、全投与期間を通じて検体の投与に関連したと思われる中毒症状および死亡例は認められなかつ

た。体重変化では、各投与群雌雄で体重減少が見られた。摂餌量では、200ppm投与群雌雄で増加、2,000および20,000ppm投与群雌雄で減少が認められた。血液学的検査では、20,000ppm投与群で血色素数および赤血球容積値の有意な減少が認められた。尿検査では検体投与に関連した影響は見られなかった。臓器重量は20,000ppm投与群雄で腎臓および脾臓、同投与群雌で肝臓および脾臓の対体重比の増加が認められた。病理組織学的検査では20,000ppm投与群で肝臓のうっ血が見られた。

以上の結果から、IPCのイヌにおける12ヵ月間の飼料混入投与慢性毒性より、20,000ppm投与群において体重減少、血液学的検査での血色素数および赤血球容積値の減少、臓器重量での肝臓および脾臓の対体重比の増加、および病理組織学的検査において肝臓のうっ血が見られたことにより、最大無作用量は2,000ppm (524 mg/kg) であると判断した。

(バージニア医科大学薬理学科、ニューヨーク州立大学医学部病理学科、1965年)

ラット繁殖性試験

IPCを0、300、1,000および3,000ppmの濃度で含有した飼料を、1群雌雄各28匹のCr1:COBS CD (SD) BR系ラットに3世代(P₀、F₁、F₂)にわたって自由摂取させた。

その結果、各世代の親動物および仔動物とも、検体投与に関連したと思われる異常な症状および行動は見られなかった。また、各世代の300ppm投与群雌に認められた死亡率についても投与に起因する影響は見られなかった。体重変化ではF₁の3,000ppm雌雄親動物で増加傾向。F₁の3,000ppm仔動物において減少傾向、また300および1,000ppm投与群雄で増加傾向が見られた。摂水量はF₁の3,000ppm雌雄親動物、300および1,000ppm投与群雄で増加傾向が見られた。摂餌量はF₁の3,000ppm雌において減少傾向が認められた。臓器重量では3,000ppm投与群雌雄親動物および仔動物で脾重量の増加、F₀雌で肝重量の増加およびF₀雄で副腎重量の減少、また、300および1,000ppm投与群では脾重量の増加傾向が認められた。病理組織学的検査では各投与群で含鉄細胞数の増加傾向が見られた。各世代の交配および繁殖能力においては検体投与に関連した影響は見られなかった。

以上の結果、IPCのラットにおける3世代繁殖毒性試験による最大無作用量は1,000ppm(雄:79.5mg/kg/日、

雌:88.3mg/kg/日)と判断した。

(ハンチンドンリサーチセンター、1987年)

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

IPCを1%メチルセルロースに懸濁し、0、200、400および800mg/kgの投与レベルで、1群35匹のCr1:COB-SCD (SD) BR系ラットの妊娠後6~15日までの10日間、毎日1回経口投与し、母体および胎仔に及ぼす影響について検討した。

その結果、母動物に対する影響として、一般状態では200、400および800mg/kg投与群で流産、摂餌量では800mg/kg投与群で減少傾向、臓器重量で400および800mg/kg投与群で脾重量の増加が認められた。胎仔動物の同腹仔数、着床後死亡率、同腹仔および平均胎仔体重、奇形および骨格異常検査において、対照群との間に統計学的有意差はなく、検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果より、IPCのラットにおける催奇形性試験による最大無作用量は200mg/kg/日以下であると判断した。また、最高投与量の800mg/kg/日においても、胎仔に対して催奇形性を及ぼさないものと判断した。

(ハンチンドンリサーチセンター、1987年)

2. ウサギにおける催奇形性試験

IPCを1%メチルセルロースに懸濁し0、50、150および450mg/kgの投与レベルで、1群16~18匹のニュージールランドホワイト種ウサギの妊娠後6~18日までの13日間、毎日1回経口投与し、母体および胎仔に及ぼす影響について検討した。対照群には1%メチルセルロースを投与した。

その結果、母動物に対する影響として、一般状態では食欲不振および眼瞼蒼白、体重変化では増加抑制、摂餌量では減少傾向が450mg/kg投与群で見られた。剖検所見では450mg/kg投与群の中間屠殺例において肺の異常および胃粘膜の出血性陥没が認められた。胎仔動物の奇形および骨格異常検査において、450mg/kg投与群で高頻度の過剰肋骨が認められたが、検体投与に関連するものとは思われなかった。

以上の結果より、IPCのウサギにおける催奇形性試験による最大無作用量は150mg/kg/日であると判断した。また、最高投与量の450mg/kg/日においても、胎仔に対

して催奇形性を及ぼさないものと判断した。

(ハンチンドンリサーチセンター、1986年)

変異原性試験

1. 遺伝子突然変異原性

(1) 細菌を用いた復帰変異原性試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌5株(TA100、TA1535、TA98、TA1537、TA1538)およびトリプトファン要求性大腸菌1株(WP 2 hcr)を用い、ラット肝より調製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1、5、10、50、100、500、1,000および5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度で処理した時の遺伝子突然変異性を検討した。なお、陽性対照として2 NF、AF-2、9 AA、 β -Proを用いた。

その結果、S-9 Mixの存在下および非存在下にもかかわらず最高の濃度である5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ においても、対照群に比べて復帰変異コロニー数の増加が認められなかったことから、IPCの復帰変異誘発性は陰性であると判断した。(残留農薬研究所、1978年)

(2) 宿主経由試験

塩基置換型ヒスジン要求性サルモネラ菌(TA 1535)を用いて、IPCを0.5%トラガントゴムに溶解し、CFLPマウス(1群雌雄各5匹)に1,000、2,000および4,000 mg/kgの濃度で24時間隔で2回強制経口投与した。2回目の投与終了直後に、細菌懸濁液を2 ml腹腔内投与し、宿主に対する影響および復帰変異コロニー数を推定した。陽性対照としてジメチルニトロソアミンを投与した。

その結果、IPC投与群は対照群と比較し、突然変異発現頻度に有意な増加は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下におけるIPCの復帰変異誘発性は陰性であると判断した。

(ハンチンドンリサーチセンター、1978年)

2. DNA修復試験

枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株(H-17)および欠損株(M-45)を用い、非代謝活性化法によりIPCを20、100、200、500、1,000および2,000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ の濃度で処理した時のDNA損傷誘発性を検討した。なお、陰性対照としてカナマイシンを、陽性対照としてマイトマイシンCを用いた。

その結果、最高濃度である2,000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ においても、両株に生育阻止を認められなかったことから、IPCのDNA損傷誘発性は陰性であると判断した。

(残留農薬研究所、1978年)

3. in vitro 染色体異常誘発性

チャイニーズハムスターの継代培養した肺由来線維芽細胞(CHL/IU)を用い、代謝活性化系の存在下および非存在下において、IPCを50、100、200および400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (24~48時間処理)および313、625、1,250および2,500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (6~18時間処理)の濃度で処理した時の染色体異常誘発性を検討した。なお、陽性対照としてマイトマイシンC(非活性化法)およびジメチルニトロソアミン(活性化法)を用いた。

その結果、観察可能な最高濃度である200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (24~48時間処理)および1,250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (6~18時間処理)においても異常を有する細胞数の増加が認められなかったことから、IPCの染色体異常誘発性は陰性であると判断した。(日本生物化学センター、1988年)

要 約

IPCについて、各種毒性試験を実施し、安全性を評価した。

本剤の急性毒性は極めて弱く、性差も認められなかったことから、本剤は普通物に該当した。ウサギを用いた眼一次刺激性試験で極く軽度な刺激性が認められたものの、ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験およびモルモットを用いた皮膚感作性試験では陰性であった。

亜急性毒性および慢性毒性試験においては、高用量投与群で体重増加抑制、血色素または赤血球容積値の減少、さらに脾臓の重量増加が認められたが、特定臓器への病理組織学的変化は認められず、催腫瘍性も認められなかった。また、繁殖性に及ぼす影響、催奇形性および変異原性試験においても特記すべき毒性症状の発現は認められなかった。

従って、IPCは定められた使用方法および一般的注意事項を遵守すれば安全性を確保できる農薬であり、有用な農業資材として評価されている。

問合せ

保土谷化学工業株式会社 農薬事業部
〒105 東京都港区虎ノ門一丁目4番2号