

プロマシルの毒性試験の概要

デュボン ジャパン リミテッド 農業用製品事業 企画・開発部

薬剤の概要

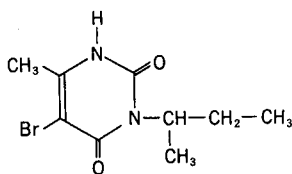
プロマシルは1962年（昭和37年）に米国デュボン社によって開発されたヒル反応を阻害するウラシル系除草剤である。国内では、1964年（昭和39年）より、委託試験を開始し、昭和40年に80%水和剤（ハイパー X）、昭和58年に1.5%粒剤及び5%粒剤が登録許可となり、市販されている。本剤は温州みかんに対して優れた選択性を持つと共に、雑草を容易に且つ、適切な期間確実に防除することから、温州みかん園の雑草防除剤及び非農耕地用除草剤として重用されている。諸外国に於いても、柑橘類及びパイナップル用除草剤として利用されている。

本剤の物理化学的性質を以下に示す。

一般名：プロマシル、Bromacil

化学名：5-プロモ-3-セコンダリーブチル-6-メチルウラシル
5-bromo-3-sec-butyl-6-methyluracil

構造式：



分子式：C₉H₁₃BrN₂O₂

分子量：261.1

外 観：白色結晶性固体

比 重：1.55 g/ml (25℃)

融 点：158~159℃

蒸気圧：2.5×10⁻⁷mm Hg (25℃)

0.8×10⁻³mm Hg (100℃)

溶解度：(g/100ml, 25℃)

水 0.0815 (815ppm)

アセトン 16.7

エチルアルコール 13.4

水酸化ナトリウム（3%水溶液）8.8

アセトニトリル 7.1

キシレン 3.2

安定性：対熱-融点付近まで安定

酸、アルカリ性-

水、塩基性水溶液、一般の有機溶媒中で安定。

強酸中で徐々に分解。

微生物-土中湿条件下で微生物によって炭酸ガス、アンモニア臭素酸に分解される。

本剤の各種毒性試験結果を以下に示す。

急性毒性試験

検体	動物	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	♂	701	動物繁殖研究所 (1982年)
			♀	691	
		皮下	♂	484	// (1978年)
			♀	474	
		腹腔	♂	392	
			♀	370	
	経皮	♂	>2,000	佛臨床医学研究所 (1986年)	
		♀	>2,000		
	マウス	経口	♂	931	動物繁殖研究所 (1978年)
			♀	860	
		皮下	♂	674	
			♀	647	
腹腔		♂	440		
		♀	396		
製剤	ラット*	経口	♂	5,175	米国デュボン社 ハスケル研究所 (1965年)
			♂	>4.8 (mg/ℓ) 半数致死濃度	
	マウス*	経口	♂	1,849	佛臨床医学研究所 (1986年)
			♀	1,796	
	ウサギ**	経皮	♂	>5,000	米国デュボン社 ハスケル研究所 (1975年)

*：80%水和剤

**：70%水溶液

刺激性・感作性試験

プロマシルの眼及び皮膚に対する刺激性についてそれぞれ、白色種ウサギ及び白色種モルモットを用いて検討した。

1. 眼一次刺激性試験

検体(50%水和剤)の粉末10mg及び10%懸濁液0.1mlをそれぞれ1群2匹のウサギの両眼に点眼し、そのうち各1匹については投与20秒後に眼を洗浄した。他の1匹の両眼は非洗浄とした。投与後7日間、眼に対する刺激性を観察した。その結果、洗眼群及び非洗眼群共に軽度の結膜刺激性が認められた。

以上の結果より、検体はウサギの眼に対して軽度の一時的な刺激性を有するものと判断した。

(米国デュボン社ハスケル研究所、1962年)

2. 皮膚一次刺激性及び皮膚感作性試験

検体(80%水和剤)を1% Du PonoI®で50%懸濁液とし、モルモット(若齢及び老齢)の刈毛皮膚及び非刈毛皮膚に塗布し、24時間後の皮膚刺激性を観察した。また、刈毛皮膚については週3回、3週間にわたって塗布による感作処理を行ない、更に2、3週間の期間において塗布により惹起し、皮膚感作性を観察した。その結果、検体投与による刺激性が認められ、若齢よりも老齢に対して若干強い傾向を示したが、いずれに於いても軽微であった。皮膚感作性は認められなかった。

以上の結果より、検体は若齢モルモットの皮膚に対して軽度の刺激性を有し、老齢モルモットに対しては若干強く作用するものと考えられた。皮膚感作性はないものと判断した。

(米国デュボン社ハスケル研究所、1962年)

亜急性毒性試験

○ラットに於ける3ヶ月亜急性経口毒性試験

検体(80%水和剤)を0(G1)、50(G2)、500(G3)、2,500~5,000(G4A)及び2,500~5,000~6,000~7,500ppm(G4B)の濃度で含有した飼料を1群雌雄各10匹のChR-CDラットに90日間摂食させた。

(尚、G4A及びG4B群では途中で検体濃度を上げた)。その結果、全投与期間を通して、検体投与に関連した中毒症状は認められず、全ての群で死亡は認められなかった。最高投与群(G4A及びG4B)雄で投与期間後期に体重の有意な減少が見られ、特にG4B群雄では食餌効率も有意に低下した。血液学的検査では、G4A及びG4B群雄で赤血球数の有意な低下が一時的に認められたが、後に回復した、尿検査では異常は認められなかった。

臓器重量測定では、G4A及びG4B群雄の相対腎重量及び雌の絶対及び相対肝重量、並びにG4A群雌の相対卵巣重量、G4B群雄の絶対脾重量が有意に低下した。また、G4A及びG4B群の臓器重量/脳重量比を対照群と比較したところ、両群の雄の腎重量/脳重量比、雌の肝重量/脳重量比が高い値を示した。肉眼的及び病理組織学的検査では、G4A及びG4B群で甲状腺の肥大又は、充血が認められ、G4A群雌とG4B群雌雄では腎臓淡色化が認められた。

又、G4A及びG4B群雌雄では、腺活性の増加を示すと思われる甲状腺に於けるコロイド量及び濾胞の大きさの減少、上皮の高さの増加及び上皮とコロイドの空泡形成の増加と肝臓小葉中心細胞の肥大が認められた。以上の結果より、プロマシルのラットに於ける3ヵ月間混餌投与試験による最大無作用量は、G4A及びG4B群で認められた甲状腺の肥大又は充血及び腺活性の増加、肝臓の小葉中心細胞の肥大、腎臓の淡色化を考慮して500ppm(雄:38.7mg/kg/日、雌:41.8mg/kg/日)であると判断した。

(米国ヘイズルトン研究所、1962年)

慢性毒性試験

1. ラットに於ける24ヶ月慢性毒性試験

検体(82.0%水和剤)を0、50、250及び1,250ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄各36匹のChR-CDラットに24ヶ月間摂食させた。その結果、全投与期間を通して、検体投与に関連した中毒症状は認められず、死亡率に於いても対照群と各投与群とで差異を認めなかった。1,250ppm投与群雄では有意な体重増加抑制が認められ、摂餌量及び食餌効率も僅かに劣った。血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量測定では検体の投与による異常は認められなかった。尿検査では、1,250ppm雌雄で浸透圧濃度の有意な低下が認められた。病理

組織学的検査では、1,250ppm投与群の甲状腺に軽微な過形成が認められた以外、検体投与に起因する変化は認められなかった。以上の結果より、プロマシルのラットに於ける24ヶ月混餌投与試験による最大無作用量は1,250ppm投与群で甲状腺の過形成が認められたことを考慮して250ppm（雄：10.2mg/kg/日、雌：12.2mg/kg/日）であると判断した。

（米国デュボン社ハスケル研究所 1966年）

2. ラットに於ける24ヶ月慢性毒性及び発癌性試験

プロマシルを0、50、250及び2,500ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄各72匹のCrI：CD®BRラットに24ヶ月間摂食させた。その結果、全投与期間を通して、検体投与に関連した中毒症状は認められず、死亡率に於いても対照群と各投与群とで差異を認めなかった。2,500ppm投与群雌雄では全試験期間を通じて、また250ppm投与群雌雄では投与2年目に体重増加抑制が認められ、2,500ppm投与群雌雄及び250ppm投与群雌雄では同期間に摂餌量及び食餌効率も低下した（250ppm投与群の摂餌量低下は雄のみ）。血液学的検査及び血液生化学的検査では、検査した項目は、全て、正常値の範囲内での変動であり、検体の投与による影響は認められなかった。尿検査及び眼科学的検査に於いても検体の投与によると考えられる異常は認められなかった。臓器重量測定では、認められた全ての変化は、体重減少に伴う変化か、病理組織学的な裏づけを欠く生物学的に意義のない変化であり、検体の投与に起因するものではなかった。肉眼的病理検査では2,500ppm投与群雌雄でいくつかの統計学的有意な変化が認められたが、これらの変化の多くは生存率の増加や体重、摂餌量の減少に関連する変化であると考えられる、その他の投与群に認められた変化は生物学的に意義のないものであった。病理組織学的検査では検体の投与に関連すると思われる肝臓に於ける間脈周囲脂肪化の発生頻度の減少が2,500ppm投与群雌雄で認められた。しかしながら、この変化は体重減少に対する生理的順応を示すもので検体による「毒性」とは考えられなかった。その他の認められた変化は、体重減少や生存率の増加に関連する変化か、生物学的に意義のない変化であった。検体投与による腫瘍性病変の発生は認められなかった。以上の結果より、プロマシルのラットに於ける24ヶ月間混餌投与試験による最大無作用量は、2,500及び250ppm投与群雌雄で体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の低下が

認められたことを考慮して、50ppm（1.96mg/kg/日、雌：2.64mg/kg/日）であると判断した。

（米国デュボン社ハスケル研究所 1989年）

3. マウスに於ける18ヶ月慢性毒性及び発癌性試験

プロマシルを0、250、1,250及び5,000ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄各80匹のCD-1系マウスに18ヶ月間摂食させた。その結果、全投与期間を通して、検体投与に関連した中毒症状は認められず、死亡率においても対照群と各投与群とで差異を認めなかった。5,000ppm投与群雌雄及び1,250ppm投与群雌雄で体重増加抑制が認められたが後に回復した。

血液学的検査では、検体の投与によると思われる異常は認められなかった。臓器重量測定では、5,000ppm投与群雌雄及び1,250ppm投与群雌雄で絶対及び相対肝重量が有意に増加した。肉眼的病理検査では異常は認められなかった。病理組織学的検査では、5,000ppm投与群雌雄で瀰漫性の肝細胞腫大が観察され、肺の塵埃細胞が増加した。又、同群雌雄では、肝腫瘍の発生が比較的低頻度ではあるが有意に増加し、心房血栓及び精巣の萎縮性変化が高頻度に認められた。1,250ppm投与群の雄では肝細胞腫大及び精細管萎縮の有意な発生頻度増加、また、雌では肺の塵埃細胞集簇の発生頻度の有意な増加が認められた。

以上の結果より、プロマシルのマウスに於ける18ヶ月間混餌投与試験による最大無作用量は、1,250及び5,000ppm投与群に認められた病理組織学的変化を考慮して250ppm（雄：34mg/kg/日、雌：52mg/kg/日）であると判断した。（米国デュボン社ハスケル研究所、1980年）

4. イヌに於ける24ヶ月慢性毒性試験

プロマシルを0、50、250及び1,250ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄各3匹のビーグル犬に24ヶ月間摂食させた。その結果、全投与期間を通して、検体投与に関連した中毒症状は見られず、いずれの投与群に於いても死亡は認められなかった。1,250ppm投与群雌雄では投与初期のみ体重増加抑制が認められたが、その他の血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量測定及び病理組織学的検査では検体投与に起因する影響は全く認められなかった。

以上の結果より、プロマシルのイヌに於ける24ヶ月間混餌投与試験による最大無作用量は、1,250ppm（雄：25.2mg/kg/日、雌：26.75mg/kg/日）であると判断した。

(米国デュボン社ハスケル研究所、1966年)

繁殖性試験

○ラットに於ける3世代繁殖毒性試験

検体(82~83%水和剤)を0及び250ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄各12匹のChR-CDラットに3世代(P、F1、F2)にわたり自由摂取させた。

P、F1及びF2の各世代で2度の交配を行ない、次世代を得た。第2産仔の一部の動物を離乳後選出し、次世代の親動物とした。F3世代の第2産仔動物の対照群及び投与群より、それぞれ雌雄10例の離乳ラットを選出し、病理組織学的検査を実施した。その結果、交配能力、繁殖能力及び病理組織学的検査結果に検体の投与に関連した変化は認められなかった。以上の結果より、プロマシルのラットに於ける3世代繁殖毒性試験による最大無作用量は250ppm以上であると判断した。

(米国デュボン社ハスケル研究所、1966年)

催奇形性試験

1. ラットに於ける催奇形性試験

プロマシルを0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、20、75、200及び500mg/kg/日の投与レベルで1群25匹のCr1:CD®BR系ラットに妊娠7日~16日目までの10日間、毎日1回経口投与した。母体については、妊娠22日目に屠殺し、黄体数、着床数、生存及び死亡胎仔数、並びに吸収胚数を記録し、肉眼的病理検査を実施した。また肝臓及び妊娠子宮の重量も測定した。生存胎仔については、外表異常、骨格異常及び内臓異常の有無を検査した。その結果、母動物の75mg/kg以上の投与群で体重の増加抑制と摂餌量の減少が認められ、500mg/kg投与群では肝重量の増加も認められた。胎仔では500mg/kg投与群雌の胎仔体重の低下が見られ、200及び500mg/kg投与群では、骨格異常を持つ胎仔の発生頻度に有意な増加が認められた。

以上の結果より、プロマシルのラットに於ける催奇形性試験による最大無作用量は母動物及び胎仔に対してそれぞれ20mg/kg/日及び75mg/kg/日であると判断した。また最高投与量である500mg/kg/日に於いてもプロマシルは胎仔に対して催奇形性を及ぼさないものと判断した。

(米国デュボン社ハスケル研究所、1988年)

2. ウサギに於ける催奇形性試験

プロマシルを0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、30、100、300及び500mg/kg/日の投与レベルで1群20匹のニュージーランドSPF系ウサギに妊娠7~19日目までの13日間、毎日1回経口投与した。母体については、妊娠29日目に屠殺し、黄体数、着床数、生存及び死亡胎仔数、並びに吸収胚数を記録し、肉眼的病理検査を実施した。また、肝臓及び妊娠子宮重量も測定した。生存胎仔については、外表異常、骨格異常及び内臓異常の有無を検査した。

その結果、母動物の300及び500mg/kg投与群で体重の増加抑制と摂餌量の減少が認められた。胎仔では、300及び500mg/kg投与群で吸収胚数の増加が認められたが、最高投与量である500mg/kgの用量に於いても検体の投与に起因した奇形及び変異の発生は認められなかった。以上の結果より、プロマシルのウサギに於ける催奇形性試験による最大無作用量は母動物及び胎仔に対していずれも100mg/kg/日であると判断した。また、最高投与量である500mg/kg/日に於いてもプロマシルは胎仔に対して催奇形性を及ぼさないものと判断した。

(米国デュボン社ハスケル研究所、1987年)

3. ウサギに於ける催奇形性試験

検体(80%水和剤)を0、50及び250ppmの濃度で含有した飼料を1群8~9匹のニュージーランド白色種ウサギに妊娠8日~16日目までの9日間自由摂取させた。母体については、着床数、吸収胚数、生存胎仔数及び死亡胎仔数を検査した。生存胎仔については、外表異常、骨格異常及び内臓異常の有無を検査した。

その結果、母動物及び胎仔共に検体投与によると思われる影響は何ら認められなかった。以上の結果より、本検体のウサギに於ける催奇形性試験による最大無作用量は母動物及び胎仔に対していずれも250ppmであると判断した。また最高投与量である250ppmに於いてもプロマシルは胎仔に対して催奇形性を及ぼさないものと判断した。

(米国ハイズルトン研究所、1966年)

変異原性試験

1. DNA修復性

枯草菌の*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法でプロマシルを20、100、200、500、1,000、2,000、5,000

及び10,000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ の濃度で処理した時のDNA損傷誘発性を検討した。その結果、最高濃度である10,000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ に於いても両株に生育阻止が認められなかったことから、プロマシルのDNA損傷誘発性は陰性であると判断した。(助残留農薬研究所、1978及び1983年)

2. 遺伝子突然変異原性

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 5株(TA1535, TA1537, TA1538, TA98及びTA100)及びトリプトファン要求性大腸菌 *E.coli* (WP2 hcr)を用い、ラットの肝より調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在及び非存在下でAmesらの方法により、プロマシルを10、50、100、500、1,000、5,000及び10,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度で処理した時の遺伝子突然変異性を検討した。その結果、薬物代謝酵素系の存在及び非存在にかかわらず評価可能な最高濃度である5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ に於いても対照群に比べ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、プロマシルの復帰変異誘発性は陰性であると判断した。

(助残留農薬研究所、1978及び1983年)

3. In Vivo 染色体異常誘発性

マウスの骨髓多染性赤血球を用いてプロマシルの小核誘発性を試験した。マウスへの検体投与量は0、5、75及び500 mg/kg とし、それぞれ24、48及び72時間後にマウスを屠殺し、マウス1匹当たり1,000個の骨髓多染性赤血球について小核の有無を検査した。その結果、検体投与群のマウスに毒性を示したレベルを含め、小核を有する多染性赤血球の発現率に於いて、濃度相関性及び対照と比して有意な増加は認められなかった。以上の結果より、プロマシルのマウスの骨髓細胞に対する小核誘発性は陰性であると判断した。

(米国デュポン社ハスケル研究所、1988)

一般薬理試験

○中枢神経系に対する作用

●睡眠延長作用

プロマシルを60、200及び600 mg/kg の用量でSlc:ICR系マウスに経口投与した。その60分後にヘキソバルビタールを腹腔内投与し、正向反射の消失から回復するまでの時間を睡眠時間として測定した。その結果、600 mg/kg 投与群で対照群に比べて睡眠時間の有意な延長が

認められた。

○血液に対する作用

●血液凝固に対する作用

プロマシルを200、600及び2,000 mg/kg の用量でSlc:Wistar/KYラットに経口投与した。投与60分後に腹部大静脈より採血し、血漿プロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間及びフィブリノーゲン量を測定した。その結果、いずれの投与群に於いても検体の血液凝固への影響は認められなかった。

以上の結果より、プロマシルの中枢神経系への抑制作用が示唆されたが、血液凝固能に対しては影響を及ぼさないものと判断した。

(助臨床医学研究所、1989年)

要 約

プロマシルについて各種毒性試験を実施し、安全性を評価した。その結果、モルモットを用いた皮膚一次刺激性試験に於いて軽微な刺激性が認められたのみで、経口/経皮/吸入毒性も低く、急性中毒の発現を示唆する有意な症状も認められず普通物に該当した。慢性毒性及び発癌性試験に於いても催腫瘍性は認められず、その他の繁殖性、催奇形性及び変異原性試験に於いても特記すべき毒性症状の発現は認められなかった。プロマシルは魚毒性も低く、その使用方法及び一般的注意事項を遵守すれば、環境及び作業員への安全性の高い薬剤であり、有用な農業資材の一つとして評価されている。

問合せ

デュポン ジャパン リミテッド

農業用製品事業 企画・開発部

〒105 東京都港区虎ノ門2丁目10番1号

新日鉱ビル デュポンタワー