

ピクロラムの毒性試験の概要

ダウ・エランコ日本株式会社 研究開発本部登録部

薬剤の概要

ピクロラムは、安息香酸のベンゼン環をピリジン環で置換した既登録のピコリン酸誘導体である。本剤は、米国ザ・ダウ・ケミカル・カンパニーで開発され、昭和39年に米国農薬登録を取得した。わが国においては昭和38年に紹介され、使用方法について様々な検討を重ねた結果、昭和44年に農林省林業試験場で、ピクロラムを木の楊枝に含浸させ、防除すべき雑草、雑木類の局所に施用し、これを防除する方法が案出され、とりわけ従来防除が困難であったクズを効率的に防除する技術が確立された。この剤を実用化するために、一定量の有効成分を均一に本針に含浸させかつ降雨によっても漏出ししないような製剤技術を確立した。本剤の化学構造と物理化学的性質は以下に示す通りである。化学名：4-アミノ-3,5,6-トリクロロピコリン酸
化学構造：

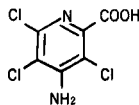


表1

検体	動物種	投与経路	供試数	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関	報告年
原体	ラット	経口	——	♀ > 8200	バイオケミカル・リサーチラボラトリー	1965年
	マウス	経口	——	♀ 2000~4000	バイオケミカル・リサーチラボラトリー	1965年
	ウサギ	経皮	——	約2000	バイオケミカル・リサーチラボラトリー	1965年
製剤	ラット	経口	♂・♀ 5	> 5000	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー	1987年
	ウサギ	経皮	♂・♂ 5	> 2000	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー	1987年

ピクロラムを経口・経皮投与して毒性を検討したが、投与に関連した臨床症状や死亡例は認められなかった。

以上より、通常の使用上の注意を守れば問題はないものと考えられる。

刺激性試験

ピクロラム製剤の眼および皮膚における一次刺激性を確かめるため、ウサギを用いて実施した。

分子量：241.5

性状：淡黄色粉体

融点：209.5~210℃

溶解度：(25℃)

水	430ppm
イソプロパノール	5,500
アセトン	20,000
キシレン	160
石油	10

ここでは、本剤の登録取得のために実施された安全性評価のための各種毒性試験成績について、とりまとめて報告する。

急性毒性試験（経口および経皮）

種々の投与経路による急性毒性試験を行ない、表1に示す結果を得た。

1. 眼刺激性

一方を対照眼、他方を処理眼として、ピクロラム20%製剤を点眼した。角膜、虹彩および結膜について14日間観察し、刺激性の評価を行った。点眼直後、不快の症状がみられ、また処理後に、不快、結膜浮腫、分泌物、虹彩の発赤がみられた。全症状は処理後14日目までに回復した。

(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー 1987年)

2. 皮膚刺激性

刈毛したウサギ背部皮膚(10cm²)にピクロラム20%製剤を1時間塗布し、皮膚の刺激性変化を調べた。6例中5例に軽度の紅斑がみられたが、72時間までに全症状は消失した。

(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー 1987年)

以上の結果より、ピクロラムは眼刺激性があるものの、皮膚刺激性はほとんどないものと判定された。

皮膚感作性試験

健康な男子29人について、ドレーズ変法によるパッチテストを行った。2×2cmの綿パッチをピクロラム20%製剤の5%水溶液0.2mlで湿めらせ、被験者の上腕あるいは背部皮膚に塗布した。その後パッチを除去し、観察を行い、以降計10回塗布し、誘発を行った。被験者中25人は全く陰性で、塗布時に使用したテープに反応した被験者が2人みられた。陽性反応を示した人はいなかった。

(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー 1981年)

亜急性毒性試験

1. ラットにおける3カ月亜急性毒性試験

一群雌雄各10匹のラットにピクロラムを0、1.0、0.3、0.1、0.03および0.01%の濃度で摂取させた。

その結果、1.0%投与群で1例呼吸障害によると思われる死亡例がみられた。また、0.3%投与群の肝の相対重量の増加が、1.0%投与群では肝と腎の相対重量の増加がみられた。1.0%投与群の雌で最終体重の減少が認められた。病理組織検査では、1.0%投与群で、肝の小葉中心性壊死が、腎では、雄で尿細管腎炎、雌で尿細管上皮腫脹が、また胆管上皮細胞増生がみられた。0.3%投与群で、胆管増生、小葉中心性壊死がみられた。

以上の結果より、本試験におけるピクロラムの最大無作用量は0.1%と判断された。

(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー 1962年)

変異原性試験

変異原性の有無を検討するために、微生物を用いてDNA損傷性及び復帰変異試験(代謝活性化を含む)を、また、マウスを用いて小核試験を行った。

1. 復帰変異試験及びRec-assay

復帰変異試験では、通常よく用いられる *Salmonella typhimurium*(TA98、TA1535、TA1537株)の用いた。本試験では、S-9 mixtureの添加および無添加ともに、5~5000μg/plateとした。陽性対照薬として、アジトナトリウム、2-アントラミン、2-ニトロフルオレン及びICR-191を用いた。ピクロラムは、代謝活性化を含め、いずれの濃度においても、復帰変異菌数の増加は認められなかった。また、陽性対照は、いずれも対照と比較して明らかな復帰変異菌数の増加を認めた。

*Bacillus subtilis*の組換え修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、代謝活性化系も行ってDNAの損傷の誘発性を検定した。試験濃度は、355~5680μg/diskとし、培養後阻止帯の長さを測定した。また、溶媒対照としてDMSO、陰性対照としてカナマイシン、陽性対照として、マイトマイシンC、2-アミノアントラセンを用いた。ピクロラムは、いずれの濃度においても両株に全く生育阻止帯を認めなかった。一方、陽性対照では明らかな生育阻止帯を生じた。

以上より、ピクロラムは、復帰変異誘発性、DNA損傷誘発性ともに陰性であると判断した。

(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー 1987年、相互生物医学研究所 1988年)

3. マウスにおける小核試験

1群雌雄5匹ずつのDC-1マウスにピクロラムを0、171、514及び1543mg/kgの用量で単回経口投与した。陰性対照はメトセル0.5%溶液、陽性対照はシクロホスファミドを用いた。投与後24および48時間の2群に分けて雌雄各5匹ずつを屠殺し、各動物について1000個の多染性赤血球を観察し、そのうち小核を有するものの出現頻度を記録した。

その結果、ピクロラムは、いずれの用量でも陰性対照と同等であり、小核の誘発性はないと判定した。

(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー 1985年)

生体機能に及ぼす影響試験

ピクロラムの生体機能に及ぼす影響について、マウス(Swiss系、雄)、イヌ(mongrel系)を用いた一般薬理試験を行い評価した。

1. 中枢神経系に対する作用

ピクロラムをマウスに100、400mg/kgの用量を腹腔内投与、イヌに512mg/kgを腹腔内投与、4～2048mg/kgを経口投与した。マウスについては、睡眠時間の延長、苦悶反応、抗痙攣作用、反射作用を調べ、イヌについては一般症状を調べた。

その結果、マウスでは、100及び400mg/kgで反射作用の抑制がみられた他、影響はみられなかった。イヌでは吐気の他に症状はみられなかった。

2. 循環器系に対する作用

ピクロラムをイヌに512mg/kgの用量で腹腔内投与し、血圧、呼吸数及び心拍数を測定した。

その結果、投与後5時間で、血圧と心拍数の抑制、及び呼吸数の低下がみられた。

(ピットマンモーア研究所 1963年)

要 約

ピクロラムの安全性評価のために各種毒性試験を実施した。その結果ピクロラムの急性毒性は弱く普通物に相当した。軽度の眼及び皮膚刺激性がみられたが、皮膚感作性は陰性であった。

ラットを用いた亜急性毒性試験では、高用量で肝と腎の相対重量の増加がみられ、同群雌で最終体重の減少がみられた。また高用量群で肝小葉中心性壊死、腎尿細管上腫張・腎炎などがみられた。中用量群では、胆管増生、肝小葉中心性壊死がみられた。変異原性試験においても全ての結果は陰性であった。

ピクロラムは、放牧地、工芸作物および林地における除草剤として開発された。昭和46年6月に、ケイピンの名で農林水産省に農薬登録され現在に至っている。

問合せ

ダウ・エランコ日本株式会社 研究開発本部登録部
〒105 東京都港区芝浦1-2-1