

DCPAの毒性試験の概要

東京有機化学工業株式会社 農薬技術センター 登録部毒性環境室
保土谷化学工業株式会社 農業事業部

薬剤の概要

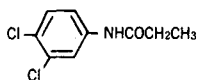
本薬剤は、わが国とアメリカにおいて時を同じくして除草作用をもつ物質であることが認められ、ヒエに優れた除草作用を示す稲作除草剤として開発されたものである。

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。

一般名：DCPA (国内) Propanil (外国)

化学名：3, 4ジクロロプロピオンアニリド

化学構造：



分子式：C₉H₉Cl₂NO

分子量：218.1

外観：無色の針状結晶

融点：91~92℃

蒸気圧：9 × 10⁻⁵ mm Hg (60℃)

溶解度：水 225ppm

イソホロン 60% (25℃)

イソプロピルアルコール 53% (")

メチルエチルケトン 64% (")

トルエン 6.4% (")

キシレン 5.3% (")

安定性：室温で安定

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（経口、経皮、皮下および腹腔投与）種々の投与経路による急性毒性試験を行い、以下の表に示す結果を得た。

原体

動物	性別	経路	LD ₅₀ (mg/kg)	参考
ラット	雄	経口	840	ボンリサーチセンター(1982)
	雌		930	
	雄雌	経皮	>5000	
	雄	皮下	475	
	雌		430	
マウス	雄	腹腔内	540	
	雌		478	
	雄雌	経口	2480	
マウス	雄	皮下	1330	
	雌		1190	
	雄雌	腹腔内	780	
ラット	雄雌	吸入	>1239	株化学品検査協会(1987)
ラット	雄	経口	1384	バージニア大学(1959)
犬	雄	経口	1217	バージニア大学(1969)
	雌		1217	

製剤 (35%乳剤)

ラット	雄	経口	1940	㈱臨床医科学研究所 (1986)
	雌		2197	
マウス	雄	経皮	>2000	
	雌		>2000	
マウス	雄	経口	2327	
	雌		2629	

刺激性試験

眼および皮膚に対する刺激性をウサギを用いて検討し、以下の結果を得た。

1. 眼刺激性

DCPA35%乳剤の0.1mlを日本白色種ウサギの右眼に適用した。

虹彩の細部がやや不明瞭となる角膜の混濁、虹彩の充血、結膜の発赤および腫張が適用1時間後から全例に認められた。これらの症状は、適用24時間後にかけて最大となり、以降回復に向い7日後には虹彩の充血が、10日後には結膜の腫張が消失したが、角膜の混濁および結膜の充血は観察期間終了後の21日においても観察された。

洗眼した動物では、非洗眼群と同様の変化が適用1時間後に認められ、最大反応も適用24時間後であったが、以降回復に向い72時間後には虹彩の充血が、14日後には結膜の腫張が消失した。角膜の混濁および結膜の充血は観察期間終了後の21日においても観察された。

以上の結果から本検体はウサギの眼粘膜に対し強い刺激性を有するものと考えられる。また洗眼により刺激性反応はやや軽減されると判断された。

DCPA35%乳剤を水で50倍に希釈(使用濃度)した検体0.1mlを日本白色種ウサギの右眼に適用した。

軽度の虹彩の充血および結膜の発赤・浮腫が適用1時間後に1ないし3例認められたが、これらの症状は漸次回復し、6日後には全て消失した。

洗眼動物では非洗眼群と同様の変化を認めたが4日後には全て消失した。

以上の結果より乳剤の使用濃度液(50倍希釈)はウサギの眼粘膜に非常に軽度の刺激性があると考えられる。また、洗眼効果が認められた。

2. 皮膚刺激性

DCPA35%乳剤0.5mlを塗布した2×3cmのガーゼを

ウサギの背部皮膚に4時間被覆固定して適用した。

検体除去1時間後に、軽度の紅斑および浮腫が全例に認められ、紅斑および痂皮形成の最大反応は4日後に見られた。浮腫は48時間後に最大となった。これらの変化は漸次回復し、浮腫は11日目には消失したが、軽度の紅斑が観察期間終了時の14日後においても2例観察された。

以上の結果より本乳剤はウサギの皮膚に対し一次刺激性を有するものと考えられる。

DCPA35%乳剤を水で50倍に希釈(使用濃度)した被験液0.5mlを塗布した2×3cmのガーゼをウサギの背部皮膚に4時間被覆固定した。

検体除去24時間後に、非常に軽微の紅斑が6例中2例認められ、48時間後から72時間後では2例認められたが、これらは7日後には全て消失した。

以上の結果より本乳剤の使用濃度液(50倍希釈)は、ウサギの皮膚に対し、極く軽微な一次刺激性があると考えられる。(臨床医科学研究所 1985年)

皮膚感作性

35%乳剤のモルモットにおける皮膚感作性を Maximization 法に準じて行った。検体の50倍水希釈液(使用濃度)と FCA (Freund's complete adjuvant) および FCA と検体の25倍水希釈液(使用濃度の2倍濃度)混合液それぞれ0.05mlを皮内投与し、7日後には検体の50倍希釈液をリント布に0.5ml含ませて48時間貼付し誘発した。その結果、検体および陰性処理群において24、および48時間後観察をしたが皮膚に異常は認められなかった。一方陽性対照群では紅斑および浮腫が認められアレルギー反応が認められた。

異常の結果より DCPA の皮膚感作性は陰性と判定した。(環境保険生物研究センター 1986年)

亜急性毒性試験

ラットを用いた亜急性毒性試験

DCPA 原体を 0、330、1000、3300、10000 および 50000 ppm の濃度で飼料に混入し、ウィスター系ラット 1 群雌雄各 10 匹に、3 カ月間随時摂食させた。

50000 ppm 投与群では雌雄とも 4 週目までに全例が死亡した。雄の 10000 ppm 投与群で 11 週目に 1 例、雌の 3300 ppm 投与群で 12 週目に 1 例がそれぞれ死亡した。雌雄とも 1000 ppm 以上の投与群で体重増加抑制がみられた。雌雄とも 3300 および 10000 ppm 投与群で飼料摂取量が低下した。血液学的検査では、雌雄 330 および 1000 ppm 投与群で多染色赤血球が増加し、この傾向は 3300 および 10000 ppm 投与群で著明となり溶血性貧血を起したとみられる。投与 3 カ月後の尿検査ではいずれも異常はみられなかった。

臓器重量では、脾臓が雌 1000 ppm 以上、雄 3300 ppm 以上の投与群で増加した。これは、血液検査の結果と関連する変化とみられる。

病理組織学的検査では雌の 10000 ppm 投与群で胆汁性腎症を伴う肝細胞の水腫性変化が少数例で認められた以外に、検体投与による変化は認められなかった。

以上の結果より、最大無作用量は 10000 ppm (雄 45.8 mg/kg/日、雌 54.4 mg/kg/日) と判断された。

(バージニア大学医学部薬理学教室 1969年)

2. 犬を用いた 4 週間亜急性毒性試験

1 群雌雄各 1 頭の雑犬を用い DCPA 原体を 0、2000、10000 および 50000 ppm 含有する飼料を 4 週間にわたり随時摂食させた。その結果、50000 ppm 群で 4 週目に雌が死亡した。投与開始 1 週目から 10000 および 50000 ppm 群で雌雄とも体重および摂取量の減少が認められた。以上の結果から、DCPA の犬に対する 4 週間投与試験の無作用量は 2000 ppm であると考えられる。

(バージニア大学医学部薬理学教室 1969年)

慢性毒性試験

1. ラットにおける 104 週間慢性毒性試験

DCPA 原体を 0、100、400、および 1600 ppm の濃度で飼料に混入し、ウィスター系ラット 1 群雌雄各 25 匹に 104 週にわたり随時摂食させた。その結果、飼料摂取量は 1600 ppm 投与群でわずかに低下したが有意差はなかつた。

体重変化は、雌雄とも 1600 ppm 投与群で増加が抑制され、雄での抑制は著しかった。100 および 400 ppm 投与群では有意差はみられなかった。血液学的検査では 1600 ppm 群のヘマトクリット値およびヘモグロビン量がわずかに低下したが、有意差はみられなかった。尿検査では異常は認められなかった。臓器重量は、1600 ppm 投与群の雌では心臓および腎臓で減少、脾臓は増加した。雄では腎臓、脾臓で減少がみられた。また対体重比では、雌 400 および雌雄 1600 ppm 投与群で脾臓が増加、雌 1600 ppm 投与群で肝臓が増加、雄 1600 ppm 投与群の精巣が増加した。いずれも体重の増加抑制による変化とみられる。病理組織学的検査では検体投与によるとみせられる変化は認められなかった。以上の結果より、400 ppm 以下の投与群では変化はみられなかったため、最大無作用量は 400 ppm (雄 20.96 mg/kg/日、雌 24.24 mg/kg/日) と考えられる。(バージニア大学医学部薬理学教室 1969年)

2. 犬を用いた慢性毒性試験

DCPA 原体を 0、100、600、4000 ppm の濃度で飼料に混入して、ビーグル犬 1 群雌雄各 2 頭随時摂食させた。飼料摂取量は、4000 ppm 投与群で 26 週目頃わずかに低下したが、それ以後あまり低下せず食餌効率の低下がうかがわれた。血液学的検査では、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、白血球数、白血球分画を測定した。その結果、いずれも異常は認められなかった。その血清を用い BPS、GOT、および ALP 等の血液生化学的検査を実施した結果、いずれも異常はみられなかった。尿検査では、還元物質の濃度を測定したが、いずれも異常はなかった。臓器重量では、100 ppm 投与群で脾臓の対体重比に有意な低下が認められたが、投与による特異な変化とは考えられなかった。4000 ppm 投与群では、対体重比で心臓が増加し、肝臓が減少した。病理組織学的検査では、検体投与に起因する考えられる変化はみられなかった。以上の結果より、4000 ppm において体重減少、飼料摂取量の低下とそれに関連して食餌効率の低下以外に特別な変化は認められなかった。以上の結果より最大無作用量は 600 ppm (16.34 mg/kg/日) であると判断した。

(バージニア大学医学部薬理学教室 1964年)

3. マウスを用いた 24 カ月慢性毒性・発癌性試験

DCPA 原体を 0、5、30 および 180 ppm の含有する飼料を 1 群雌雄各 80 匹の CD-1 マウスに 24 カ月間摂取させた。

その結果、用量依存性の所見は地中心小葉における肝細胞の腫大で180ppm群で増加した。腫瘍性病変の発生には投与群との間に有意の差異はみられなかった。また、生存数、生存動物の臨床病理検査、肉眼的病理所見、臓器重量あるいは非腫瘍性病変について投与に依存した変化は認められなかった。以上の結果から肝臓が標的器官と考えられ、180ppm群で投与依存性の変化があったので、DCPAの最大無作用量は30ppm(雄4.39mg/kg/day、雌5.35mg/kg/day)と判断された。

(ヘーゼルトン研究所 1983年)

繁殖性におよぼす影響および催奇形性試験

1. ラットを用いた繁殖性試験

DCPA原体を0、100、300、1000ppm含有する飼料を、1群雌雄各25匹のウィスター系ラットに、P世代からF₁、F₂世代まで各世代に11週間、連続投与により自由に摂取させた。体重は交配時、仔ラット離乳時の1000ppm投与群でやや低下がみられた。妊娠率、出産率には影響は認められなかった。生存率、哺育率は投与群が対照群を上まわった。死産数に変化は見られなかった。同腹群の新生児数および離乳仔数は概ね投与群が対照群を上まわった。離乳仔体重は投与群で低下したが、投与群の離乳仔数が対照群より多かったことによる。F₃代の病理組織検査では異常は認められなかった。以上の結果より3世代にわたってDCPAを飼料に混入して投与した場合、最大無作用量は体重減少を考慮すれば300ppmとなるが、1000ppm投与群においても生殖機能に影響は認められなかった。

(バージニア大学医学部薬理学教室 1966年)

2. ラットを用いた催奇形性試験

DCPA原体を0.8、4、20および100mg/kgの投与量で、BLU:(SD)BR系妊娠ラット、1群雌25匹に妊娠6日から15日目までの10日間、毎日1回経口投与した。親動物の帝王切開時に、黄体数、着床数、生存数および死亡・吸収胎仔数を調べ、生存胎仔の性別、体重、外表異常、内臓および骨格の異常について検査した。親動物の4mg/kg/日投与群で体重の抑制が認められたが、他の高用量群では変化はみられなかった。また着床所見はいずれも変化は認められなかった。以上の結果より、DCPAを妊娠ラットの主要器官形成期に経口投与した場合、最高投与の100mg/kg/日で催奇形性は認めら

れなかった。またこの投与量は母体にも異常を生じなかった。

(ブース アレン アンド ハミルトン社 1980年)

3. ウサギを用いた催奇形成試験

DCPA原体を0、10、30および90mg/kgの投与量でニュージーランド白色系妊娠ウサギ、1群雌16匹に妊娠後6日から18日目までの13日間、毎日1回経口投与した。その結果、親動物では90mg/kg投与群で妊娠6日から10日目に体重の増加抑制がみられたが、一般状態、平均摂取量および肉眼的病理検査では変化はみられなかった。胎仔動物では90mg/kg投与群で僅かに奇形の頻度は高かったが、統計学的にも有意差はなく(P>0.05)、また、特異な奇形の増加および内臓、骨格異常、骨格変異体の頻度にも影響を与えなかったことにより最高投与量の90mg/kgでも胎仔の形態に影響を与えないと考えられた。一方、10および30mg/kg投与群では対照群と比較し特記すべき変化は認められなかった。以上の結果より、DCPAを妊娠ウサギに投与した時の母体における最大無作用量は30mg/kg/日と考えられ、胎仔に対しても催奇形性をおよぼさないと判断された。

(ハンチンドン・リサーチセンター 1986年)

変異原性試験

1. DNA修復試験

枯草菌の組換修復機構保持株(H-17)および欠損株(M-45)を用いて、DCPA原体を0、20、100、200、500、1000および2000μg/ディスクの濃度で処理したときのDNAの損傷の誘発性を、rec-assay法により検定した。その結果、検体は陰性対照のカナマイシンと同程度の生育阻止帯を示したが、陽性対照のマイトマイシンCでは組換修復機構保持株(H-17)に比べて修復機構欠損株(M-45)に著明な生育阻止帯を生じた。以上の結果より、DCPAにはDNA損傷の誘発性がないものと判断された。

(残留農薬研究所 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、TA1537、TA1538、TA98、TA100株)および大腸菌(WP2hcr株)を用いて、ラットの肝臓から調整した薬物代謝酵素系(S-9Mix)の存在下および非存在下でAmesらの方法でDCPA原体を0、5、10、50、100、

500、1000および5000 μ g/プレートの濃度で処理したときの変異原性を検定した。その結果、S-9Mixの存在の有無にかかわらず、ともに対照と比較して復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。以上の結果よりDCPAには代謝活性化を含む本試験の条件下で復帰変異誘発性はないものと判断された。

(残留農薬研究所 1980年)

3. マウスを用いた染色体異常試験

DCPA 原体をチャールスリバー cd-1 マウス雄、1群24匹に0、26.5、106および265mg/kgを1回経口投与し、投与6、24および48時間後に各群8匹を屠殺し、骨髄の染色標本を作製した。また上記と同じ投与量で1群8匹のマウスに1日1回5日間の亜急性経口投与を行い、最終投与6時間後に屠殺して、骨髄の染色標本を作製し、これらの標本の染色体異常の有無を検索した。その結果、DCPA 投与群では265mg/kg投与群(急性、亜急性試験)、106mg/kg投与群ともに変化は認められなかった。(ローム・アンド・ハース社 1983年)

生態の機能におよぼす影響試験

1. ウサギの血液に対する作用

①血液凝固に対する作用

日本白色種ウサギを1群3匹として3群に、DCPA 原体(ポリエチレングリコールに溶解)の5mg/kg、25mg/kgおよび50mg/kgをそれぞれ耳静脈より投与した。投与後30分、1時間および3時間に採血した血液についてそれらの凝固性をLee-White法変法によって測定した。その結果5mg/kg投与群で投与後30分の血液で有意の凝固時間の延長が認められた以外に高用量群では変化が認められなかったため、本検体は血液の凝固性には影響を及ぼさないと考えられる。

②溶血性に対する作用

日本白色種ウサギから心採血した血液を用いて、赤血球の生理食塩水浮遊液を調製した。これに濃度が1ppm、10ppm、50ppm、100ppm、500ppmおよび1000ppmになるようにDCPA 原体を添加して、2時間、37℃でインキュベーションした後、遠心してその上清の溶血度を観察した。その結果、500ppmで微弱な溶血、1000ppmで明確な溶血を認めた。比較的高濃度の添加で溶血作用が観察された。

2. 血圧に対する作用

日本白色種ウサギを用いて、ペントバルビタール麻醉下で頸動脈圧を測定した。DCPA 原体を54~100mg/kgを耳静脈に投与すると血圧は持続的に下降した。54mg/kgの静脈内投与では血圧下降後(約1分後)、1%メチレンブルー(10ml)を静脈内投与すると血圧は速やかに回復した。

3. DCPA 原体投与によるメトヘモグロビン血症のメチレンブルーおよびビタミンCによる回復試験

DCPA 原体を1000mg/kgあるいは1500mg/kgを経口投与すると血中メトヘモグロビン量は1時間で最高値となり、以後は低下した。1000mg/kg投与後に1%メチレンブルー(10ml)あるいはビタミンC1000mgを静脈内投与すると(それぞれDCPA 投与後2時間までに3回投与)、メトヘモグロビン量を低下させた。しかし1500mg/kgの投与例ではメトヘモグロビン量を低下させることはできなかった。

以上の結果よりDCPAは毒性が比較的低いため、はっきりした変化を認めるためには大量投与が必要であった。今回の試験においてDCPAの解毒剤としてメチレンブルーおよびビタミンCの投与がある程度有効であることがうらづけられた。

(日本実験医学研究所 1988年)

要 約

DCPAの安全性評価のため各種毒性試験を行なった。その結果、原体および乳剤の急性毒性は弱く、乳剤の眼に対する刺激性は強いが、水による稀釈液(使用時濃度)での眼刺激性は軽度であった。乳剤の皮膚刺激性は軽度であり、水による稀釈液(使用時濃度)での皮膚刺激性は軽微であった。

一方、亜急性および慢性毒性において、高用量群では死亡率の増加、体重増加抑制、飼料摂取量の低下、臓器重量の変化などがみられたが、特定の病変はみられず、発癌性もなかった。また、変異原性、繁殖性に及ぼす影響および催奇形性も認められなかった。

DCPAの有用生物に対する影響試験では、魚介類に対しA類に分類され、蚕に対し残毒性は認められなかった。ミツバチに対しては、本剤の50および100倍の濃度にて試験を実施したが、この濃度の範囲ではミツバチに殺虫性はなく、群態に対する影響もなかった。

DCPAの登録保留基準値は、米0.1ppm、野菜0.1ppm、
果実0.1ppm、いも類0.1ppmであり、定められた使用基準
を遵守することにより安全性を確保できる農薬であり、
有用な農業資材の一つであると考えられる。

問合せ

東京有機化学工業株式会社 農薬技術センター

登録部毒性環境室

〒114 東京都北区豊島5-2-1

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1-4-2