

## ポリカーバメートの毒性試験の概要

東京有機化学工業株式会社  
農薬技術センター

### 薬剤の概要

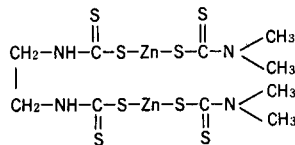
ポリカーバメートは昭和40年に農薬登録の認可を受けたジチオカーバメート系の農園芸用殺菌剤である。開発に際し、安全性に関する各種の知見を得ているので、各種試験成績の概要について述べる。

本剤の名称、化学構造および物理的・化学的性質は以下に示すとおりである。

一般名：ポリカーバメート

化学名：bis (dimethyl dithiocarbamoyl) zinc ethylene bis dithiocarbamate

構造式：



分子式：C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>S<sub>8</sub>Zn<sub>2</sub>

分子量：581.56

外 観：類白色

比 重：1.73

溶解度：DMF、DMSOに可溶、エタノール、アセトン、エーテル、クロロホルムにほとんど不溶、水に不溶

分配係数 (n-オクタノール/水)：logP=1.0

安定性：熱により分解が促進され硫化水素が発生する。  
：酸により分解して硫化水素、二硫化炭素を発生する。水酸化ナトリウムにより分解してジチオカルバミン酸ナトリウム、水酸化亜鉛となる。

：紫外線により分解する。

ここでは本剤の登録に必要な安全性評価のために実施された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

種々の投与経路による急性毒性試験結果は以下に示すとおりである。

検 体	動 物	経 路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)		実施機関 (年度)
			雄	雌	
原 体	ラ ッ ト	経 口	1,150	1,020	慶応義塾大学、(財)佐々木研究所、(株)実医研 (1973年)
	マ ウ ス	経 口	2,200	2,450	
	ラ ッ ト	経 皮	>5,000	>5,000	(株)実医研、慶応義塾大学 (1981年)
	ラ ッ ト	吸 入	LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> ) 0.256 0.104		(財)化学品検査協会 (1991年)
75%水和剤	ラ ッ ト	経 口	2,325	3,282	(株)新日本科学 (1988年)
	マ ウ ス	経 口	1,761	3,257	
	ラ ッ ト	経 皮	>2,000	>2,000	
	ラ ッ ト	吸 入	LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> ) 321 380		(財)化学品検査協会 (1991年)

### 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。

眼刺激性：本剤100mgおよび500倍希釈溶液0.1mlをウサ

ギの眼に適用した。本剤100mgでは非洗眼群および洗眼群とも角膜、虹彩、および結膜に強い眼粘膜腐触性が認められ、失明状態となり、7日以後も回復しなかった。しかし500倍希釈溶液の適用では、刺激性変化は認められなかった。

以上の結果、本剤は強い眼粘膜腐触性を示し、500倍希釈溶液では刺激性なしと判定した。(株実医研 1983年)

**皮膚刺激性：**リント布上に本剤500mgおよび500倍希釈溶液0.5mlをのせ背部皮膚の有傷および無傷部位の各々に適用した。24時間後適用部位をふきとりその後24、72時間、5日および7日目に観察した。本剤500mgでは有傷部位の貼布5日目まで軽度の紅斑、7日目まで軽度の浮腫と皮膚腐触性が認められた。500倍希釈溶液では無傷部位の貼布72時間後に極く軽度の紅斑が認められた。有傷部位の貼布72時間後および5日目では、極く軽度の紅斑が認められた。以上の結果から本剤は皮膚に軽度の刺激性と皮膚腐触性を有するものと判定した。500倍希釈溶液は弱軽度の刺激性を有するものと判定した。(株実医研 1982年)

### 皮膚感作性試験

本剤の0.5%、1%、5%、10%懸濁液をモルモットの肩甲骨上、脊椎の両側に皮内投与した。少し離れた部位にFCA (Freund's complete adjuvant) および本剤各濃度の懸濁液とFCAとの混合液を0.05mlづつ皮内投与した。1週間後に肩甲骨上を剃毛し、本剤の0.5%、1%、5%、10%濃度で含有するワセリンを48時間貼布した。貼布後2週間目に腹側部を剃毛し、同じ濃度の本剤を含むワセリンを24時間貼布し誘発した。誘発24、48および72時間後に観察したが皮膚に異状は認められなかった。以上の結果から本剤の皮膚感作性は陰性と判定した。(株実医研 1983年)

### 亜急性毒性試験

**ラット：**1群雌雄各10匹のラットに本剤の原体を0、20、100、500、2,500ppmの濃度で混餌し、3ヶ月間摂食させた。その結果、2,500ppm群の雌では投与開始8週目から体重増加抑制があり、雌雄ともこの傾向は試験終了時まで続いた。血液学的検査では、2,500ppm群の雌雄で赤血球数およびHb量の減少が認められ、同群の雌で

Ht値および血小板数の減少が認められた。血液生化学的検査では、2,500ppm群の雌雄でA/G比が低下し、雄のみでGOT活性値が低下した。

2,500ppm群の雄の脳および副腎重量の減少が認められ、臓器重量対体重比では、2,500ppm群の雌雄で肝臓および腎臓の上昇が認められた。以上の結果より、無作用濃度(量)は500ppm(雌雄平均36.77mg/kg/日)であった。

(慶応義塾大学医学部、劬佐々木研究所、株実医研 1973年)

**マウス：**1群雌雄各10匹のマウスに本剤の原体を0、20、100、500、2,500ppmの濃度で混餌し、3ヶ月間摂食させた。

その結果、2,500ppm群の雌では、投与開始25日目、雄では4日目から体重の増加抑制が始まり、この変化は試験終了時まで続いた。

血液学的検査では、2,500ppm群の雌雄で赤血球数の減少、Ht値の低下およびHb量の減少が認められた。

血液生化学的検査では、2,500ppm群の雌雄で血清コリンエステラーゼ活性値の低下が認められた。また雄のみでナトリウム値の低下が認められた。2,500ppm群の雄の肝臓重量に低下が認められ、臓器重量対体重比では雌雄とも脳、肺臓、腎臓で増加が認められた。

以上の結果より、無作用濃度(量)は500ppm群(雌雄平均67.99mg/kg/日)であった。

(慶応義塾大学医学部、劬佐々木研究所、株実医研 1973年)

### 慢性毒性試験

**ラット：**1群雌雄各48匹のラットに本剤の原体を0、30、300、1,000ppmの濃度で混餌し、24ヶ月間摂食させた。

その結果、1,000ppm群の雄で40週目、雌で42週目から体重増加抑制が認められ、この傾向は投与終了時まで続いた。また雌で摂餌量の低下が認められた。

血液学的検査および血液生化学的検査においては、変化は認められなかった。尿検査では26週目の1,000ppm群の雄にカリウムの上昇が認

められた。1,000ppm群の106週目の雄の脳、雌の脳・肺・右腎の重量対体重比に増加が認められた。これらの変化は同群の体重増加抑制に起因しているものと思われる。

病理組織学的所見を総括すると、各投与群とも対照群と比較して本剤の投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。また腫瘍発生例数において、雌雄とも各投与群と対照群との間に本剤の投与に起因すると考えられる有意な差は認められなかった。

以上の結果から、無作用濃度(量)は雌雄とも300ppm(15.8mg/kg/日)であった。

(慶応義塾大学医学部、(財)佐々木研究所、(株)実医研 1973年)

マウス：1群雌雄各60匹のマウスに本剤の原体を0、30、300、1,000ppmの濃度で混餌し、23ヶ月間摂食させた。

その結果、1,000ppm群の雄で19週目、雌で11週目から体重増加抑制が認められ、この傾向は終了時まで続いた。1,000ppm群の雄で摂餌量および飲水量が低下した。また同群の食餌効率も雌雄とも低下した。血液学的検査および血液生化学的検査においては、いずれの投与群も対照群と比較して変化は認められなかった。1,000ppm群の102週目の雄の脳と肝、雌の脳・心・肝・脾の重量対体重比に増加が認められた。これらの変化は同群の体重増加抑制に起因しているものと思われる。

病理組織学的所見を総括すると、各投与群とも対照群と比較して本剤の投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。また腫瘍発生例数においては雌雄とも、各投与群と対照群との間に本剤の投与に起因すると考えられる有意な差は認められなかった。

以上の結果から、無作用濃度(量)は雌雄とも300ppm(36.51mg/kg/日)であった。

(慶応義塾大学医学部、(財)佐々木研究所、(株)実医研 1975年)

### 催奇形性試験

ラット：本剤の原体80、160、220mg/kgを雌のラットに妊娠8日から14日まで経口投与して、胎仔毒

性と催奇形性の有無について検討した。

本剤の母動物に対する影響は、80および160mg/kg群では体重の増加率が鈍化させ、220mg/kg群では摂餌量の低下、体重減少、運動低下および立毛が見られた。

胎仔毒性として、220mg/kg群で生存胎仔体重の減少が見られた。骨格に及ぼす影響は220mg/kg群で後頭鱗および第1指骨の化骨遅延が見られた。また内臓奇形は全ての投与群において認められなかった。

新生仔の発育状態では、全ての投与群において変化は認められなかった。

いずれの投与群も胎仔の生存と発育に対する影響は認められず催奇形性はなかった。

(日本獣医畜産大学、(財)動物繁殖研究所 1974年)

ウサギ：本剤の原体20、40、80mg/kgを雌のウサギに妊娠6日から18日まで経口投与して、胎仔毒性と催奇形性の有無について検討した。

本剤の母動物に対する影響は、80mg/kg群において投与末期から終了時にかけて、2例で貧血と呼吸喘鳴音の症状が観察され、妊娠19日から23日にかけて3例の流産、また妊娠15日目に1例が死亡した。対照群の1例で流産が観察された。

体重については、80mg/kg群で投与期間中、明らかな減少が認められた。なお同群では摂餌量の減少も認められた。剖検では80mg/kg群の死亡動物および貧血を呈した動物に腹水貯留および胃潰瘍等の病変が観察された。

胎仔に対する影響は、胎仔死亡率および生存胎仔数に異常は認められず、また外表、骨格および内臓検査においても、対照群と比較して有意な異常所見は観察されなかった。このことから、本剤は胎仔に対して催奇形作用および致死作用を示さないものと考えられる。また胎仔体重および化骨状態についても対照群と差は見られず、胎仔の発育に対しても影響を及ぼさないものと考えられる。以上の結果から本剤の母動物に対する無作用量は80mg/kgと判断された。胎仔に対しては発育抑制、催奇形性および致死作用を示さなかった。

(助動物繁殖研究所 1987年)

**繁殖性試験**

ラット：本剤の原体を、75ppm、300ppm、750ppmの濃度で混餌し、これをラットに摂食させ、生殖能力に及ぼす影響について2世代にわたって検討した。試験期間中、各世代を通じて、本剤の投与による中毒症状や死亡はみられなかった。生殖能力については、各世代とも交尾率、妊娠率、分娩率、妊娠期間、産仔数および性比に影響は見られなかった。新生仔生存率および哺育仔生存率では、各世代とも300ppm群と750ppm群で低下がみられた。これは分娩日における母動物の出生仔に対する処置が緩慢であり泌乳させるまで時間を要したことから、哺育行動の抑制によるものと考えられる。繁殖終了時におけるP<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>世代および育成終了時におけるF<sub>2</sub>世代の一般毒性的検査では、本剤の中毒作用と関連づけられるような変化は認められなかった。750ppm群のF<sub>2</sub>世代で、GOT、GPT、ALP活性値、総蛋白濃度の低下が認められた。300ppm群および750ppm群の各臓器重量に減少が見られたが、肉眼的および組織学的に異常は認められないことからこれは、体重の減少に付随した変化と考えられる。

以上の結果より本剤は飼料中濃度(用量)75ppm(5.28mg/kg/日)、300ppm(21.27mg/kg/日)、750ppm(55.14mg/kg/日)でラットの生殖機能に影響を及ぼさないと考えられる。各世代において外表奇形は観察されず、内臓検査および骨格検査においても変化は認められなかった。

(日本獣医畜産大学、助動物繁殖研究所 1977年)

ラット：本剤の原体を15ppm、30ppm、60ppmの濃度で混餌し、それをラットに摂食させ、生殖能力に及ぼす影響について2世代にわたって検討した。試験期間中、各世代を通じて、本剤の投与による中毒症状や死亡例はなく、体重変化および摂餌量の変化も観察されなかった。生殖能力については、各世代とも交尾率、妊娠率、出産率および産仔数においても差は認

められず、哺育仔の発育も正常であった。また肉眼病理学的検査においても異常は認められなかった。

備奇形性検査においても奇形の誘発は認められず、胎仔死亡率の増加および発育抑制は観察されなかった。以上の結果より、無作用濃度(量)は60ppm(雄4.18mg/kg/日 雌5.46mg/kg/日)であった。

(助動物繁殖研究所 1992年)

**変異原性試験**

Rec-assay: *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用いて、本剤の原体を0、0.1、0.5、1、2、5および10 $\mu$ g/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、本剤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H-17に比べてM-45に著明な生育阻止帯の差を生じた。以上の結果より、本剤にはDNA損傷の誘発性がないものと判断された。

(助残留農薬研究所 1979年)

復帰変異性試験：ヒスチジンおよびビオチン要求性のサルモネラ菌(TA-1535、TA-1537、TA-1538、TA-98、TA-100)およびトリプトファン要求性大腸菌(WP2hcr<sup>-</sup>)を用い、ラットの肝臓から調製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、本剤の原体を0、0.1、0.5、1、5、10、50、100、500 $\mu$ 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。

本剤はいずれの検定株においても、対照群と比べ復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上の結果より本剤の復帰変異誘発性はないものと判断された。(助残留農薬研究所 1979年)

**in vitro 哺乳動物細胞遺伝学的試験**

チャイニーズハムスターの継代培養肺線維芽細胞を用いた。非活性化法では被験物質の24時間処理の場合には250ng/管、48時間処理の場合には45ng/管を上限濃度とし、活性化法では5000ng/管を上限濃度とした。

各濃度で200個の分裂中期像を観察し、染色体または

染色分体の構造異常および数的異常を調べた。

陽性対照にはマイトマイシンC (MMC) およびシクロホスファミド (CPA) を用いた。

その結果、非活性化による被験物質の48時間処理では染色体異常の増加は認められなかったが、24時間処理では濃度と相関した染色体異常の誘発が認められた。代謝活性化法ではS-9Mixを添加した5000ng/管において細胞の出現頻度が5~10%であった以外に誘発は見られなかったが、S-9Mixを添加しない例では異常が増加した。なお陽性対照のMMCおよびCPAには顕著な染色体異常の増加が見られた。

以上の結果より、本剤は染色体異常誘発能を有しているが、S-9Mix添加により作用は弱まった。

(勸化学品検査協会 1988年)

### 一般薬理試験

マウスを用いた一般症状の観察では本剤62.5~1000mg/kgの経口投与後、高投与群で自発運動と痛覚反応の抑制、握力低下、眼裂狭小および軟便排泄などが認められた。ウサギを用いた急性脳波試験では本剤2000mg/kgの経口投与で影響はみられなかった。また体温および瞳孔に対して、本剤250、500、1000mg/kgの経口投与で影響は認められなかった。犬を用いた呼吸および循環系に対する影響を調べるため本剤100、300、1000mg/kgの静脈内の累積投与を行った結果、呼吸数、血圧、心拍数および血流量が低下し、死亡した。1000mg/kgの1回投与では血流量の低下以外に変化はみられなかった。ウサギを用いた生体位子宮運動に対して本剤62.5、125、250、500、1000mg/kgの累積経口投与で影響は認められなかった。

マヌグス法によりモルモットの摘出回腸および摘出輸精管に対する作用を調べたが、本剤 $10^{-3}$ ~ $4 \times 10^{-3}$ g/mlの濃度の適用でそれらの収縮機能に影響は認められなかった。ラットを用いた小腸の炭末輸送能試験では本剤125、250、1000mg/kgを皮下投与したが、いずれも変化は認められなかった。ウサギの前脛骨筋収縮に対して本剤500、1000、2000mg/kgの経口投与で影響は認められなかった。ウサギに本剤250、500、1000mg/kgを経口投与した後の血液はいずれもその凝固性に変化はみられなかった。採血した血液に本剤 $5 \times 10^{-4}$ g/ml以上を添加した場合に溶血作用が認められた。

(勸実医研 1988年)

### 要約

ポリカーバメートの安全性評価を行うため、各種毒性試験を行った。その結果、本剤の眼および皮膚に対して刺激性があった。一方、亜急性および慢性毒性において、高用量群で体重増加抑制、飼料摂取量の低下、臓器重量の変化などが認められたが特定の病変はみられず、発癌性もなかった。変異原性のDNA修復および復帰変異性試験では誘発性はなかったがin vitro哺乳動物細胞遺伝学的試験においては染色体異常誘発能を有した。繁殖性および催奇形性において発育抑制、催奇形性は認められなかった。

これらの安全性試験結果から昭和40年3月に登録を取得した。農薬保留基準は、果実1ppm、野菜0.3ppm、きゅうり・トマト2ppm、いも・豆類0.1ppm、茶10ppm、ホップ2ppmである。本剤は定められた安全使用基準を遵守することによって、安全性が確保されるものであり、幅広い有用な農業資材の一つとして、上市以来、好評を得ている。

### 問合せ

東京有機化学工業株式会社

農薬技術センター

〒114 東京都北区豊島5-2-1