

技術情報

クロメプロップの毒性試験の概要

三菱油化株式会社新規事業本部農薬部

(平成2年11月20日受理)

薬剤の概要

クロメプロップは、フェノキシ系の新規水田用除草剤であり、構造的にはフェノキシ環の三位炭素にメチル基を導入することによってイネに対する高い安全性を有するとともに、一年生雑草から多年生雑草まで幅広い殺草スペクトラムを有する薬剤である。

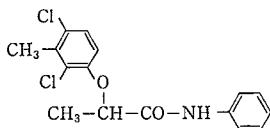
本剤は昭和55年に選抜された後、社内にて薬効・薬害試験を開始するとともに、昭和56年より全国の農業試験場等において公式委託試験を実施し、水田雑草に対する優れた除草効果を確認した。

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。

一般名: クロメプロップ clomeprop

化学名: (RS)-2-(2,4-dichloro-*m*-tolylxy)propionanilide

構造式:



分子量: 324.2

性状: 白色固体

比重: 1.3 (比重ビン法)

融点: 146~147°C

溶解度: 水 0.032 mg/l(25°C), キシレン 17 g/l, アセトン 33 g/l, シクロヘキサン 9 g/l, ジメチルホルムアミド 20 g/l(いずれも 20°C)

分配係数(*n*-オクタノール/水): 6.31×10^4 ($\log k_{ow} = 4.8$)

急性毒性試験

| 動物 | 投与経路 | LC ₅₀ (mg/kg) | 試験機関 | 報告書作成年 |
|-----|------|--|--------------------|--------|
| ラット | 経口 | ♂ >5000, ♀ 3520 | (財)食品農医薬品安全性評価センター | 1982 |
| | 経皮 | ♂ ♀ >5000 | " | 1982 |
| | 皮下 | ♂ ♀ >5000 | " | 1982 |
| | 吸入 | ♂ ♀ 1500 mg/m ³ ^{a)} | Bio/dynamics Inc. | 1986 |
| マウス | 経口 | ♂ ♀ >5000 | (財)食品農医薬品安全性評価センター | 1982 |
| | 経皮 | ♂ ♀ >5000 | " | 1982 |
| | 皮下 | ♂ ♀ >5000 | " | 1982 |

^{a)} LC₅₀ (4時間全身曝露)

刺激性試験

1. 眼刺激性試験

日本在来白色種ウサギ(雌9匹)の片眼にクロメプロップを0.1g投与後14日間、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した(内3匹は投与20~30秒後に洗眼し、6匹は洗眼しなかった)。

その結果、角膜と虹彩における刺激性変化は認められなかった。結膜に洗眼群、非洗眼群共軽度の発赤が認められたが、非洗眼群の1例を除き、48時間後には正常に回復した。

したがって、クロメプロップは眼粘膜に対してわずかな刺激性があると思われる。

2. 皮膚刺激性試験

日本在来白色種ウサギ(雌6匹)の背部を刈毛し、クロメプロップ0.5gを3×3cm²の皮膚に24時間塗布した後、14日間塗布部の変化を観察した。

その結果、紅斑、痂皮、浮腫等の刺激性変化は認められず、クロメプロップの皮膚に対する刺激性はないものと判断された。

((財)食品農医薬品安全性評価センター, 1982年)

皮膚感作性

Hartley系モルモット(雄20匹)を用いて、EPA基準に基づき、皮内投与により感作および誘発を行ない、DNCBを陽性対照として誘発24、48時間後に皮膚反応を観察した。

その結果、陽性対照では全動物に中等度の発赤がみられたが、クロメプロップ投与群では皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、クロメプロップの皮膚感作性は陰性と判断された。

((財)食品農薬品安全性評価センター, 1986年)

亜急性毒性試験

1. ラットにおける試験

1群雌雄各15匹のFischer系ラットを0、50、250、1250および6250ppm含有した飼料で3か月間飼育した。

その結果、250ppm投与群で、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度および赤血球数がいずれも減少し、本薬量が最小中毒量であると判断された。

1250ppm投与群では体重増加抑制、血液学的検査では250ppm投与群の所見に加えて、平均赤血球容積の増加、平均赤血球血色素濃度の低下がみられ、血液生化学検査では、アルカリフォスファターゼと尿素の増加、総蛋白およびグロブリンの低下が認められた。尿検査では尿量が多く、尿比重が低下した。臓器重量では脾臓と副腎に増加がみられ、病理組織学的検査では副腎の球状帯蒼白化、肝細胞肥大、脾洞うっ血の増加が認められた。

6250ppm投与群では、1250ppm投与群の所見に加えて、摂餌量と食餌効率の減少、肝重量の増加がみられ、病理組織学的検査で雄に副腎の皮質脂肪空胞化が、雌では束状帯顆粒状細胞肥大の増加が認められ、薬物による変化と考えられた。

以上の結果より、クロメプロップの最大無作用量は、50ppm(雄3.57mg/kg/日、雌3.99mg/kg/日)と判断された。
(Life Science Research, 1984年)

2. マウスにおける試験

1群雌雄20匹のBDF₁系マウスをクロメプロップを0、100、500および2500ppm含有した飼料で3か月間飼育した。

500ppm投与群では、雄に体重増加抑制がみられ、血液学的検査では雌にヘモグロビン量およびヘマトクリット値の減少が、臓器重量では腎重量が対体重比の増加を伴って増加した。

2500ppm投与群では500ppm投与群の所見に加え、血液学的検査で赤血球数の減少がみられ、臓器重量で肝および脾重量が対体重比の増加を伴って増加した。病理組織学的検査では、脾臓のびまん性黒色化(ヘモジリン様色素沈着)および肝細胞変性の増加が認められ、薬物の影響と考えられた。

以上の結果より、クロメプロップの最大無作用量は100ppm(雄16.4mg/kg/日、雌22.2mg/kg/日)と判断された。

((財)食品農薬品安全性評価センター, 1983年)

慢性毒性/発がん性試験

1. ラットにおける試験

1群雌雄各80匹のFischer系ラットを、クロメプロップを0、3、17、90および500ppm含有した飼料で24か月間飼育した。また投与12か月後に中間屠殺を行った。

その結果、雌の500ppm投与群でわずかな体重増加抑制がみられ、血液学的検査では赤血球容積、ヘモグロビン濃度および赤血球数の減少が、血液生化学検査でアルカリフォスファターゼの増加、総コレステロールの減少および尿素の増加が、また尿検査では蛋白濃度の低下が認められた。病理組織学的検査では90ppm以上投与群において中間屠殺群雄に小胞周辺性肝細胞肥大の増加が、本試験群では腎尿管皮質上皮細胞への色素沈着がそれぞれ認められた。

腫瘍性病変については、全投与群において検体に起因する影響は認められなかった。

以上の結果から、クロメプロップの最大無作用量は17ppm(雄0.62mg/kg/日、雌0.86mg/kg/日)と判断された。
(Life Science Research, 1986年)

2. マウスにおける試験

1群雌雄各70匹のBDF₁系マウスを、クロメプロップを0、5、50および500ppm含有した飼料で24か月間飼育した。また投与後52週および78週時に中間屠殺を行なった。

50ppm投与群および500ppm投与群雌で体重増加抑制が認められた。血液生化学検査では52週中間屠殺の500ppm投与群雄で血糖が減少し、50ppm以上投与群雌で増加した。78週中間屠殺の50ppm以上投与群で尿酸の減少、500ppm投与群雄でGPTおよびGOTの減少、50ppm以上投与群雌でアルカリフォスファターゼの減少がそれぞれ認められた。臓器重量では500ppm投与群雄に腎重量の増加と肝重量の減少および精巣体重比の増加が認められた。病理組織学的検査では50ppm以

上投与群で非腫瘍性病変の増加がみられたが、腫瘍性病変には全投与群において検体に起因する影響は認められなかった。

以上の結果より、クロメプロップの最大無作用量は、5 ppm (雄 0.662 mg/kg/日, 雌 0.932 mg/kg/日) と判断された。

((財)食品農医薬品安全性評価センター, 1986年)

繁殖試験

1. ラットにおける二世世代繁殖試験

1群雌雄各30匹のSD系ラットを用いてクロメプロップを0, 7.5, 75 および 750 ppm 含有した飼料でラットを二世代 (F_0 , F_1 , F_2) にわたって飼育し、繁殖性に及ぼす影響を調べた。

なお、交配は F_0 , F_1 世代とも2回行ない、次世代への継続は第2回交配産仔 (F_{1b} , F_{2b}) を用いた。

その結果、一般毒性については75 ppm 投与で P_1 , P_2 および P_3 において腎重量が増加、 P_1 の雌で腎石灰沈着がみられ、 P_2 および P_3 に脾のヘモジリン沈着が認められた。750 ppm 投与では75 ppm 投与でみられた所見に加え、 P_1 および P_2 の雌で体重増加抑制、 P_2 の脾重量と P_3 の副腎対体重比の増加、 P_1 , P_2 における脾のヘモジリン沈着および P_2 における肝病変が認められた。繁殖毒性については、 P_1 , P_2 とも750 ppm 投与群で妊娠期間が若干長くなる傾向がみられたが、各投与群とも特に問題となるような結果は認められなかった。

以上の結果より、クロメプロップの繁殖性に関する最大無作用量は75 ppm (雄 5.99 mg/kg/日, 雌 6.91 mg/kg/日) であると判断された。

(Life Science Research, 1986年)

催奇形性試験

1. ラットにおける試験

1群20匹のSD系妊娠ラットにクロメプロップをコーンオイルに懸濁させ0, 4, 16 および 64 mg/kg の投与量を妊娠6~15日(器官形成期)の間、毎日1回経口投与し、母体および胎仔に及ぼす影響を調べた。

その結果、親動物に対する影響として、16 mg/kg 以上の投与群で体重増加抑制および飲水量増加がみられたほか、64 mg/kg 投与群では摂餌量が減少した。

仔動物に対する影響では、64 mg/kg 投与群で胎仔重量がわずかに低かったが、生存率、性別に異常はなく、検体投与に直接関連したと思われる奇形(外形・内臓・骨格)は認められなかった。

以上の結果より、クロメプロップの最高投与量である

64 mg/kg/日でも催奇形性は認められなかった。

(Life Science Research, 1986年)

2. ウサギにおける試験

1群20匹(最初14匹、後に6匹追加)のNew Zealand white系妊娠ウサギにクロメプロップをコーンオイルに懸濁させ、0, 12, 60 および 300 mg/kg の投与量を妊娠6~19日(器官形成期)の間、毎日1回経口投与し、母体および胎仔に及ぼす影響を調べた。

その結果、親動物に対して薬剤投与に起因した変化はみられなかった。胎仔動物に対しては300 mg/kg/日投与群において胎仔重量が減少し、矮小仔が増加したが、薬剤投与に起因した奇形は認められなかった。

以上の結果より、クロメプロップの最高投与量である300 mg/kg/日でも催奇形性は認められなかったが、最高投与群で小胎仔の発生が認められたことより胎仔における最大無作用量は60 mg/kg/日であると判断された。

(Life Science Research, 1986年)

変異原性試験

1. 復帰変異性試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌(5種)とトリプトファン要求性大腸菌を用い、ラットの肝から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らの方法で、クロメプロップを206~6600 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度で処理した時の遺伝子突然変異性を検定した。

その結果、S-9 Mixの存在の有無にかかわらず、最高濃度の6600 $\mu\text{g}/\text{plate}$ でもいずれの検定菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照のAF-2, 2-NF等では著明な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、クロメプロップには復帰変異誘発性はないものと判断された。

((財)食品農医薬品安全性評価センター, 1986年)

2. 染色体異常誘発性試験

継代培養したチャイニーズハムスターの肺腺腫芽細胞(CHL)を用いた。41.3~330.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の各濃度で、代謝活性および非活性条件下で、原則として200個の分裂中期像を観察した。染色体の異常をギャップ、切断、交換、環状形成、細片化およびその他に分離し計測した。

検体投与群における染色体異常の発現頻度は構造的異常については陰性対照と同程度であったが、倍数性細胞については代謝非活性化法で高濃度においてわずかな上昇がみられ疑陽性であった。一方、陽性対照として用いたMNNG, B(a)Pには顕著な染色体構造異常の増加がみられた。

以上の結果から、クロメプロップはきわめて低頻度の倍數性細胞誘発が認められたが、染色体異常の発現はみられなかった。

((財)食品農薬品安全性評価センター, 1986年)

3. DNA 損傷誘発性試験

枯草菌の組換修復機構保持株(H-17)と欠損株を用い、クロメプロップを非活性化法では206~3300 $\mu\text{g}/\text{disk}$ の濃度、代謝活性化法ではその二分の一の濃度でDNA損傷の誘発性を検定した。

その結果、最高濃度の3300 $\mu\text{g}/\text{disk}$ においても両株にまったく生育阻止は認められなかった。一方、陽性対照のマイトマイシンCおよびTrp-p-1では両株の間に明らかな生育阻止の差が生じた。

以上の結果より、クロメプロップにはDNA損傷の誘発性はないものと判断された。

((財)食品農薬品安全性評価センター, 1985年)

4. 小核試験

クロメプロップをCD-1系マウスに120, 600および3000 mg/kgを経口投与し、24時間後(最高投与群についてはさらに48および72時間後)に屠殺して骨髓細胞の塗抹標本を作製して検鏡し、赤血球中の小核の存在と赤血球の分類を行なった。

その結果、いずれの場合も検体投与による有意な小核の増加は認められなかった。

以上の結果から、クロメプロップには小核誘起性はないものと判断された。

(Life Science Research, 1989年)

一般薬理試験

クロメプロップの生体機能に及ぼす影響について以下の試験を行なった。

- (1) 中枢神経系に対する作用(マウス, ラット)
- (2) 自律神経系に対する作用(ラット, モルモット)
- (3) 呼吸・循環系に対する作用(ウサギ)
- (4) その他の器官に対する作用(ラット, ウサギ)

その結果クロメプロップはすべての試験項目においてまったく作用が認められなかった。

以上の結果より、クロメプロップは中枢神経系、自律神経系、呼吸器系、循環器系、血液凝固系および腎機能に対して明らかな薬理作用を示さなかった。

(化合物安全性研究所, 1986年)

要 約

クロメプロップについて各種毒性試験を実施し、安全性評価を行なった。

その結果、本剤の急性毒性は非常に低く、普通物に該当する。眼の粘膜に対してごく軽度の刺激性があるが、症状は早期に回復し実用上問題ない。皮膚刺激性および感作性は認められていない。一方、亜急性および慢性毒性/発がん性試験では体重増加抑制や一部臓器重量の変化がみられ、血液学的検査や血液生化学検査では中・高用量群に項目の一部に変化が認められたが、病理組織学的検査では特に問題となるべき病変はみられず、催腫瘍性も認められなかった。また繁殖性および催奇形性にも異常はなかった。変異原性については、染色体異常試験で高濃度時、倍數性細胞がきわめて低頻度で誘発されたが、染色体異常の発現はみられず、遺伝子突然変異性、復帰変異誘発性および小核誘起性も認められなかった。生体機能に及ぼす影響についても特に異常は認められなかった。

クロメプロップは昭和61年2月に登録申請し、昭和63年3月に登録を取得した。登録保留基準値は、米について0.1 ppmと設定されている。

クロメプロップは定められた使用基準を遵守すれば安全性は確保されるものであり、本剤を含有した混合剤は農業資材の一つとして上市以来好評を得ている。

問合せ

三菱油化株式会社新規事業本部農薬部企画開発グループ
〒100 東京都千代田区丸の内2-5-2 三菱ビル