

技術情報

ジメピペレート^{a)}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

(昭和63年11月20日受理)

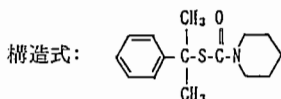
薬剤の概要

ジメピペレートはチオールカーバメイト系の新規水田用除草剤であり、イネ-ヒエ属間に高度な選択性を示す薬剤である。本剤は昭和49年に発見された後、昭和54年から公式委託試験を開始し、ヒエに対する安定した効果を確認した。

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: ジメピペレート dimepiperate

化学名: S-1-methyl-1-phenylethyl piperidine-1-carbothioate



分子量: 263.4

性状: 淡かっ色ワックス状固体

比重: 1.08

融点: 39°C

溶解度: 水 0.02 g/l (25°C), 有機溶媒に易溶

急性毒性試験

動物	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関	報告書作成年
	経口	♂946, ♀959	(財)残留農薬研究所	1981
ラ	経皮	♂♀>5,000	"	1982
マウス	皮下	♂28,262 ^{a)} , ♀18,836	"	1981
	腹腔内	♂676, ♀798	"	1981
	吸入	♂♀>1660 mg/m ^{3b)}	Bio/dynamics Inc.	1984
	経口	♂4677, ♀4519	(財)残留農薬研究所	1981
	皮下	♂♀>10,000	"	1981
	腹腔内	♂1574, ♀1211	"	1981

ニワトリ	経口	♀>5000	(財)食品農薬品安全性評価センター	1982
ウズラ	経口	♂>2000	北興化学工業(株)	1983
ウサギ	経皮	♂♀>2000	北興化学工業(株)	1983

^{a)} 60% 死亡率.

^{b)} LC₅₀ (4時間全身暴露).

刺激性試験

(北興化学工業(株), 1982年)

1. 眼刺激性

日本在来白色種ウサギ(雌雄各3匹)の片眼にジメピペレート 0.1g を投与後7日間、角膜、虹彩、結膜の変化を観察した(投与後洗浄せず)。

その結果、投与後3匹に24時間までに結膜に軽度の充血がみられたが、48時間後には正常に回復した。

したがって、ジメピペレートは眼に対してほとんど刺激性がないものと思われる。

2. 皮膚刺激性

日本在来白色種ウサギ(雄4匹, 雌2匹)の背部を刈毛し、ジメピペレート 0.5g を 2.5cm 四方のリント布を用いて24時間塗布した後、7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みられずジメピペレートは皮膚に対する刺激性はないものと判断された。

皮膚感作性試験

(北興化学工業(株), 1984年)

Hartley 系モルモット(雌6匹)を用いて EPA 基準に準じ、皮内投与により感作および誘発を行ない、誘発

24, 48 時間後に皮膚反応を観察した (DNCB を陽性対照とした)。

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, ジメビペレート投与群では1匹に軽い皮膚局所反応のみであった。

以上の結果より, ジメビペレートの皮膚感作性は陰性と判断された。

急性遅発性神経毒性試験

((財)食品農薬品安全性評価センター, 1982年)

成鶏(雌10羽)にジメビペレート5000 mg/kgを1回経口投与し21日間神経症状を観察後, 神経組織を病理組織学的に検査した(TOCPを陽性対照とした)。その結果, 観察期間中に遅発性神経毒性症状は認められず, また坐骨神経および脊髄とも薬剤投与に起因した神経組織に対する変化は認められなかった。これに対し, 陽性対照では典型的な急性遅発性神経毒性症状を示した。

以上の結果より, ジメビペレートには急性遅発性神経毒性はないものと判断された。

亜急性毒性試験

1. ラットにおける試験((財)残留農薬研究所, 1980年)

1群雌雄各20匹のFischer系ラットをジメビペレートを0, 40, 200, 1000, 5000および10,000 ppm含有した飼料で3か月間飼育した。

その結果, 200 ppm投与群では肝などの臓器重量がやや増加し, 本薬量が最小中毒量であると判断された。1000 ppm以上投与群では体重増加抑制, 摂餌量低下に加え, 血液学的検査値の一部が変動し肝および甲状腺の臓器重量の増加がみられた。

10,000 ppm投与群では摂餌量, 飲水量が著明に低下(対照群の約60%)し, それに伴う著明な体重増加抑制が全投与期間を通して認められた。

血液学的検査では, ヘマトクリット値, 赤血球数, 総白血球数の減少が, 血液生化学検査では, アルカリフォスファターゼ, γ -GTP, A/G比, の増加およびLDH, GOT, 血糖の減少が認められた。投与終了時の解剖所見としては, 体重増加抑制に起因すると考えられる脱毛, 体型の小型化や, 胸腺の萎縮がみられるとともに, 肝, 腎, 甲状腺, 臓器重量の増加が認められ, 薬物による変化と考えられた。

病理組織学的検査より, これらの臓器病変として肝細胞の顆粒状腫大, 腎尿管の萎縮, 近位尿管上皮細胞の核内封入体の増加, 甲状腺小胞上皮細胞の増生等が認

められた。

以上の結果より, ジメビペレートの最大無作用量は40 ppm(雄2.46 mg/kg/日, 雌2.60 mg/kg/日)と判断された。

2. マウスにおける試験((財)残留農薬研究所, 1980年)

1群雌雄各20匹のICR系マウスをジメビペレートを0, 40, 200, 1000, 5000および10,000 ppm含有した飼料で3か月間飼育した。

その結果, 1000 ppm投与群では肝重量増加がみられ, 本薬量が最小中毒量であると判断された。

5000 ppm以上の投与群では, 体重の増加は投与開始後早期より終了まで有意に抑制された。また, 摂餌効率の低下, 飲水量の増加がみられ, 尿検査ではpHの減少, ケトン尿陽性例の増加が, 血液学的検査ではヘマトクリット値, 赤血球数が低値を示した。

血液生化学検査では, 5000 ppm投与群でBUNのみの増加が, 10,000 ppm投与群で血糖値の低下や, 雌でGOT, BUN, カルシウムの増加が認められた。

10,000 ppm投与群の投与終了時の剖検所見では, 肝で臓器重量の増加とともに小葉中心性の肝細胞腫大, 甲状腺で臓器重量の増加とともに, 小胞上皮の腫大, 内涙腺で, 腺細胞変性および皮膚に過角化症の発現が認められ, 薬物による変化と考えられた。

以上の結果より, ジメビペレートの最大無作用量は200 ppm(雄22.2 mg/kg/日, 雌27.0 mg/kg/日)と判断された。

慢性毒性/発がん性試験

1. ラットにおける試験((財)残留農薬研究所, 1983年)

1群雌雄各80匹のFischer系ラットを, ジメビペレートを0, 3, 30, 300および3000 ppm含有した飼料で24か月間飼育した。また, 投与6, 12および18か月後に中間屠殺を行なった。

その結果, 毒性発現臓器は, 亜急性試験の結果と同じであった。30 ppm以上の投与群で, 軽度な体重増加抑制が, 300 ppm以上群ではさらに肝, 腎等の臓器重量の増加が認められた。

3000 ppm投与群では, 全投与期間を通して強い体重増加抑制が認められ, それに伴い各種臓器重量の変動, 種々の尿検査値の変動, 血液学・血液生化学的検査値でGOT, GPT, BUN等の変動が認められた。また, 病理組織学的検査では, 肝, 腎および甲状腺で非腫瘍性病変の増加等の症状がみられた。

以上の結果より、ジメピペレート最大の無作用量は 3 ppm (雄 0.104 mg/kg/日, 雌 0.124 mg/kg/日) と判断された。

2. マウスにおける試験 ((財)残留農薬研究所, 1983 年)

1 群雌雄各 80 匹の ICR 系マウスをジメピペレートを 0, 30, 300 および 3000 ppm 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なった。

その結果, 3000 ppm 投与群では軽度な体重増加抑制のほか, 尿検査で尿比重の増加, 血液生化学検査ではコレステロールの増加および肝, 甲状腺の臓器重量の増加と同臓器における背景病変を含む非腫瘍性病変の増加がみられた。

300 ppm 以下の投与群では, 薬剤に関連する変化は認められなかったが, 300 ppm 投与群の雌で, 投与期後半で飲水量の増加がみられたことよりジメピペレートの最大無作用量は雄 300 ppm (26.0 mg/kg/日), 雌 30 ppm (2.58 mg/kg/日) と判断された。

繁殖性試験

1. ラットにおける二世代繁殖試験 ((財)残留農薬研究所および Hazleton Lab., 1984 年)

1 群雌雄各 30 匹の SD 系ラットを用いジメピペレートを 0, 10, 100 および 1000 ppm 含有した飼料でラットを二世代 (F₀, F₁, F₂) 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 F₀, F₁ 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, 親動物では体重増加抑制が F₀ の 1000 ppm 投与群雌, F₁ の投与群雌, F₂ の 100 ppm 以上投与群でみられた。また, F₁ の 1000 ppm 投与群で肝重量が増加し, 同群雌では卵巣重量減少, 肝細胞腫大がみられた。F₂ でも 1000 ppm 投与群で肝重量の増加が認められた。

仔動物でも 1000 ppm 投与群では, F_{1b}, F_{2b} で肝重量の増加, F_{2a} で肝病理変化が認められた。

以上のことより, 親仔動物に対する確実中毒量は, 1000 ppm であった。

一方, 繁殖能力に関する試験項目 (交尾率, 妊娠率, 出産率, 出産仔数, 生存率, 生存仔体重) では, 全投与群で投与に関連した変化はなかった。

以上の結果より, ジメピペレートの最高投与量である 1000 ppm でも繁殖性に及ぼす影響は認められなかった。

催奇形性試験

1. ラットにおける試験 ((財)残留農薬研究所および Hazleton Lab., 1983 年)

1 群 25 匹の SD 系妊娠ラットにジメピペレートをコーンオイルに懸濁させ 0, 20, 60 および 200 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 60 mg/kg 以上投与群で摂餌量の低下が認められたほか 200 mg/kg 投与群では体重増加抑制がみられた。

仔動物に対する影響では, 200 mg/kg 投与群で生存胎仔数の減少, 吸収胚数の増加等がみられたが, 検体投与に直接関連したと思われる変異, 奇形はみられなかった。

以上の結果より, ジメピペレートの最高投与量である 200 mg/kg/日でも催奇形性は認められなかった。

2. ウサギにおける試験 ((財)残留農薬研究所および Hazleton Lab., 1983 年)

1 群 16 匹の New Zealand white 系妊娠ウサギにジメピペレートをコーンオイルに懸濁させ, 0, 20, 60 および 200 mg/kg の投与量を妊娠 6~18 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, 投与期間中にジメピペレート投与に関連した体重の減少傾向がみられた以外は, 薬剤投与に起因した変化はみられなかった。

以上の結果より, ジメピペレートの最高投与量である 200 mg/kg/日でも催奇形性は認められなかった。

変異原性試験

1. DNA 修復試験 ((財)残留農薬研究所, 1980 年)

枯草菌の組換え修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い, ジメピペレートを 20~2000 μg/disk 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 2000 μg/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 では著明な生育阻止の差が認められた。

以上の結果から, ジメピペレートには DNA 損傷の誘発性はないものと判断された。

2. 復帰変異性試験 ((財)残留農薬研究所, 1980 年)

ヒステ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、ジメピペレート[®]を 10~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 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 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 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、ジメピペレートには復帰変異誘発性はないものと判断された。

3. 小核試験 (Life Science Research, 1984 年)

ジメピペレートを CDF1 系マウスに 40, 200 および 1000 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検鏡した。

その結果、いずれの場合も薬剤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、ジメピペレートには小核誘起性はないものと判断された。

一般薬理試験

(薬効開発研究会, 1986 年)

マウス, ラット, ウサギおよびモルモットを用いて、①中枢神経系に対する作用、②循環器系に対する作用、③摘出平滑筋に対する作用、④血液系に対する作用を検討した。

その結果、1000 mg/kg (経口) 以上でマウスに軽度の自発運動の低下がみられ、ラットでは 200 mg/kg (経口)

以上で正常体温の低下がみられた。これ以外には特異な症状はみられなかった。

以上の結果より、ジメピペレートの薬理学的作用は乏しいと判断された。

要 約

ジメピペレートの安全性評価を行なうため各種毒性試験を行なった。

その結果、本剤の急性毒性は比較的 low、普通物に該当する。また、眼と皮膚に対する刺激性および皮膚感作性もなく、薬理作用も乏しかった。一方、亜急性および慢性毒性/発がん性試験では高用量群において、体重増加抑制や一部臓器の重量増加等の変化がみられたが、特定の病変は認められなかった。変異原性は *in vitro*, *in vivo* とともに陰性であった。また、繁殖性、催奇形性および催腫瘍性に関しても問題はなかった。

ジメピペレートは昭和 59 年 6 月に登録申請し、昭和 61 年 4 月に登録を取得した。登録保留基準値は米について 0.03 ppm と設定された。ジメピペレートは、定められた使用基準を遵守すれば安全性が確保されるものであり、本剤を含有した混合剤は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

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