

技術情報

ペンシクロンの毒性試験の概要

日本特殊農薬製造株式会社開発本部技術部

(昭和62年11月20日受理)

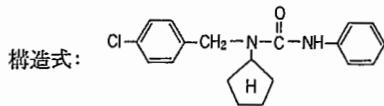
薬剤の概要

ペンシクロンは日本特殊農薬製造(株)において合成された新規化合物である。本剤はフェニル尿素を基本構造に持ち、*Rhizoctonia solani* に起因する各種作物病害の防除にきわめて特異的効力を発揮する。昭和52年から生物効果試験が実施されて、稲紋枯病、いぐさ紋枯病、ばれいしょ黒あざ病、てんさい根腐病・葉腐病、野菜類苗立枯病等に優れた防除効果を示すことが確認され、国内をはじめ外国でも実用化されている。

本剤の化学構造および物理化学的性質を以下に示す。

一般名: ペンシクロン pencycuron

化学名: 1-(4-クロロベンジル)-1-シクロペンチル-3-フェニル尿素



分子式: $C_{19}H_{21}ClN_2O$

分子量: 328.84

外観: 白色結晶

融点: 132~133°C

蒸気圧: $<10^{-5}$ mbar (20°C)

溶解度 (g/l, 20°C): 水 0.0005, メタノール 10~60, キシレン 10~60, アセトン 125~250, クロロホルム 150~300, ジメチルホルムアミド >700

分配係数 (オクタール/水): $\log P_{o/w}=4.82$

安定性: 通常の条件下で比較的安定, 強酸・強アルカリ性には不安定

急性毒性試験

ペンシクロンのラットとマウスにおける経口, 経皮, 腹腔内, 皮下および吸入の各投与経路による急性毒性試験の結果を以下に示した。

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ 値 (mg/kg)	試験機関 (報告書作成年)	
ラット	経口	♂	>5000	東京歯科大学 (1979年)	
		♀	>5000		
	経皮	♂	>5000		
		♀	>5000		
腹腔内	♂	≒1000			
		♀	≒1000		
マウス	皮下	♂	>1000	バイエル社 (1980年)	
		♀	>1000		
	吸入 ^{a)}	♂	>570 mg/m ³		
		♀	>570 mg/m ³		
マウス	経口	♂	>5000	日本特殊農薬製造(株)農薬研究所 (1979年)	
		♀	>5000		
	経皮	♂	>5000		
		♀	>5000		
マウス	腹腔内	♂	>1000		
		♀	>1000		
	皮下	♂	>1000		
		♀	>1000		

^{a)} LC₅₀ 値 (4時間暴露)。

中毒症状としては、ラットにおける経口、腹腔内投与の高薬量群で自発運動の低下や粗毛が見られた。マウスでは腹腔内投与で自発運動の低下や呼吸抑制が認められた。

一次刺激性試験

試験機関: 日本特殊農薬製造(株)農薬研究所

1. 皮膚一次刺激性試験

方法: 11匹のウサギの側腹部皮膚を用い、これを正常皮膚と損傷皮膚に分けてペンシクロン原体 100 mg を 24 時間貼付し、その後の皮膚症状を Draize の評価表に従い評価した。

結果: 正常皮膚、損傷皮膚ともに一次刺激性は認められなかった。(1981年)

2. 眼一次刺激性試験

方法: ペンシクロン原体 50 mg を 10 匹のウサギの

左眼に投与し、その後蒸留水で洗浄した洗浄眼群5匹と無洗浄眼群5匹に分けて、角膜、結膜、虹彩の症状を72時間観察した。右眼はそれぞれの対照眼とした。

結果：洗浄眼、無洗浄眼ともに結膜に軽度の発赤や浮腫が見られたが、これらはいずれも粉末異物による物理的刺激と考えられ、本薬物による特異的な変化ではなかった。これらの症状は72時間後には消失した。(1978年)

皮膚感作性試験

試験機関：日本特殊農薬製造(株)農薬研究所

方法：ベンシクロン10%の試験溶液を調製し、雌モルモットに対し注射感作および塗布感作を行なった。注射感作は試験溶液0.1mlを1週間に3回皮下および筋肉に注射し、注射感作3週間後に皮内注射惹起と貼付惹起を行なった。塗布感作は、被験動物の背部に試験溶液0.2ml/100gを3回塗布し、貼付惹起のみ行なった。

結果：注射感作した場合、注射惹起および貼付惹起によって軽いアレルギー性の炎症が認められた。塗布感作の場合、貼付惹起によるアレルギー性炎症は認められなかった。(1979年)

亜急性毒性試験

試験機関：日本特殊農薬製造(株)農薬研究所

1. ラットを用いた14週間亜急性毒性試験

方法：ベンシクロンを0, 80, 400, 2000および10,000ppmの濃度で含有する飼料を1群雌雄各20匹のSD系ラットに14週間摂取させた。

結果：全群ともに一般状態に異常は認められず、死亡例もなかった。2000および10,000ppmの雌で体重増加抑制が認められた。飼料摂取量に薬剤起因の変化は見られなかったが、食餌効率では10,000ppmの雌雄において減少傾向が認められた。血液学的検査および尿検査では薬剤起因の変化は認められなかった。血液生化学的検査では尿素窒素が2か月目に雄の2000, 10,000ppmおよび雌の10,000ppmで増加したが一過性の変化であった。臓器重量では雄の2000と10,000ppmおよび雌の10,000ppmで肝の重量増加が見られた。病理組織学的検査では、10,000ppmの雌雄で肝における軽微な核の大小不同性、クロマチンの分布異常、多形性が認められた。

以上の結果より、本試験での最大無作用量は400ppm(雄23mg/kg/日、雌27mg/kg/日)であった。(1978年)

2. マウスを用いた13週間亜急性毒性試験

方法：ベンシクロンを0, 80, 400, 2000および10,000ppmの濃度で含有する飼料を1群雌雄各20匹の

ICR系マウスに13週間摂取させた。

結果：全群ともに一般状態に異常は認められず、死亡例は400ppmの雌で1例のみ認められた。体重、飼料摂取量および血液学的検査では薬剤に起因する変化は見られなかった。血液生化学的検査では10,000ppmの雌雄で血糖の低下および10,000ppmの雄でLDHとGPTの増加が認められた。臓器重量では、雄の10,000ppmと雌の400ppm以上の投与群で肝重量の増加が認められた。病理組織学的検査では10,000ppmの雌雄において、肝の軽度な核多形性とクロマチン分布異常が少数例に見られた。

以上の結果より、本試験での最大無作用量は雌で2000ppm(263mg/kg/日)、雌で80ppm(12.6mg/kg/日)であった。(1978年)

慢性毒性試験

試験機関：残留農薬研究所

1. ラットを用いた24か月慢性毒性試験

方法：ベンシクロンを0, 50, 500および5000ppmの濃度で含有する飼料を1群雌雄各80匹のFischer系ラットに24か月間摂取させた。このうち各群雌雄各8匹を27, 52(雄)または53(雌)および78週時に中間屠殺した。

結果：検体投与による一般症状と死亡率の変化は認められなかった。5000ppmにおいて軽度の体重増加抑制が雌では試験初期のみに、雌では試験期間を通じて見られた。飼料摂取量、尿検査および血液学的検査では薬剤投与に起因する変化は認められなかった。血液生化学的検査では、5000ppmの雌で総コレステロールが53週以降に増加した。臓器重量では、500および5000ppmの雌で肝と副腎重量、5000ppmの雌で腎重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、5000ppmで肝細胞肥大、肝のうっ血(雄のみ)、結節性肝細胞過形成、びまん性肝細胞脂肪化、ネフローゼ(雌のみ)および副腎皮質びまん性脂肪化(雄のみ)の発生頻度が有意に増加した。腫瘍性病変には、その性質、発生部位および頻度において投与群と対照群の間に差は見られず、催腫瘍性は認められなかった。

以上の結果より、本試験での最大無作用量は雌で50ppm(1.79mg/kg/日)、雌で500ppm(21.9mg/kg/日)であった。(1981年)

2. マウスを用いた24か月慢性毒性試験

方法：ベンシクロンを0, 50, 500および5000ppmの濃度で含有する飼料を1群雌雄各80匹のICR系マウスに24か月間摂取させた。このうち各群雌雄各10匹を

52週時に中間屠殺した。

結果： 検体投与による一般症状、死亡率の変化は認められなかった。5000 ppmの雄で、体重が3週目から試験終了時まで軽度であるが継続的に低値を示した。飲水量では5000 ppmの雌雄で、全試験期間を通じて軽度に高値を示した。飼料摂取量、尿検査、血液学的検査および血液生化学的検査では薬剤投与に起因する変化は見られなかった。臓器重量では、5000 ppmの雄で体重増加抑制に伴った変動として腎重量の低下および精巣の体重比重量の増加が見られた。病理組織学的検査では、5000 ppmの雄でびまん性肝細胞腫大・変性像の発生頻度と程度が軽度ながら上昇した。腫瘍性病変においては、その性質、発生部位および頻度において投与群と対照群の間に差は見られず、催腫瘍性は認められなかった。

以上の結果より、本試験での最大無作用量は雄で500 ppm (42.9 mg/kg/日)、雌で5000 ppm (465 mg/kg/日)であった。(1981年)

繁殖性試験

試験機関： 聖マリアンナ医科大学

日本特殊農薬製造(株)農薬研究所

方法： ペンシクロンを0, 100, 1000および10,000 ppmの濃度で含有する飼料を1群雌雄各30匹のSD系ラットに3世代にわたって給餌した。各世代で2回の交配を行ない、第2産仔の一部を次世代の親動物として用い、繁殖性に及ぼす影響を検討した。また、妊娠動物の一部を用いて胎仔に対する催奇形性を調べた。

結果： 親動物では、10,000 ppm雌雄の各世代で軽度の体重増加抑制および食餌効率の低下が見られたが、一般状態、死亡および飼料摂取量には薬剤投与に起因する変化は認められなかった。また、交尾率、出産率、哺育率等、生殖能力への影響は認められなかった。仔動物では、10,000 ppmのF₁世代で体重増加抑制が認められ、各世代の催奇形性検査では胎仔の外表、骨格および内臓検査において薬剤投与に起因する異常は認められなかった。また各試験群からF_{1b}とF_{2b}の雌雄各20~40匹を用いての生後発育試験を行なった時、1000および10,000 ppmのF_{1b}とF_{2b}で肝重量の増加が見られた。病理組織学的検査では、10,000 ppmで肝細胞索の乱れと肝細胞腫脹が認められた。

以上の結果より、ペンシクロンは最高濃度10,000 ppmにおいても繁殖性に及ぼす影響はなく、催奇形性も認められなかった。本試験での最大無作用量は100 ppmと判断された。(1981年)

催奇形性試験

試験機関： 日本特殊農薬製造(株)農薬研究所

方法： ペンシクロンの0, 40, 200および1000 mg/kgをラットの妊娠7日目から14日目までの8日間、毎日1回強制経口投与し、胎仔毒性および催奇形性の有無を検討した。

結果： いずれの投与量でも、母動物および胎仔にペンシクロン投与に関連した変化は認められず、最高薬量の1000 mg/kgでも胎仔毒性および催奇形性はないものと判断された。(1978年)

変異原性試験

1. Rec-assay

試験機関： 残留農薬研究所

方法： *Bacillus subtilis*の組換修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用いたrec-assay法でDNA損傷性を検定した。試験濃度は20~5000 μg/discとした。

結果： ペンシクロンは最高濃度5000 μg/discにおいても両株にまったく生育阻止を認めなかったことより、ペンシクロンのDNA損傷性はないものと判断された。(1981年)

2. 復帰変異原性試験

試験機関： 残留農薬研究所

方法： ヒスチジン要求性の*Salmonella typhimurium*(TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)およびトリプトファン要求性の*Escherichia coli*(WP 2hcr⁻)を用い、ラット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らの方法により変異原性を検定した。試験濃度は10~5000 μg/plateとした。

結果： ペンシクロンはS-9 Mixの有無にかかわらず、いずれの菌株に対しても最高濃度5000 μg/plateまで復帰変異コロニー数を増加させなかった。

以上より、ペンシクロンは復帰変異原性はないものと判断された。(1981年)

3. 優性致死試験

試験機関： バイエル社(西ドイツ)

方法： 1群50匹の雄マウスにペンシクロンの2000 mg/kgを1回経口投与した。投与後、1匹の雄に対し未交配の雌1匹を4日間同居させた。同居させる雌は4日ごとに新しく取り替え、これを12回連続して行なった。交配した雌は交配後約14日目に屠殺し、受精率、着床数、早期死胚および後期死胚等に対するペンシクロンの影響を検査した。

結果： 突然変異誘発作用の評価に重要な指標(死胚

数、生存胚数、着床数、早期死胚数等)に因り薬剤投与に起因した異常は見られず、ペンシクロンによる優性致死突然変異性は認められなかった。(1982年)

4. 小核試験

試験機関: パイエル社 (西ドイツ)

方法: ペンシクロンの1000および2000 mg/kgを1群雌雄各5匹のNMRI系マウスに24時間間隔で2回投与した。投与後6時間目に動物を屠殺し、大腿骨の骨髓を摘出し、Schmidの方法により標本を作製し各種赤血球数の算定を行なった。

結果: ペンシクロンの2000 mg/kg 2回投与においても突然変異性誘発作用は認められず、また多染性赤血球と正染性赤血球の比は正常値を示し、赤血球産生には悪影響は認められなかった。(1981年)

肝薬物代謝試験

試験機関: 日本特殊農薬製造(株)農薬研究所

方法: ペンシクロンの0, 100および1000 mg/kgを1群4匹のSD系雄ラットに14日間にわたり毎日1回経口投与した。投与後、各ラットを屠殺して肝の体重比重量、肝S-9のタンパク量、アミノピリンN-脱メチル化酵素活性、EPN解毒酵素活性およびアニリン水酸化酵素活性を測定した。

結果: 1000 mg/kg群で肝の体重比重量の増加が認められたが、その他の検査項目に異常は認められなかった。

以上より、ペンシクロンは高薬量で軽度の肝体重比重

量の増加を示すものの、肝薬物代謝酵素系に対しては作用を示さないものと判断された。(1983年)

要 約

各種毒性試験を実施し、ペンシクロンの安全性評価を行なった。

ペンシクロンのラットとマウスに対する急性毒性はきわめて低く、普通物に相当した。皮膚に対する一次刺激性は見られず、眼一次刺激性および感作性は軽度であった。亜急性毒性および慢性毒性試験においては、高薬量群で体重増加抑制、肝重量の増加、肝細胞の肥大等が認められたが、発癌性は認められなかった。繁殖性に及ぼす影響、催奇形性および変異原性は認められなかった。

ペンシクロンは昭和60年9月に稲、ばれいしょ、てんさい、トマト、きゅうり、なす、いぐさの対象病害に対し登録を取得し、登録保留基準値は、米; 0.5 ppm, 野菜; 1 ppm. いも類; 0.5 ppm, 糖類; 1 ppmと設定された。

ペンシクロンは定められた使用基準を遵守すれば、安全性が高い薬剤であり、農業資材の一つとして有用であると考えられる。

問合せ

日本特殊農薬製造株式会社開発本部技術部開発一課
〒103 東京都中央区日本橋本町2-7-1