

## 技術情報

## ピリブチカルブの毒性試験の概要

東ソー株式会社

(平成2年5月20日受理)

## 薬剤の概要

ピリブチカルブは、1982年に宇都宮大学雑草防除研究施設と東ソー(株)との共同研究により見い出され、東ソー(株)が開発した水田用除草剤である。

ピリブチカルブは、優れた除草活性を有する、ハロゲン原子を含まない新規のチオカーバメイト系化合物である。

1985年より、(財)日本植物調節剤研究協会を通して、ピリブチカルブとプロモプチド(住友化学工業(株))を有効成分とするオリザガード粒剤の全国規模の公的委託試験を開始し、1987年実用性ありとの評価を得た。

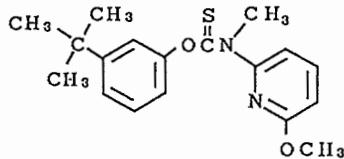
オリザガード粒剤は、ノビエ、タマガヤツリ、コナギ、キカシグサ等の水田一年生雑草およびマツバイ、ホタルイ、ミズガヤツリ等の多年生雑草に卓効を示す。

本化合物の化学構造および物理化学的性質を以下に記す。

一般名: ピリブチカルブ pyributicarb

化学名: 0-3-tert-butylphenyl 6-methoxy-2-pyridyl (methyl) thiocarbamate

構造式:



分子式:  $C_{18}H_{22}N_2O_2S$

分子量: 330.44

性状: 白色結晶性粉末

比重: 1.254, 融点: 86.7~86.2°C

蒸気圧:  $2.69 \times 10^{-4}$  Pa (40°C)

溶解度(g/l, 20°C): アセトン 780, メタノール 28, エタノール 33, クロロホルム 390, キシレン 580, 酢酸エチル 560, 水 0.32 mg/l

分配係数(水/n-オクタノール):  $\log P=5.18$

## 急性毒性

ピリブチカルブの種々の投与経路による急性毒性試験の結果は次のとおりである。

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg) または LC <sub>50</sub>	試験機関 報告年
マウス	経口	♂ > 5000	(財) 残留農薬 研究所 (1983年)
		♀ > 5000	
	皮下	♂ > 5000	
		♀ > 5000	
	腹腔内	♂ > 5000	
		♀ > 5000	
ラット	経口	♂ > 5000	(財) 残留農薬 研究所 (1983年)
		♀ > 5000	
	皮下	♂ > 5000	
		♀ > 5000	
	腹腔内	♂ > 5000	
		♀ > 5000	
	経皮	♂ > 5000	
		♀ > 5000	
吸入 <sup>1)</sup>	♂ > 6.52 mg/l	(財) 残留農薬 研究所 (1987年)	
	♀ > 6.52 mg/l		

<sup>1)</sup> 4時間全身暴露

## 刺激性試験

## 1. 眼粘膜一次刺激性試験

ニュージーランドホワイト系雄カイウサギ9匹の右眼に、ピリブチカルブ原体0.1gを適用し、2分後に3匹は洗眼した。適用1, 24, 48および72時間後に角膜、虹彩および結膜への一次刺激性を観察した。

その結果、ピリブチカルブ原体はウサギの眼粘膜に対して刺激性がないものと判断された。

((財) 化学品検査協会, 1986年)

## 2. 皮膚一次刺激性試験

ニュージーランドホワイト系雄カイウサギ6匹の体幹

背部を除毛し、ピリブチカルブ原体 0.5 g を水で湿らせ、2.5 cm 角の皮膚塗布部に適用後、リント布で覆いテープで被覆した。4 時間後に塗布部位を水で拭き、1, 24, 48 および 72 時間後に紅斑、痂皮および浮腫を観察した。

その結果、紅斑はごくわずかでありピリブチカルブ原体は、ウサギの皮膚に対して刺激性は殆どないものと判断された。（(財) 化学品検査協会, 1986 年）

#### 皮膚感作性試験

ピリブチカルブ原体の皮膚感作性を maximization 法によって評価した。

ハートレー系雄モルモット 20 匹の肩甲骨上の皮膚を刈毛し、ピリブチカルブ原体の 3.5 および 0.75% 液を皮内注射した。皮内注射 7 日後に注射部皮膚に 3% ピリブチカルブ原体エチルアルコール溶液を 48 時間貼付感作した。貼付感作開始の 14 日後刈毛し、ピリブチカルブの 3% エチルアルコール溶液を 24 時間貼付した。誘発貼付除去 24 時間および 48 時間後に紅斑、浮腫の皮膚反応を対照動物と比較した。

その結果、ピリブチカルブ原体は皮膚感作性を有しないものと判断された。（(財) 化学品検査協会, 1987 年）

#### 亜急性毒性試験

##### 1. ラットにおける 13 週間亜急性経口毒性試験

ピリブチカルブ原体を 0, 50, 500 および 5000 ppm の濃度で飼料に混入し、1 群雌雄各 24 匹の Wistar 系ラットに 13 週間摂食させた。

投与期間中、一般状態および生死を観察し、体重および摂食量を測定した。投与終了時に、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、コリンエステラーゼ活性の測定を行ない、さらに剖検後に、臓器重量の測定および病理組織学的検査を実施した。

その結果、5000 ppm の投与群において、雌雄ともに体重増加抑制、尿の pH の酸性方向移動、軽度の貧血、アルカリフォスファターゼおよび血糖値の減少およびγ-グルタミルトランスペプチダーゼの増加、総コレステロールの増加とトリグリセライドの減少を示し、さらに雄では軽度の貧血、雌では血漿中のコリンエステラーゼ活性の減少がみられた。さらに雌雄の肝において、絶対および相対重量が増加し、病理組織学的検査ではびまん性の肝細胞腫大が観察された。

また、500 ppm の投与群の雌で摂食量の減少を伴う体重増加抑制、そして同群の雄においては、軽度の貧血を示した。

以上の結果から、5000 ppm (雄: 330 mg/kg/day, 雌: 367 mg/kg/day) を確実中毒量、500 ppm (雄: 32.3 mg/kg/day, 雌: 35.4 mg/kg/day) を最小中毒量とし、ピリブチカルブ原体による作用が認められなかった 50 ppm (雄: 3.29 mg/kg/day, 雌: 3.66 mg/kg/day) を最大無作用量と判断した。（(財) 残留農薬研究所, 1986 年）

##### 2. 犬における 13 週間亜急性経口毒性試験

ピリブチカルブ原体を 0, 50, 500 および 5000 ppm の濃度で飼料に混入し、1 群雌雄各 4 頭のビーグル犬に 13 週間摂食させた。

投与期間中、一般状態および生死を観察し、体重および摂食量を測定した。投与終了時に、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、コリンエステラーゼ活性の測定を行ない、さらに剖検後に、臓器重量の測定および病理組織学的検査を実施した。

その結果、5000 ppm 投与群において雌雄ともに体重増加抑制、赤血球数およびヘマトクリット値の減少、アルブミンの減少、総コレステロールおよびトリグリセライドの増加、肝の相対重量の増加が認められた。

また、500 ppm 投与群の雌において、赤血球数、ヘマトクリット値および血漿コリンエステラーゼの減少、雌雄において総コレステロールの増加、雄においては肝の相対重量増加が認められた。

以上の結果から、5000 ppm (雄: 144.43 mg/kg/day, 雌: 134.17 mg/kg/day) を確実中毒量、500 ppm (雄: 15.31 mg/kg/day, 雌: 15.03 mg/kg/day) を最小中毒量とし、最大無作用量は 50 ppm (雄: 1.47 mg/kg/day, 雌: 1.48 mg/kg/day) と判断された。

(Hazleton Laboratories America, Inc., 1986 年)

#### 慢性毒性・発癌性試験

##### 1. マウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験

ピリブチカルブ原体を 0, 50, 500, 5000 ppm の濃度で飼料に混入し、1 群雌雄各 60 匹の ICR 系マウスに 18 カ月間毎日摂食させた。

投与期間中、一般状態および生死を毎日観察し、体重変化および摂食量を測定した。投与期間中および終了時に血液学的検査を行ない、剖検後に臓器重量の測定および病理組織学的検査を実施した。

その結果、5000 ppm 投与群の雌雄において、体重増加抑制、肝の絶対量および相対量の増加、肝の病変の発生頻度が増加した。また、500 ppm 投与群の雄においても、同じく、肝の病変の発生頻度が増加した。

以上の結果より、最大無作用量は雄で 50 ppm (4.75 mg/kg/day)、雌で 500 ppm (47.5 mg/kg/day) と判断さ

れた。(財) 残留農薬研究所, 1987年)

## 2. ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性および発癌性試験

ポリブチカルブ原体を 0, 20, 500, 5000 ppm の濃度で飼料に混入し, 1 群雌雄各 80 匹の Wister 系ラットに 24 カ月間毎日摂取させた。

投与期間中, 一般状態および生死を毎日観察し, 体重変化, 摂餌量および飲水量を測定した。投与期間中および終了時に血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査, 眼検査を行ない, 剖検後に臓器重量の測定および病理組織学的検査を実施した。

その結果, 5000 ppm 投与群の雌雄において, 体重増加抑制, 尿量の減少, 飲水量の低下, ヘマトクリット値ないし血色素量, 赤血球の減少, 総コレステロール,  $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼの増加が見られた。同群の雌雄において, 肝の絶対ないし相対重量の増加および肝の病変が, 雄において精巣の病変が, 発生頻度において増加した。さらに同群で, 血漿コリンエステラーゼ活性が雄 (78, 104 週後), 雌 (26, 52, 78, 104 週後) に低下した。500 ppm 投与群の雌において軽度の体重増加抑制, 飲水量の減少, また雌雄においては, 尿量の増加が認められた。

以上の結果から, 最大無作用量は雌雄ともに 20 ppm (雄 0.753 mg/kg/day, 雌 0.88 mg/kg/day) と判断された。(財) 残留農薬研究所, 1988年)

## 3. 犬を用いた飼料混入投与による慢性毒性試験

ポリブチカルブ原体を 0, 50, 500, 2500 ppm の濃度で飼料に混入し, 1 群雌雄各 4 頭のビーグル犬に 12 カ月間毎日摂取させた。

投与期間中, 一般状態および生死を毎日観察し, 体重変化および摂餌量を測定した。投与期間中および終了時に血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査, 眼検査を行ない, 剖検後に臓器重量の測定および病理組織学的検査を実施した。

その結果, 2500 ppm 投与群の雌 1 頭が, 投与 39 週時に痙攣発作を示し死亡した以外いずれの群においても死亡は認められなかった。体重変化, 飼料摂取量および食餌効率ともに変化は認められなかった。2500 ppm 投与群の雌雄において, アルブミンおよびアルブミン/グロブリン比の減少, トリグリセライドおよび総コレステロールの増加, 肝および甲状腺 (雌のみ) の重量増加, 肝細胞質内封入体形成が認められた。また, 500 ppm 投与群の雌雄において, 総コレステロールの増加が認められた。

以上の結果より, 中毒量は 2500 ppm (雄: 70.27 mg/

kg/day, 雌: 67.98 mg/kg/day) であり, 最大無作用量は 50 ppm (雄: 1.46 mg/kg/day, 雌: 1.31 mg/kg/day) と判断された。

(Hazleton Laboratories America, Inc., 1988年)

## 繁殖および催奇形性試験

### 1. ラットにおける繁殖試験

ポリブチカルブ原体を 0, 50, 500, 5000 ppm の濃度で飼料に混入し, 1 群雌雄各 25 匹の Sprague-Dawley 系ラットに摂取させ, 繁殖に及ぼす影響について 3 世代にわたって検討した。

その結果, 5000 ppm 投与群では, P および F<sub>1</sub> 世代のラットでは体重の増加抑制が認められ, P 世代では摂餌量の減少が生じた。また, F<sub>1</sub> の平均出生仔数の減少および F<sub>2</sub> 雌ラットの体重増加の抑制がみられた。F<sub>1</sub> および F<sub>2</sub> 世代の哺乳仔の 4 日齢の生存率および 21 日齢の離乳率には投与の影響は認められなかった。

50 および 500 ppm 群では親動物および次世代の動物の一般状態および繁殖に投与の影響は認められなかった。

以上の結果より, ラットの繁殖および後世代に対する最大無作用量は 500 ppm (生育期の検体摂取量, P 世代: 雄 42.24 mg/kg/day, 雌 47.62 mg/kg/day, F<sub>1</sub> 世代: 雄 73.46 mg/kg/day, 雌: 75.71 mg/kg/day) と判断された。(財) 日本生物科学研究所, 1987年)

### 2. ラットにおける催奇形性試験

ポリブチカルブ原体を 1% CMC 水溶液に懸濁し, 0, 10, 300 および 1000 mg/kg/day の投与量を, 1 群雌 22~24 匹の Sprague-Dawley 系ラットに妊娠 6 日より 15 日まで, 毎日 1 回強制経口投与し, 催奇形性を検討した。

その結果, 1000 mg/kg/day 投与では親動物の摂餌量および飲水量の減少, 体重の軽度の増加抑制傾向がみられた。

100 および 300 mg/kg/day の投与では親動物およびその胎仔に影響は認められなかった。

以上の結果より, 最大無影響量は 300 mg/kg/day であり, また, 最高投与量 1000 mg/kg/day の投与において胎仔に対して催奇形性を有さないものと判断された。

(財) 日本生物科学研究所, 1986年)

### 3. ウサギにおける催奇形性試験

ポリブチカルブ原体を 1% CMC 水溶液に懸濁し, 0, 20, 65 および 200 mg/kg/day の投与量を, 1 群雌 12~14 匹の日本白色ウサギ JW-NIBS に妊娠 6 日より 18 日まで, 毎日 1 回強制経口投与し, 催奇形性を検討した。

その結果, 65 mg/kg/day 以上の投与によって親動物

は摂餌量の減少および流産を生じた。20 mg/kg/day の投与では、親動物およびその胎仔に影響は認められなかった。

以上の結果より、親動物に対する最大無影響量は 20 mg/kg/day と判断された。また、200 mg/kg/day の投与によっても胎仔毒性の明確な発現がなく、催奇形性も認められなかった。(財)日本生物科学研究所, 1987年)

#### 変異原性試験

##### 1. 復帰変異試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌5株(TA100, TA1535, TA98, TA1537, TA1538)およびトリプトファン要求性の大腸菌1株(WP2 uvrA)を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系の存在下および非存在下でAmesらの方法により、ピリブチカルブ原体を0, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の濃度で処理したときの変異原性を検定した。

その結果、いずれの変異株においても対照群と比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上の結果からピリブチカルブ原体の復帰変異誘発性は認められなかった。(財)残留農薬研究所, 1985年)

##### 2. 染色体異常誘発性試験

チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(CHL)を用い、直接法および代謝活性化法により染色体異常誘発性を検討した。ピリブチカルブ原体濃度は $3.3 \times 10^{-7}$ から $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ とし、標本作製時間は前者は24および48時間、後者は9および18時間とした。

その結果、直接法、代謝活性化法のいずれにおいても染色体異常を有する細胞の出現頻度は5%未満であった。

以上の結果より、ピリブチカルブ原体は染色体異常誘発性は陰性と判断された。

(財)残留農薬研究所, 1986年)

##### 3. DNA修復試験

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、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系の存在下および非存在下でDNAの損傷の誘発性を検定した。ピリブチカルブ原体濃度は100~5000  $\mu\text{g}/\text{disk}$ とし

た。

その結果、ピリブチカルブ原体は代謝活性化の有無にかかわらず最高用量(5 mg/disk)においても両株に全く生育阻止帯を誘起しなかった。

以上の結果から、ピリブチカルブ原体にはDNA損傷の誘発性がないものと判断された。

(財)残留農薬研究所, 1985年)

#### 要 約

ピリブチカルブの安全性評価のため各種毒性試験を実施した。急性毒性(LD<sub>50</sub>)は、ラット、マウスの経口投与およびラットの経皮投与とも、5000 mg/kg以上であった。ウサギを用いた一次刺激性試験において、眼では刺激性はなく、皮膚でもほとんど刺激性が認められなかった。さらに、皮膚感作性も認められなかった。

ラットおよび犬の亜急性毒性試験および慢性毒性試験の高用量群で体重増加抑制、軽度の貧血が見られた。ラットの慢性毒性および発癌性試験の高用量群で肝、精巣(雄のみ)の病変が見られた。マウスの発ガン性試験において、高用量群で体重増加抑制および肝の病変が見られた。また、犬の慢性毒性試験においては、とくに大きな変化は見られなかった。

ラットにおける繁殖試験および催奇形性試験で影響は認められず、変異原性試験も陰性であった。

ピリブチカルブとプロモプチド(住友化学工業(株))との混合剤オリザガードを水稻用除草剤として1988年に農薬登録申請し、1989年に、農薬登録され、ピリブチカルブの登録残留基準は米について0.1 ppmと設定された。

ピリブチカルブ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、有用な農業資材の一つとして期待されている。

#### 問合せ

東ソー株式会社ファインケミカル事業部企画開発部農薬事業開発課

〒107 東京都港区赤坂 1-7-7 (東ソービル)