

技術情報

ナプロアニリドの毒性試験の概要

三井東圧化学株式会社精密化学品事業部

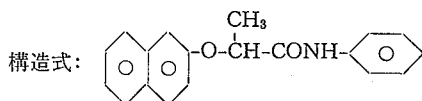
(昭和62年5月20日受理)

薬剤の概要

ナプロアニリドは昭和43年に三井東圧化学株式会社が合成したフェノキシ系の新規水田除草剤である。本剤は植物のホルモン作用をかく乱する特性を有し、水田広葉雑草とくに多年生雑草に卓効を示す薬剤である。昭和44年より開始された公式委託試験、安全性評価試験の結果、人畜ならびに水棲動物に対して安全性が高く、水稲に薬害がないことが判明した。

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: ナプロアニリド naproanilide

化学名: α -(β -naphthoxy)propionanilide

分子量: 291.3

性状: 白色結晶性粉末

融点: 128°C

溶解度 (g/l, 120°C): エタノール 17, アセトン 171, ベンゼン 46, トルエン 42, 水 0.74 ppm (27°C)

急性毒性試験

ラット、マウスおよびウサギに対する各種急性毒性試験結果は次の表に示すとおりである。

投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関	報告書作成年
ラット	経口	雄 >15,000 雌 >15,000	(慶応大学医学部 日本実験医学研究所)	1977
	経皮	雄 >3000 雌 >3000	(慶応大学医学部 日本実験医学研究所)	1977
皮下	雄	>10,000	動物繁殖研究所	1974
	雌	>10,000	"	
腹腔内	雄	2710	動物繁殖研究所	1974
	雌	2800	"	

マウス	経口	雄 >20,000 雌 >20,000	(慶応大学医学部 日本実験医学研究所)	1981
	経皮	雄 >5000 雌 >5000	(慶応大学医学部 日本実験医学研究所)	1977
皮下	雄	>15,000	動物繁殖研究所	1974
	雌	>15,000	"	
腹腔内	雄	1710	動物繁殖研究所	1974
	雌	1451	"	

ウサギ	経口	雄 >12,000 雌 >12,000	(北里大学薬学部 日本実験医学研究所)	1974
-----	----	------------------------	------------------------	------

ラット	吸入	雄 >1670 ^{a)} 雌 >1670 ^{a)}	Huntingdon Research Centre	1987
-----	----	--	-------------------------------	------

^{a)} LC₅₀ (mg/m³): 4時間全身暴露。

刺激性試験

1. 皮膚一次刺激性試験 (原体)

家兔の背部の毛を5cm四方に刈り、ナプロアニリド原体の4%および21.6%アセトン溶液0.1mlをしみこませたパッチをはりつけた。24時間後パッチを取り72時間後まで皮膚を観察し、刺激性の評価を行なった。その結果、ナプロアニリドの皮膚刺激性はまったく認められなかった。

(慶応大学医学部, 日本実験医学研究所)

2. 14日間連続塗布累積刺激性試験 (原体)

家兔の背部の毛を5cm四方に刈り、ナプロアニリド原体の4%および21.6%アセトン溶液0.1mlを連続14日間塗布し、刺激性の評価および病理組織学的検査を行なった。

その結果、格別の刺激反応は認められなかった。

(慶応大学医学部, 日本実験医学研究所)

3. 皮膚一次刺激性試験 (粒剤)

ナプロアニリド粒剤0.5gをウサギの剃毛背部に処理し、蒸留水0.5mlで湿した2.5cm四方のガーゼをあて4時間被覆した。処理部位の変化(紅斑, 痂皮, 浮腫)

の有無を4日間観察した。

その結果、ごく軽度の一過性の紅斑が認められた。

(Huntingdon Research Centre 1985年)

4. 眼一次刺激性試験 (粒剤)

片方の眼を対照眼、反対の眼を処理眼とし、ナプロアニリド粒剤をすりつぶし 0.1 ml 容量に当たる 81 mg をウサギに点眼し、角膜、虹彩および結膜について7日後まで観察し刺激性の評価を行なった。

その結果、6例中1例に結膜の陽性反応が認められた。

(Huntingdon Research Centre 1985年)

亜急性毒性試験

1. JCL-ICR 系マウス 3か月亜急性毒性試験

ナプロアニリドを 0, 20, 100, 500, 2000 および 5000 ppm 含有する飼料でマウスを13週間飼育した。

その結果、500 ppm 投与群では脾細胞の活性化およびヘモジデリンの沈着が認められた。2000 ppm 投与群では肝臓および脾臓重量の増加、脾細胞の活性化およびヘモジデリンの沈着が認められた。5000 ppm 投与群では体重増加の抑制、飼料摂取量の減少、運動低下が認められ、投与2週目には雄の10例中9例、雌の10例中6例が死亡した。

以上より、本試験の最大無作用量は雄雌とも 100 ppm (雄 19.92 mg/kg/day, 雌 20.81 mg/kg/day) と判断された。

(動物繁殖研究所 1978年)

2. CFLP 系マウス 3か月亜急性毒性試験

ナプロアニリドを 0, 20, 100, 500 および 2000 ppm 含有する飼料でマウスを13週間飼育した。

その結果、500 ppm 投与群では少数の脾臓に鉄色素含有大食細胞が認められた。2000 ppm 投与群では雄の体重増加の抑制、肝臓および脾臓重量の増加、赤血球パラメータの低下、大部分の脾臓での鉄色素含有大食細胞の発生が認められた。

以上より本試験における最大無作用量は 100 ppm (雄 11.4 mg/kg/day, 雌 13.3 mg/kg/day) と判断された。

(Huntingdon Research Centre 1974年)

3. CFY 系ラット 3か月亜急性毒性試験

ナプロアニリドを 0, 20, 100, 500 および 2000 ppm 含有する飼料で13週間飼育した。

その結果、500 ppm 投与群では雄の腎臓重量の増加、SAP 値上昇、少数の脾臓での鉄色素含有大食細胞の発生が認められた。2000 ppm 投与群では肝臓、脾臓および腎臓重量の増加、赤血球パラメータの低下、雌のリンパ球数のわずかな増加および SAP 値の上昇、雄の多量で希薄な尿の排泄、大部分の脾臓での鉄色素含有大食細胞

の発生が認められた。

以上より、本試験における最大無作用量は 100 ppm (雄 7.1 mg/kg/day, 雌 7.9 mg/kg/day) と判断された。

(Huntingdon Research Centre 1974年)

慢性毒性試験

1. CFY 系ラット 24か月慢性毒性試験

ナプロアニリドを 0, 20, 100, 500 および 2000 ppm 含有する飼料でマウスを104週間飼育した。

その結果、100 ppm 投与群では雌で26週に肝臓重量の増加、52週に脾臓中の色素沈着およびマクロファージ増加が認められた。500 ppm 投与群では最初の6週間に体重増加の抑制とその後の回復、肝臓重量のわずかな増加、脾臓の暗褐色化、色素沈着およびマクロファージの増加が認められた。2000 ppm 投与群では最初の6週間に体重増加の抑制とその後の回復、肝臓および脾臓重量の増加、赤血球パラメータの低下、肝臓および脾臓中の色素沈着およびマクロファージの増加が認められた。

なお、ナプロアニリド投与に関連した腫瘍の発生は認められなかった。

以上より本試験における最大無作用量は 20 ppm (雄 0.7 mg/kg/day, 雌 0.9 mg/kg/day) と判断された。

(Huntingdon Research Centre 1977年)

2. ビーグル犬 24か月慢性毒性試験

ナプロアニリドを 0, 10, 100, 500 および 1000 ppm 含有する飼料でビーグル犬を104週間飼育した。

その結果 500 ppm 投与群では104週目に甲状腺重量増加、13および24週目に赤血球パラメータ (PCV, Hb, RBC) の低下、血鉄色素の沈着、赤血球の低染症、多染症および不同症が認められたが、これら赤血球パラメータの異常は104週目には回復した。1000 ppm 投与群では15~53週に粘膜の褪色、雌の発情周期の開始抑制(その後回復)、13週目に7例中2例に貧血、26週目に腎臓重量の増加、26および104週目に甲状腺の重量の増加、104週目に胸腺重量の増加、13, 18および24週目に赤血球パラメータ (PCV, Hb, RBC) の低下、13および24週目に赤血球の低染症、多染症および不同症、102週目に MCHC 値およびプロトロンビン指数の低下、53週目に SAP 値の上昇、26週目に雄の十二指腸潰瘍、肝臓の褪色、盲腸炎症性変化、104週目に少数の甲状腺過形成および血鉄色素沈着が認められた。

以上より本試験における最大無作用量は 100 ppm (雄 3.20 mg/kg/day, 雌 3.41 mg/kg/day) と判断された。

(Huntingdon Research Centre 1977年)

ラットにおける繁殖性試験

ナプロアニリドを 0, 40, 200 および 1000 ppm 含有する飼料でラットを 3 世代にわたって飼育した。各世代ごとに 2 回の交配を行ない、2 回目の交配で得た仔動物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について検討した。

その結果、親動物に投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。妊娠率、交尾率、分娩率のいずれにも投与に関連した変化は認められなかった。新生仔数、哺育仔の生存率および体重にも投与による影響は認められなかった。

以上よりナプロアニリドは最高投与量である 1000 ppm でも繁殖性に及ぼす影響はないものと判断された。
(Huntingdon Research Centre 1976 年)

ラットにおける催奇形性試験

ナプロアニリドを 0, 100, 400 および 1600 mg/kg/day の投与量でラットの妊娠 6 日から 15 日までの器官形成期に毎日一回強制経口投与した。妊娠 20 日に帝王切開し、着床数、吸収胚数、生存・死亡胎仔数を調べ、生存胎仔の体重、外形・骨格・内臓異常を検査した。

その結果、母動物に対しては 1600 mg/kg/day の投与で体重増加の抑制がみられた。胎仔に対してはナプロアニリド投与によると考えられる奇形は認められず、生存胎仔数および体重にも影響はなかった。

以上よりナプロアニリドは 1600 mg/kg/day でもラットに対し催奇形性はないものと判断された。
(Huntingdon Research Centre 1976 年)

ウサギにおける催奇形性試験

ナプロアニリドを 0, 50, 200 および 800 mg/kg/day の投与量で、ウサギの妊娠 6 日から 18 日までの器官形成期に毎日一回強制経口投与した。妊娠 29 日に帝王切開し、着床数、吸収胚数、生存・死亡胎仔数を調べ、生存胎仔の体重、外形・骨格・内臓異常等を検査した。

その結果、母動物に対しては 800 mg/kg/day 投与群の一部の動物で体重増加の著しい抑制がみられた。胎仔に対しては 800 mg/kg/day 群で胎仔体重の低下がみられたが、ナプロアニリド投与によると考えられる奇形および異常は認められなかった。

以上よりナプロアニリドは 800 mg/kg/day でもウサギに対し催奇形性はないものと判断された。

(Huntingdon Research Centre 1986 年)

変異原性試験

ナプロアニリドの変異原性の有無を検討するため、細菌を用いて rec-assay、復帰変異性試験および宿主経由試験を行なった。

1. Rec-assay

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、rec-assay 法で DNA 損傷の誘発性を検討した。

その結果、最高濃度 (20 mg/disk) においても両株にまったく生育阻止が認められず、ナプロアニリドには DNA 損傷の誘発性がないと判断された。

2. 復帰変異性試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 5 株およびトリプトファン要求性の大腸菌 1 株を用い、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 らの方法により遺伝子突然変異性を検定した。

その結果、最高濃度 (0.5 mg/plate) においても S-9 Mix の有無にかかわらず、いずれの株においても対照に比べて復帰変異コロニー数の増加は認められず、ナプロアニリドには代謝活性化を含む条件下で復帰変異誘発性はないと判断された。

3. 宿主経由試験

ナプロアニリドを 0, 50 および 200 mg/kg/day の投与量で、雄マウスに 24 時間間隔で 2 回強制経口投与した。2 回目の投与直後にヒスチジン要求性株 (G46) を腹腔内注入し、Legator らの方法により変異原性を検定した。

その結果、200 mg/kg/day の投与量でも復帰変異菌数の増加は認められず、ナプロアニリドには宿主経由の条件下で復帰変異誘発性はないと判断された。

((財) 残留農業研究所 1976 年)

要 約

ナプロアニリドの安全性評価のため各種毒性試験を行なった。その結果、本剤は急性毒性が低く、眼および皮膚に対する刺激性もきわめて軽度であった。亜急性および慢性毒性試験では高用量群において一部の臓器重量の増加等の変化がみられたが、発癌性は認められなかった。また、繁殖性に及ぼす影響および催奇形性は認められず、変異原性は陰性であった。

ナプロアニリドは昭和 53 年 8 月に登録申請し、翌年 11 月に登録を取得した。登録保留基準値は 0.05 ppm (米) と設定された。

単剤に続きイネ科のヒエに対して効果の高い除草剤との複合剤が上市され、その経済性とナプロアニリドの開

発経緯の創造性により、昭和61年度大河内記念生産賞を受賞し、すぐれた農業用資材として評価されている。

問合せ

三井東圧化学株式会社精密化学品事業部農薬技術普及室
〒100 東京都千代田区霞が関 3-2-5