

技術情報

ペンディメタリンの毒性試験の概要

日本サイアナミッド株式会社農業本部開発部

(昭和61年8月20日受理)

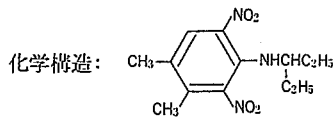
薬剤の概要

ペンディメタリンは、ジニトロアニリン系の除草剤で、土壌処理により畑地のイネ科および広葉の一年生雑草に卓効を示す薬剤である。

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: ペンディメタリン pendimethalin

化学名: *N*-(1-ethylpropyl)-3,4-dimethyl-2,6-dinitroaniline



分子量: 281.3

性状: 赤褐色結晶

融点: 58°C

蒸気圧:  $3.0 \times 10^{-5}$  mmHg (25°C)

溶解度 (g/l): キシレン>45, 酢酸アミル>45, アセトフェノン>45, 水<0.05 ppm

急性毒性試験

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	試験機関 (報告書作成年)
マウス	経口	♂ >12,000	日本実験医学研究所 (1977年)
		♀ >12,000	
	腹腔内	♂ >6250	
	♀ >6250		
経皮	♂ >2500		
	♀ >2500		
皮下	♂ >6000	生物科学研究所 (1974年)	
	♀ >6000		
ラット	経口	♂ >10,000	日本実験医学研究所 (1977年)
		♀ >10,000	
	腹腔内	♂ >3750	
	♀ >3750		
経皮	♂ >2500		
	♀ >2500		

皮下 ♂ >6000 生物科学研究所 (1974年)  
♀ >6000

亜急性毒性試験

1群雌雄各10匹のラットに、ペンディメタリン 500, 2500, 12,500 ppm を含有した飼料を13週間摂食させ試験を行なった。

その結果、全群とも一般状態の異常は認められなかった。12,500 ppm 群雌雄で体重増加の抑制が認められた。

血液学的検査では、12,500 ppm 群雄に網状赤血球数の低値が、雌にヘモグロビン量および好酸球の低値が認められた。

血液生化学的検査では、12,500 ppm 群雌雄にコレステロール値の高値が認められた。

尿検査では、12,500 ppm 群雄に尿タンパクおよびウロビリノーゲンの軽度な増加が、雌にウロビリノーゲンの増加およびNa<sup>+</sup>値の低値が認められた。

臓器重量の測定では、12,500 ppm 群雄の肝、脾等の絶対および相対重量が、雌では甲状腺等の絶対および相対重量が増加した。

病理組織学的検査では、薬物投与に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は雌雄とも2500 ppm (雄227 mg/kg/日, 雌252 mg/kg/日)と判断された。(日本実験医学研究所 1979年)

慢性毒性試験

1. ラットにおける24か月慢性毒性・発癌性試験

ペンディメタリンを100, 500 および2500 ppm (2500 ppm 群の薬量レベルは6週目から5000 ppm に上げた)含有した飼料でラットを103週飼育した。一部のラットは投与開始12か月後に中間屠殺した。その結果、5000 ppm 群雌雄で体重増加抑制が認められ、雄で肝重量およびその対体重比の増加が、雌で摂餌量の低下が認められ

た。さらに、500 ppm 以上の投与群雌雄で慢性肝症例数の増加が認められた。ペンディメタリン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、本試験におけるペンディメタリンの最大無作用量は、100 ppm (雄 4.3 mg/kg/日, 雌 5.4 mg/kg/日) と判断された。(バイオダイナミックス 1974年)

## 2. イヌにおける24か月慢性毒性試験

ペンディメタリンをカプセルに封入して毎日 12.5, 50 および 200 mg/kg の割合でビーグル犬に経口投与した。その結果、50 mg/kg 以上の投与群雄で体重増加抑制、肝重量およびその対体重比の増加、ALP の上昇が認められた。

病理組織学的検査において、50 mg/kg 以上の投与群雌雄で慢性肝症例数の増加が認められた。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は 12.5 mg/kg/日と判断された。

(リットン・バイオネティックス 1979年)

## ラット三世代繁殖試験

ペンディメタリンを 500 および 5000 ppm 含有した飼料を継続する三世代 (F<sub>0</sub>, F<sub>1</sub> および F<sub>2</sub>) のラットに連続投与した。各世代ごとに2回の交配を行ない、次世代への継続は第2回交配の同産群の一部を用いた。

各世代の親動物、仔動物とも体重増加の抑制が 5000 ppm 群で認められ、平均生存仔数もわずかに少なかったほかに検体投与に関連すると思われる影響は認められなかった。

以上の結果、本試験の最大無作用量は 500 ppm (雄 41.5 mg/kg/日, 雌 46.3 mg/kg/日) と判断された。

(バイオダイナミックス 1974年)

## ラット催奇形性試験

ペンディメタリンを 125, 250 および 500 mg/kg/日の割合で器官形成期の妊娠6日から15日まで、毎日1回強制経口投与した。その結果、いずれの投与群においても母獣および胎仔に何ら異常が認められなかった。

以上の結果、本試験における最大無作用量は 500 mg/kg/日と判断された。(ヘーゼルトン研究所 1979年)

## 変異原性試験

Rec-assay: *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い、rec-assay 法で DNA への損傷の誘起性を調べた。ペンディメタリンは最高濃度 (2 mg/disk) において両株にまったく生育阻止帯を誘起しなかった。

以上より、ペンディメタリンには、DNA 損傷の誘起性がないと判断された。(残留農薬研究所 1976年)

復帰変異試験: ヒステ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。ペンディメタリンは高い濃度で数種の菌株に復帰変異コロニー数の弱い増加を示したが、低い濃度および薬物代謝系の存在下では供試したいずれの菌株に対しても、対照と比較して復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。(残留農薬研究所 1976年)

染色体異常試験: 擬似二倍体細胞のチャイニーズハムスター Don 細胞を用い、染色体異常誘起性を検定した。ペンディメタリンは 0.1~10 μg/ml の濃度では、いずれの処理群においても対照群と比較して染色体の構造的異常の増加は認められなかった。最高濃度の 30 μg/ml では、まったく分裂像が認められなかった。

以上から、ペンディメタリンには、チャイニーズハムスター Don 細胞に対し染色体異常誘起性がないと判断された。(残留農薬研究所 1977年)

骨髄細胞に対する影響試験: 8週胎雄ラットにペンディメタリンを 300 および 1000 mg/kg で1回経口投与、または 100 および 300 mg/kg/日 で5回連続経口投与した。1回投与試験では投与後24時間目に、また連続投与試験では最終投与の6時間後に動物を屠殺し、大腿骨より骨髄細胞を採取し、染色体標本を作成した。その結果、いずれの投与群においても対照群に比べて構造的異常染色体の出現率の増加は認められなかった。

以上より、ペンディメタリンには、ラット骨髄細胞に対し染色体異常誘起性はないと判断された。

(残留農薬研究所 1977年)

優性致死試験: 1群雄15匹のラットにペンディメタリンを 500 および 2500 ppm 含有した飼料を6日間与えたのち、1匹の雄に対して1匹の無処理非経産雌を同居させた。交尾が確認された日から13日後に雌を屠殺し、妊娠の有無、着床数、早期および後期死胚などに対するペンディメタリンの影響を検査した。その結果、ペンディメタリン投与に関連した変化は認められなかった。

以上より、ペンディメタリンには、優性致死突然変異誘起性はないと判断された。

(フードアンドドラグリサーチラボラトリー 1973年)

以上の結果から、ペンディメタリンは復帰変異試験で、新種の菌株に対し高い濃度で復帰変異コロニー数の弱い増加を示したが、その他の変異原性試験ではいずれも異

常は認められなかったことから、ベンディメタリンには突然変異誘発性はないと判断された。

### 要 約

前述のような各種毒性試験成績等を基として、ベンディメタリンの安全性が評価され、昭和56年12月に日本芝に対して、また昭和58年3月にキャベツ、レタス、にんじん、たまねぎ、さといも、ばれいしょ、麦類、とうもろこし、らっかせい、こんにゃく、すぎ・ひのき(床替床)および桑を対象とした登録を取得した。また、昭

和61年7月には、きくに対する適用拡大が認可された。

ベンディメタリンの登録保留基準値は上記の各食用作物において0.2 ppmと設定された。

ベンディメタリンは、定められた安全使用基準を遵守することにより安全性を確保できる農薬であり、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

日本サイアミッド株式会社農業本部開発部  
〒106 東京都港区六本木2-4-5 第30興和ビル