

技術情報

プレチラクロールの毒性試験の概要

日本チバガイギー株式会社農薬本部開発普及部登録課

(昭和60年11月20日受理)

薬剤の概要

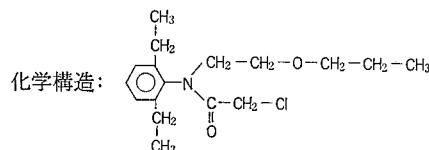
プレチラクロールは、 $\alpha$ 位ハロゲン置換酸アミド系の新規水田用除草剤で、イネ科雑草およびカヤツリグサ科雑草に卓効を示す薬剤である。

本剤は、昭和50年から水田用除草剤として適用性試験を開始し、ヒエに対する安定した効果ならびにホタルイ、ミズガヤツリ等難防除雑草にも有効なことが確認された。

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: プレチラクロール pretilachlor

化学名: 2-chloro-2',6'-diethyl-N-(2-propoxyethyl)-acetanilide



分子量: 311.85

性状: 無色透明の液体

沸点: 135°C (0.001 mb)

急性毒性試験

動物	投与経路	性別	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	試験機関	報告書作成年
ラット	経口	雄	3600	臨床医科学研究所	1979年
		雌	2200		
	経皮	雄	>4000	"	1980年
		雌	>4000		
	皮下	雄	>10,000	"	1980年
		雌	>10,000		
"	腹腔内	雄	1300	"	1979年
		雌	1120		
"	吸入 (4時間曝露)	雄	>2800 mg/m <sup>3</sup>	チバガイギー社(スイス国)	1976年
		雌	>2800 mg/m <sup>3</sup>		
マウス	経口	雄	2300	臨床医科学研究所	1979年
		雌	1800		
	皮下	雄	>10,000	"	1980年
		雌	>10,000		
	腹腔内	雄	1120	"	1979年
		雌	1120		
日本ウズラ	経口	雄	>10,000	チバガイギー社(スイス国)	1976年
		雌	>10,000		
"	経口 (5日間混餌投与)	雄	>10,000 ppm	"	1976年
		雌	>10,000 ppm		

## 刺激性試験

プレチラクロールの眼および皮膚に対する刺激性についてウサギを用いて検討した。なお、本試験はチバガイギー社（スイス国）で実施し、1976年に報告書が作成された。

### 1. 眼刺激性

右眼を対照眼、左眼を処理眼としてプレチラクロール0.1 mlを点眼し、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、プレチラクロールはきわめて軽度の刺激性を有すると判断された。

### 2. 皮膚刺激性

2.5 cm×2.5 cmのガーゼにプレチラクロール0.5 mlをしみこませ、非擦過皮膚および擦過皮膚に貼付し、貼付部分の変化（紅斑・痂皮・浮腫）の有無を観察した。その結果、プレチラクロールは中等度の刺激性を有すると判断された。

## 亜急性毒性試験

### 1. ラットにおける3カ月間亜急性毒性試験

プレチラクロールを0, 100, 300, 1000 および 3000 ppm 含有した飼料でラットを13週間飼育した。なお、本試験は(株)大雄会医科学研究所で実施し、1983年に報告書が作成された。その結果、1000 ppm 以上の投与群雌で体重増加抑制が認められた。また、3000 ppm 投与群雌雄で肝および腎重量対体重比の増加が、雄で肝および腎重量の増加が、雌で食餌効率の低下が認められた。

以上より、本試験におけるプレチラクロールの最大無作用量は300 ppm（雄 19.2 mg/kg/日、雌 21.8 mg/kg/日）と判断された。

### 2. イヌにおける6カ月間亜急性毒性試験

プレチラクロールを0, 30, 300 および 1000 ppm 含有した飼料でイヌを26週間飼育した。なお、本試験はLife Science Research社（英国）で実施し、1978年に報告書が作成された。その結果、1000 ppm 投与群雌雄でAIPの増加、雄で体重増加抑制が認められた。

以上より、本試験におけるプレチラクロールの最大無作用量は300 ppm（雄 12 mg/kg/日、雌 13 mg/kg/日）と判断された。

## 慢性毒性試験

### 1. ラットにおける2カ年慢性毒性試験

プレチラクロールを0, 30, 300, 1000 および 3000 ppm 含有した飼料でラットを104週間飼育した。一部のラッ

トは投与開始12カ月後に中間屠殺した。なお、本試験はInd. BIO-TEST Lab.社（米国）、Toxicity Research Lab.社（米国）および愛媛大学医学部で実施し、1982年に報告書が作成された。その結果、1000 ppm 以上の投与群雌で体重増加抑制、雄で肝重量の増加が認められ、3000 ppm 投与群雌雄で副腎重量の低下が認められた。プレチラクロール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、本試験におけるプレチラクロールの最大無作用量は、300 ppm（雄 15.6 mg/kg/日、雌 18.9 mg/kg/日）と判断された。

### 2. ラットにおける2カ年慢性毒性・発癌性試験

プレチラクロールを0, 30, 300 および 3000 ppm 含有した飼料でラットを104週間飼育した。また、投与26, 52 および 78 週時に中間屠殺を行なった。なお、本試験では(財)食品農医薬品安全性評価センターで実施し、1985年に報告書が作成された。その結果、300 ppm 以上の投与群雌雄で体重増加抑制が認められ、雄でクレアチニンおよびAIPの減少、肝重量対体重比の増加、腎重量およびその対体重比の増加、副腎重量およびその対体重比の増加、脾重量対体重比の増加、慢性腎症例数の増加が、雌で血糖の上昇、GOT、GPT およびA/G比の低下が認められた。さらに、3000 ppm 投与群雌雄で摂餌量および飼料効率の低下が認められ、雄で総タンパク、アルブミン、GOT、GPTの低下、尿比重の低下を伴う尿量の増加が、雌で尿沈渣中の赤血球および尿の潜血反応陽性例の増加が認められた。プレチラクロール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、本試験におけるプレチラクロールの最大無作用量は、30 ppm（雄 1.86 mg/kg/日、雌 1.84 mg/kg/日）であると判断された。

### 3. マウスにおける24カ月慢性毒性試験

プレチラクロールを0, 300, 1000 および 3000 ppm 含有した飼料でマウスを104週間飼育した。なお、本試験は(財)食品農医薬品安全性評価センターおよび(株)大雄会医科学研究所で実施し、1982年に報告書が作成された。その結果、1000 ppm 以上の投与群雌雄で体重増加抑制、摂餌量の低下、腎重量およびその対体重比の増加が認められ、雌で摂餌量の低下、AIPの上昇が認められた。さらに、3000 ppm 投与群雌雄では体重増加抑制も認められた。プレチラクロール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、本試験におけるプレチラクロールの最大無作用量は、300 ppm（雄 47 mg/kg/日、雌 58 mg/kg/日）と判断された。

## 繁殖性試験

### 1. ラットにおける3世代繁殖性試験

プレチラクロールを 0, 30, 300 および 1000 ppm 含有した飼料でラットを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、第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。なお、本試験は、Ind. BIO-TEST Lab. 社 (米国)、Experimental Pathology Lab. 社 (米国) および愛媛大学医学部で実施し、1982年に報告書が作成された。その結果、親動物にプレチラクロール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。また、新生仔数、哺育仔の生存率および体重にもプレチラクロール投与による影響は認められなかった。

以上より、プレチラクロールには最高投与量である 1000 ppm でも繁殖性に及ぼす影響はなく、本試験における最大無作用量は、1000 ppm (雄 70 mg/kg/日、雌 85 mg/kg/日) と判断された。

### 2. ラットにおける2世代繁殖性試験

プレチラクロールを 0, 300, 1000 および 3000 ppm 含有した飼料でラットを2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、第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。なお、本試験は Huntingdon Research Centre (英国) で実施し、1985年に報告書が作成された。その結果、3000 ppm 投与群では、親動物の体重増加抑制、摂餌量の低下、肝および腎重量の増加が認められ、仔動物の離乳時体重の低下、脾重量の低下、肝重量の増加が認められた。300 ppm および 1000 ppm 投与群でも親動物の肝および腎重量の増加、仔動物の肝重量の増加が軽度ではあるが認められた。妊娠率、50% 交尾所要時間、妊娠期間、新生仔数、生存仔体重および性比のいずれにもプレチラクロール投与による影響は認められなかった。

以上より、プレチラクロールには最高投与量である 3000 ppm でも繁殖性に及ぼす影響はないと判断された。

### ラットにおける催奇形性試験

プレチラクロールの 0, 75, 150 および 300 mg/kg/日 をラットの妊娠 7日から 17日までの器官形成期に強制経口投与し、胎仔毒性と催奇形性の有無を検討した。なお、本試験は(株)臨床医科学研究所で実施し、1980年に報告書が作成された。その結果、300 mg/kg 投与群で母

動物の脾重量およびその対体重比、肝重量対体重比の増加が認められた。着床数、吸収胚数、生存胎仔数、性比、胎仔の体重および体長、胎仔の外表、内臓および骨格異常検査結果に、プレチラクロール投与に関連した変化は認められなかった。

以上より、プレチラクロールには、最高投与量である 300 mg/kg/日 でも胎仔毒性および催奇形性はないと判断された。

## 変異原性試験

プレチラクロールの変異原性の有無を検討するため、Rec-assay、復帰変異性試験および小核試験を行なった。

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 損傷の誘発性を検定した。なお、本試験は(財)残留農薬研究所で実施し、1980年に報告書が作成された。その結果、最高濃度 (20 mg/disk) において両株にまったく生育阻止を認めなかった。

以上より、プレチラクロールには、DNA 損傷の誘発性がないと判断された。

復帰変異性試験-1: ヒスタジ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。なお、本試験は(財)残留農薬研究所で実施し、1980年に報告書が作成された。その結果、最高濃度 (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なかった。

以上より、プレチラクロールには、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。

復帰変異性試験-2: ヒスタジジン要求性のサルモネラ菌 4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。なお、本試験はチバガイギー社 (スイス国) で実施し、1979年に報告書が作成された。その結果、最高濃度 (2025  $\mu$ g/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群に比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上より、プレチラクロールには、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。

小核試験: プレチラクロールを雄マウスに 500, 1000 および 2000 mg/kg 強制経口投与した。投与 48 時間後、また、最高用量投与群は投与 24, 48, 72 時間後に屠殺

し、骨髄細胞の塗抹標本を作製して検鏡した。なお、本試験は(株)野村生物科学研究所で実施し、1985年に報告書が作成された。その結果、いずれの場合も投与による有意な小核の増加は認められなかった。

以上より、プレチラクロールには、小核誘起性はないと判断された。

### 薬理試験

プレチラクロールの中樞神経系、末梢神経系、自律神経系、心臓血管系、呼吸、血液系に及ぼす影響および抗原性について、各種動物を用いて検討した。なお、本試験は東邦大学および薬効開発研究会で実施し、1980年に報告書が作成された。

中樞神経系：プレチラクロールを雄マウスに0, 1000, 2000 および 4000 mg/kg 強制経口投与し、自発運動量への影響を検討した。2000 mg/kg 以上の投与群で自発運動の軽度の抑制を認めた。

末梢神経系：ラット摘出横隔膜神経筋標本にプレチラクロールを作用させ、影響を検討した(Bülbring および久我法)。最高濃度の $10^{-4}$  g/mlにおいても神経刺激による収縮に影響を及ぼさず *d*-tubocurarine および physostigmine の作用にも影響を及ぼさなかった。また、プレチラクロール 0, 1000, 2000 および 4000 mg/kg を雄マウスに強制経口投与し、瞳孔への影響を検討したが影響は認められなかった。

自律神経系：プレチラクロールの $10^{-8}$ ~ $10^{-4}$  g/ml には、モルモットの摘出回腸および摘出子宮の収縮に及ぼす影響はなかったが、 $10^{-6}$  g/ml 以上の濃度で acetylcholine, histamine および oxytocin の収縮作用を有意に抑制した。

心臓血管系および呼吸：ウサギにプレチラクロールを静注すると、20 mg/kg で血圧下降、心拍数の抑制、呼吸振幅の増大、10 mg/kg 以上で呼吸数の増加が認められた。ウサギの摘出心においては、 $10^{-4}$  g で血管灌流量の減少および心収縮力の抑制が、モルモットの摘出心房においては、 $10^{-4}$  g/ml で収縮幅の抑制が認められた。

プレチラクロールで前述の摘出心および摘出心房を前処理した場合、acetylcholine および adrenaline の作用に影響は認められなかった。

血液系：プレチラクロールの 1, 10, 20 mg/kg をウサギに静注した場合、出血時間および血液凝固時間に影響は認められなかった。プレチラクロールを 0.01~1  $\mu$ g/ml の割合でウサギ血液に添加した場合、溶血作用は認められなかった。

抗原性：モルモットの背部にプレチラクロールのアルコール溶液を塗布し、光線照射を行なった。この操作を5日間の感作期間および感作2週間後の誘発時に行なった。プレチラクロールには光アレルギー性および光毒性は認められなかった。

### 要約

プレチラクロール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、経口でLD<sub>50</sub>値が2000 mg/kg前後と低く、吸入毒性も低い。また、眼に対する刺激性もきわめて軽度で顕著な薬理作用もなかった。一方、亜急性および慢性毒性試験における高用量群で体重増加抑制や一部の臓器重量の増加等の変化がみられたが、特定の病変は認められず、発癌性も認められなかった。また、変異原性、繁殖性および催奇形性も認められなかった。

昭和58年3月に農林水産省に登録を申請し、各種の審査を経て水稲の対象雑草および使用基準が定められ、昭和59年4月に登録を取得した。登録保留基準値は0.1 ppm(米)と設定された。プレチラクロールは、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、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

日本チバガイギー株式会社農薬本部開発普及部登録課  
〒105 東京都港区浜松町2-4-1 世界貿易センタービル  
34階