

技術情報

プロパホスの毒性試験の概要

日本化薬株式会社 化学品事業本部 農薬事業部技術部

(平成元年8月20日受理)

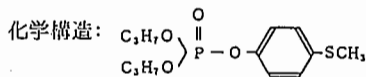
薬剤の概要

プロパホス (カヤフォス®) は、ウンカ・ヨコバイ類、ニカメイチュウ、イネトトムシ、カメムシ類、イネドロオイムシ等の水稻害虫に対し、散布施用または育苗箱施用で優れた防除効果を示す浸透移行性の有機燐系殺虫剤である。特にカーバメート系や有機燐系殺虫剤に対し抵抗性の発達したツマグロヨコバイに卓効を示す。本剤は昭和37年(1962)に日本化薬(株)において創製され、昭和42年(1967)から日本植物防疫協会の委託試験を行ない、上記の水稻害虫防除剤として実用性ありとの評価を得た。昭和48年(1973)にカヤフォス粉剤が、昭和51年(1976)に各種カーバメート剤との混合粉剤が、昭和52年(1977)にカヤフォス粒剤がそれぞれ農薬登録され上市されている。

本剤の化学構造および物理的・化学的性質は以下に示すとおりである。

一般名: プロパホス (ISO 一般名)

化学名: O, O-dipropyl-O-(4-methylthiophenyl) phosphate



分子式: C₁₃H₂₁O₄PS

分子量: 304.3

性状: 無色透明 (原体は淡黄褐色ないし淡赤褐色) な液体

比重 (d₂₀): 1.15

沸点: 175~177°C/0.85 mmHg

蒸気圧: 4.9 × 10⁻⁶ mmHg (25°C)

溶解度 (g/l, 25°C): アセトン, メタノール, エタノール, クロロホルム, アセトニトリル, 二塩化メタン, ヘキサン, ベンゼン, キシレン >2000, 水 0.13

分配係数 (n-オクタノール/水): log P = 3.67

急性毒性

プロパホス原体および製剤のラットとマウスにおける経口、経皮および吸入の各投与経路における急性毒性試験の結果を表に示した。

検体	動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ または LC ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (報告年)
原体	ラット	経口	♂	79.8	慶応義塾大学 日本実験医学 研究所 (1979)
			♀	72.5	
		経皮	♂	88.5	
			♀	72.0	
原体	吸入	♂	39.2 ^{a)}	Huntingdon Research Centre, (1986)	
		♀	39.2 ^{a)}		
5% 粒剤	ラット	経皮	♂	>2000 ^{b)}	臨床医科学 研究所 (1986)
			♀	>2000 ^{b)}	
マウス	経口	♂	104.0	日本化薬 (1976)	
		♀	83.0		

^{a)}: mg/m³, ^{b)}: 製剤量としての量

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

プロパホス 2% 粉剤の眼に対する一次刺激性試験を日本白色雄ウサギ (非洗眼群 6 匹, 洗眼群 3 匹) を用いて評価検討した。右眼に 2% 粉剤を 0.1g 投与し、左眼は無処置対照とした。洗眼群は投与 2 分後に生理食塩水で洗眼を行なった。検体投与 1, 24, 48, 72 時間後およびその後は 6 日後まで、角膜、虹彩および結膜について刺激性反応を観察した。投与 1 時間後より刺激性反応が認められたが、6 日後までに非洗眼群および洗眼群とも回復した。

以上の結果から、プロパホス 2% 粉剤はわずかな刺激性を有すると判定した。しかし、この刺激性は洗眼によって軽減された。(臨床医科学研究所, 1985 年)

2. 皮膚一次刺激性試験

プロパホス 2% 粉剤および 5% 粒剤の皮膚に対する一次刺激性試験を日本白色種雄ウサギ (1 群 6 匹) を用いてそれぞれ評価検討した。剪毛背部皮膚に 2 cm × 3 cm の範囲の塗布部位を 1 匹当たり 2 箇所作り、その 1 箇所に検体を塗布した。2% 粉剤はそのまま、5% 粒剤は乳鉢で十分に粉碎したものを、それぞれ 0.5 g ずつ塗布した。塗布 4 時間後に適用部位に残った検体を除去し、除去 1, 24, 48 および 72 時間後に塗布部位皮膚の刺激性反応の有無およびその程度を観察した。2% 粉剤および 5% 粒剤とも、いずれの観察時においても刺激性反応は認められなかった。

以上の結果から、プロパホス 2% 粉剤および 5% 粒剤の皮膚に対する刺激性は陰性と判定した。

(臨床医科学研究所, 1985, 1986 年)

皮膚感作性試験

プロパホス原体および 2% 粉剤のモルモットにおける皮膚感作性を Maximisation test によって評価検討した。原体の場合は 0.1% 液の皮内注射を行ない、8 日後に 0.1% 液の局所塗布で感作した。2% 粉剤は 10% 液の皮内注射、50% 液の局所塗布で感作した。22 日後に原体は 5% 液、2% 粉剤は 50% 液で誘発を行なったが、原体および 2% 粉剤とも誘発部位の皮膚には紅斑、浮腫、壊死および痂皮形成等はまったく認められなかった。

以上の結果から、プロパホス原体および 2% 粉剤のモルモットにおける皮膚感作性は陰性と判定した。

(Life Science Research, 1987 年)

急性遅発性神経毒性試験

プロパホス原体のニワトリにおける急性遅発性神経毒性を Sterling Ranger 系ハイブリッドニワトリを用いて評価検討した。あらかじめニワトリに対するプロパホスの急性経口 LD₅₀ 近似値を求め、この値を基に投与量を 0 および 15 mg/kg とし、試験 1 日後と 22 日後にそれぞれ 1 回経口投与した。なお、保護剤として PAM-2 と硫酸アトロピンを筋肉内注射した。

その結果、プロパホス投与群において検体を投与した試験 1 日後および 22 日後に顕著なコリン作働性反応による活動性の低下、末梢血管の拡張、ふらつき、翼の下垂、蹠関節をついた休息姿勢、閉眼、緩徐呼吸および流涎等が認められたが、これら症状は 2~3 日以内に完全に回復し、42 日間の観察期間中、急性遅発性神経毒性症状は認められなかった。また、病理組織学的検査においても有意な変化を認めなかったことから、プロパホス

原体のニワトリにおける急性遅発性神経毒性は陰性と判定した。

(Life Science Research, 1987 年)

亜急性毒性試験

1. ラットにおける 3 か月間亜急性経口毒性試験

プロパホス原体を 0, 12.5, 25, 50, 100 および 200 ppm 含有する飼料を 1 群雌雄各 10 匹の Wistar 系ラットに 3 か月間摂取させた。なお、血液生化学的検査を補充する目的で同一条件での追加試験を行なった。

その結果、全期間を通じて検体投与に関連したと思われる中毒症状は認められなかった。また、検体投与群および対照群とも死亡動物は見られなかった。200 ppm 群雌において投与初期に一時的な体重増加抑制が認められたが、その後回復した。血液学的検査および臓器重量では検体投与に関連したと思われる変化を認めなかった。血液生化学的検査では 25 ppm 以上の投与群雌雄において血清コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。病理組織学的検査では 200 ppm 群雌において気管支炎が、200 ppm 群雌において腎臓髄質の間質に炎症性細胞の浸潤が認められた。

以上の結果から、検体投与に関連したと考えられる変化は、200 ppm 群雌での一過性の体重増加抑制、25 ppm 以上の投与群雌雄での血清コリンエステラーゼ活性の低下であり、最大無作用量は 12.5 ppm (雌雄 0.625 mg/kg/日: WHO 換算方式) と判定した。(東北大学, 1969 年)

2. ラットにおける 3 か月間亜急性経口毒性試験

プロパホス原体を 0, 10, 50, 100 および 200 ppm 含有する飼料を 1 群雌雄各 8 匹の Wistar 系ラットに 3 か月間摂取させた。

その結果、全期間を通じて検体投与に関連したと思われる中毒症状は認められなかった。また、検体投与に関連したと思われる死亡動物は見られなかった。200 ppm 群雌雄においてわずかな体重増加抑制が認められた。臓器重量および肉眼的病理検査では検体投与に関連したと思われる変化を認めなかった。血液生化学的検査では 200 ppm 群雌雄および 100 ppm 群雌において血清コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。また、200 ppm 群雌においてアルカリホスファターゼ活性の上昇が認められた。病理組織学的検査では 200 ppm 群雌において肝細胞の瀰漫性脂肪変性が認められた。

以上の結果から、検体投与に関連したと考えられる変化は、200 ppm 群雌雄および 100 ppm 群雌での血清コリンエステラーゼ活性の低下、200 ppm 群雌でのアルカリホスファターゼ活性の上昇、200 ppm 群雌雄での肝細胞の瀰漫性脂肪変性であり、最大無作用量は 100 ppm

(雌雄 5 mg/kg/日: WHO 換算方式) と判定した。

(奈良県立医科大学, 1970年)

3. マウスにおける3か月間亜急性経口毒性試験

プロパホス原体を 0, 6.25, 12.5, 25, 50 および 100 ppm 含有する飼料を 1 群雌雄各 10 匹の DDY 系マウスに 3 か月間摂取させた。なお、血液生化学的検査を補充する目的で 0, 1.5, 3.0, 6.25 および 12.5 ppm 含有する飼料での追加試験を行なった。

その結果、全期間を通じて検体投与に関連したと思われる中毒症状は認められなかった。また、検体投与群および対照群とも死亡動物は見られなかった。体重変化、摂餌量、飲水量、血液学的検査、臓器重量および病理組織学的検査では検体投与に関連したと思われる変化を認めなかった。血液生化学的検査では 6.25 ppm 以上の投与群雌雄において血清 コリンエステラーゼ活性の低下が、12.5 ppm 群雌雄において脳コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。

以上の結果から、検体投与に関連したと考えられる変化は、6.25 ppm 以上の投与群雌雄での血清コリンエステラーゼ活性の低下、12.5 ppm 群雌雄での脳コリンエステラーゼ活性の低下であり、最大無作用量は 3.0 ppm (雌雄 0.15 mg/kg/日: WHO 換算方式) と判定した。

(東北大学, 1969年)

4. マウスにおける3か月間亜急性経口毒性試験

プロパホス原体を 0, 5, 10, 50 および 100 ppm 含有する飼料を 1 群雌雄各 10 匹の DDY 系マウスに 3 か月間摂取させた。

その結果、全期間を通じて検体投与に関連したと思われる中毒症状は認められなかった。また、検体投与に関連したと思われる死亡動物は見られなかった。体重変化、臓器重量、肉眼的病理検査および病理組織学的検査では検体投与に関連したと思われる変化を認めなかった。血液生化学的検査では 10 ppm 以上の投与群雌雄において血清コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。

以上の結果から、検体投与に関連したと考えられる変化は、10 ppm 以上の投与群雌雄での血清コリンエステラーゼ活性の低下であり、最大無作用量は 5 ppm (雌雄 0.25 mg/kg/日: WHO 換算方式) と判定した。

(奈良県立医科大学, 1970年)

慢性毒性・発癌性試験

1. ラットにおける2か年間慢性毒性・発癌性試験

プロパホス原体を 0, 2, 20 および 200 ppm 含有する飼料を 1 群雌雄各 85 匹の F344 ラットに 104 週間摂取させた。

その結果、全期間を通じて検体投与に関連したと思われる中毒症状は認めなかった。200 ppm 群雌において 100 週以後死亡率の増加が認められた。体重変化、摂餌量、食餌効率、飲水量、血液学的検査、尿検査、眼検査、臓器重量、臓器重量対体重比および肉眼的病理検査では、いずれの投与群にも検体投与に関連したと思われる変化を認めなかった。血液生化学的検査では 200 および 20 ppm 群雌雄において血漿コリンエステラーゼ活性の低下が、200 ppm 群雌雄で脳コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。また、200 ppm 群雌において赤血球コリンエステラーゼ活性の一時的な低下が認められた。病理組織学的検査では 200 ppm 群雌雄および 20 ppm 群雌において肝細胞の脂肪変性が認められた。プロパホス投与に関連した腫瘍の発生は認めなかった。

以上の結果から、検体投与に関連したと考えられる変化は、200 ppm 群雌での死亡率の増加、200 および 20 ppm 群雌雄での血漿コリンエステラーゼ活性の低下、200 ppm 群雌雄での脳コリンエステラーゼ活性の低下、200 ppm 群雌での赤血球コリンエステラーゼ活性の一時的な低下であり、最大無作用量は 2 ppm (雄 0.07 mg/kg/日, 雌 0.08 mg/kg/日) と判定した。また、発癌性はないと判定した。(大雄会医科学研究所, 1987年)

2. マウスにおける2か年間慢性毒性・発癌性試験

プロパホス原体を 0, 0.3, 5 および 100 ppm 含有する飼料を 1 群雌雄各 85 匹の B₆C₃F₁ マウスに 104 週間摂取させた。

その結果、全期間を通じて検体投与に関連したと思われる中毒症状は認めなかった。また、検体投与に関連したと思われる死亡動物の増加は認めなかった。100 ppm 群雌雄において体重増加抑制が認められた。摂餌量、食餌効率、尿検査、眼検査および肉眼的病理検査では検体投与に関連したと思われる変化を認めなかった。血液学的検査では 100 ppm 群雌において白血球のわずかな減少が認められた。血液生化学検査では 100 および 5 ppm 群雌雄において血漿コリンエステラーゼ活性の低下が、100 ppm 群雌雄で赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。臓器重量では 100 ppm 群雌において腎臓重量のわずかな増加が、また、100 ppm 群雌において脾臓の対体重比のわずかな増加が認められた。病理組織学的検査では 100 ppm 群雌において肺および膀胱のリンパ球浸潤と雌での副腎の色素沈着、膀胱の拡張嚢胞がわずかに多く認められた。プロパホス投与に関連した腫瘍の発生は認めなかった。

以上の結果から、検体投与に関連したと考えられる変化は、100 ppm 群雌での白血球のわずかな減少、100 お

よび5 ppm 群雌雄での血漿コリンエステラーゼ活性の低下, 100 ppm 群雌雄での赤血球コリンエステラーゼ活性の低下, 100 ppm 群雄での腎臓重量のわずかな増加, 100 ppm 群雌での脾臓の対体重比のわずかな増加, 100 ppm 群雄での肺および膀胱のリンパ球浸潤, 100 ppm 群雌での副腎の色素沈着, 尿管の拡張嚢胞であり, 最大無作用量は0.3 ppm (雄0.040 mg/kg/日, 雌0.053 mg/kg/日)と判定した。また, 発癌性はないと判定した。

(食品農薬薬品安全性評価センター, 1987年)

ラット繁殖試験

プロパホス原体を0, 3, 10 および30 ppm 含有する飼料を各群雄15匹, 雌20匹のラットに摂取させ, 繁殖に及ぼす影響について継続する3世代(P, F₁ および F₂)にわたって試験した。

その結果, 各世代の親動物および仔動物とも検体投与に関連したと思われる中毒症状および死亡例は認めなかった。体重変化, 摂餌量, 食餌効率, 肉眼的病理検査および病理組織学的検査では検体投与に関連したと思われる変化を認めなかった。各世代の繁殖能力として交配指数, 妊娠率, 雌雄の繁殖力指数, 分娩率, 出産仔数, 死産仔数, 食殺仔数, 生存分娩仔率, 生存仔指数, 生存仔体重および病理組織学的検査について検査したが, 検体投与に関連したと思われる影響はまったく認めなかった。

以上の結果から, 検体投与に関連したと考えられる変化はとくに認められなかった。また, 繁殖能力に関する各検査項目においても検体投与に関連した変化はなく, 最大無作用量は30 ppm (雄2.76 mg/kg/日, 雌2.84 mg/kg/日)と判定した。

(Industrial BIO-TEST Laboratories, Inc. 1976年)

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

プロパホス原体を5%アラビアゴム水溶液に懸濁し, 投与量0, 3.3, 10 および30 mg/kgを1群23匹のWistar-Imamichi系ラットの妊娠6日から妊娠15日までの器官形成期の10日間毎日1回経口投与し, 母親動物および胎仔に及ぼす影響について評価検討した。

その結果, 母親動物に対する影響としては, 30 mg/kg 投与群において眼滲血, 流涎, 眼球突出, 立毛, 流涙, 振せんおよび呼吸促進等の中毒症状が認められ, 中毒症状を発症した多くの動物が死亡した。30 mg/kg 群母親動物の体重変化は, 妊娠9日から妊娠21日までの間, 体重増加抑制が認められた。摂餌量, 飲水量および妊娠率

では検体投与に関連したと思われる変化を認めなかった。解剖所見では30 mg/kg 群の死亡または切迫殺動物において肺および腎臓のうっ血, 腎臓腫大等が認められた。臓器重量では30 mg/kg 群で脳および脾臓の対体重比の増加が, 30 および3.3 mg/kg 群での肝臓重量の減少が認められた。着床所見では30 mg/kg 群において妊娠黄体数および生存胎仔数が有意に減少した。その他, 着床数, 死亡・吸収胚数には検体投与に関連したと思われる変化を認めなかった。帝王切開成績では胎仔体重, 胎仔の性比, 外表異常, 内臓異常および骨格異常において検体投与に関連したと思われる変化を認めなかった。

以上の結果から, 検体投与に関連したと考えられる変化は, 30 mg/kg 群母親動物における中毒症状および死亡の発現であった。一方, 胎仔に対する影響としては, 母親動物に対して明らかな影響の認められた30 mg/kg 群においても何ら影響は認められず, 奇形および変異の誘発も見られなかった。プロパホス原体のラット胎仔に対する成長抑制, 胎仔毒性および催奇形性は陰性と判定した。

(動物繁殖研究所, 1985年)

2. ウサギにおける催奇形性試験

プロパホス原体を5%アラビアゴム水溶液に懸濁し, 0, 0.25, 1 および4 mg/kgを1群17~19匹のニュージランド・ホワイト種ウサギの妊娠6日から18日までの13日間, 毎日1回経口投与し, 母親動物および胎仔に及ぼす影響について評価検討した。

その結果, 母親動物に対して, 4 mg/kg 投与群において検体投与に関連したと思われる耳介の冷感症状が認められた。また, 4 mg/kg 群では投与初期から中期にかけて極めて強い体重減少および摂餌量の減少が認められた。妊娠率, 解剖所見および着床所見(黄体数, 着床数, 生存胎仔数, 死亡・吸収胚数)には検体投与に関連したと思われる変化を認めなかった。帝王切開成績では胎仔体重, 胎仔の性比および骨格異常において検体投与に関連したと思われる変化を認めなかった。外表異常および内臓異常では4 mg/kg 群において, 過剰薬量の投与を受けた母親動物における中毒作用の二次的影響に起因した奇形の発生率の増加が認められた。

以上の結果から, 検体投与に関連したと考えられる変化としては, 4 mg/kg 群母親動物における中毒症状および極めて強い体重減少と摂餌量の減少であった。一方, 胎仔に対する影響としては, 過剰投与を受けた母親動物の中毒の二次的影響に起因した奇形の発生であった。しかし, 胎仔に対する影響は母親動物に対する毒性が明白な薬量投与に限られていることから, 母親動物が毒性的影響を受ける薬量より低い薬量の検体投与によって胎仔

が影響を受けることを示唆するものではなかった。

(Huntingdon Research Centre, 1988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 (*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98 および TA100) と、トリプトファン要求性大腸菌1株 (*Escherichia coli* WP2 *hcr*) を用い、ラット肝より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、プロパホス原体を 0, 10, 100, 1000 μg /プレートの濃度で処理したときの遺伝子突然変異原性を評価検討した。

その結果、S-9 Mix の有無にかかわらず、最高濃度である 1000 μg /プレート、また、いずれの株においても、対照群に比べ復帰変異コロニー数の増加を認めなかったことから、プロパホス原体の復帰変異誘発性は陰性と判定した。(残留農薬研究所, 1976年)

2. 宿主経由復帰変異原性試験

プロパホス原体をトウモロコシ油に溶解し、0, 10 および 30 mg/kg を 24 時間間隔で 2 回、1 群 6 匹の ICR 系雄マウスに経口投与した。2 回目の検体投与直後、対数期のヒスチジン要求性サルモネラ菌 (*S. typhimurium* G46) をマウスの腹腔内に注入した。処理 3 時間後に菌液を回収し、培養後、遺伝子突然変異性を評価検討した。

その結果、いずれの検体投与群においても復帰変異コロニー数の増加を認めなかったことから、プロパホス原体の宿主経由条件下による復帰変異誘発性は陰性と判定した。(残留農薬研究所, 1976年)

3. 染色体異常誘発性試験

チャイニーイズ・ハムスターの継代培養した卵巣細胞 (CHO-K1-BH4 株) を用い、ラット肝より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染色体異常誘発性を評価検討した。プロパホス原体の処理濃度は、細胞毒性を指標とした予備試験から非活性化の場合 2.4, 12 および 24 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、活性化の場合 10, 50 および 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とした。

その結果、細胞毒性の認められた 24 または 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ においても染色体異常出現率の増加を認めなかったことから、プロパホス原体の染色体異常誘発性は陰性と判定した。(Huntingdon Research Centre, 1986年)

4. 細菌における DNA 損傷誘発性試験

Bacillus subtilis の組換え修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用いて、rec-assay 法によりプロパホス原体を 1, 5, 10, 25, 50 および 100 μg /ディスクの濃度で処理したときの DNA 損傷誘発性を評価検討した。

その結果、最高濃度である 100 μg /ディスクにおいても両菌株間に明らかな生育阻止帯の差が生じなかったことから、プロパホス原体の DNA 損傷誘発性は陰性と判定した。(残留農薬研究所, 1976年)

要 約

プロパホスの急性毒性は劇物相当である。2% 粉剤の眼に対する一次刺激性は軽度の刺激性を有するが、皮膚に対する一次刺激性は陰性であった。また、5% 粒剤の皮膚に対する一次刺激性は陰性であった。皮膚感作性は 2% 粉剤および原体とも陰性であった。ニワトリにおける急性遅発性神経毒性は陰性であった。亜急性毒性試験ならびに慢性毒性・発癌性試験では、コリンエステラーゼ活性阻害のほかは、とくに影響を認めなかった。また、発癌性も認めなかった。繁殖に及ぼす影響、催奇形性および変異原性もとくに問題はない。これら安全性評価で設定された登録保留基準は米について 0.05 ppm である。

プロパホスは劇物としての注意事項および農薬登録されている各製剤に貼付したラベルに記載した使用上の注意事項を遵守すれば、使用場面においても、残留毒性面においても安全な農薬である。

問合せ

日本化薬株式会社化学品事業本部農薬事業部技術部
〒100 東京都千代田区丸の内 1-2-1
東京海上ビル新館 12 階