

技術情報

エスプロカルブの毒性試験の概要

アイ・シー・アイ・ジャパン株式会社農薬事業部研究開発部登録課

(平成元年11月20日受理)

薬剤の概要

エスプロカルブは、米国ストウファー・ケミカル・カンパニー（現英国インベリアル・ケミカル・インダストリーズ：ICI）が開発したチオカーバメート系除草剤である。

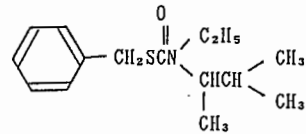
本剤は水田における2.5葉期までのノビエおよびカヤツリグサ科雑草に優れた殺草効果を示し、水稻に対する安全性が高く、さらに人畜ならびに水棲生物等に対する安全性が高い等の特長を有することから、おもに水稻用除草剤として開発されてきた。

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：エスプロカルブ esprocarb (ISO)

化学名：*S*-benzyl 1,2-dimethylpropyl(ethyl) thiocarbamate

構造式：

分子式：C₁₅H₂₃NOS

分子量：265.45

性状：無色液体

臭気：無臭

pH：5.60 (20~25°C)

沸点：135°C (0.35 mmHg)

蒸気圧：7.6×10⁻³ mmHg (25°C)

溶解度：アセトン，クロロベンゼン，エタノール，ケロシン，キシレン，アセトニトリルに >100 g/100 ml，水に 4.9 ppm (いずれも 20°C)

急性毒性試験

急性毒性試験成績を表1に示す。

表 1

検体	動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関	報告書作成年
原体	ラット	経口	雄	4600	マック研究所	1984
			雌	3700		
		経皮	雄	>5200	マック研究所	1984
			雌	>5200		
		吸入	雄	>4.06 (mg/l)	ストウファーケミカル	1986
			雌	>4.06 (mg/l)		
マウス	経口	雄	8000	マック研究所	1984	
		雌	9100			
7%粒剤	ラット	経口	雄	>5000	臨床医科学研究所	1986
			雌	>5000		
	マウス	経口	雄	>5000	臨床医科学研究所	1986
			雌	>5000		
	ラット	経皮	雄	>2000	臨床医科学研究所	1986
			雌	>2000		

刺激性試験

1. 皮膚一次刺激性試験 (7% 粒剤)

粉碎後に蒸留水で湿らせた7% 粒剤0.5gを塗布したリント布(2×3cm)を剪毛したウサギの背部に貼付した。4時間後リント布を除去し、72時間後まで皮膚を観察し、刺激性の評価を行なった。

エスプロカルブ7% 粒剤に皮膚刺激性はまったくみられなかった。
(臨床医学研究所, 1986年)

2. 眼一次刺激性試験 (7% 粒剤)

粉碎したエスプロカルブ7% 粒剤0.1gをウサギの右眼結膜嚢に入れ、角膜、虹彩および結膜にみられた変化について21日まで観察し、刺激性の評価を行なった。また投与2分後に生理食塩水で洗眼する群も設けた。

投与1時間目の観察で陽性反応がみられたが、24時間後には消失した。これらの変化は洗眼することで軽減し、その結果、エスプロカルブ7% 粒剤は眼に対して軽微な刺激性を有すると考えられた。

(臨床医学研究所, 1986年)

亜急性毒性試験

1. SD系ラット3か月亜急性毒性試験

エスプロカルブを0, 100, 600, 1800および5400ppm含有する飼料でラットを13週間飼育した。

600ppm投与群の雄、1800および5400ppm投与群の雌雄で用量に相関した体重増加の抑制がみられたが、外観、挙動の変化はみられなかった。血液学的および生化学的検査、コリンエステラーゼ活性値測定および尿検査では、検体投与に起因する変化はみられなかった。試験終了時に屠殺した動物の病理組織学的検査で、5400ppm投与群の雌雄全例に肝細胞壊死、進行性肥大および細胞質の好酸化がみられた。雄ではいずれの投与群でも近位尿管上皮細胞にヒアリン小滴の蓄積がみられた。以上の結果から、雄の最大無作用量は求められなかったが、雌の最大無作用量は600ppm(41mg/kg/day)と判断された。

(ストウファー・ケミカル・カンパニー
および昭和大学の共同研究, 1986年)

2. イヌ3か月亜急性毒性試験

エスプロカルブをゼラチンカプセルに充填し、0, 10, 45, 200および500mg/kg/dayの用量で1群雌雄各4匹のビーグル犬に毎日給餌4時間後に91日間にわたって投与した。

500mg/kg/day投与群の雄3例および雌2例を、衰弱のため投与開始後46~79日の間に切迫屠殺した。500mg/kg/day投与群の生存例および200mg/kg/day投与群

で、嘔吐・下痢等の一般状態の変化がみられた。

糞便検査、尿検査、体温、脈拍、呼吸、眼科学的検査では異常はみられなかったが、500mg/kg/day投与群の体重(雄のみ)および摂餌量の低下、赤血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリット値の低下、血小板数の増加および部分トロンボプラスチン時間(PTT)の延長がみられ、200mg/kg/day投与群の血液学的検査でも同様の傾向がみられた。生化学的検査では500mg/kg/day投与群で、アルカリホスファターゼおよび γ -GTP活性の上昇、総ビリルビンの増加、カルシウムの低下、中性脂肪の増加およびアルブミンの減少がみられた。また200mg/kg/day投与群でも同様の傾向がみられた。

肝重量は45および200mg/kg/day投与群の雄に、その対体重比では45mg/kg/day以上の投与群に、また脳対体重比では200mg/kg/day以上の投与群に増加がみられた。45mg/kg/day以上の投与群に、肝細胞腫大および細胞質好酸化がみられ、また雄のみに腎近位尿管上皮細胞の変性が、さらに200および500mg/kg/day投与群に、肝の細胞壊死および胆汁うっ滞、腎の色素沈着などがみられた。

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10mg/kg/dayと判断された。

(ストウファー・ケミカル・カンパニー
および昭和大学の共同研究, 1986年)

慢性毒性・発癌性試験

1. ビーグル犬12か月慢性毒性試験

エスプロカルブをカプセルに充填し、0, 1, 8および64mg/kg/dayの用量で1群雌雄各5匹のビーグル犬に毎日経口投与した。

64mg/kg/day投与群で摂餌量のわずかな低下、血小板数の増加、PTTの延長、アルカリホスファターゼ活性の上昇、 γ -GTP活性の上昇および中性脂肪の増加が認められた。肝、副腎および甲状腺重量またはその体重比の増加が認められた。病理組織学的検査では、8および64mg/kg/day投与群で、肝、副腎および甲状腺の過形成ないし肥大が観察された。以上の結果から本試験における最大無作用量は1mg/kg/dayと判断された。

(ストウファー・ケミカル・カンパニー
および昭和大学の共同研究, 1987年)

2. SD系ラット慢性毒性・発癌性併合試験

エスプロカルブを0, 25, 125, 600および1800ppm含有する飼料でラットを24か月間飼育した。

125ppm以上の群の雄および600ppm以上の群の雌で投与期間を通じて摂餌量の低下を伴う体重低下がみら

れた。1800 ppm 投与群でグルコースおよび中性脂肪の低下がみられた。いずれの非腫瘍性病変も検体投与との関連性はみられず、腫瘍の発生に関しても特定の臓器、性あるいは発生時期について特記すべき点は、何らみられなかった。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は、雄 25 ppm (1.1 mg/kg/day)、雌 125 ppm (5.5 mg/kg/day) であると判断された。

(ストウファー・ケミカル・カンパニー
および昭和大学の共同研究, 1987年)

3. ICR 系マウス発癌性試験

エスプロカルブを 0, 25, 250 および 2400 ppm 含有する飼料で ICR マウスを 18 か月間飼育した。

投与開始後 3~5 か月の間に 250 ppm 以上の群の雄で着色尿漏がみられた。12 か月目の途中屠殺動物のうち 2400 ppm 投与群の雌で、肝対体重比が 24~25% の有意な増加を示したが、これは体重の減少に起因するものであり、検体投与との関連性はみられなかった。2400 ppm 投与群の雌で肺全体の変色(うっ血)および腎表面の粗造化(アミロイドーシス)、雄で腎の局所の変色および肝全体の変色(うっ血)がみられた。

非腫瘍性病変としてはアミロイドーシスが各群の諸臓器に広範に出現したが、これは検体投与に起因するものではなかった。腫瘍性病変のいずれについても検体投与との関連性はみられなかった。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は、雄 25 ppm (2.8 mg/kg/day)、雌 250 ppm (34 mg/kg/day) と判断された。(ストウファー・ケミカル・カンパニー
および昭和大学の共同研究, 1987年)

ラットにおける繁殖性試験

エスプロカルブを 0, 5, 25, 125 および 600 ppm 含有する飼料でラットを 2 世代にわたって飼育した。各世代ごとに交配を行ない、繁殖性に及ぼす影響について検討した。600 ppm 投与群の各世代の雌雄親動物で、試験期間を通じて有意な体重の減少および摂餌量の減少がみられた。125 および 600 ppm 投与群の雄親動物で、検体投与の影響と考えられる腎重量およびその体重比の増加がみられ、また腎尿管に病理組織学的変化がみられた。600 ppm 投与群の F₁ 仔および F₂ 仔の体重に低下がみられた他には繁殖に関する各パラメーターに検体投与の影響はみられなかった。

以上の結果から、本試験における親動物に対する最大無作用量は、雄で 25 ppm (1.43~1.45 mg/kg/day)、雌で 125 ppm (8.4~8.7 mg/kg/day) と判断された。また、

繁殖性に対する最大無作用量は雌雄とも 125 ppm (雄 7.2 mg/kg/day、雌 8.4~8.7 mg/kg/day) と判断された。

(ストウファー・ケミカル・カンパニー
および昭和大学の共同研究, 1987年)

ラットにおける催奇形性試験

エスプロカルブを 0, 5, 50 および 500 mg/kg/day の用量でラットの妊娠 6 から 20 日までの器官形成期に毎日 1 回強制経口投与した。妊娠 21 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、吸収胚数および生存・死亡胎仔数を調べ、生存胎仔の体重、外形、骨格および内臓異常を検査した。

50 mg/kg/day 以上の投与群で妊娠期間を通して体重増加の抑制がみられた。胎仔では胎仔重量の低下、頸椎および胸骨の化骨遅延を含む軽微な発育遅延がみられたが、検体投与によると考えられる奇形はみられなかった。

以上の結果から、本試験における母動物に対する最大無作用量は 5 mg/kg/day、胎仔に対する最大無作用量は 50 mg/kg/day と判断された。

(ストウファー・ケミカル・カンパニー
および昭和大学の共同研究, 1986年)

ウサギにおける催奇形性試験

エスプロカルブを 0, 20, 100 および 200 mg/kg/day の用量でウサギの妊娠 7 から 19 日までの器官形成期に毎日 1 回強制経口投与した。妊娠 29 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、吸収胚数および生存・死亡胎仔数を調べ、生存胎仔の体重、外形、骨格および内臓異常を検査した。

200 mg/kg/day 投与群で摂餌量の減少および 2 例の流産がみられ、検体投与の影響と考えられた。胎仔に対しては、検体投与によると考えられる奇形はみられず、生存胎仔重量にも影響はみられなかった。

以上の結果から、母動物および胎仔動物に対する最大無作用量はいずれも 100 mg/kg/day と判断された。

(ストウファー・ケミカル・カンパニー
および昭和大学の共同研究, 1987年)

変異原性試験

1. 復帰変異試験

Salmonella typhimurium のヒスタジジン要求株 (TA 1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100) および *Escherichia coli* のトリプトファン要求株 (WP2 uvr A-) を用いて、ラット肝薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法に準じて変異原性

を検定した。エスプロカルブの試験濃度は50~5000 µg/プレートとした。

エスプロカルブは、いずれの菌株においても代謝活性化系の存在の有無にかかわらず、復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照物質として用いた *N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトログアニジン (ENNG)、2-ニトロフルオレン、9-アミノアクリジンおよび2-アミノアントラセンでは、復帰変異コロニー数が著明に増加した。

以上の結果から、エスプロカルブの復帰変異誘発性は陰性であると判断された。(マック研究所, 1985年)

2. 細胞遺伝学的試験

チャイニーズ・ハムスターの継代培養した肺由来線維芽細胞 (CHL) を用いた。18~72 µg/ml の各濃度で、代謝活性および非活性条件下で、原則として100個の分裂中期像を観察した。染色体の異常をギャップ、染色分体切断、染色分体交換、染色体切断、染色体交換、環状形成、断片化およびその他に分類し計測した。

エスプロカルブ処理群では細胞毒性を示した濃度あるいは溶解限界の濃度を含め、染色体異常保有細胞の発現頻度において、濃度と相関した増加、または陰性対照と比して有意な増加はみられなかった。一方、陽性対照として用いた ENNG あるいはジメチルニトロソアミンでは、染色体異常保有細胞の発現頻度の増加が認められた。

以上の結果から、エスプロカルブの染色体異常誘発性は陰性であると判断された。(マック研究所, 1985年)

3. Rec-assay

Bacillus subtilis の組換修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用いた Rec-assay 法で DNA 損傷誘発性を検定した。試験濃度は 2000~26,000 µg/ディスクと

し、対照物質にはカナマイシンとマイトマイシンCを用いた。

エスプロカルブは、両菌株にほとんど生育阻止を示さなかった。一方、陽性対照のマイトマイシンCでは、両菌株の間に著明な生育阻止の差が生じ、また陰性対照のカナマイシンでは両菌株に同程度の生育阻止がみられた。

以上の結果から、エスプロカルブの DNA 損傷性は陰性であると判断された。(マック研究所, 1985年)

要 約

エスプロカルブ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軽微なものであった。亜急性および慢性毒性試験では、高用量群において臨床病理学的な変化がみられたが、発癌性はみられなかった。また、繁殖性に及ぼす影響および催奇形性はみられず、変異原性は陰性であった。

エスプロカルブは、デュボン社のベンスルフロンメチルとの混合剤フジグラスとして昭和63年3月に登録を取得し、ノビエ、タマガヤツリ等の一年生雑草およびホタルイ、マツバイ、ミズガヤツリ、ウリカワ等の難防除多年生雑草にも顕著な除草活性を示し、ノビエの2.5葉期までと、処理適期の広い、水稲に安全な初中期一発水田除草剤として高く評価されている。

問合せ

アイ・シー・アイ・ジャパン株式会社農薬事業部研究開発部登録課

〒100 東京都千代田区丸の内1-1-1 パレスビル8階