

アンバムの毒性試験の概要

東京有機化学工業株式会社 農薬技術センター 登録部毒性環境室

薬剤の概要

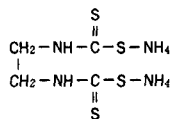
アンバムは昭和35年に農薬登録の認可を受けたジチオカーバメート系の農園芸用殺菌剤である。開発に際し、安全性に関する各種の知見を得ているので、各種試験成績の概要について述べる。

本剤の名称、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：アンバム (Ambam)

化学名：Diammonium ethylenebisdithiocarbamate

構造式：



分子式：(C₄H₁₄N₄S₄)

分子量：246.4

外観：無色あるいは僅かに黄色の結晶

比重：1.22 (5%水溶液)

溶解度：エタノール、ジメチルスルホキシド、ジメ

チルホルムアミドに可溶、アセトン、ヘキサンに不溶、水には60%以上溶解する。

安定性およびその分解物：

熱：熱により分解し、硫化水素等を生じる。

酸・アルカリ性：酸により分解し、硫化水素、二酸化炭素を生じる。アルカリでは安定。

光：紫外線により分解する。

安定性

1. 有用生物に対する影響

魚介類：A類に分類される。

蚕：本剤の残毒日数は散布当日から3日であり、蚕に対して安全になる期間は、5日後と思われる。

蜜蜂：本剤500倍液および1000倍液の範囲では、蜜蜂に対する殺虫性および群態に対する影響は殆どないものと考えられる。

2. 毒性試験

急性毒性試験結果の要約を表1に示す。

表1 アンバムの急性毒性試験結果要約

試験の種類	供試生物	投与方法	LD ₅₀ 値 (LC ₅₀ 値) (mg/kg) (g/l)	試験機関 (報告年)
急性毒性、原体	ラット	経口	♂：320 ♀：450	東京農工大学農学部獣医学科 (1972年)
		皮下	♂：196 ♀：180	
		腹腔内	♂：170 ♀：190	
	経皮	♂、♀：2,000	（動物繁殖研究所）（1989年）	
	マウス	吸入	♂：4.2~5.28 ♀：2.4~4.2	（助化学品検査協会） (1990年)
		経口	♂：540 ♀：600	東京農工大学農学部獣医学科 (1972年)
急性毒性、製剤	ラット	皮下	♂：230 ♀：190	
		腹腔内	♂：260 ♀：210	
	マウス	経口	♂：1,367 ♀：1,434	（動物繁殖研究所） (1990年)
急性毒性、製剤	ラット	経口	♂：1,495 ♀：1,283	（株）日本実験医学研究所 慶応義塾大学医学部（1981年）
		経皮	♂、♀：>500	
	ラット	吸入	♂、♀：>4.14	（株）野村総合研究所（1981年）

刺激性試験

眼一次刺激性試験

アンバム原液と1000倍希釈群の2群を用い日本在来白色ウサギの3ヶ月齢各群9匹にそれぞれ0.1ml(右眼)を投与した。左眼は対照群とした。各群とも非洗眼群(6匹)および微温湯で1分間洗眼する洗眼群(3匹)に分けた。投与後1、2、3、4および7日目に角膜、虹彩、結膜の刺激性を観察した。そしてドレイズ法の評点に基づいて刺激性変化を見た。結膜に主として発赤が認められた。結膜浮腫は原液群の非洗眼群で2例にみられた。いずれも2ないし3日目には回復した。ドレイズの評点では、結膜発赤の最高点は6、結膜浮腫では8であり、今回の成績はいずれも極く軽度の変化といえる。洗眼の原液群はこれによってかえって回復が遅れたが、1000倍希釈群では症状は軽減した。その他角膜および虹彩には変化は認められなかった。

(株)日本実験医学研究所 1986年)

皮膚一次刺激性試験

アンバム原液と1000倍希釈群の2群を用い日本在来白色ウサギの3ヶ月齢各群雄6匹に背部を4ヶ所刈毛し、このうち2ヶ所に擦過傷をつけ、他方は非擦過とした。検体0.5mlをリント布にのせて皮膚に密着させた。検体は24時間後に取り除いた。観察は24時間、72時間、5日および7日後に行い、ドレイズの方法に従って紅斑、痂皮形成、浮腫および腐蝕性について評価した。原液塗布群では全観察時期に浮腫がみられた。浮腫の最高評点の4を示したウサギが1例みられた。腐蝕性もあった。1000倍希釈群では変化は認められなかった。本剤は原液で刺激性を示すものと考えられる。

(株)日本実験医学研究所 1983年)

急性吸入毒性試験

アンバム53.9%液剤をSprague-Dawley系ラット1群雌雄各10匹に対して、1.49、2.90および4.14 g/m³の濃度で4時間全身曝露させ、14日間観察した。4.14 g/m³で曝露中1例、2、3および5日に雄で各1例ずつ死亡した。雌では2.90 g/m³で4日に1例死亡した。雌雄とも曝露中、曝露終了後に、眼、鼻口部周囲に分泌物の漏出がみられ、自発運動の抑制、体重増加抑制が

みられた。死亡例では上気道部から気管支にかけて強い炎症がみられ、肺胞では軽度の組織球および好中球がみられた。さらに全身性のうっ血、脾の萎縮、副腎の肥大、腎の遠位尿管上皮の空胞変性が認められた。生存例では、肺に泡末細胞の軽度増加、腎の遠位尿管上皮の空胞変性が認められた。以上の結果より、LC₅₀値は雌雄とも4.14 g/m³以上と考えられる。

(株)野村総合研究所 1981年)

皮膚感作性試験

アンバム50.0%溶剤を1群雄10匹のHartley系白色モルモットに対して、1、5および10%の3群でMaximization test法を用いて皮膚感作性試験を実施した。観察期間は14日間とした。誘発24時間後、貼布部位における紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察した。その結果5%群で10日目に1例、10%群で2日目と8日目に各1例ずつ死亡した。他にはいずれのモルモットにも皮膚反応は認められなかった。

(株)日本実験医学研究所 1983年)

亜急性毒性試験

ラットを用いた強制経口投与による亜急性毒性試験

1群雌雄各10匹ずつのWistar系ラットを用い、アンバムを3、10、30および100mg/kgの用量で3ヶ月間強制経口投与した。その結果、一般症状、死亡率、摂餌量、食餌効率および飲水量には本剤投与の影響はみられなかった。体重では、100mg/kg群の雄で4週以後に増加抑制がみられた。血液学的検査では、100mg/kg群の雌で白血球数が減少し、血液生化学的検査では、100mg/kgの雄で血糖値、クレアチニン、総蛋白が減少し、また雌では血糖値および総蛋白が減少した。尿検査では、100mg/kg群の雌雄とともにナトリウムが減少した。臓器重量では、30mg/kg群以上の投与群の雄で心、肺および膀胱重量が増加し、また30mg/kg群以上の投与群の雌では、腎重量が増加し、胸腺重量が減少した。100mg/kg群の雌で肝重量が増加した。剖検で、100mg/kg群の雄で肺に出血点が多くみられた。病理組織学的検査では、本剤投与による影響は何ら認められなかった。以上の結果より本剤の3ヶ月間亜急性毒性試験の最大無作用量は、雌雄ともに10mg/kg/dayであると判断される。

(株)日本実験医学研究所 1983年)

慢性毒性試験

ラットを用いた経口投与による慢性毒性試験

1群雌雄各46匹のドンリユー系ラットを用い、アンバムを0、5、25および125ppmの濃度になるように飲料水中に溶解して、給水瓶で24ヶ月間にわたり自由摂取させた。その結果、一般症状で自発運動の低下、軟便、下痢などが対照群を含む全投与群にみられた。各投与群とも本剤投与による中毒症状はみられなかった。体重変化では、125ppm投与群の雌雄で3週目より体重増加抑制が認められた。摂餌量、食餌効率および血液学的検査では本剤によると思われる影響はみられなかった。血液生化学的検査で125ppm群に有意なGOTの低値が雌雄ともに認められた。尿検査では異常は認められなかった。臓器重量および対体重比で、125ppm群の雌雄で甲状腺重量および対体重比の増加が認められた。病理組織学的検査では、非腫瘍性病変として、12および24ヶ月目に屠殺した125ppm群の雌雄で、甲状腺の大型濾胞が認められた。腫瘍性病変としては、下垂体腫瘍、腎臓肉腫、精囊・前立腺腫瘍、白血病、皮膚線維腫、乳腺腫瘍、および細網肉腫などが認められたが、腫瘍の発生頻度に関して本剤投与の影響は見られなかった。以上総括して、本剤を24ヶ月間ラットに投与すると、雌雄ともに125ppm濃度の投与で、体重増加抑制、GOTの低値、甲状腺重量および対体重比の増加、甲状腺の大型濾胞の出現をきたすことが判明した。本剤のラットに対する最大無作用量は雌雄ともに、25ppm (2.176mg/kg/日) であると考えられる。

(株)日本実験医学研究所 1975年)

マウスを用いた経口投与による慢性毒性試験

1群雌雄各45匹のICR系マウスを用い、アンバムを0、5、25および125ppmの濃度になるように飲料水中に溶解して、給水瓶で23ヶ月間にわたり自由摂取させた。その結果、一般症状、死亡率、摂餌量、食餌効率、血液学的検査所見、生化学的検査所見および尿検査所見では本剤投与による影響は認められなかった。体重変化では3ないし5週目に125ppm群の雌雄で増加抑制が見られた。本剤摂取量からみて摂水量も125ppm群の雌雄とともに減少している。臓器重量および対体重比は12ヶ月中間屠殺時および23ヶ月目の屠殺時に、125ppm群の雌雄とともに増加している。病理組織学的検査では、非

腫瘍性病変として、計画屠殺した125ppm群の6ヶ月目の雄、23ヶ月目の雌雄および途中で死亡した例の少数に大型濾胞がみとめられた。腫瘍性病変としては、計画屠殺および死亡した例で、肝臓腺癌、肺腺腫、白血病および乳腫瘍などが認められたが、腫瘍の発生頻度からみて本剤投与の影響とは思われない。以上の結果から、本剤の影響として、125ppm群の雌雄で、体重増加抑制、摂水量減少、甲状腺重量および対体重比の増加、甲状腺の大型濾胞の出現が認められたので最大無作用量は雌雄ともに、25ppm (3.005mg/kg/日) であると判断される。

(株)日本実験医学研究所 1975年)

催奇形性試験

マウスを用いた催奇形性試験

1群雌25匹のJCL-ICR系マウスを用い、アンバムを0、25、150および600mg/kgの用量で、妊娠の7日間毎日強制経口投与した。その結果、親動物では、妊娠および哺育期間中の一般症状、分娩、哺育状態、体重および摂餌量に変化が見られなかった。胎仔においては、対照群および投与群とも外表、骨格および内臓異常が認められたが自然発生と思われる。本剤のマウスの母体における無影響量は600mg/kg/日であった。また600mg/kg/日までの用量では、胎仔および哺育仔に対して、催奇形性および発育抑制作用を示さないと考えられる。

(日本獣医畜産大学、動物繁殖研究所 1975年)

ウサギを用いた催奇形性試験

一群雌17匹のニュージーランドホワイト系ウサギを用い、アンバムを0、6、20および60mg/kgの用量で蒸留水に溶解し、妊娠6日目から18日目までの13日間、毎日1回強制経口投与した。その結果、本剤は20mg/kg群で母動物の体重増加抑制、60mg/kg群で母動物の体重増加抑制、摂餌量および摂水量の減少、肝臓重量の増加、1例の死亡が見られた。胎仔では、60mg/kgで骨格変異例の増加、化骨進行率の一部低下が見られたが、外表異常、骨格異常および内臓異常の増加はなかった。以上の結果、本剤をウサギに投与したとき、母動物における最大無作用量は6mg/kg/日であった。また胎仔に対して60mg/kg/日でも催奇形性をおよぼさないと考えられる。

(株)日本実験医学研究所 1986年)

変異原性試験

1. 細菌を用いた DNA 修復試験

枯草菌 (*Bacillus subtilis*) 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 の損傷の誘発性を検定した。アンバムの処理濃度は、0.2、0.5、1、2、5、10、20 および 50 μg /ディスクとした。その結果、本剤は両菌株に有意な生育阻止を認めなかったことから、DNA 損傷の誘発性はないものと判断される。(助残留農薬研究所 1980年)

2. 細菌を用いた復帰変異性試験

ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA100、TA1537、TA1538、TA98株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 hcr 株) を用い、ラットの肝臓から調整した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。アンバムの濃度は、代謝活性化の場合、0.1、0.5、1、5、10、50、100 および 500 μg /プレート 非活性化の場合は、0.1、0.5、1、5、10、50、100 および 500 μg /プレートとした。その結果、本剤は、いずれの場合においても、復帰変異コロニー数の増加は認められず、本剤は復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

(助残留農薬研究所 1980年)

3. 染色体異常誘発性

ハムスターの肺線維芽細胞を用いた in vitro 細胞遺伝学的試験

チャイニーズハムスターの継代培養 (22代) した肺線維芽細胞を用いた。濃度設定のために実施した予備試験の成績から、非活性化法では、本剤の濃度は、24 および 48 時間処理の両方とも、10、20 および 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を上限とし、活性化法では、両方とも 625、1,250 および 2,500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を上限とした。その結果、非活性化法による本剤 10 ないし 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 24 および 48 時間処理による染色体異常を有する細胞の出現率はすべての濃度で陰性であった。活性化法で 59Mix を添加した例でも、対照の添加しない例でも 625 ないし 2,500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のすべての濃度で染色体異常を有する細胞の出現は陰性であった。以上の結果、アンバムは、チャイニーズハムスターの肺線維芽細胞に対して、染色体異常誘発性はないもの

と判断される。

(助化学品検査協会 1988年)

生体の機能におよぼす影響をみる試験 (一般薬理試験)

ICR 系マウス、Sprague Dawley 系または Wistar 系ラット、日本白色種ウサギおよび Hartley 系モルモットを用いて、本剤の各種動物に対する生体諸機能におよぼす影響について検討した。その結果、マウスの一般症状における触覚反応および痛覚反応、ウサギの循環系に対する抑制、縮腫、ウサギ前脛骨筋収縮の増強、モルモット摘出回腸の収縮作用とアトロピンによる抑制、さらにラット摘出輸精管の収縮作用が認められた。以上の変化は循環系に対する作用を除けばいずれも比較的高濃度における作用であり、特異性のある作用は認められなかった。(株)日本実験医学研究所 1990年)

要 約

アンバムの安全性評価を行なうために各種毒性試験を実施した。その結果、急性経口毒性は普通物に相当する。眼に対しては軽度の刺激性を有する。皮膚に対しては腐蝕性ととも軽度の刺激性を有する。実際に使用する 1000 倍希釈濃度では、眼および皮膚ともに刺激性はほとんどないものと思われる。急性吸入毒性および皮膚感作性はないものと考えられる。ラットを用いた亜急性毒性試験では、体重増加抑制が見られた。ラットを用いた慢性毒性試験では、体重増加抑制、GOT 減少、甲状腺重量および比体重値の増加がみられ、病理組織学的変化として、甲状腺に大型濾胞が認められた。またマウスを用いた慢性毒性試験では、体重増加抑制、摂水量の減少および甲状腺重量並びに比体重値の増加がみられ、病理組織学的変化として、甲状腺に大型濾胞が認められた。マウスおよびウサギを用いた催奇形性試験では催奇形性作用は認められなかった。変異原性試験においても何ら影響は認められなかった。アンバムの魚介類に対する毒性は A 類に相当し、蜜蜂に対しては悪影響をおよぼさなかった。蚕に対しては、残毒日数は散布当日から 3 日であり、安全になる期間は、散布 5 日後と思われる。これらの安全性試験結果および他の各種試験結果などから総合的に評価がなされ、設定された農薬登録保留基準は、果実 0.4 ppm、茶 2 ppm である。アンバム製剤は定められた使用基準や注意事項を厳守して使用すれば、安全性が確保されるものと思われる。

問合せ

東京有機化学工業株式会社 農薬技術センター

登録部毒性環境室

〒114 東京都北区豊島5-2-1