

## レナシルの毒性試験の概要

デュボン ジャパン リミテッド  
農業用製品事業 企画・開発部

### 薬剤の概要

本剤は1965年（昭和40年）に米国デュボン社によって開発されたウラシル系の非ホルモン型、移行性の除草剤である。国内では昭和42年から委託試験が開始され、昭和43年にレンザー水和剤（レナシル…80%）が、又昭和44年には本剤を成分とする混合剤としてレナパック水和剤（レナシル…40%+PAC…30%）がそれぞれ登録・市販され現在に至っている。

本剤は一年生イネ科及び広葉の広範な雑草に有効であるだけでなく、てんさい、ほうれんそう、いちご、かんしょ、芝生、花木類に対し高い安全性を示すことから、優れた選択性除草剤として重用されている。

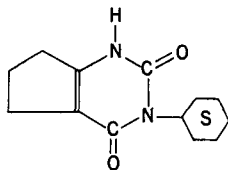
海外に於いてもフランス、イタリア、オランダ、ベルギー、イギリス、デンマーク等の各国に於いて、てんさい及びいちごを中心に畑地用除草剤として登録・販売されている。

本剤の化学構造、物理化学的性質を以下に示す。

一般名：レナシル、Lenacil

化学名：3-cyclohexyl-5,6-trimethylenuracil

構造式：



分子式：C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：234.3

外観：白色結晶状固体

比重：1.32g/ml

融点：315.6~316.8℃

蒸気圧：2 x 10<sup>-9</sup> mm Hg (25℃)

分配係数 (n-オクタノール/水)：2.31 (log Po/w = 0.3636)

溶解度：(g/100g 溶媒；25℃)

ジメチルホルムアミド	0.8
ジメチルスルホキシド	0.6
酢酸ブチル	0.4
シクロヘキサン	0.4
メチルイソブチルケトン	0.2
キシレン	0.2
水	6 (ppm)

安定性：

熱安定性：融点まで安定

対酸：安定

水安定性：安定

熱苛性ソーダ液中で徐々に分解する

湿土壤中で微生物による分解を受ける

本剤の各種毒性試験成績を以下に示す。

### 急性毒性試験

検体	動物種	投与経路	性	LD50 (mg/kg)	試験機関	報告書作成年
	ラット	経口	雄	>8,000	動物繁殖研究所	1978年
			雌	>8,000		
		皮下	雄	>8,000		
			雌	>8,000		
		腹腔内	雄	>8,000		
			雌	>8,000		

原 体	ラット	経 皮	雄 >2,000 雌 >2,000	株式会社臨臨床医学研究所	1986年
		吸 入*	雄 >5.2 (mg/l) 概算致死濃度	米国デュボン社 ハスケル研究所	1977年
	マウス	経 口	雄 >11,988 雌 >11,988	北海道立衛生研究所	1977年
		皮 下	雄 8,709 雌 >9,222		
		腹 腔 内	雄 >7,368 雌 >7,368		
	製 剤**	モルモット	経 口 雄	>4,000	米国デュボン社 ハスケル研究所
ラット		経 口 雄	>11,000 概算致死量	1963年	
ウサギ		経 皮 雄	>5,000	1966年	

\* : 頭部 | 時間暴露

\*\* : 80%水和剤

**刺激性・感作性試験**

レナシルの眼及び皮膚に対する刺激性について白色種ウサギ及び白色種モルモットを用いてそれぞれ検討した。

**1. 眼一次刺激性試験**

検体（レナシル80%水和剤）の10mg粉末及び10%ミネラルオイル懸濁液0.1mlを各1匹のウサギの両眼に投与し、刺激性を7日間観察した。片眼をそれぞれ洗浄及び非洗浄眼とした。その結果、10%ミネラルオイル懸濁液0.1ml投与動物で投与当日に、10mg粉末投与動物では投与後48時間目に両眼で軽度の結膜刺激が認められた。また、10mg粉末投与動物の非洗浄眼では、投与当日に微度の角膜混濁が認められた。以上の結果より、本検体は軽度の眼刺激性を有するものと判断された。

(米国デュボン社ハスケル研究所、1963年)

**2. 皮膚一次刺激性及び皮膚感作性試験**

検体（レナシル80%水和剤）を5、10及び50%の濃度で1%“Duponol”PT水溶液に懸濁させ、モルモットの健常及び擦過皮膚に適用した。また、10及び50%検体溶液を擦過皮膚に3週間にわたり、合計9回適用した。最終暴露の2週間後に健常及び擦過皮膚に於いて

惹起試験を行ない刺激性及び感作性を観察した。

その結果、投与後24時間目に10及び50%懸濁液でそれぞれ軽度及び軽度～強度の刺激性が認められた。反復投与によるアレルギー性の皮膚感作は認められなかった。

以上の結果より、本検体は軽度の刺激性を有するものと判断された。皮膚感作性は陰性であった。

(米国デュボン社ハスケル研究所、1963年)

**慢性毒性試験**

**1. ラットに於ける24ヶ月慢性毒性試験**

レナシルを0、100、500及び2,500～10,000ppm(途中で濃度を上げた)の濃度で含有した飼料を1群雌雄各36匹のChR-CDラットに24ヶ月間摂食させた。その結果、全投与期間を通して検体投与に関連した中毒症状は認められず、死亡率に於いても対照群と各投与群とで差異を認めなかった。

高用量群の飼料中の検体濃度を2,500ppmから10,000ppmに上げた時点から雌雄共に体重抑制が認められ、試験終了時には統計学的に有意な差となった。摂餌量並びに血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に於いてはいずれも検体投与による変化は認められなかった。投与開始1年後及び試験終了時の臓器重量測定では、2,500～10,000ppm投与群の雌雄で相対肝重量(対体重

比)の有意な増加が認められた。それ以外に臓器重量に関して検体の投与による影響は認められなかった。又、肉眼的及び病理組織学的検査に於いては検体の投与によると思われる影響は認められなかった。

以上の結果より、レナシルのラットに於ける24ヶ月間混餌投与試験による最大無作用量は、2,500~10,000ppm投与群で体重増加抑制及び相対肝重量の増加が認められたことを考慮して500ppm(雄:25.93mg/kg/日、雌:32.56mg/kg/日)であると判断した。催腫瘍性はないものと考えられる。(英国ハンチンドン研究所、1967年)

## 2. イヌに於ける24ヶ月間慢性毒性試験

レナシルを0、100、500及び500~10,000ppm(途中から漸次濃度を上げた)の濃度で含有した飼料を1群雌雄各4匹のビーグル犬に24ヶ月間摂食させた。その結果、500~10,000ppm投与群で僅かな体重増加抑制が認められたのみで、その他の一般状態及び死亡率並びに摂餌量に検体投与による影響は認められなかった。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に於いても検体投与による変化は認められなかった。投与開始1年後及び試験終了時の臓器重量測定では、500~10,000ppm投与群の雌雄で相対肝重量(対体重比)の有意な増加が認められた。それ以外に臓器重量に関して検体の投与による影響は認められなかった。又、肉眼的及び病理組織学的検査に於いては、検体の投与によると思われる影響は認められなかった。

以上の結果より、レナシルのイヌに於ける24ヶ月間混餌投与試験による最大無作用量は、500~10,000ppm投与群で相対肝重量の増加が認められたことを考慮して500ppm(雄:15.83mg/kg/日、雌:17.63mg/kg/日)であると判断した。(英国ハンチンドン研究所、1967年)

## 繁殖性試験

### ○ラットに於ける3世代繁殖毒性試験

検体(レナシル80%水和剤)を0、100及び500ppmの濃度で含有した飼料を1群雄10匹及び雌20匹のChR-CDラットに3世代(P、F1、F2)にわたり自由摂食させた。P、F1及びF2の各世代で2度の交配を行ない、次世代を得た。第2産仔動物の一部を離乳後選出し、次世代の親動物とした。F3世代の第2産仔動物の対照群及び各投与群の離乳ラットを対象とし、外表異常及び病理組織学的検査を実施した。その結果、対

照群を含む全投与群に於いて、その交配能力、繁殖能力及び哺育能、並びに病理組織学的検査結果に検体投与に関連した変化は認められなかった。以上の結果より、レナシルのラットに於ける3世代繁殖毒性試験に基づく最大無作用量は500ppm以上であると判断した。

(英国ハンチンドン研究所、1967年)

## 催奇形性試験

### ○ラットに於ける催奇形性試験

レナシルを0、500、2,500及び5,000ppmの濃度で飼料に混入し、ChR-CD妊娠ラット1群25~26匹に妊娠6~15日目までの10日間摂食させた。母体については、妊娠21日目に黄体数、着床数、生存及び死亡胎仔を検査し、生存胎仔については、外表、骨格及び内臓異常の有無を検査した。その結果、母動物及び胎仔のいずれの検査項目に於いても検体の投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。以上の結果より、レナシルのラットに於ける催奇形性試験に基づく最大無作用量は5,000ppm(485.7mg/kg/日)以上であり、催奇形性は陰性であると判断された。

(米国デュポン社ハスケル研究所、1978年)

## 変異原性試験

### 1. DNA修復性

枯草菌の*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法でレナシルを20、100、200、500、1,000及び2,000 $\mu$ g/diskの濃度で処理した時のDNA損傷誘発性を検討した。尚、陰性対照及び陽性対照としてカナマイシン及びミトマイシンCをそれぞれ用いた。その結果、最高濃度である2,000 $\mu$ g/diskに於いても両株に生育阻止が認められなかったことから、レナシルのDNA損傷誘発性は陰性であると判断した。

(財残留農薬研究所、1978年)

### 2. 遺伝子突然変異原性

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌5株(TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100株)及びトリプトファン要求性の*Salmonella typhimurium* 1株(WP2 hcr株)を用い、ラットの肝より調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在及び非存在下でAmesらの方法により、10、50、

100、500、1,000及び5,000 $\mu$ g/plateの濃度で処理したときの遺伝子突然変異性を検討した。尚、陽性対照として2-Aminoanthracene, AF-2 [2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide] を用いた。その結果、薬物代謝酵素系の存在及び非存在にかかわらず最高濃度である5,000 $\mu$ g/plateに於いても対照群に比べ復帰変異コロニー数の増加が認められなかったことから、レナシルの復帰変異誘発性は陰性であると判断した。(助残留農薬研究所、1978年)

### 3. In Vitro 染色体異常誘発性

ヒトの末梢リンパ球細胞を用い、代謝活性化系の存在及び非存在下に於いて、レナシルを100、335及び1,000 $\mu$ g/mlの濃度で処理した時の染色体異常誘発性を検討した。尚、陽性対照としてミトマイシン C (非活性化系) 及びシクロホスファミド (活性化系) を用いた。その結果、最高濃度である1,000 $\mu$ g/mlに於いても異常を有する細胞数の増加が認められなかったことから、レナシルの染色体異常誘発性は陰性であると判断された。(NOTOX C.V., 1987年)

## 一般薬理試験

### ○中枢神経に対する作用

#### 1. ヘキソバルビタール睡眠に及ぼす影響

レナシルを300、1,000及び3,000mg/kgの濃度で、Slc: ICR 系雄マウスに1回経口投与した後、60分後にヘキソバルビタール75mg/kgを腹腔内投与し、正向反射の消失から回復までの時間を睡眠時間として測定した。その結果、3,000mg/kg投与群で対照群と比較して37%の有意な睡眠時間の延長が認められた。

#### 2. 運動協調性に及ぼす影響

レナシルを1,000、3,000及び10,000mg/kgの濃度でSlc: ICR 系雄マウスに1回経口投与し、ロータ・ロッド法により運動協調性を観察した。その結果、いずれの投与群に於いても異常は認められなかった。

### ○消化器系に対する作用

レナシルを1,000、3,000及び10,000mg/kgの濃度でSlc: ICR 系雄マウスに1回経口投与した後、60分後に5%炭素粉末懸濁液をマウス1匹当たり、0.2ml経口投与し、腸管全長に対する炭素末の移動率を求めた。その

結果、いずれの投与群に於いても対照群と比較して炭素末の輸送能に検体による影響は認められなかった。

### ○肝機能に及ぼす影響

レナシルを300、1,000及び3,000mg/kgの濃度でSlc: ウイスター系/KY 雄ラットに1回経口投与した後、60分後に1% BSP を50mg/kg静脈内投与し、血清 BSP 濃度を算出した。その結果、3,000mg/kg投与群で対照群と比較して、31%の血清 BSP 濃度の増加が認められた。以上の結果より、レナシルの肝に於ける BSP 排泄抑制及びヘキソバルビタール麻酔による睡眠時間の延長への影響の可能性が示唆された。

(柳臨床医科学研究所、1990年)

## 要 約

レナシルについて各種毒性試験を実施し、安全性を評価した。その結果、ウサギを用いた眼一次刺激性試験及びモルモットを用いた皮膚一次刺激性試験に於いて軽度の刺激性が認められたが、皮膚感作性は認められなかった。経口、経皮及び吸入毒性も非常に低く、急性中毒の発現を示唆する有意な症状も認められず普通物に該当した。慢性毒性試験に於いても催腫瘍性は認められず、その他の繁殖性、催奇形性及び変異原性試験に於いても特記すべき毒性症状の発現は見られなかった。従って、レナシルは魚毒性も低く、その使用方法及び一般的な注意事項を遵守すれば、環境及び作業者への安全性の高い薬剤であると考えられる。

### 問合せ

デュポン ジャパン リミテッド

農業用製品事業 企画・開発部

〒105 東京都港区虎ノ門2丁目10番1号

新日鉱ビル デュポンタワー