

メチルダ임ロンの毒性試験の概要

(株)エス・ディー・エス バイオテック 農薬対策室

薬剤の概要

メチルダ임ロンは1-メチル-1-フェニルエチル基を有する尿素系化合物で、主として植物の根部より吸収されて、茎葉部に移行し、芽や根の生長点に作用することによりカヤツリグサ科植物を選択的に枯死せしめる剤である。一般の尿素系除草剤にみられる光合成阻害作用は小さく、むしろ酸アミド系やカーバメイト系除草剤のようなタンパク質合成阻害や生長点の細胞分裂阻害を示す薬剤とその作用が類似している。日本においては、昭和48年より委託試験を開始し、好成績が得られている。

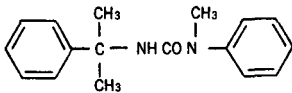
メチルダ임ロンの化学構造、物理化学的性質及び安定性は次の通りである。

一般名：メチルダ임ロン

商品名：スタッカー

化学名：N-methyl-N'-(1-methyl-1-phenylethyl)-N-phenylurea

構造式：



分子式：C₁₇H₂₀N₂O

分子量：268.36

性状：無色結晶性粉末

比重：1.1~1.2

融点：70~72℃

溶解性：(g/ℓ 20℃)

水0.12、n-ヘキサン8.24、アセトン913、トルエン576、クロロホルム1111、ジエチルエーテル255、メタノール637

安定性：紫外線に対して安定

ここでは本剤の農薬登録のために実施された安全性評価に係わる各種毒性試験についてその概要を報告する。

急性毒性試験

種々の投与経路による急性毒性試験の結果は次の通りである。

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (実施年)	
〈原体〉 マウス	経口	雄	7660	東京女子医大 (1974年)	
		雌	6830		
	皮下	雄	10730		
		雌	7600		
	腹腔内	雄	843		
		雌	643		
〈原体〉 ラット	経口	雄	5000	順天堂大学 (1974年)	
		雌	5269		
	皮下	雄	3948		
		雌	3463		
	腹腔内	雄	817		
		雌	932		
〈原体〉 ラット	経口	雄	8950	東京女子医大 (1974年)	
		雌	6130		
	皮下	雄	11410		
		雌	7810		
	腹腔内	雄	641		
		雌	395		
	〈原体〉 ラット	経口	雄	5852	順天堂大学 (1974年)
			雌	3948	
		皮下	雄	>5000	
			雌	3948	
		腹腔内	雄	566	
			雌	290	
〈原体〉 ラット	経皮	雄	>2000	Safeparm Laboratories Ltd. (1991年)	
		雌	>2000		
	吸入	雄	>4.85 ¹⁾		
		雌	>4.85 ¹⁾		

1) LC₅₀ (mg/l)

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (実施年)
50%水和剤 マウス	経口	雄	> 5000	Safeparm Laboratories Ltd. (1991年)
		雌	> 5000	
50%水和剤 ラット	経口	雄	> 5000	
		雌	> 5000	
	経皮	雄	> 2000	
		雌	> 2000	

刺激性試験

1. ウサギにおける眼一次刺激性試験

7匹のウサギ(日本白色在来種)の片眼にメチルグアイムロン5%浮遊液を約0.1ml点眼し、他眼は無処理対照とした。点眼処理した7匹のウサギのうち3匹は非洗浄群とし、残りの4匹は点眼数秒後に20mlの微温水で洗浄し洗浄群とした。処理1、2、3、5、7日後に肉眼的観察及び、0.5%フルオレッセインナトリウム水溶液点眼による角膜損傷の有無を Draize 法に従って判定した。

点眼後の観察では洗浄群、非洗浄群共に肉眼的変化は認められず、また角膜の損傷も見られなかった。

従ってメチルグアイムロン5%浮遊液はウサギの眼に対して刺激性を有しないと判定された。

(東京女子医大 1977年)

2. ウサギにおける眼一次刺激性試験

1群6匹のウサギ(New Zealand White種; 約12~16週令)の右眼にメチルグアイムロン50%水和剤0.1ml (55mg) 処理した。検体処理後の洗浄は行わなかった。また、左眼は無処理群とした。検体処理1、24、48、72時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

角膜の散在性混濁が処理24及び48時間後に2例で、虹彩の炎症が処理1時間後に4例、24時間後に2例認められた。またごく軽度から中等度の結膜の刺激が処理1時間後全例で、24時間後5例で認められた。48時間後には、ごく軽度の結膜の刺激が3例で見られた。処理72時間後には全例とも異常は認められなかった。

以上の結果から、メチルグアイムロン50%水和剤はウサギの眼に対して軽度の刺激性を有すると判断された。

(Safeparm Laboratories Ltd. 1991年)

3. ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

6匹のウサギ(New Zealand White種; 雄性)の背部を剪毛し、4部位のうち、2部位に井桁状の擦り傷を施し、残る2部位は無擦傷とした。メチルグアイムロン原体は1:1の比率でオリーブ油と混和してペースト状とし、布上に伸展して各ウサギの擦傷皮膚一か所及び無擦傷皮膚一か所に貼り固定した。メチルグアイムロン50%水和剤は水と1:1に混和し、他は原体の場合と同様に残る2部位に適用した。4時間後に適用部位の皮膚変化を観察し、次いで薬剤除去後、24、48時間に皮膚の状態を観察した。

原体適用部位では24時間後に極めて軽度の紅斑を生じた動物が半数認められ、50%水和剤適用部位では24時間後に極めて軽度の浮腫を生じた動物が6匹中2匹観察された。これらの変化は48時間後までにいずれも消失した。

以上の結果より、メチルグアイムロンの原体及び50%水和剤の皮膚一次刺激性はともに極めて軽度であると判断された。

(東京女子医大 1977年)

皮膚感作性試験

1. モルモットにおける皮膚感作性試験

1群20匹の雌のモルモット(Hartley系)を用い、Buehlerの方法に従ってメチルグアイムロン50%水和剤の皮膚感作性試験を実施した。同時に1群10匹の動物を用いて陽性対照群とした(陽性対照物質; DNCB)。また各群についてそれぞれ同数の動物を用いて感作に対する無処理対照群を設けた。各感作処理の約24時間後及び誘発処理24及び48時間後に適用部位の皮膚反応(紅斑の有無及び浮腫の有無等)を肉眼的に観察した。

検体感作群及びその対照群の各群全例で誘発部位になんらの異常皮膚反応は認められなかった。一方陽性感作対照群では1匹が初回の感作処理後死亡した(死因不明)が、他の9匹では誘発処理後全例にその無感作対照群では認められなかった皮膚反応(中等度の発赤)が観察された。

以上の結果から、メチルグアイムロン50%水和剤はモルモットに対して皮膚感作性は無いと判定された。

(Safeparm Laboratories Ltd. 1991年)

亜急性毒性試験

1. ラットにおける3ヵ月亜急性経口毒性試験

1群雌雄各15匹のラット(Wistar系)にメチルグアイムロンを、0、400、2,000、10,000ppmの濃度で飼料に混合し3ヵ月間自由摂取させた。また予備試験的に雌にのみ50,000ppmの濃度で飼料に混合し自由摂取させた。一般症状及び生死を観察し、体重、飼料摂取量、食餌効率、検体摂取量、飲水量を測定した。投与終了時に血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査を行い、剖検後臓器重量の測定、病理組織学的検査を行った。

試験期間中、50,000ppm群のみ投与2週間以内に全例切迫屠殺したが、他の群では死亡例はなかった。

2,000ppm、10,000ppm群の雌雄において検体投与に関連した体重増加抑制、飼料摂取量の軽度な減少が認められた。尿検査では、雄の10,000ppm群において顕著なケトン検出頻度の増加が認められた。血液学的検査においては、雌雄の2,000ppm以上の投与群でヘモグロビン量の減少とヘマトクリット値の低下が認められた。血液生化学的検査においては雄の2,000ppm以上の投与群でGOT値の低下が、雌の2,000ppm以上の投与群でアルカリフォスファターゼの低下が検体投与に関連して認められた。肉眼的病理検査では、切迫屠殺した50,000ppm群で胸腺萎縮、腸間膜リンパ節腫脹が認められた。また雌の10,000ppm群で肝小葉像明瞭が約半数に認められた。臓器重量では雄の2,000ppm以上の投与群及び雌の10,000ppm群で肝臓の、また、雄の10,000ppm群で脾臓、心臓、脳、肺、胸腺の絶対重量及び相対重量に对照群と比べ有意な変化が見られた。病理組織学的検査では、雄の2,000ppm以上の投与群で脾臓のヘモジデリン沈着の増加が、また雌の2,000ppm以上の投与群で脾臓の髓外造血亢進及び甲状腺の濾胞小型化と上皮細胞空胞化腫脹が検体投与に関連して認められた。

以上の結果、2,000ppm及び10,000ppmでの体重の増加抑制、ヘモグロビン量の減少及びヘマトクリット値の低下等から、本試験におけるメチルグアイムロンの無作用量は400ppm(雄 26.4mg/kg/日、雌 25.6mg/kg/日)と考えられた。

(東京女子医大、昭和電工株式会社 1982年)

2. マウスにおける3ヵ月亜急性経口毒性試験

1群雌雄各20匹のマウス(ICR系)にメチルグアイム

ロンを、0、400、2,000、10,000ppmの濃度で飼料に混合し3ヵ月間自由摂取させた。一般症状及び生死を観察し、体重、飼料摂取量、検体摂取量および飲水量を測定した。投与終了時に血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査を行い、剖検後臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。

試験期間中、死亡例はなく、検体に起因すると考えられる一般症状の変化も認められなかった。飼料摂取量、飲水量及び尿検査においても検体投与に関連した変化は認められなかった。雌雄の10,000ppm群において对照群に比べ有意な体重増加抑制が認められた。血液学的検査では、雌雄の2,000ppm以上の投与群でヘモグロビン量の有意な低下が認められた。また雌の2,000ppm以上の投与群で赤血球減少、さらに10,000ppm群で白血球の増加とヘマトクリット値の減少が検体投与に関連して認められた。肉眼的病理検査では、検体投与に関連した変化として、雄の2,000ppm以上の投与群で肝臓の小葉像明瞭及び腹腔内臓器充血が、また、雌の10,000ppm群で雄と同様肝臓の小葉像明瞭及び腹腔内臓器充血の他、脾臓の黒色化が認められた。臓器重量は、雄の2,000ppm以上の投与群で肝臓の絶対重量及び相対重量がともに对照群に比べ有意に増加した。また、雌の2,000ppm以上の投与群でヘモジデリン沈着を伴う脾臓の重量の増加が、さらに雌の10,000ppm群で肝臓、胸腺、甲状腺の絶対及び相対重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、検体投与に関連して雌雄の2,000ppm以上の投与群で脾臓のヘモジデリン沈着の増加が認められた。

以上の結果、2,000ppm及び10,000ppmでの体重の増加抑制、ヘモグロビン量の減少及び脾臓のヘモジデリン沈着等から、本試験におけるメチルグアイムロンの無作用量は400ppm(雄 97.0mg/kg/日、雌133.3mg/kg/日)と考えられた。

(東京女子医大、昭和電工株式会社 1982年)

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

1群25匹の雌ラット(Sprague-Dawley系)にメチルグアイムロンをオリーブ油に懸濁し、5、150及び500mg/kgの用量で妊娠6日目から15日目までの10日間、毎日1回強制経口投与した(投与容量10ml/kg)。对照群にはオリーブ油を検体投与群と同様に投与した。交尾は膣栓または膣スメアー中の精子の存在により確認し、

確認のされた日を妊娠0日とした。母獣動物については、一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠0、6、9、12、16及び20日目に体重及び飼料摂取量を測定した。妊娠20日目に帝王切開し、黄体数、着床数、早期吸収数、後期吸収数、生存及び死亡胎仔数等を調べた。胎仔動物については、体重測定、性別の確認及び外表異常の観察を行った。各同腹仔群の約半数については骨格標本を作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎仔については内臓異常の有無を検査した。

胎仔の形態学的検査で認められた奇形は、150mg/kg群の1例のみであり投与との関連はないと考えられた。胎仔の変異に関して、500mg/kg/日群の1種類の骨格変異に軽度の増加が認められた(第7頸肋骨の発生)が、この変異の認められた母獣数(複数)は、対照群に比べ統計学的に有意では無かった。

以上の結果より、メチルグタイムロンはラットに対して催奇形性を有しないものと考えられた。

(Wil Research Laboratories, 1991年)

変異原性試験

1. 細菌を用いた復帰変異試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *hcr* 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9mix) の存在下(代謝活性化法)及び非存在下(非代謝活性化法)で Ames らの方法を用いて変異原性を検討した。最高用量は5000 μ g/プレートとした。また陽性対照として、代謝活性化法では2-aminoanthracene、非代謝活性化法では、AF-2、 β -propiolactone、9-aminoacridine、2-nitro-fluoreneを用いた。

メチルグタイムロンは S-9mix の有無にかかわらず、またいずれの濃度においても対照と比べ復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果から、メチルグタイムロンの復帰変異誘発性は陰性と判断された。(残留農薬研究所 1979年)

2. チャイニーズハムスター肺細胞を用いた in vitro 染色体異常試験

チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL 細胞) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9mix) の存在下(代謝活性化法)及び非存在下(非代謝活性化法)でメチルグタイムロンの染色体異常試験を行った。細胞毒性についての予備試験の結果をもとに、検体を次の濃度で用いた。S-9mix 存在下の6時間処理では62.5~500 μ g/ml、S-9mix 非存在下の6時間処理では31.25~250 μ g/ml、24時間処理では24~200 μ g/ml、48時間処理では25~150 μ g/mlの濃度で試験を実施した。試験は各濃度2速で実施し、1プレートにつき100個の分裂中期像を観察した。陽性対照として、代謝活性化法では cyclophosphamide (CP)、非代謝活性化法では mitomycin C (MMC) を用いた。

メチルグタイムロンはいずれの場合においても染色体異常を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた CP 及び MMC は染色体異常を顕著に増加させた。

以上の結果から、メチルグタイムロンは CHL 培養細胞に対して染色体異常誘発性をもたないと判定された。

(Safeparm Laboratories Ltd. 1990年)

3. 細菌を用いた DNA 修復試験

枯草菌 *Bacillus subtilis* の組み換え修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用いて賀田らの Rec-assay 法で DNA 損傷の誘発性の有無を試験した。

メチルグタイムロンは、両株に同程度の生育阻止帯を示した。一方、陽性対照として用いた mitomycin C では H-17 に比べ M-45 に著明な生育阻止帯を生じ、陰性対照として用いた kanamycin では両株に同程度の生育阻止帯を認めた。

以上の結果より、メチルグタイムロンの DNA 損傷誘発性は陰性であると判断された。

(残留農薬研究所 1979年)

要 約

メチルグタイムロンの安全性評価のため各種毒性試験を実施した。本剤の急性毒性は弱く、本剤は普通物に相当した。眼に対する刺激性は、50%水和剤では軽度、原体の5%浮遊液では刺激性は無いと判定された。また皮膚に対する刺激性は原体及び50%水和剤ともに極めて軽度であると判定された。50%水和剤の皮膚感作性は無いと判定された。ラット及びマウスを用いた亜急性毒性試験における最大無作用量はいずれも400ppmで

あった。ラットを用いた催奇形性試験における結果は陰性であった。細菌を用いた復帰変異試験、CHL細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、及び、DNA修復試験の結果はいずれも陰性であった。

本剤は、昭和53年に農薬登録され芝の分野において有用な資材の一つとなっている。

問合せ

株式会社 エス・デー・エス バイオテック

農薬対策室

〒105 東京都港区東新橋2丁目12番地7号