

BPMCの毒性試験の概要

三菱化成株式会社 精密化学品事業部生物化学品部

薬剤の概要

BPMCはクミアイ化学工業株式会社より開発されたカーバメート系殺虫剤であり、昭和43年より日本植物防疫協会を通じて委託試験を開始し、昭和44年に登録を取得した。

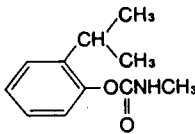
本剤は稲、野菜等の分野で半翅目、アザミウマ目等に効果があり、水稲用の殺虫剤および殺虫殺菌剤の基幹剤として広く使用されている。

本剤の化学構造および物理的・化学的性状等は以下に示すとおりである。

一般名：BPMC

化学名：2-sec butylphenyl N-methylcarbamate

構造式：



分子式：C₁₂H₁₇NO₂

分子量：207.3

外観：白色または淡黄色の固形物

融点：28~32℃

沸点：115~116℃/0.02mm Hg

蒸気圧：7.4×10⁻⁵mm Hg(20℃)

n-オクタノール/水分配係数：Log Pow=2.79

溶解度(g/l, 20℃)：水0.42、メタノール>1000、

エタノール>1000、アセトン>1000、n-ヘキサン

166、クロロホルム>1000、ベンゼン>1000

安定性：熱、光、酸には安定であるが、アルカリでは短時間で分解する。

以下、本剤の登録取得に際して実施した安全性評価のための各種毒性試験をとりまとめて報告する。

急性毒性試験

ラットおよびマウスに対する種々の投与経路における原体の急性毒性試験結果は以下に示すとおりである。

| 動物種 | 投与経路 | LD ₅₀ (mg/kg) | 試験機関 | 報告年 |
|-----|------------------------------------|---|-----------------|------|
| ラット | 経口 | 雄 524 雌 425 | 三菱化成安全 科学研究所 | 1986 |
| | | 雄 >5000 雌 >5000 | 東京女子医科大 三菱化成 | 1977 |
| | 吸入 (LC ₅₀) (4時間) | 雄 >2500 雌 >2500 mg/m ³ | 三菱化成安全 科学研究所 | 1982 |
| マウス | 経口 | 雄 505 雌 333 | 三菱化成安全 科学研究所 | 1986 |

刺激性および皮膚感作性試験

1. 眼一次刺激性試験

BPMC 原体0.1mlを日本白色種ウサギ(1群雄9匹)の下眼瞼内に投与し、6匹は24時間後に洗眼し(非洗眼群)、3匹は30秒後に洗眼(洗眼群)した。

投与、1、4、24、48、72、96時間後および7日後に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察した。

非洗眼群では角膜、虹彩および結膜に、洗眼群では虹彩および結膜に刺激性変化を示したが、非洗眼群は投与72時間後、洗眼群では24時間後に消失した。

BPMC 原体は眼に対してわずかに刺激性を有した。

(三菱化成安全科学研究所、1982年)

2. 皮膚一次刺激性試験

BPMC 原体0.5mlを日本白色種ウサギ(1群雄6匹)の刈毛した背部皮膚の2ヶ所(Intact skinおよびAbraded skin)にそれぞれ塗布した。

塗布終了1、48および72時間後に塗布部位の刺激性変化(紅斑、浮腫)の有無等を観察した。

Intact skin および Abraded skin で紅斑が認められたが、塗布48時間後に消失した。

BPMC 原体は皮膚に対して軽度の刺激性を有した。

(三菱化成安全科学研究所、1982年)

3. 皮膚感作性試験

(大阪府公衆衛生研究所、1972年)

BPMC 原体の皮膚感作性試験をハートレイ系モルモット (1群雌20匹) を用いて Maximization 法に従って実施した。

感作は動物の背部を刈毛し、検体の0.5%オリーブ油溶液0.05mlを皮内注射し、7日後に検体の0.5%オリーブ油溶液0.5mlを塗布し、24時間閉塞貼布した。

誘発は感作貼布除去11日後、動物の腹側部を刈毛し、1日後、第1回誘発暴露として検体の0.5%オリーブ油溶液0.5mlを塗布し、24時間閉塞貼布した。

暴露終了3日後に刈毛し、1日後、第1回目と同様な方法にて第2回誘発暴露を行なった。

誘発貼布除去24および48時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を観察した。

その結果、いずれの観察時間においても皮膚反応が全く認められなかったため、BPMC 原体の皮膚感作性は陰性であると判断された。

(三菱化成安全科学研究所、1986年)

亜急性毒性試験**1. ラットにおける13週間亜急性毒性試験**

1群雌雄各10匹のSD系ラットにBPMCを0、30、90、270、810および1620ppm含有した飼料13週間摂食させた。

その結果、1620ppm投与群雌雄の体重増加抑制、270ppm以上の投与群雌雄の肝臓重量および対体重比の増加、270ppm以上の投与群雄の胸腺の退行性変性および810ppm以上の投与群の脾臓の胆鉄細胞沈着が認められた。

以上の結果より、BPMCの最大無作用量は90ppm(雄9.3mg/kg/day、雌14.5mg/kg/day)と判断された。

(大阪府公衆衛生研究所、1972年)

2. マウスにおける13週間亜急性毒性試験

1群雌雄各10匹のICR系マウスにBPMCを0、30、90、270、810および1620ppm含有した飼料を13週間摂食させた。

その結果、雄の90ppm以上の投与群のヘマトクリット値およびヘモグロビン量の減少、雄の270ppm以上の投与群の肝臓重量および対体重比の増加、雌雄の270ppm以上の投与群の肝臓の実質細胞の混濁腫大が認められた。

以上の結果より、BPMCの最大無作用量は30ppm(雄5.1mg/kg/day、雌5.5mg/kg/day)と判断された。

慢性毒性・発癌性試験**1. ラットにおける24ヶ月慢性毒性試験**

1群雌雄各30匹のウィスター系ラットにBPMCを0、10、30、100および300ppm含有した飼料を24ヶ月摂食させた。

その結果、300ppm投与群の雌雄に好中球の増加を伴った白血球の減少が認められた。

以上の結果より、BPMCの最大無作用量は100ppm(雄4.1mg/kg/day、雌4.9mg/kg/day)と判断された。

また、BPMC投与に関連する腫瘍性病変は認められず、催腫瘍性はないものと判断された。

(Central Institute for Nutrition and Food Research TNO、1975年)

2. イヌにおける24ヶ月慢性毒性試験

1群雌雄各4匹のビーグル犬にBPMCを0、100、400および1600ppm含有した飼料を24ヶ月摂食させた。

その結果、1600ppm投与群にアルカリフォスファターゼ活性の増加が認められた。

以上の結果より、BPMCの最大無作用量は400ppm(雄10.7mg/kg/day、雌10.6mg/kg/day)と判断された。

(Central Institute for Nutrition and Food Research TNO、1975年)

3. ラットにおける24ヶ月発癌性試験

1群雌雄各50匹のウィスター系ラットにBPMCを0、10、30、および100ppm含有した飼料を24ヶ月摂食させた。

その結果、最高投与濃度100ppmにおいてもBPMC投与に関連する腫瘍性病変は認められなかった。

以上の結果より、BPMCは発癌性はないものと判断された。

(Central Institute for Nutrition and Food Research TNO、1975年)

繁殖性試験**1. ラットにおける3世代繁殖性試験**

1群雄15匹、雌30匹のウィスター系ラットにBPMCを0、30、および300ppmを含有した飼料を3世代(P、F₁、F₂)にわたって摂食させ、繁殖能に及ぼす影響を

調べた。

その結果、妊娠率、交尾率、出産率のいずれにも BPMC 投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、BPMC は繁殖能に及ぼす影響は認められず、最大無作用量は300ppm (13.3mg/kg/day) 以上と判断された。

(Central Institute for Nutrition and Food Research TNO, 1975年)

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

1群20匹のウィスター系妊娠ラットに BPMC を0、500、1500および3000ppm含有した飼料を妊娠6日目から16日目までの10日間投与し、母体および胎仔に及ぼす影響を調べた。

その結果、最高投与濃度3000ppmにおいても母体および胎仔に対する影響は認められなかった。

以上の結果より、BPMC の母体における最大無作用量は3000ppm (167mg/kg/day) 以上であり、最高投与濃度3000ppmにおいても胎仔に対する催奇形性は認められなかった。

(Central Institute for Nutrition and Food Research TNO, 1973年)

2. ウサギにおける催奇形性試験

1群17また15匹のニュージージーランドホワイト系妊娠ウサギに BPMC を0、5、20および80mg/kgの投与用量で、妊娠6日目から19日目までの14日間、毎日1回強制経口投与し、母体および胎仔に及ぼす影響を調べた。

その結果、親動物の20mg/kg以上の投与群に一般状態の変化および体重の増加抑制が認められた。

以上の結果より、BPMC の母体における最大無作用量は5mg/kg/dayであり、最高投与量80mg/kg/dayにおいても胎仔に対する催奇形性は認められなかった。

(Life Science Research, 1986年)

変異原性試験

1. 復帰変異原性試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (TA1535、TA1536、TA1537、TA1538株) およびトリプトファン要求性大

腸菌 (WP2hcr⁺、WP2hcr⁻株) を用い、ラットの肝臓から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 らの方法で、BPMC を500~5000μg/プレートで処理したときの遺伝子突然変異性を検定した。

その結果、BPMC は S-9 Mix の有無にかかわらず、最高濃度 (5000μg/プレート) においても復帰変異コロニー数の増加が認められなかった。

以上の結果から、BPMC は復帰変異原性はないものと判断された。(残留農薬研究所、1975年)

2. マウスにおける小核試験

BPMC を0、39、78および156mg/kgの用量で ICR 系マウス (1群雄6匹) に1回強制経口投与し、さらに156mg/kgの用量では2回投与する群も設けて骨髓細胞標本を投与24時間後に作製した。標本は動物あたり全赤血球1000個にしめる多染性赤血球の出現頻度を調べ、そのうちの小核をもつ細胞数を数えた。

その結果、BPMC は小核をもつ多染性赤血球の数を増加させず、多染性赤血球出現頻度も減少させなかった。

以上の結果から、BPMC はマウスを用いた小核試験において小核を誘発せず、*in vivo* 染色体異常発性はないものと判断された。

(三菱化成安全科学研究所、1986年)

3. DNA 修復試験

枯草菌の組換え修復機構保持株 (H-17) および欠損株 (M-45) を用い、BPMC を200~2000μg/diskの投与用量で DNA 損傷の誘発性を検定した。

その結果、最高投与量である2000μg/diskにおいても両株に成育阻止は認められなかった。

以上の結果から、BPMC は DNA 損傷の誘発性はないものと判断された。(残留農薬研究所、1975年)

生体の機能に及ぼす影響試験

1. 薬理試験

ICR 系マウス、Fischer 系ラット、Hartley 系モルモットおよび日本白色種ウサギを用いて、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化器系骨格筋および血液に対する影響を調べた。

その結果、BPMC の作用のほとんどは、コリンエス

テラーゼ阻害作用の関与が推測された。

(残留農薬研究所、1989年)

2. 薬理試験（解毒剤の検討）

猫にアトロピン 2 mg/kgを静脈内投与後、10分後にBPMC10mg/kgを投与し、自発脳波覚醒作用に及ぼす抗コリン剤の前処理の影響を調べた。

その結果、BPMCの解毒剤としてアトロピンは有効であると判断された。（三菱化成工業株式会社、1978年）

要 約

BPMCの安全性評価を行なうための各種毒性試験を実施した。

BPMCのラットとマウスに対する急性毒性は比較的低かった。

BPMCは眼および皮膚に対して軽度の刺激性を有したが、皮膚感作性は認められなかった。

慢性毒性および発癌性試験において特定の臓器に対する病理組織学的変化も認められず、催腫瘍性も認められなかった。

繁殖性に及ぼす影響、催奇形性および変異原性は認められなかった。

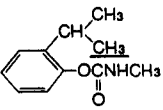
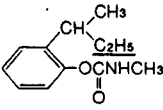
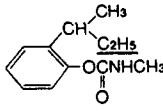
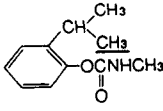
BPMCは昭和44年に農薬登録を取得し、登録保留基準は米0.3ppm、麦・雑穀0.3ppm、果実0.3ppm、野菜0.3ppm、茶0.3ppm、さとうきび0.3ppmと設定された。

BPMCは定められた使用基準を遵守すれば、安全性が高い薬剤であり、農業資材の一つとして有用であると考えられる。

問合せ

三菱化成株式会社精密化学品事業部生物化学品部
〒100 東京都千代田区丸の内2-5-2

訂正：平成2年11月15日発行第388号別冊「農業技術情報第6号」において、製作工程の手違いにより一部誤りがありましたので、下記の通り訂正し、お詫びします。

| 頁 | 箇所 | 誤 | 正 |
|----|---------------|---|---|
| 2 | 構造式 (BPMC) |  <chem>CCOC(=O)C1=CC=C(C=C1)C(C)C</chem> |  <chem>CCOC(=O)C1=CC=C(C=C1)C(C)C</chem> |
| 10 | 構造式 (MIPC) |  <chem>CCOC(=O)C1=CC=C(C=C1)C(C)C</chem> |  <chem>CCOC(=O)C1=CC=C(C=C1)C(C)C</chem> |