

M I P C 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

MIPC は三菱化成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38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42年に登録を取得した。

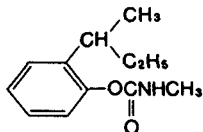
本剤は稲のツマグロヨコバイ、ヒメトビウンカ、イネドロオイムシ等に効果があり、水稻用殺虫剤として広く使用されている。

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：MIPC

化学名：2-Isopropylphenyl N-methylcarbamate

構造式：



分子式：C₁₁H₁₅NO₂

分子量：193.2

外 観：白色結晶

融 点：93~96℃

沸 点：128~129℃/20mm Hg

蒸気圧：2.1×10⁻⁵mm Hg (20℃)

n-オクタノール/水分配係数：Log Pow=2.30

溶解度 (g/l, 20℃)：水0.265、メタノール125、

エタノール125、アセトン400、シクロヘキサノン

200、ベンゼン<50、キシレン<50

安定性：熱、光、酸には安定であるが、アルカリでは短期間で分解する。

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 188 雌 178 | 東京歯科大学 | 1972 |
| | | 雄 >2000 雌 >2000 | 東京女子医科大学 三菱化成 | 1977 |
| | 吸 入 (LC ₅₀) (4時間) | 雄 >2090 雌 >2090 mg/m ³ | 三菱化成安全 科学研究所 | 1982 |
| マウス | 経 口 | 雄 193 雌 128 | 東京歯科大学 | 1972 |

刺激性および皮膚感作性試験

1. 眼一次刺激性試験

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

投与1、4時間後および1、2、3、4、7日後に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察した。

洗眼群および非洗眼群で角膜および結膜に刺激性変化を示したが、洗眼群は4日後、非洗眼群では7日後に消失した。

MIPC 原体は眼に対してわずかな刺激性を有した。
(三菱化成安全科学研究所、1982年)

2. 皮膚一次刺激性試験

MIPC 原体0.5g 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時間後および1、2、6日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。

Abraded skin のみで紅斑が認められたが、塗布6日後に消失した。

MIPC 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

MIPC 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%トリ-*n*-カプリリン溶液0.05mlを皮内注射し、7日後に検体の0.5%トリ-*n*-カプリリン溶液0.5mlを塗布し、48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%トリ-*n*-カプリリン溶液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、MIPC 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)

慢性毒性試験

1. ラットにおける24カ月慢性毒性試験

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

その結果、雌の30ppm以上の投与群に体重増加抑制および雄の30ppm以上の投与群に赤血球コリンエステラーゼ阻害が認められた。

以上の結果より、MIPC の最大無作用量は10ppm（雄0.4mg/kg/day、雌0.5mg/kg/day）と判断された。また、MIPC 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カ月慢性毒性試験

1群雌雄各4匹のビーグル犬に MIPC を 0、100、300および1000ppm含有した飼料を24カ月摂食させた。

その結果、1000ppm投与群の雌雄に体重増加抑制および血清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、MIPC の最大無作用量は300ppm（雄8.7mg/kg/day、雌9.7mg/kg/day）と判断された。

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

発癌性試験

1. ラットにおける発癌性試験

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

その結果、最高投与濃度100ppmにおいても MIPC 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、MIPC 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)

2. マウスにおける発癌性試験

1群雌雄各100匹の B₆C₃F₁系マウスに MIPC を 0、405および810ppm含有した飼料を24カ月摂食させた。

その結果、最高投与濃度810ppm（雄99.1mg/kg/day、雌109.9mg/kg/day）においても MIPC 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、MIPC は発癌性はないものと判断された。

(東京歯科大学、三菱化成安全科学研究所、1981年)

繁殖性試験

1. ラットにおける3世代繁殖性試験

1群雄各15匹、雌各30匹のウィスター系ラットに MIPC を 0、10および100ppm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、最高投与濃度100ppmにおいても交配率、妊娠率、出産率のいずれにも MIPC 投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、MIPC は繁殖能に及ぼす影響はないものと判断された。

(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群各20匹のウィスター系妊娠ラットにMIPCを0、200、600および1800ppm含有した飼料を妊娠後6日目から16日目までの10日間摂食させ、母体および胎仔に対する影響を調べた。

その結果、最高投与濃度1800ppm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、MIPCの母体における最大無作用量は1800ppm(99.5mg/kg/day)以上であり、最高投与濃度1800ppm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15から19匹のニュージーランドホワイト系妊娠ウサギにMIPC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減少が認められた。

以上の結果より、MIPC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(WP 2 hcr⁺、WP 2 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-9 Mix)の存在下および非存在下でAmesらの方法でMIPCを200~5000 μ g/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、MIPCはS-9 Mixの有無にかかわらず、いずれの菌株に対して最高濃度(5000 μ g/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、MIPCは復帰変異原性はないものと判断された。(残留農業研究所、1975年)

2. 染色体異常試験

雄チャイニーズハムスター肺由来のDon細胞を用い染色体異常誘発性を検定した。

MIPCの濃度は、非活性化法で50、100、200 μ g/ml、活性化法(S-9 Mix)で66、133、265 μ g/mlとした。

各濃度で100個の分裂中期像を観察し、染色体の異常を切断、ギャップ、細粉化、倍数体等に分類し、計測した。

その結果、MIPCはS-9 Mixの有無にかかわらず染色体異常細胞数の増加は認められなかった。

以上の結果から、MIPCは染色体異常誘発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)

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、MIPCを200~2000 μ g/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2000 μ g/diskにおいても両株に生育阻止は認められなかった。

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

生体の機能に及ぼす影響試験

1. 薬理試験

ウィスター系ラットに0.8、2.3、7.0、21および63mg/kgの投与用量でMIPCを強制経口投与し、投与0.5、2、6、24時間後に放血致死させ、血漿、血球および脳中のコリンエステラーゼ活性を測定した。

その結果、MIPCのコリンエステラーゼ活性に対する無用量は2.3mg/kgであり、ラットの急性経口毒性LD₅₀値の約1/3量(63mg/kg)を投与した時のコリンエステラーゼ活性の回復時間は、血漿、血球および脳中でそれぞれ24時間、24時間、2時間であった。

(三菱化成安全科学研究所、1982年)

2. 薬理試験(解毒剤の検討)

猫にアトロピン2mg/kgを静脈内投与後、10分後にMIPC10mg/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、MIPC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

MIPCの安全性評価を行なうための各種毒性試験を実施した。

MIPCのラットおよびマウスに対する急性経口毒性値は、劇物相当であったが、経皮毒性および吸入毒性は比較的低かった。

MIPC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。

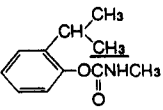
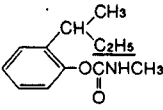
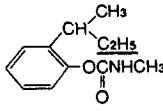
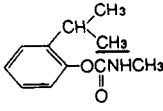
MIPCは昭和42年に農薬登録を取得し、登録保留基準は米0.2ppmと設定された。

MIPC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) |  |  |
| 10 | 構造式 (MIPC) |  |  |