

DCBNの毒性試験の概要

シェル化学株式会社 薬品本部農薬開発部

薬剤の概要

DCBNは、シェルが合成開発したニトリル系の非選択性の除草剤で、主として雑草の根から吸収され、その地上部に作用して異常分化をおこさせて枯死にいたらしめる。わが国では、1960年よりDCBN-3の試験番号で国内関係試験機関において効力、毒性試験等を実施した。その結果、いぐさのノビエ、オオアブノメ等の水田一年生雑草及びマツバイ、ミズハコベ、桑の畑地一年生雑草及びスギナ並びに多年生広葉雑草に対して実用化の判定を受けた。1964年にプレフィックス粒剤として登録を取得し、非ホルモン型の移行性除草剤で、薬剤の効果が長く、春先のような低温時でも効果のあるものとして数種の混合剤を販売している。

本剤の化学構造および物理化学的性質を以下に記す。

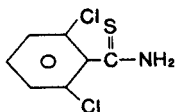
一般名：DCBN、クロルチアミド (ISO)

商品名：プレフィックス、Prefix

試験番号：DCBN-3、SD-7961

化学名：2, 6-Dichlorothiobenzamide

構造式：



分子式：C₇H₅NSCl₂

分子量：206.1

性状：類白色結晶性粉末

融点：152~154℃

蒸気圧：1×10⁻⁶mm Hg (20℃)

溶解性(g/l, 20℃)：芳香族炭化水素50~100、

塩素化炭化水素50~100、ケトン100~200、

ジメチルオキシド100~200、水948ppm

分配係数：LogP 1.78 (n-オクタール/水)

熱安定性：90℃以下で安定。90℃以上では僅かに分解してDBN(カソロン)を生じる。

酸・アルカリ安定性：酸では安定、アルカリでは不安定でDBNに変化する。

光安定性：紫外線に対して安定

急性毒性試験

検体	動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関(報告年)
原体	ラット	経口	♂ 1550	東京歯科大学 (1973)
			♀ 1200	
		皮下	♂ 1300	
			♀ 9100	
		腹腔	♂ 500	
			♀ 250	
	経皮	♂ >2000	臨床医学研究所 (1985)	
		♀ >2000		
	吸入	♂ >5000*	メクト(株)安全性 センター(1987)	
		♀ >5000*		
	マウス	経口	♂ 990	東京歯科大学 (1973)
			♀ 510	
皮下		♂ 500		
		♀ 440		
腹腔		♂ 240		
		♀ 175		
3%粒剤	ラット	経口	♂ >5000	Huntigdon Research Centre (1989)
			♀ >5000	
		経皮	♂ >2000	
			♀ >2000	
	マウス	経口	♂ >5000	
			♀ >5000	

*：LC₅₀ (mg/m³)

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

DCBN(プレフィックス)3%粒剤の眼に対する一次刺激性試験を日本白色種雄ウサギ(1群9匹)を用いて Draize 法により評価検討した。

即ち乳鉢で粉碎した検体100mgを右眼に投与し、3匹は2分後に洗眼し、6匹には洗眼しなかった。また左

眼は無処理対照とした。検体投与後1、24、48、72時間後に角膜、虹彩及び結膜について刺激性変化を観察した。その結果、角膜及び虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群とも認められなかった。結膜の刺激性変化は非洗眼群では、び慢性の深紅色を呈する発赤が1例、軽度な血管の充血が5例、また軽微な腫脹が全例で認められたが、これらは72時間後には消失した。また投与後に洗眼した場合、結膜に軽度な血管の充血及び腫脹が認められたが、これらは72時間後には消失した。

以上の結果から、DCBN 3%粒剤は、ウサギの眼粘膜に対して、わずかな刺激性を有するが、洗眼により軽減される。(臨床医科学研究所、1985年)

2. 皮膚一次刺激性試験

DCBN 3%粒剤の皮膚に対する一次刺激性試験を日本白色種雄ウサギ(1群6匹)を用いて Draize 法により評価検討した。

即ち乳鉢で粉碎した検体500mgを蒸留水で湿らせた2×3cmのガーゼに塗布し、剪毛した背部皮膚(2×3cm)に4時間閉塞貼布したのち、皮膚に残った検体を生理食塩水を含ませたガーゼで拭き取った。検体を除去して1、24、48及び72時間後に、適用部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察したが、いずれの動物においても、刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、DCBN 3%粒剤はウサギの皮膚に対して一次刺激性はないものと思われる。

(臨床医科学研究所、1985年)

皮膚感作性試験

DCBN 3%粒剤のモルモットにおける皮膚感作性を Maximization 法にて評価検討した。

検体濃度1%で皮内注射を行ない、7日後に検体濃度65%の局所塗布で感作した。21日後に65%の局所塗布で誘発したが、誘発部位の皮膚には紅斑及び浮腫は認められなかった。以上の結果から、DCBN 3%粒剤のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判定した。(ヘーゼルトン、1989年)

ラット亜急性毒性試験

DCBN を0、10、31.6、100、316、1000ppm含有する飼料を1群雄雌各15匹のラットに13週間摂取させた。その結果、一般状態及び死亡率については、感染症を併発して5匹が死亡したが、対照群を含めた各投与群にわたっており、投与による影響はなかった。また生存動物では、一般状態に異常は認められなかった。体重変化及び摂取量については、1週間後では1000ppm投与群の雌雄で対照群に比して統計学的有意な体重増加量の抑制が見られ、10ppm投与群の雄では対照群に比較して有意な増加が認められた。4週時では、1000ppm投与群の雄で対照群に比して有意な体重増加量の抑制が見られた。しかし、13週時では、体重及び摂取量のいずれにも各投与群で対照群と有意差はなかった。血液学的検査では31.6ppm雄で白血球数の減少が見られ、血液生化学検査では1000ppm群雄で見られた血漿尿素の増加が認められた。臓器重量検査では316ppm及び1000ppm群の雌雄で肝重量の有意な増加が見られた。肉眼的病理検査では、試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として調査したが、検体投与に起因する変化は認められなかった。組織学的病理検査では対照群を含む全群の雌雄で肺炎が散発的に認められた。

以上の結果から、DCBN の3か月間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、316ppm投与群以上に肝重量の増加また1000ppm投与群で体重増加の抑制及び血漿尿素の増加が見られ、当試験における最大無作用量は100ppmであると判定した。

(トンスツール研究所、1965年)

慢性毒性試験

1. ラットにおける24か月間慢性毒性・発癌性試験

検体を0、60、100、180、500ppmの濃度に混入し、Charles River CD 系ラット1群雌雄各35匹に24か月間摂取させた。その結果、一般状態及び死亡率については、検体投与によると思われる変化は認められず、また用量に相関した死亡率の増加はなく、検体による影響は認められなかった。週1回全ての生存動物の体重測定で500ppm投与群の雌雄で、対照群と比して統計学的有意な体重増加の抑制が認められた。摂餌量及び食餌効率について、500ppm群の雌で摂餌量の減少が認められ以外、検

体投与に伴う摂餌量の変化は認められなかった。また500ppm投与群の雌では、食餌効率の低下も認められた。

血液学的検査では、500ppm群雄で投与後26、39及び103週時にヘモグロビン量、39及び103週時にヘマトクリット値、26及び39週時に赤血球数の低下が、また雌では26週時に赤血球数、52週時にヘマトクリット値及び103週時にMCHCの低下が見られた。180ppm投与群では、わずかながら有意差を示す例もあったが、それらの値には一貫性はなく、検体投与に関連はないと考えられる。血液生化学的検査では、対照群と比較して、いずれの群も統計学的有意差は認められなかった。また尿検査並びに眼科学的検査においては、対照群及び500ppm投与群のみ投与前、投与後13、26、52及び103週時に検査したが、検体投与による影響と考えられる異常は認められなかった。臓器重量の測定では180ppm投与群の雌で心重量の減少、500ppm投与群の雌で心及び脾重量の減少、肝及び副腎の対体重比の増加が見られたが、絶対重量及び相対重量の両方にわたる変化は認められず、雄では変化が認められなかったことから、偶発的な変化であり、検体投与と関連はないものと考えられた。肉眼的病理検査では、試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として検査を行ったが、いずれも自然発生的な変化であった。また病理組織学的検査でも検査投与に関連したと思われる変化を認めなかった。腫瘍性病変としては、特に下垂体腫瘍及び皮下組織の線維腺腫が本系統のラットにおいて認められ、検体投与に関連した発生率の上昇及び早期化を示さず、催腫瘍性はないものと思われる。

以上の結果から、DCBN 剤の24か月間飼料混入投与による慢性毒性・発癌性試験における影響として、180ppm投与群以上に赤血球数の減少また500ppm投与群で摂餌量の減少、体重増加量の抑制、食餌効率の低下、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少があり、最大無作用量は100ppm(雄3.65mg/kg/日、雌4.73mg/kg/日)であると判定した。

(ハンチングドン・リサーチ・センター 1971年)

2. イヌにおける24か月間慢性毒性試験

DCBN を0、60、100、180及び500ppm含有する飼料を1群雌雄各4匹のビーグル犬に24か月間毎日一定量を摂食させた。その結果、いずれの群においても死亡はみられず、検体投与によると思われる一般状態の異常も認められなかった。体重変化については、500ppm投与

群の雌で、2週間後から試験終了時まで統計学的有意な体重増加量の抑制が認められた。血液学的及び血液生化学的検査では、統計学的有意差が散見されたが、系統的变化が見られなかったため、いずれも偶発的な変化あり、検体投与によるものではないと考えられた。臓器重量では、500ppm投与群で雄の肝対体重比の増加が認められた。雌ではほとんどの投与群で肝重量及び対体重比及び腎重量の減少が認められたが、対照群の4匹中2匹の雌の体重が大きかったため、投与群と比べ対照群のこれらの臓器重量が大きかったことによるもので、検体投与による影響とは考えられなかった。肉眼的病理検査では、各投与群の雌雄とも、検体投与に起因すると思われる変化は認められなかった。病理組織学的検査については、対照群を含む全群で、胸腺の退化等の変化が認められたが、いずれも加齢による変化であり、検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、DCBN の24か月間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、500ppm投与群で体重増加量の抑制、肝の対体重比及び脳の対体重比の増加が認められたので、最大無作用量は180ppmであると判断された。(トンスツール研究所、1971年)

ラット繁殖試験

DCBN を0、60、100、180ppm含有する飼料を1群雄10匹、雌20匹のLong-Evans系ラットに随時摂食させ、繁殖に及ぼす影響について継続する3世代(F₀、F₁およびF₂)にわたって試験した。各群につき、各世代毎に2回の交配を行ない、次世代への継続は第2回交配の同産群の一部を用いた。その間、親動物の肉眼的病理検査について、F₁b、F₂b及びF₃b仔動物離乳時に各世代の全親動物を屠殺して実施した。仔動物の臓器重量については、F₃b仔動物の離乳時に、対照群及び180ppm投与群は雌雄各10匹、60ppm及び100ppm投与群は雌雄各5匹を選抜し、体重測定後解剖し、脳、肝及び腎の重量を測定した。また対体重比も算出した。仔動物の病理組織学的検査については、上記の臓器重量の測定を実施した動物を対象として、脳、心、肺、肝、腎、脾及び精巣について病理標本作製し、検鏡した。その結果、体重増加量の抑制が180ppm投与群F₂世代の雌で認められた。親動物の繁殖能力では、各世代、各交配で対照群と比較して統計学的有意差がみられず、検体投与による影響は認めなかった。生存産仔数、生存率、

哺育率及び離乳時平均体重については、180ppm投与群でF₃b世代に生存率の低下及びF₃a、F₃bの各世代に離乳時平均体重の減少が認められた以外、系統的な変化がみられなかったため、検体による影響ではないと考えられる。臓器重量体重比では、100ppm投与群でF₃b雌の肝に、180ppm投与群でF₃b雌の腎及び雄の肝に増加が認められた。病理組織学的検査では、検体投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

以上の結果から、3世代にわたってDCBNを飼料中に混入して投与した場合、100ppm投与群のF₃b仔動物で肝対体重比の増加が認められ、180ppm投与群ではF₂世代の雌で体重増加量の抑制、F₃b世代仔動物で生存率の減少、F₃a及びF₃b各世代で離乳時平均体重の減少、F₃b世代仔動物で腎及び肝の対体重比の減少が認められたので、最大無作用量は60ppmであると判定した。

(ハイン研究所、1970年)

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

DCBNを0.5% CMC-Naの溶液に懸濁させ、投与量0、50、100及び200mg/kgを1群20~21匹のCD系ラットの妊娠6日目から15日目までの器官形成期10日間に毎日1回経口投与し、母体および胎仔に及ぼす影響について検査した。

その結果、親動物では、検体投与による死亡は認められなかったが、全投与群で体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められ、100及び200mg/kg投与群で歩行異常が見られた。また、剖検では異常は認められなかったが、臓器重量では、全投与群の肝臓重量及び対体重比重量に用量依存的な増加が見られた。胎仔に関する検査では、100及び200mg/kg投与群で検体投与によると思われる生存胎仔体重の低下、頸椎体、仙尾椎骨及び胸骨核の化骨遅延等の胎仔発育不全が見られた。

以上の結果から、DCBNをCD系妊娠ラットに投与したときの最大無作用量は確認できなかった。胎仔の発育に対する最大無作用量は50mg/kg/日で、催奇形性に対しては最高用量の200mg/kg/日でも影響はないと判定した。

(臨床医科学研究所、1985年)

2. ウサギにおける催奇形性試験

DCBNを0.5% CMC-Naの水溶液に懸濁させ、投与量0、20、40、80及び160mg/kgを1群16匹のニュー

ジーランドの白色種ウサギの妊娠6日目から18日目までの13日間、毎日1回経口投与し、母体および胎仔に及ぼす影響について検査した。

その結果、親動物の40mg/kg投与群以上で肝重量の増加が認められ、160mg/kg投与群では投与期間中、体重及び摂餌量の減少がみられ、死亡率及び流産の発生頻度が対照群及び他の投与群と比べて高かった。妊娠率及び着床所見では統計学的有意差が見られた群もあったが、系統的な変化が認められなかったため、検体投与による影響ではないと考えられた。胎仔動物の骨格検査において、160mg/kg投与群で胸骨核の変異がやや高い頻度で認められたが、対照群と比べて差はわずかであり、偶発的な変化であると考えられた。

以上の結果から、DCBNを妊娠ウサギに投与したときの母動物における最大無作用量は20mg/kg/日であった。また最高投与量の160mg/kg/日でも胎仔に対して催奇形性を及ぼさないと判定した。

(株式会社ボゾリサーチセンター、1987年)

変異原性試験

1. Rec-assay

Bacillus subtilisの組換修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、rec-assay法でDCBNを20、100、200、500、1,000及び2,000mg/ディスクの濃度で処理した時のDNA損傷誘発性を検討した。

その結果、最高濃度である2,000mg/ディスクにおいても両株に生育阻止帯を誘発しなかったことから、DCBNのDNA損傷誘発性は陰性と判定した。

((財) 残留農薬研究所、1979年)

2. 復帰変異性

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌(TA100、TA98)を用い、ラット肝より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10、50、100、500、1,000、5,000および10,000mg/プレートの濃度で処理したときの遺伝子突然変異性を検討した。

その結果、S-9 Mixの有無にかかわらず最高濃度である10,000mg/プレートにおいても、いずれの株においても対照群に比べ復帰変異コロニー数の増加を認めなかったことから、DCBNの復帰変異誘発性は陰性と判定した。

((財) 残留農薬研究所、1974年)

要 約

前述のような各種毒性試験を実施し DCBN の安全性を評価した。

本剤の急性毒性は弱く、普通物に相当する。眼および皮膚に対する一次刺激性はきわめて軽度もしくは陰性であった。亜急性および慢性毒性試験においては、ラットでは高薬量投与群で体重増加の抑制、血漿尿素の増加、イヌでは肝及び脳の対体重比の増加等が認められたが、特定の臓器に病理組織学的変化は認められず、また発癌性も認めなかった。繁殖性に及ぼす影響、催奇形性および変異原性も認めなかった。

DCBN は定められた使用方法および注意事項を遵守することにより安全性を確保できる農薬であり、有用な農業資材の一つとして使用されている。

問合せ

シエル化学株式会社 薬品本部農薬開発部

〒100 東京都千代田区霞が関3-2-5

霞が関ビル