

シデュロンの毒性試験の概要

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

薬剤の概要

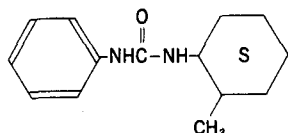
シデュロンは、昭和39年に米国デュポン社によって合成されたフェニル尿素系の非ホルモン型、移行性の土壌処理型除草剤である。本剤は芝に対して選択性が高く、日本芝ばかりでなく洋芝（パーミューダグラスを除く）に対しても安全な為、ゴルフ場、公共施設の芝生管理用に高い評価を得ている。また、タバコに対しても選択性があり、イネ科雑草の発芽前処理で卓効を示す。

本剤の化学構造及び物理化学的性質を以下に示す。

一般名：シデュロン、Siduron (ISO)

化学名：1-(2-methylcyclohexyl)-3-phenylurea

構造式：



分子式：C₁₄H₂₀N₂O

分子量：232.3

外観：白色結晶状固体

比重：1.08

融点：133~138℃

蒸気圧：4.0x10⁻⁹mm Hg

溶解度：水；18ppm (25℃)

ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、メチレンクロライド、エタノール、イソホロン等に10%以上溶ける。

分配係数 (n-オクタノール/水)：2.7

本剤の各種毒性試験結果を以下に示す。

急性毒性試験

シデュロン原体の急性毒性試験成績

| 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 | >5,000 | 獣臨床医学研究所 | 1987年 |
| | | 雌 | // | | |
| | 経皮 | 雄 | >2,000 | 研究所 | 1986年 |
| | | 雌 | // | | |
| 皮下 | 雄 | >10,000 | 日本実験医科学研究所 | 1978年 | |
| | 雌 | // | | | |
| マウス | 経口 | 雄 | >2,000 | 研究所 | 1978年 |
| | | 雌 | // | | |

刺激性・感作試験

1. 眼一次刺激性試験

シデュロンの52.6%水和剤10mgをウサギの片眼に投与し、角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を72時間観察したところ、洗眼、非洗眼群とも角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。結膜に於いて軽度の結膜炎が認められたが、洗眼群では1日以内、非洗眼群では2日以内にそれぞれ回復した。

(米国デュポン社ハスケル研究所、1963年)

2. 皮膚一次刺激性試験

シデュロンの50%水和剤0.5gを雄アルビノウサギの胸部又は側部の健常又は擦過皮膚に24時間塗布し、紅斑、痂皮及び浮腫の有無等を塗布後48時間観察したところ、軽度の皮膚一次刺激性が認められた。

(米国デュポン社ハスケル研究所、1976年)

3. 皮膚感作性試験

シデュロンの10~40%ジメチルフラレート懸濁液を雄アルビノモルモットの擦過皮膚に3週間にわたり計9回塗布した。最終感作の2週間後に検体をモルモットの健常及び擦過皮膚に塗布したところ、感作性を示す皮膚反応は認められなかった。

(米国デュポ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

シデュロンを0、100、500及び2,500ppm含有する飼料を1群雌雄各36匹のSD系ラットに24ヶ月間摂食させた。このうち各群雌雄各6匹を投与開始後12ヶ月時に中間屠殺した。

その結果、いずれの群に於いても検体投与によると思われる死亡及び中毒症状は認められなかった。体重では、2,500ppm群の雌に体重の低値が認められた。病理組織学的検査では、2,500ppm群の雄1例に甲状腺の濾胞細胞の腺腫が認められた。飼料摂取量、食餌効率、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び肉眼的病理検査に於いては検体投与によると思われる変化は認められなかった。

以上の結果から、本試験の最大無作用量は、500ppm(雄21.15mg/kg/日、雌28.44mg/kg/日)と判断した。また、催腫瘍性は認められなかった。

(米国デュポン社ハスケル研究所、1967年)

3. イヌに於ける24ヶ月間慢性毒性

シデュロンを0、100、500及び2,500ppm含有する飼料を1群雌雄各3～4匹のビーグル犬に24ヶ月間摂食させた。このうち2,500ppm群雌雄各1匹を投与開始後12ヶ月時に中間屠殺した。

その結果、いずれの時期に於いても、検体投与によると思われる死亡及び中毒症状は認められなかった。体重増加、飼料摂取量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査のいずれに於いても検体投与によると思われる変化は認められなかった。

以上の結果から、本試験の最大無作用量は、2,500ppm(雄57.11mg/kg/日、雌60.94mg/kg/日)であると判断した。又、催腫瘍性は認められなかった。

(米国デュポン社ハスケル研究所、1967年)

繁殖試験

1. ラットに於ける3世代繁殖試験

シデュロンを0、100及び500ppm含有する飼料を1群雌雄各16匹のSD系ラットに3世代にわたって摂食させた。

各世代で2～3回の交配を行い第2産仔の一部を次世代の親動物として用い、繁殖性に及ぼす影響を検討した。

その結果、母動物の交配能力及び繁殖能力では各世代全群とも検体投与によると思われる変化は認められなかった。病理学的検査のために剖検したF2b世代の離乳仔に於いては、検体投与によると思われる肉眼的病変及び組織学的変化は認められなかった。

以上の結果から本試験に於ける最大無作用量は500ppm(雄21.15mg/kg/日、雌28.44mg/kg/日)であると判断した。(米国デュポン社ハスケル研究所、1967年)

催奇形性試験

1. ラットに於ける催奇形性試験

シデュロンを0、30、150、750及び1,500mg/kgの投与レベルで1群25匹のSD系妊娠ラットに妊娠7日から16日まで毎日1回強制経口投与した。ラットは妊娠22日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存・死亡胎仔数及び吸収胚数を調べ、生存胎仔の性比、体重及び外表・骨格・内臓異常を検査した。その結果、母動物に対する影響として750mg/kg以上の投与群に於いて、投与開始後の数日間に体重増加抑制又は体重減少及び飼料摂取量の減少が認められた。胎仔動物に対する影響は、いずれの群に於いても認められなかった。

以上の結果から、本試験に於ける最大無作用量は母体150mg/kg/日、胎仔1,500mg/kg/日であり、又、最高投与量の1,500mg/kg/日でも胎仔に対して催奇形性を示さないと判断した。

(米国デュポン社ハスケル研究所、1989年)

変異原性試験

1. DNA修復性

枯草菌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DNAの損傷の誘発性を検定した。試験濃度は20～2,000 μ g/diskとし、対照物質にはKanamycinとMitomycin Cを用いた。

その結果、シデュロンは最高濃度(2,000 μ g/disk)に於いても両株に生育阻止を認めなかった。一方、陽性対照のMitomycin Cでは両株の間に明らかな生育阻止の差を生じ、又、陰性対照のKanamycinでは両株に同程度の生育阻止が認められた。

以上の結果からシデュロンのDNA損傷誘発性は陰性であると判断した。(助残留農薬研究所、1980年)

2. 遺伝子突然変異原性

Salmonella typhimurium のヒスチジン要求性菌株 (TA100, TA1535, TA98, TA1537, TA1538) 及び Escherichia coli のトリプトファン要求性菌株 (WP2hcr) を用い、ラット肝薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。試験濃度は1~5,000 μ g/Plateとした。

その結果、シデュロンでは S-9Mix の有無にかかわらずいずれの菌株に於いても最高濃度で復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いた AF-2、 β -PL、9-AAc、2-NF では S-9Mix の非存在下で、2-AA では S-9Mix の存在下で復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果からシデュロン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、1980年)

3. In Vitro 染色体異常誘発性

ヒトのリンパ球細胞を用い染色体異常誘発性を検定した。試験濃度は非活性化法及び活性化法ともに0.01~0.12mg/mlとした。各濃度で細胞100個の中期分裂像を観察し、染色体の異常をギャップ、切断、断片、放射状、交換、環、転座、二動原体に分類し計測した。その結果、シデュロンでは非活性化法及び活性化法ともに染色体異常保有細胞の発現頻度に濃度に相関した有意な増加は認められず、対照群との間に有意差も認められなかった。一方、陽性対照として用いた Mitomycin C では染色体異常保有細胞の発現頻度の著しい増加が認められた。

以上の結果からシデュロンの染色体異常誘発性は陰性であると判断した。

(米国デュボン社ハスケル研究所、1989年)

要 約

各種毒性試験を実施し、シデュロンの安全性を評価した。本剤のラット及びマウスに於ける急性毒性は低く普通物に相当した。眼及び皮膚一次刺激性はいずれも軽度であり、皮膚感作性は認められなかった。慢性毒性試験では、ラットの高用量群の雌で体重の低値、及び高用量群の雄1例で甲状腺の濾胞細胞の腺腫が認

められたが、他には検体投与によると思われる所見は認められなかった。いずれの動物種に於いても催腫瘍性は認められなかった。慢性毒性試験に於ける最大無作用量は、ラットにおいて500ppm (雄21.15mg/kg/日、雌28.44mg/kg/日) 及びイヌに於いて2,500ppm (雄57.11mg/kg/日、雌60.94mg/kg/日) と判断された。ラットを用いた次世代に及ぼす影響試験では、繁殖に及ぼす影響・催奇形性共に認められなかった。変異原性は、DNA修復性、復帰変異性及び染色体異常誘発性のいずれに於いても陰性であった。

シデュロンは、昭和44年12年に芝及びタバコ用除草剤として登録を取得した。シデュロンは定められた使用基準を遵守することにより安全性を確保できる薬剤であり、有用な農業資材として上市以来好評を得ている。

問合せ

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

〒105 東京都港区虎ノ門2丁目10番1号

新日鉱ビル デュボンタワー