

DCMU の毒性試験の概要

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

薬剤の概要

DCMU は果樹、畑作物に対する選択性の土壌処理型除草剤として、又非農耕地に於ける主に一年生雑草を対象とした土壌処理型除草剤として1955年(昭和30年)に米国デュボン社によって開発されたフェニル尿素系化合物である。

DCMU はその確実で、長期にわたる除草効果と幅広い適用作物を持つことから重用され、日本に於いては、昭和37年(1962年)から委託試験が開始され、現在、単剤としてカーメックス D 水和剤 (DCMU78.5%)、混合剤として、ハービスAN水和剤 (DCMU15%+IPC35%)、ポミカルDM 水和剤 (DCMU15%+DPA45%+MCP15%) 及びゾーバー水和剤 (DCMU39%+ターバシル40%) が登録・市販されている。

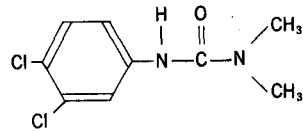
国外に於いては、米国をはじめ、フランス、ソビエト、カナダ、イギリス、イタリア、オランダ等世界各国で果樹用、畑地用除草剤として登録が認可されている。

本剤の主な物理化学的特性を以下に示す。

一般名：デュウロン (Diuron)、DCMU

化学名：3 - (3, 4 - dichlorophenyl) - 1, 1 - dimethylurea

構造式：



分子式：C₉H₁₀Cl₂N₂O

分子量：233.10

外観：白色結晶状固体

融点：158~159℃

蒸気圧：8.6x10⁻⁹mm Hg (25℃)

0.31x10⁻⁶mm Hg (50℃)

148x10⁻⁵mm Hg (100℃)

溶解度：水-42ppm (25℃)

アセトン-5.3% (27℃)

ベンゼン-0.12%

分配係数：Log K_{ow}=2.84

安定性：酸化条件、多湿条件に対して安定、温度に対しては180℃付近まで分解しない。常温及び中性条件下で加水分解しない。高温及び強酸或いはアルカリ条件下で加水分解が促進される。

本剤の各種毒性試験結果を以下に示す。

急性毒性試験

検体	動物	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (報告書作成年)
原体	ラット	経口	♂/♀	4,990/5,060	慶応義塾大学 日本実験医学研究所 (1978年)
		皮下	♂♀	>8,000	動物繁殖研究所 (1978年)
		腹腔内	♂/♀	541/516	
		経皮	♂♀	>2,000	柳臨床医学研究所 (1986年)
マウス	経口	♂/♀	1,725/1,502	動物繁殖研究所 (1978年)	

製剤*	マウス	皮下	♂♀	>8,000	米国デュポン社 ハスケル研究所 (1980年)
		腹腔内	♂/♀	1,034/757	
	ラット	経口	♂/♀	6,964/3,956	
		ウサギ	経皮	♂♀	

* : 80%水和剤

刺激性・感作性試験

DCMUの眼及び皮膚に対する刺激性について白色種ウサギ及び白色種モルモットを用いて検討した。

1. 眼一次刺激性試験

DCMU80%水和剤の粉末及びプロピレングリコールに懸濁した検体を各1匹のウサギの結膜嚢に適用した。各ウサギ共、左眼は適用20秒後に水道水で1分間洗浄し、右眼は洗浄しなかった。検体適用後1、4時間、1、2、3、4及び7日後に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。その結果、洗眼及び非洗眼共に結膜で極軽度の発赤、腫脹、分泌物が一時的に認められた。従って、本試験条件下で検体(DCMU80%水和剤)は僅かな刺激性を有するものと判断された。

(米国デュポン社ハスケル研究所、1966年)

2. 皮膚一次刺激性及び皮膚感作性

DCMUの50%水ペーストを約0.05gずつ、剃毛したモルモットの肩部健常皮膚に適用し、刺激性を観察した。また、10匹中5匹のモルモットに対し、50%ペーストを約0.05gずつ9回、局所に適用し、残りの5匹についてはジメチルフタレートで希釈した検体の1%溶液を0.1mlずつ4回、仙骨皮内注射した。最終感作の2週間後に検体の50%ペーストを健常及び擦過皮膚に適用した。その結果、検体投与動物で無から軽度の皮膚刺激性が認められたが、皮膚感作性は認められなかった。従って、DCMUは本試験条件下で皮膚に対して弱い刺激性を有するものと判断された。

(米国デュポン社ハスケル研究所、1970年)

慢性毒性試験

1. ラットに於ける24カ月慢性毒性試験

検体(DCMU80%水和剤)を0、25、125、250及び2,500ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄各35匹のウイ

スター系ラットに24カ月間摂食させた(試験I)。試験Iに於いて呼吸器感染症によると思われる死亡率の増加が投与開始より観察されたので次の条件下で試験II及びIIIを実施した。

試験II：検体を0及び2,500ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄各20匹の同系統ラットに23ヶ月間摂食させた。

試験III：検体を0、250及び2,500ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄各20匹の同系統ラットに15ヶ月間摂食させた。その結果、試験Iの2,500ppm投与群雌雄及び250ppm投与群雌、試験IIの2,500ppm投与群雌、並びに試験IIIの250及び2,500ppm投与群雌で死亡率の増加が認められた。これらの死亡率の増加は、その殆どが呼吸器系及び他部位の感染症によるものであった。体重変化では、試験Iの250及び2,500ppm投与群雌雄、並びに試験II及びIIIでは2,500ppm投与群雌雄で僅かな体重の減少が認められた。摂餌量に関しては検体の投与に関連した影響は認められなかった。血液学的検査では、試験Iで2,500ppm投与群の雌で赤血球数及びヘモグロビン濃度の減少、並びに2,500ppm投与群雌でヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少が認められた。試験IIでは、2,500ppm投与群雌の赤血球数及び同群雌雄のヘモグロビン濃度で有意な低下が認められた。試験IIIに於いては、2,500ppm投与群雌の赤血球及び同群雌雄のヘモグロビン濃度で有意な低下が認められ、250ppm投与群雌に於いても一時的なヘモグロビン濃度の低下が認められた。血液生化学的検査では、試験Iで125ppm以上の投与群雌雄で異常ヘモグロビンが観察され、試験II及びIIIに於いては、2,500ppm投与群雌雄で同様の異常が認められた。オキシヘモグロビンは対照群、投与群共に正常であった。尿検査に於いて検体の投与に関連した影響は認められなかった。臓器重量では、試験IIの2,500ppm投与群雌の脾重量の有意な増加が認められた。試験IIIでは2,500ppm投与群雌の肝及び同群雌雄の脾重量が僅かに増加したが有意ではなかった。試験Iに於いては検体投与によると思われる変化は何ら認められなかった。病理学的検査では、試験Iで2,500ppm投与群の雄及び125

ppm以上の雌の骨髓、脾臓に赤血球新生とヘモシテリン沈着が認められた。試験II及びIIIでは250及び2,500ppm投与群の雌雄で赤血球崩壊と関係していると考えられる組織学的変化が脾、骨髓、肝及び腎で認められた。以上の結果より、DCMUのラットに於ける24ヶ月間混餌投与試験による最大無作用量は、125ppm以上の投与群で異常ヘモグロビン、骨髓及び脾に赤血球新生とヘモシテリン沈着、250ppm以上で体重減少、2,500ppm投与群で赤血球及びヘモグロビン濃度の低下が認められたことを考慮して25ppm（雄：0.9mg/kg/日、雌：1.3mg/kg/日）であると判断した。

（米国ローチェスター大学、1964年）

2. イヌに於ける24カ月慢性毒性試験

検体（DCMU80%水和剤）を0、25、125、250及び2,500ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄各3匹のビーグル犬に24ヶ月間摂食させた。2500ppm投与群では投与開始2週間で食餌の拒絶が認められたのでそれ以後は1,250ppmの濃度の飼料を摂餌させた。その結果、全投与期間を通して検体の投与に関連した中毒症状及び死亡例は認められず、1,250ppm投与群で僅かな体重減少が見られたのみで、尿検査に関しても対照群に比べ有意差は認められなかった。血液学的検査では、1,250ppm投与群雌雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の有意な減少が認められた。血液生化学的検査では、125ppm投与群雄で異常ヘモグロビン、250ppm投与群雌雄でアルファヘモグロビンの痕跡が認められた。また、1,250ppm投与群雌雄に於いても異常ヘモグロビンもしくはその痕跡が認められた。臓器重量では、1,250ppm投与群雄で相対肝重量の有意な増加が認められた。病理学的検査では、1,250ppm投与群で、骨髓中の赤血球過形成が見られ、肝クッパー細胞にヘモシテリンと思われる茶色素の増加が認められた。

以上の結果より、DCMUのイヌに於ける24ヶ月間混餌投与試験による最大無作用量は、125ppm以上の投与群で異常ヘモグロビンが認められたこと、及び1,250ppm投与群で体重の僅かな減少、肝体重比の増加、赤血球過形成及び肝ヘモシテリンの沈着が認められたことを考慮して25ppm（雌雄：1.25mg/kg/日）であると判断した。

（米国ローチェスター大学、1964年）

繁殖性試験

○ラットに於ける3世代繁殖毒性試験

検体（DCMU80%水和剤）を0及び125ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄各16匹のウイスター系ラットに3世代（P、F₁、F₂）にわたって自由摂取させた（試験I）。

試験Iに於いて、F2b及びF3aの2世代で対照群に比べて原因のはっきりしない成長の差異が認められたため、次の条件で試験IIを実施した。

試験II：検体を0及び125ppmの濃度で含有した飼料を1群雌22匹、雄15匹からなるウイスター系ラットに3世代にわたって自由摂取させた。その結果、試験I及びIIのいずれに於いても、交配匹数、妊娠匹数、出生仔数及び1腹当りの出生仔数で検体の投与によると思われる影響は認められなかった。以上の結果より、DCMUのラットに於ける3世代繁殖毒性試験による最大無作用量は125ppm以上であると判断した。

（米国ローチェスター大学、1964年）

催奇形性試験

1. ラットに於ける催奇形性試験

DCMUを0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液に懸濁し、0、16、80及び400mg/kgの投与レベルで1群25匹のCrl：COBS®CD®(SD)BR系ラットに妊娠後6日から14日目までの9日間、毎日1回強制経口投与した。母体については、妊娠20日目に肝重量を測定し、黄体数、着床数、生存及び死亡胎仔数、吸収胚数及びその位置を検査した。生存胎仔については、体重を測定し、外表異常、骨格異常及び内臓異常の検査を行なった。その結果、検体の投与に関連すると思われる唯一の臨床症状として、400mg/kg投与群の母動物1例で削瘦が観察された。摂餌量及び体重変化では400及び80mg/kg投与群で有意な摂餌量及び一時的な体重減少が認められ、80mg/kg投与群では体重増加抑制も一時的に認められた。又、胎仔に於いては、400mg/kg投与群の平均体重の有意な減少と椎骨及び胸骨（胸骨核）の骨化遅延出現率の有意な増加が認められた。以上の結果より、DCMUのラットに於ける催奇形性試験による最大無作用量は、母体及び胎仔でそれぞれ16及び80mg/kg/日であると判断され、400mg/kg/日投与に

於いても胎仔に対して催奇形性を及ぼさないものと判断された。(米国アーガスリサーチ研究所、1986年)

2. ウサギに於ける催奇形性試験

DCMUを0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液に懸濁し、0、2.0、10.0及び50mg/kgの投与レベルで1群23~25匹の〔Hra: (NZW) SPF〕ウサギに妊娠後7日から19日目までの13日間、毎日1回強制経口投与した。母体については、妊娠29日目に肝重量を測定し、黄体数、着床数、生存及び死亡胎仔数、吸収胚数及びその位置を検査した。生存胎仔については、体重を測定し、外表異常、骨格異常及び内臓異常の検査を行なった、その結果、母動物に対する影響として、50mg/kg投与群で流産が1例、一時的な体重増加抑制(有意)及び体重減少、並びに有意な摂餌量の減少が認められたが、それ以外に検体の投与によると思われる影響は見られなかった。胎仔に於いては、対照群に比べ有意な、又は用量相関性の出現率を示すような異常所見(骨化遅延、変異及び奇形)は認められなかった。以上の結果より、ウサギに於ける催奇形性試験による最大無作用量は母体及び胎仔でそれぞれ10.0及び50.0mg/kg/日であると判断され、50.0mg/kg/日投与に於いても胎仔に対して催奇形性を及ぼさないものと判断された。

(米国アーガスリサーチ研究所、1986年)

変異原性試験

1. DNA修復性

枯草菌の *Bacillus subtilis* 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DCMUを20、50、100、200、500、1,000及び2,000 μ g/diskの濃度で処理した時のDNA損傷誘発性を検討した。尚、陰性対照及び陽性対照としてカナマイシン及びミトマイシンCをそれぞれ用いた。その結果、最高濃度である2,000 μ g/diskに於いても両株に生育阻止が認められなかったことから、DCMUのDNA損傷誘発性は陰性であると判断された。

(助残留農薬研究所、1979年)

2. 遺伝子突然変異原性

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌5株(TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100)及びトリプトフ

アン要求性の大腸菌(WP 2 hcr)を用い、ラットの肝より調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在及び非存在下でAmesらの方法により、0.5、1、5、10、50、100、500及び1,000 μ g/plateの濃度で処理した時の遺伝子突然変異性を検討した。尚、陽性対照として2-amino-anthracene, AF-2, β -propiolactone, 9-aminoacridine及び2-nitrofluoreneを用いた。その結果、薬物代謝酵素系の存在及び非存在にかかわらず最高濃度である1,000 μ g/plateに於いても対照群に比べ復帰変異コロニー数の増加が認められなかったことから、DCMUの復帰変異誘発性は陰性であると判断された。

(助残留農薬研究所、1979年)

3. In Vitro 染色体異常誘発性

チャイニーズハムスターの肺(CHL)細胞を用い、代謝活性化系の存在及び非存在下に於いて、DCMUをそれぞれ19.0、38.0、75.0及び150.0 μ g/ml(24~48時間処理)及び150.0、300.0、600.0及び1,200.0 μ g/ml(6~18時間処理)の濃度で処理した時の染色体異常誘発性を検討した。尚、陽性対照として、ミトマイシンC(非活性化法)及びジメチルニトロソアミン(活性化法)を用いた。その結果、観察可能な最高濃度である75.0 μ g/ml(24~48時間処理)及び600.0 μ g/ml(6~18時間処理)に於いても異常を有する細胞数の増加が認められなかったことから、DCMUの染色体異常誘発性は陰性であると判断された。

(株)日本生物化学センター、1988年)

一般薬理試験

○中枢神経系に対する作用

1. 一般症状の観察

DCMUを0、30、100、300及び1,000mg/kgの濃度でCD-1系雄マウスに1回強制経口投与し、投与後30、90、150及び300分後の一般症状をIrwinの多次元観察法に基づいて観察した。その結果、100mg/kg投与群以上で、投与150及び300分後に軽度の立毛反応が認められた。

2. ヘキソバルビタール睡眠に及ぼす影響

DCMUを0、100、300及び1,000mg/kgの濃度でCD-1系雄マウスに5日間経口投与した。5日目の最終投与30分後にヘキソバルビタールを腹腔内投与し、正向反射の消失から回復までの時間を睡眠時間として測定

した。その結果、各投与群ともヘキソバルビタール睡眠時間に対し、検体の投与による影響は認められなかった。

○呼吸・循環器系に対する作用

DCMUを0、100、300及び1,000mg/kgの濃度で雌ビーグル犬に十二指腸内投与し、血圧、心拍数、呼吸数、血流量及び心電図を測定した。その結果、いずれの投与群に於いても検体の投与によると思われる影響は認められなかった。

○自律神経系に及ぼす影響

DCMUを0、100、300及び1,000mg/kgの濃度でネコ雌雄に十二指腸内投与し、動脈血圧、心拍数、両側性動脈結紮、交感神経節及びノルアドレナリン反応に及ぼす影響を検討した。

その結果、ノルアドレナリン処理による心拍数の変化に対する軽度の抑制作用が認められたが、両側性動脈結紮に於いて同様の効果が見られず、更に、節前及び節後線維刺激による瞬膜収縮を抑制しないことにより、検体投与による特異的な作用とは考えられなかった。

○消化器系に対する作用

DCMUを0、100、300及び1,000mg/kgの濃度でCD-1系雄マウスに1回経口投与し、更にその30分後に炭素末懸濁液を経口投与した。炭素末投与30分後に消化管を摘出し、小腸全長に対する炭素末の移行率を測定した。その結果、1,000mg/kg投与群で統計学的有意な小腸輸送能の阻害が認められたが、この所見は薬理学的には検体の作用によるものではなく、投与後の物理的作用によるものと考えられた。

○骨格筋に及ぼす影響

DCMUを0、30、100、300及び1,000mg/kgの濃度で1回経口投与し、45分後に各動物を加速的回転棒上に置き最大持続時間の平均値を測定した。その結果、いずれの投与群に於いても検体の投与によると思われる影響は認められなかった。

○血液に及ぼす影響

1. 血液凝固に対する作用

DCMUを0、200、600及び2,000mg/kgの濃度でウィスター系雄ラットに1回経口投与し、60分後に尾静脈

より採血し、全血凝固時間を測定した。また、活性部分トロンボプラスチン及びプロトロンビン時間も測定した。その結果、600及び2,000mg/kg投与群の活性部分トロンボプラスチン時間に軽度の延長が認められたが統計学的に有意ではなかった。

2. 溶血作用

DCMUを0.04、0.133、0.4及び1.33mg/mlの濃度でヒト赤血球浮遊液に適用した。適用2時間後に浮遊液を遠心分離し、上清の吸光度を測定し、溶血度(%)を算出した。その結果、いずれの投与群に於いても溶血は認められなかった。

以上の結果より、DCMUを投与したマウスの一般症状に於いて100mg/kg以上の用量で立毛が認められた以外、検体の投与によると思われる特記すべき所見は認められなかった。

(英国ハンチンドン リサーチ センター、1989年)

要 約

DCMUについて、各種毒性試験を実施し、安全性を評価した。その結果、ウサギを用いた眼一次刺激性試験で極軽度、モルモットを用いた皮膚一次刺激性試験で無から軽度の刺激性が認められたのみで、経口/経皮毒性も非常に低く、急性中毒の発現を示唆する有意な症状も認められず普通物に該当した。

慢性毒性試験に於いては血液に対する影響が一時的に認められたが催腫瘍性は認められず、その他繁殖性、催奇形性及び変異原性試験に於いても特記すべき毒性症状の発現は認められなかった。従って、DCMUは、その使用方法及び一般的注意事項を遵守すれば、環境及び作業者への安全性の高い薬剤であり、有用な農業資材の1つとして評価されている。

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