

MDBA の毒性試験の概要

㈱エス・ディー・エス バイオテック 農業対策室

薬剤の概要

MDBA は米国ベルシコールケミカル社により開発された安息香酸系のホルモン型除草剤であり、広葉雑草特に宿根性雑草（つる性、ギシギシ等）に対して高い効果を有する。また、本剤は広葉植物とイネ科植物間に高い選択性を持ち、イネ科植物に対する作用が少ないため、芝生の広葉雑草の防除に適している。さらに、MDBA はコイ、ミジンコに対する TLm 値がともに 40 ppm 以上と水棲生物に対する毒性が低く（A 類）、また、鳥類、ミツバチに対する影響も少ないなど環境に対する安全性も高い化合物である。

日本では昭和36年から委託試験が開始され、これまでに芝生分野の一年生及び多年生広葉雑草、非農耕地分野の一年生広葉雑草に有効であることが確認されている。また、海外では非食用分野に限らず、小麦、大麦、ソルガム、とうもろこし等の食用分野及び牧草にも農業登録され、現在米国、カナダをはじめ十数カ国で使用されている。

MDBA の化学構造、物理化学的性質及び安全性は次のとおりである。

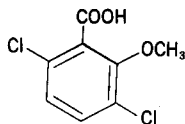
一般名：MDBA

別名：dicamba (ISO)

商品名：Banvel-D

化学名：2-methoxy-3, 6-dichloro benzoic acid

構造式：



分子式：C₈H₆Cl₂O₃

分子量：221.05

性状：白色結晶

比重：1.57 (25℃)

融点：114~116℃

蒸気圧：3.41×10⁻⁶ mm Hg (25℃)

溶解性(g/100ml, 25℃)：水0.65、エタノール92.2、Han5.2、キシレン7.8、イソプロピルアル

コール76.0、アセトン81.0、トルエン13.0

安定性：200℃以上で、2, 5-ジクロルアニソールに分解する。強酸、強アルカリ及び自然光に対して安定。

ここでは本剤の登録のために実施された安全性評価に係わる各種毒性試験成績について取りまとめて報告する。

急性毒性試験

種々の投与経路による急性毒性試験の結果は次のとおりである。

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (実施年)
〈原体〉 マウス	経口	雄	2900	財動物繁殖研究所 (1978年)
		雌	2774	
	経皮	雄	>3000	
		雌	>3000	
	皮下	雄	1330	
		雌	1161	
	腹腔内	雄	1318	
		雌	1302	
ラット	経口	雄	5276	IRDC ²⁾ (1974年)
		雌	4567	
	経皮	雄	>3000	
		雌	>3000	
	皮下	雄	3786	
		雌	3731	
	腹腔内	雄	816	
		雌	707	
	吸入 (4hr)	雄	>9.6 ¹⁾	
		雌	>9.6 ¹⁾	
〈50%液剤〉 マウス	経口	雄	>5000	Safeparm Laboratories Ltd. (1988年)
		雌	>5000	
ラット	経口	雄	2155	IRDC ²⁾

	雌	3083	(1975年)
経皮	雄	>2000	Safeparm Laboratories
	雌	>2000	Ltd. (1988年)
吸入 (4hr)	雄	>200 ¹⁾	IRDC ²⁾
	雌	>200 ¹⁾	(1975年)

1) LC₅₀ (g/m²)

2) International Research and Development Corporation

刺激性試験

1. ウサギにおける眼刺激性試験

1群8匹のウサギ (New Zealand White 種) の右眼にMDBA 原体もしくは MDBA50%液剤各0.1mlを投与し、各群5匹については5分後、3匹については24時間後に洗眼した。各動物とも左眼を対照とした。原体投与群では投与21日後まで、50%液剤投与群では投与7日後まで角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。

原体投与群では重度の刺激性及び腐食性が認められ、症状は検体投与72時間後にピークとなった。投与21日後においても角膜の白濁、結膜の発赤及び腫脹等の症状が認められた。

50%液剤投与群では軽度～中等度の刺激性及び腐食性が認められた。症状のピークは検体投与24時間後であり、投与7日後では数例の動物でわずかな結膜の腫脹が観察されたにとどまった。

原体投与群及び50%液剤投与群で観察された各症状に、洗眼実施までの経過時間の差による影響は認められなかった。

以上の結果より、MDBA 原体はウサギの眼に対して重度の、50%液剤は軽度～中等度の刺激性及び腐食性を有すると判定した。

(International Research and Development Corporation, 1974年及び1975年)

2. ウサギにおける皮膚刺激性試験

1群6匹のウサギ (New Zealand White 種) の背部を刈毛し、各群3匹については無傷皮膚、3匹については擦傷皮膚の各試験区を設けた。各試験区にMDBA 原体500mgもしくは MDBA50%液剤0.5mlを塗布し、4時間固定した。投与終了後、検体処理部位を微温水で洗浄し、紅斑、痂皮、浮腫の有無等を3日間観察した。

原体処理群では、無傷皮膚試験区で軽微～軽度の、

また、擦傷皮膚試験区では軽微な紅斑が3日間の観察期間を通じて認められた。また、両区で軽微な浮腫が認められたが、浮腫は72時間以内に消失した。

50%液剤処理群では、投与終了時(4時間後)の観察において無傷皮膚試験区で軽微な紅斑及び浮腫が認められた。これらの症状は全て24時間以内に消失した。擦傷皮膚試験区では軽微な紅斑が3日間の観察期間を通じて認められたが、他に刺激性反応は認められなかった。

以上の結果より、MDBA 原体はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性を有するが50%液剤の刺激性は軽微であると判定した。

(International Research and Development Corporation, 1974年及び1975年)

皮膚感作性試験

モルモットにおける皮膚感作性試験

1群雌雄各5匹の Hartley 系モルモットの背部を刈毛し、背部の右側に10%の濃度でコーンオイルに懸濁させた MDBA50%液剤0.2mlを処理した。この感作処理を1回6時間、週3回の割合で合計9回行った。最終感作14日後、動物の背部の両側に感作時と同様の処理を行い、誘発させた。更に、この誘発処理終了48時間後に同様の方法により2回目の誘発処理を行った。また、検体処理群と同数の動物を用いて賦形剤対照群及び陽性対照群を設け、陽性対照物質として DNCB を用いた。なお、各群について5匹の動物(雄2匹、雌3匹)を用いて感作に対する無処理群を設けた。

その結果、陽性対照群では明瞭な感作性反応が認められたが、検体処理群ではいかなる皮膚反応及び感作性反応も認められなかった。

以上の結果より、MDBA50%液剤には皮膚感作性はないと判定した。(Bio/dynamics Inc., 1978年)

亜急性毒性試験

ラットにおける13週間亜急性毒性試験

1群雌雄各20匹の Sprague-Dawley 系ラットにMDBA を0、1000、5000及び10000ppmの濃度で13週間混餌投与した。

一般症状及び生死を観察し、体重及び飼料摂取量を測定した。投与前、投与開始6週目及び試験終了時に

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を実施した。試験終了時の全生存動物に対して剖検、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を実施した。なお、剖検及び病理組織学的検査は途中死亡動物についても実施した。

10000ppm投与群の雌雄で体重及び飼料摂取量の軽度の減少が認められ、また病理組織学的検査では肝細胞の細胞質空胞の消失もしくは減少が認められた。この空胞はグリコーゲンの蓄積を示すものであり、この所見により同群の雌雄における肝臓のグリコーゲンの減少が推定された。検体投与に関連した死亡やその他の変化は認められなかった。

以上の結果より、MDBAの最大無作用量は5000ppm(雄342mg/kg/day、雌392mg/kg/day)であると判定した。(International Research and Development Corporation, 1980年)

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

MDBAをコーンオイルに懸濁し、0、64、160及び400mg/kgの用量で1群25匹の妊娠したSprague-Dawley系ラットに経口投与した。投与期間は妊娠6日目から19日目までの14日間とした。

一般症状及び生死を観察し、体重及び飼料摂取量を測定した。妊娠20日目に動物を帝王切開し、妊娠動物数、着床数、生存及び死亡胎仔数、吸収胚数、胎仔の体重及び性比を調べ、外表、内臓及び骨格異常についての検査を行った。

その結果、検体投与に関連した所見として運動失調、身体の硬直、運動性の低下などの臨床所見や体重増加抑制及び飼料摂取量の低下が400mg/kg投与群の母獣のみで認められた。奇形学的検査の結果を含め、他に検体投与に関連した所見は認められなかった。

以上の結果より、MDBAを器官形成期のラットに経口投与したときの母体における最大無作用量は160mg/kgであり、最高投与量の400mg/kgにおいても胎仔毒性及び催奇形性はないと判定した。

(Toxigenics, Inc., 1981年)

2. ウサギにおける催奇形性試験

MDBAを0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、1.0、3.0及び10.0mg/kgの用量で1群32~35匹の妊娠したウサギ(New Zealand White種)に経口投与し

た。投与期間は妊娠6日目から18日目までの13日間とした。また、31匹の動物に対して6-aminonicotinamideを3.0mg/kgの用量で妊娠9日目に1回腹腔内投与し、陽性対照群とした。

一般症状及び生死を観察し、体重を測定した。妊娠29日目に動物を帝王切開し、妊娠動物数、黄体数、着床数、生存及び死亡胎仔数、吸収胚数、胎仔の体重及び性比を調べ、外表、内臓及び骨格異常についての検査を行った。

その結果、10.0mg/kg投与群で検体投与期間中の母獣体重が減少し、投与終了後は体重増加抑制が認められた。また、同群で軽度の胎仔重量の減少及び着床後吸収胚数の増加が認められたが、ともに対照群と比べ統計学的な有意差はなかった。奇形学的検査の結果を含め、他に検体投与に関連した所見は認められなかった。

一方、陽性対照群では母獣に対する影響は認められなかったが、生存胎仔数の低下、着床後吸収胚数及び奇形を有する胎仔数の増加が認められた。これらの所見は対照群に比べていずれも有意であった。

以上の結果より、MDBAを器官形成期のウサギに経口投与したときの母体における最大無作用量は3.0mg/kgであり、最高投与量の10.0mg/kgにおいても胎仔毒性及び催奇形性はないと判定した。

(International Research and Development Corporation, 1978年)

変異原性試験

1. 細菌を用いたDNA修復試験

枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株(H-17)及び欠損株(M-45)を用いて、Rec-assay法によりDNA損傷の誘発性を検定した。

試験濃度は0、20、100、200、500、1000及び2000 μ g/diskとし、賦形剤としてDMSOを用いた。また、陰性対照としてカナマイシン、陽性対照としてマイトマイシンCを用いた。

その結果、MDBAは両菌株に対してほとんど生育阻止を示さなかった。一方、陰性対照のカナマイシンは両菌株に対して同程度の生育阻止を示し、また、陽性対照のマイトマイシンCは両菌株の間に著明な生育阻止の差を示した。

以上の結果より、MDBAのDNA損傷誘発性は陰性であると判定した。(助残留農業研究所、1978年)

2. 細菌を用いた復帰変異試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* の2菌株 TA98及びTA100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 (代謝活性化法) 及び非存在下 (非代謝活性化法) で Ames らの方法により復帰変異試験を行った。

試験濃度は0、1、5、10、50、100、500、1000及び5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ とし、賦形剤としてDMSOを用いた。また、陽性対照として代謝活性化法では2-aminoanthracene、非代謝活性化法では2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamideを用いた。

その結果、MDBAは薬物代謝酵素系の存在下、非存在下にかかわらず、復帰変異コロニー数の増加を引き起こさなかった。一方、陽性対照物質はともに復帰変異コロニー数を顕著に増加させた。

したがって、MDBAの細菌に対する復帰変異誘発性は陰性であると判定した。

(勸残留農薬研究所、1978年)

3. チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用い、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 (代謝活性化法) 及び非存在下 (非代謝活性化法) で染色体異常試験を行った。

試験濃度は代謝活性化法、非代謝活性化法とも0、300、590、1170及び2330 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とし、賦形剤としてDMSOを用いた。また、陽性対照として代謝活性化法ではシクロホスファミド、非代謝活性化法ではトリエチレンメラミンを用いた。

その結果、MDBAは薬物代謝酵素系の存在下、非存在下にかかわらず、染色体異常を増加させなかった。一方、陽性対照物質はともに染色体異常を顕著に増加させた。

したがって、MDBAはチャイニーズハムスターの卵巣細胞に対して染色体異常誘発性をもたないと判定した。(Microbiological Associates Inc., 1986年)

生体機能に及ぼす影響に関する試験

1. マウスの中枢神経系に対する作用

1群4匹のICR系雄マウスに0.5% CMC溶液に懸濁

したMDBAを0、50、150、500及び1500mg/kgの用量で経口投与し、一般症状に及ぼす影響をIrwin法に従って観察した。

その結果、軽度の中枢神経系抑制を示唆する一連の症状が観察され、症状は500及び1500mg/kgの高用量群で顕著であった。この症状はこれらの高用量群において検体投与当日の各観察時に認められた。これらの症状に加えて500及び1500mg/kg投与群の動物で、投与30分後から150分後の間に歩行中、肢の硬直がしばしば観察された。投与後7日間の観察期間中、他の症状及び死亡は認められなかった。

(Huntingdon Research Centre Ltd., 1989年)

2. ラットの呼吸、循環器系に対する作用

麻酔下のWistar系雄ラット2匹に0.9%食塩水・ポリエチレングリコール溶液に懸濁したMDBAを0、4.0、20.0、100.0及び500.0mg/kgの用量で累積的に静脈内投与した(投与間隔20分)。血圧、心拍数、呼吸数及び呼吸の深さを測定し、心電図をとった。

検体の投与により血圧、呼吸数及び呼吸の深さに関する多くの変動が認められた。検体の500.0mg/kg投与により、両動物とも心臓血管虚脱を引き起こし、15分以内に死亡した。500.0mg/kgの検体投与以外においては心拍数及び心電図に検体投与の影響は認められなかった。(Huntingdon Research Centre Ltd., 1990年)

3. マウスの骨格筋に対する作用

1群5匹のICR系雄マウスに0.5% CMC溶液に懸濁したMDBAを0、20、100及び500mg/kgの用量で経口投与し、筋弛緩作用に及ぼす影響を傾斜板法により評価した。

その結果、500mg/kg投与群において投与30分後に5匹全て、1時間後に3匹、2時間後及び4時間後に各2匹の動物で筋弛緩作用が認められた。他の投与群では、筋弛緩作用は認められなかった。

(Huntingdon Research Centre Ltd., 1990年)

4. ラットの血液凝固に対する作用

1群8匹のSprague-Dawley系雄ラットに0.5% CMC溶液に懸濁したMDBAを0、20、100及び500mg/kgの用量で経口投与した。投与2時間後に尾部より採血し、全血凝固時間を測定した。

その結果、ラットの全血凝固時間に用量依存性のあ

る有意な減少が認められた。最高用量である500mg/kg投与群での減少は、賦形剤対照群に比べて有意に高かったが、減少の割合は-23.1%と比較的小さいものであった。(Huntingdon Research Centre Ltd., 1990年)

要 約

MDBAの安全性評価のため、各種毒性試験を実施した。その結果、本剤の急性毒性は弱く、普通物に相当した。刺激性試験では、原体、50%液剤ともに眼に対して刺激性及び腐食性を示した。また、皮膚に対しても刺激性を示したがそれは弱いものであった。50%液剤を用いた皮膚感作性試験の結果は陰性であった。

ラットを用いた亜急性毒性試験における最大無作用量は5000ppm(雄342mg/kg/day、雌392mg/kg/day)であった。

ラット及びウサギを用いた催奇形性試験では催奇形性は認められなかった。

細菌を用いたDNA修復試験、復帰変異試験及びチャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験の結果は、いずれも、非代謝活性化法及び代謝活性化の両系において陰性であった。

マウス及びラットを用いた生体機能に及ぼす影響に関する試験では、検体投与の影響としてマウスの中枢神経系抑制を示唆する一連の症状、ラットの呼吸及び循環器系に関するパラメーターの変動、ラットの血液に対する全血凝固時間の減少が認められた。また、マウスの骨格筋に対する筋弛緩作用が最高用量群のみで認められた。

本剤では昭和41年に農薬登録され、芝生及び非農耕地分野において有用な資材の一つとなっている。

問合せ

株式会社エス・ディー・エス バイオテック

農薬対策室

〒105 東京都港区東新橋二丁目12番7号