

DCMUの毒性試験の概要

保土谷化学工業株式会社 農薬事業部

薬剤の概要

DCMUは果樹園、畑作物に対する土壌処理型除草剤である。本剤は1955年(昭和30年)に米国デュポン社によって発見され、わが国において保土谷化学工業株式会社が用途開発した尿素系の除草剤である。

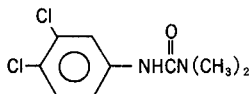
DCMUは1957年(昭和32年)から委託試験を行ない、現在、単剤としてダイロン水和剤(80%)、ダイロン微粒剤(3%)、混合剤としてクサブランカー水和剤(DCMU20%+DPA35%+2,4-PA10%)およびストロングダック水和剤(DCMU20%+DUPA40%+XMC3%)等が登録され、果樹園の下草防除および家庭園芸用ほかの除草剤として広く使用されている。

本剤の化学構造および物理化学的性質は以下に示すとおりである。

一般名：ジウロン (Diuron)、DCMU

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

構造式：



分子式：C₉H₁₀Cl₂N₂O

外観：白色結晶

融点：154~159℃

分解点：180~190℃

蒸気圧：0.31×10⁻⁶mm Hg (50℃)

148×10⁻⁶mm Hg (100℃)

溶解度(g/l, 27℃)：水 42ppm (25℃)、エタノール 14.3、アセトン 53、メタノール 39、クロロホルム 26、アセトニトリル 17.3、ベンゼン 1.2、キシレン 1.4

分配係数：log Pow 2.99 (n-オクタノール/水、25℃)

安定性：熱に対しては室温で安定。酸あるいはアルカリ条件下で加水分解され、太陽光照射25日で45%が分解される。

本剤の各種毒性試験結果を以下に示す。

急性毒性試験

DCMU原体およびその製剤のラットとマウスにおける経口、経皮および吸入の各投与経路における急性毒性の結果を表に示した。本剤のラットとマウスに対する急性毒性はきわめて弱く、また、性差も認められなかった。

検体	動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ 値 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
原体	ラット	経口	雄	4,780	東邦大学医学部薬理学教室 薬効開発研究会研究所 (1979年)
			雌	4,780	
		経皮	雄	>7,000	
			雌	>7,000	
	吸入	雄	>0.317 (mg/l)	化学品検査協会 (1987年)	
		雌	>0.317 (mg/l)		
製剤	マウス	経口	雄	2,220	東邦大学医学部薬理学教室 薬効開発研究会研究所 (1979年)
			雌	2,030	
		経口	雄	2,800	

製 劑 (80%水和剤)	ラット	経 皮	雌	3,500	薬効開発研究所 (1986年)
			雄	>7,000	
			雌	>7,000	
	マウス	経 口	雄	4,400	
			雌	3,600	

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

DCMU80%水和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）を用いて検討した。右眼に検体0.1gを適用し、3匹について適用2分後に洗眼処理を行ったが、残りの6匹は非洗眼群とした。適用後1、24、48および72時間後に角膜、紅彩および結膜の刺激性変化を観察した。

洗眼および非洗眼群共、投与1時間後より結膜で軽度の発赤と浮腫が認められたが、これらの症状は3日後に全て消失した。また、角膜および紅彩の刺激性変化は認められなかった。

以上の結果、DCMU80%水和剤はウサギの眼粘膜に対して、一次刺激性はないものと判断した。

(臨床医科学研究所、1985年)

2. 皮膚一次刺激性試験

DCMU80%水和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）を用いて検討した。刈毛した背部皮膚の右側に2×3cmの塗布部位を作り、検体0.5gを蒸留水で湿らせ、塗布した2×3cmのガーゼで4時間被覆固定した。なお、左側の皮膚にはガーゼのみを適用した。検体除去1、24、48および72時間後に紅斑、痂皮および浮腫の刺激性変化を観察した。

その結果、各観察時において、紅斑、痂皮および浮腫の形成は認められず、検体の皮膚に対する一次刺激性はないものと判断した。

(臨床医科学研究所、1985年)

皮膚感作性試験

DCMU80%水和剤のモルモット（1群10匹）に対する皮膚感作性をMaximization法により検討した。背部を剪毛し、10% (w/v) DCMU オリーブ油懸濁液および20% (w/v) DCMU FCA 懸濁液と蒸留水との1：1乳化剤とを各0.05ml、左右2箇所ずつに皮内投与し

た。皮内投与6日後に10%ラウリル硫酸ナトリウムを24時間塗布し、皮内投与7日後に1.4% (w/v) DCMU エタノール溶液を0.2ml含ませた濾紙で48時間閉塞貼布した。21日後に1.4% (w/v) DCMU エタノール溶液で24時間貼布により誘発した。誘発24および48時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無を肉眼的に観察した。

その結果、誘発部位の皮膚には軽度ないし重度の紅斑が認められ、3例には明らかな浮腫が認められたことから、DCMUは本試験条件下で、皮膚感作性を有するものと判断した。(化学検査協会、1986年)

亜急性毒性試験

1. マウスにおける亜急性毒性試験

DCMUを0、93.8、375、1,500、6,000および12,000ppmの濃度で含有した飼料を、1群雌雄各10匹のICR系マウスに3カ月間摂取させた。

その結果、12,000ppm投与群雌雄で投与12～30日目に死亡率の増加(65%)が認められ、1,500および6,000ppm投与群雌雄の各1匹が死亡した。体重変化では、6,000および12,000ppm投与群雌雄で体重の減少が認められたが、その後徐々に回復した。摂餌量では12,000ppm投与群雌雄において減少が認められたが、その後回復した。血液学的検査では、1,500ppm投与群雌および6,000ppm投与群雌雄で赤血球の有意な減少、12,000ppm投与群雌雄では赤血球、血色素量およびヘマトクリットの有意な減少および白血球の有意な増加が認められた。血液生化学的検査では、1,500ppm投与群雌で尿素窒素の有意な減少、6,000ppm投与群雌雄で尿素窒素の減少、雄で血糖の減少、雄で血糖の減少、12,000ppm投与群雌において、総コレステロール、血糖、尿素窒素の減少がみられた。尿検査においては検体投与に関連した影響は認められなかった。臓器重量では、6,000ppm投与群雌雄で肝重量および対体重比の増加と雄で脾重量の減少、雌で有意な増加が認められた。12,000ppm投与群雌雄で肝重量および対体重比、脾重量および対体重比、雄で脳重量の増加が認められた。また、雌で副腎および対体重比、卵巣および対体重比と胸腺重量および対体重比の有意

な減少が認められた。肉眼的病理検査では、途中死亡例の6,000ppm投与群雌および12,000ppm投与群雌雄において、肺および肝臓にうっ血、腸管の炎症が見られた。生存例の6,000ppm投与群雌において肝臓の暗色化、雌で脾臓の腫大、12,000ppm投与群雌雄において肝臓の暗色化、雌で脾臓の腫大、12,000ppm投与群雌雄で脾臓の暗色化と腫大、雌では卵巣萎縮が見られた。病理組織学的検査では、6,000および12,000ppm投与群雌雄の肝臓および脾臓のヘモジリン沈着、1,500および6,000ppm投与群の肝臓と12,000ppm投与群雌雄の脾臓でうっ血が散発的に見られた。

以上の結果、DCMUのマウスにおける亜急性毒性試験より最大無作用量は375ppm(雄:57.5mg/kg/日、雌:74.8mg/kg/日)と判断した。

(東京歯科大学衛生学教室、1973年)

2. ラットにおける亜急性毒性試験

DCMUを0、93.8、375、1,500および6,000ppmの濃度で含有した飼料を、1群雌雄各10匹のドンリュウ系ラットに3カ月間摂取させた。

その結果、一般状態及び死亡率においては、1,500ppm投与群雄1匹の死亡が見られたのみで、特記すべき症状は観察されなかった。体重変化では、6,000ppm投与群雌雄で体重増加抑制が認められた。摂餌量でも6,000ppm投与群雌雄において減少が認められた。血液学的検査では、375ppm投与群雌で赤血球の減少、1,500ppm投与群雌雄で赤血球および白血球百分比の好中球数の減少、雄で血色素量およびヘマクリット値の減少、6,000ppm投与群雌雄では赤血球および白血球百分比の好中球数の減少と白血球数の増加、雌でヘマクリット値の減少、全血比重の減少および血漿比重の増加が認められた。血液生化学的検査では375ppm投与群雌でGOT、GPTおよびZTTの減少、1,500ppm投与群雌で総蛋白、GOT、GPTの減少、雌雄でZTTの減少、6,000ppm投与群雌雄で血糖値の低下、雄でGOT、GPTの減少、雌で総コレステロール、ZTTおよびビリルビンの増加が認められた。尿検査においては検体投与に関連した影響は認められなかった。臓器重量では、375ppm投与群雌の脾臓、1,500ppm投与群雌雄の脾臓および肝臓、6,000ppm投与群雌雄の肝臓および脾臓、1,500および6,000ppm投与群雌の睪丸の各臓器で重量増加が認められた。また、1,500ppm投与群雌で卵巣、6,000ppm投与群雌で顎下腺および耳下腺で臓器重量の減少が認められた。肉眼的病理検査

では、途中死亡例の1,500ppm投与群1例で肺の腫大および肺炎像と腎臓のうっ血が見られた。生存例の1,500および6,000ppm投与群雌雄で脾臓の暗色化腫大、肝臓の肥大が認められた。病理組織学的検査では1,500ppm以上の投与群雌雄でヘモジリン沈着、93.8ppm以上の投与群雌雄で肝臓および脾臓のうっ血が認められた。

以上の結果、DCMUのラットにおける亜急性毒性試験より最大無作用量は93.8ppm(雄:7.5mg/kg/日、雌:8.0mg/kg/日)と判断した。

(東京歯科大学衛生学教室、1973年)

慢性毒性試験

1. マウスにおける24カ月慢性毒性試験

DCMU80%水和剤を0、30、150、750および1,500ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄各60匹のJCL:ICR系マウスに24カ月間摂取させた。

その結果、一般症状の変化として眼の混濁、流涙が各群に見られ、死亡例では衰弱、貧血が認められた。各群の死亡率は対照群と比較して特に差異は認められなかった。体重変化では、150ppm投与群雌、750ppm投与群雌および1,500ppm投与群雌雄で体重増加抑制が認められた。摂餌量および尿検査において検体投与による影響は認められなかった。103週目の最終検査の結果から、血液学的検査では、150ppm投与群雌で白血球の減少、白血球百分比の好中球分葉核球の減少およびリンパ球の増加、1500ppm投与群雌で単球の減少が認められた。血液生化学的検査では、150ppm投与群雌で尿素窒素の減少および血糖値の増加、1,500ppm投与群雌でビリルビンの著しい増加が認められた。臓器重量では、30ppm投与群雌で肺重量の減少、150ppm投与群雌で肝重量および対体重比の減少、750ppm投与群雌で副腎重量および対体重比の増加、1,500ppm投与群雌で肝臓重量、副腎重量雄で対体重比の増加が認められた。また、150および750ppm投与群雌で心臓重量および対体重比の減少、顎下腺重量の減少が認められた。肉眼的病理検査では、全投与群雌で腎臓の肥大、皮下腫瘤、肺の腫瘤、脾臓の白色顆粒散在およびリンパ節の肥大、雌で脾臓肥大、卵巣の水腫、血腫、子宮の肥厚および水様物貯留が認められた。病理組織学的検査で認められた病変においては、対照群との差はなく、いずれも自然発生的ないし老令に起因する変化で、検体投与に起因するものとは考えられなかった。また、検体投与に関連した腫瘍の発生

は認められなかった。

以上の結果から、DCMUのマウスにおける24カ月間飼料混入による慢性毒性試験より、最大無作用量は150ppm（雄：21.40mg/kg/日、雌：26.06mg/kg/日）であると判断した。

（東邦大学医学部薬理学教室、薬効開発研究会研究所、1979年）

2. ラットにおける24カ月慢性毒性試験

DCMU80%水和剤を0、30、150、750および1,500ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄各60匹のJCL：Wister系ラットに24カ月摂取させた。

その結果、一般症状の変化として血涙、鼻出血、運動失調が認められた。各群の死亡率は対照群と比較して特に差異は認められなかった。体重変化では、750ppm投与群雄および1,500ppm投与群雌雄で体重増加抑制が認められた。摂餌量および飼料効率では検体投与による影響は認められなかった。103週目の最終検査の結果から、血液学的検査では、750ppm投与群以上の雌で血色素量、血液容積値および平均赤血球血色素濃度の減少、750ppm投与群雄で好酸球の増加、1,500ppm投与群雄で好中球分葉核球の減少、30および1,500ppm投与群雄でリンパ球の増加が認められた。一方、ハウエル・ジョリー小体が30ppm投与群を除く各投与群雌雄に認められた。血液生化学的検査では、1,500ppm投与群雄でS-GOTの減少および血糖値の増加が認められた。尿検査では1500ppm投与群雌で尿蛋白の顕著な変化が認められた。臓器重量では150ppm投与群雌および750ppm投与群雄で脾臓の対体重比、750ppm投与群以上の雌で湿器重量および対体重比の増加が認められた。また、750ppm投与群以上の雌雄で脳の体重比の有意な増加が認められた。肉眼的病理検査および病理組織学的検査では検体投与によると思われる影響は認められなかった。検体投与に関連した腫瘍の発生は認められなかった。

以上の結果から、DCMUのラットにおける24カ月間飼料混入投与試験による影響として、150ppm以上の投与群で血色素量、血球容積値の減少、脾臓重量の増加およびヘモジリン沈着が認められ、750ppm以上の投与群で体重増加が認められたことから最大無作用量は150ppm（雄：6.57mg/kg/日、雌：8.27mg/kg/日）であると判断した。

（東邦大学医学部薬理学教室、薬効開発研究会研究所、1979年）

3. イヌに於ける24カ月慢性毒性試験

DCMU80%水和剤を0、25、125、250および1,250ppm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カ月摂取させた。なお、1,250ppm投与群は当初2,500ppm投与としたが、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の濃度の飼料を摂取させた。

その結果、全投与期間を通じて検体の投与に関連したと思われる中毒症状および死亡例は認められなかった。体重変化では、1,250ppm投与群で僅かな体重減少が見られた。血液学的検査では、1,250ppm投与群雌雄で赤血球数、血色素量および血液容積値の有意な減少が認められた。血液生化学的検査では、125ppm投与群雄で異常血色素、250ppm投与群雌雄で異常血色素の痕跡および1,250ppm投与群雌においても異常血色素もしくはその痕跡が認められた。尿検査においては対照群に比べ有意差は認められなかった。臓器重量では、1,250ppm投与群雌雄で平均肝重量および対体重比で有意な増加が認められた。病理学的検査では、1,250ppm投与群にのみ脾臓に血液生々の増大、骨髓に赤血球の過形成が見られた。また、肝クッパー細胞中に色素の増加が認められた。

以上の結果より、DCMUのイヌにおける24カ月間飼料混入投与試験による影響として、125ppm以上の投与群で異常血色素が認められ、1,250ppm投与群では体重の僅かな減少、赤血球数、ヘモグロビン濃度、肝体重比の増加、骨髓の赤血球過形成が認められたことから、最大無作用量は125ppm（雌雄：3.125mg/kg/日）であると判断した。（米国ロチェスター大学、1964年）

ラット繁殖性試験

DCMU80%水和剤を0、170および1,700ppmの濃度で含有した飼料を、1群雌雄各35匹のJCL-Wister系ラットに4世代（P₀、F₁、F₂、F₃）にわたって自由摂取させた。

その結果、各世代の親動物および仔動物とも、検体投与に関連したと思われる異常は症状および行動は見られなかった。また、散発的に認められた死亡例についても投与に起因する影響は見られなかった。体重変化はF₀の1,700ppm雌雄親動物およびF₁の1,700ppm雌雄仔動物において増加抑制が見られた。摂餌量はF₀の1,700ppm雌雄および動物において減少が認められた。各世代

の繁殖能力では、検体投与に関連したと思われる影響は認められなかった。尿検査では、F₂の170ppm投与群雄でpHの増加、F₃の170および1,700ppm投与群雄においてpHおよび蛋白が対照群と比し、有意な減少が認められた。血液検査ではF₂およびF₃の1,700ppm投与群雌雄で赤血球数および血色素量の減少が認められ、F₂ではハウエル・ジョリー小体が全例に認められた。血液生化学的検査ではF₂の1,700ppm投与群雌雄でS-GPTおよびビリルビンの増加、170および1,700ppm投与群雄でアルカリ性フォスファターゼの増加およびF₃の170および1,700ppm投与群雌雄でコレステロール値の低下傾向が見られた。臓器重量ではF₁、F₂の170および1,700ppm投与群雌雄の脾臓の湿器官重量および比重量が用量相関的に増加した。病理組織学的検査では、F₃の170および1,700ppm投与群雌雄で脾臓のヘモジエリン沈着が認められた。

以上の結果、DCMUのラットにおける4世代繁殖毒性試験による最大無作用量は1,700ppm（雄：76.3mg/kg/日、雌：91.4mg/kg/日）と判断した。

（東邦大学医学部薬理学教室、薬効開発研究会研究所、1979年）

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

前述のラット4世代繁殖試験時に平行して、ラットにおける催奇形性試験を行なった。

その結果、F₀親動物の170および1,700ppm投与群で着床数および着床率の減少、1,700ppm投与群で吸収胚数の減少が認められた。F₁およびF₂胎仔の1,700ppm投与群で外表異常が少数例認められ、骨格の変異および化骨の進行度の遅延と促進が見られたが、出現率は低かった。骨格および内臓観察では対照群を含め各世代を通じ内部異常は観察されなかった。

以上の結果より、DCMUはラット胎仔に対する胎仔毒性および催奇形性はないものと判断した。

（東邦大学医学部薬理学教室、薬効開発研究会研究所、1979年）

2. ウサギにおける催奇形性試験

DCMUを1%メチルセルロースに懸濁し、0、10、30および90mg/kgの投与レベルで、1群16匹のニュージランドホワイト種ウサギの妊娠後6～18日までの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討した。

その結果、母動物に対する影響としては、90mg/kg投与群で摂餌量の減少および体重増加抑制が見られたが、投与終了後には対照群レベルにまで回復した。剖検所見においては、いずれの投与群においても肉眼的異常は認められなかった。胎仔に対する影響としては、着床所見において、90mg/kg投与群で着床後死亡率が対照群と比較して高かったが、有意差はなかった。また、各投与群における奇形、内臓および骨格異常または骨格変異体の発生率は統計学的に有意ではなく、投与薬量の明かな影響は認められなかった。

以上の結果より、DCMUのウサギにおける催奇形性試験による最大無作用量は30mg/kg/日であると判断した。また、最高投与量の90mg/kg/日においても、胎仔に対して催奇形性を及ぼさないものと判断した。

（ハンチンドンリサーチセンター、1986年）

変異原性試験

1. 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（TA100、TA1535、TA98、TA1537、TA1538）およびトリプトファン要求性大腸菌1株（WP2 hcr）を用い、ラット肝より調整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らの方法により0.5、1、5、10、50、100、500および1,000μg/plateの濃度で処理した時の遺伝子突然変異性を検討した。なお、陽性対象として2 AA、AF-2、β-propiolactone、9 AAおよび2 NFを用いた。

その結果、S-9 Mixの存在下および非存在下にもかかわらず最高の濃度である1,000μg/plateにおいても、対照群に比べて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定した。（残留農薬研究所、1979年）

2. DNA修復試験

枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株（H-17）および欠損株（M-45）を用い、非代謝活性化法によりDCMUを20、50、100、200、500、1,000および2,000 μg/diskの濃度で処理した時のDNA損傷誘発性を検討した。なお、陰性対照としてカナマイシンを、陽性対照としてマイトマイシンCを用いた。

その結果、最高濃度である2,000 μ g/diskにおいても、両株に生育阻止を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した。

(残留農業研究所、1979年)

3. In vitro 染色体異常誘発性

チャイニーズセハムスターの継代培養した肺由来線維芽細胞(CHL/IU)を用い、代謝活性化系の存在下および非存在下において、DCMUを19、38、75および150 μ g/ml(24~48時間処理)および150、300、600および1,200 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。なお、陽性対照としてマイトマイシンC(非活性化法)およ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 μ g/ml(24~48時間処理)および600 μ g/ml(6~18時間処理)にお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した。(日本生物化学センター、1988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。

本剤の急性毒性は極めて弱く、性差も認められなかったことから、本剤は普通物に該当した。モルモットを用いた皮膚感作性試験で感作性は認められたものの、ウサギを用いた眼一次刺激性試験および皮膚一次刺激性試験では陰性であった。

亜急性毒性および慢性毒性試験においては、高用量投与群での体重増加抑制、摂餌量の減少や血液に対する影響が一時的に認められたが、特定臓器への病理組織学的変化は認められず、催腫傷性も認められなかった。また、繁殖性に及ぼす影響、催奇形性および変異原性試験にお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は定められた使用方法および一般的注意事項を遵守すれば安全性を確保できる農薬であり、有用な農業資材として評価されている。

問合せ

保土谷化学工業株式会社 農業事業部

〒105 東京都港区虎ノ門一丁目4番2号