

MBPMC の毒性試験の概要

大日本インキ化学工業株式会社 バイオ事業部農薬開発部

薬剤の概要

MBPMC は米国、ハーキュレス社により開発・創製されたカーバメート系除草剤で、イネ科雑草に対して高い除草効果を示す、選択性除草剤である。

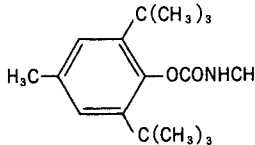
大日本インキ化学工業(株)は芝生内のイネ科一年生雑草(メヒシバ、スズメノカタビラ)に対して雑草発生前土壌処理で高い除草効果を示し、芝生に対しては安全性の高いカーバメート系除草剤 MBPMC と広葉雑草に高い除草効果を示すフェノキシ系除草剤 MCPH とを組み合わせて、イネ科雑草及び広葉雑草の両者に有効な混合剤エーザックを開発し上市(1969年)している。

本化合物の化学構造および物理化学的性状を以下に記す。

一般名: MBPMC

化学名: 4-methyl-2,6-di-tert-butylphenyl-N-methyl-1-carbamate

構造式:



分子式: $C_{17}H_{27}NO_2$

分子量: 277.4

性状: 類白色粉状

比重: 0.62 (見かけ比重)

融点: 199~202°C

蒸気圧: 0.89×10^{-4} Pa (25°C)

溶解度: 水 6~7 ppm (20°C)

アセトン 53 g/l (20°C)

エタノール 64 g/l (20°C)

ベンゼン 51 g/l (20°C)

分配係数: $\log P = 3.18$ (n-オクタノール/水)

急性毒性試験

ラット・マウスにおける MBPMC 原体および水和剤

の急性毒性試験の結果を投与経路別に以下に示す。

被験物質	供試生物	投与経路	性別	LD50 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
原体	ラット	経口	♂	>10,000	慈恵医大公衆衛生学教室(1978)
			♀	>10,000	慈恵医大公衆衛生学教室(1978)
		経皮	♂	>5,000	慈恵医大公衆衛生学教室(1978)
			♀	>5,000	慈恵医大公衆衛生学教室(1978)
		皮下	♂	>2,800	慈恵医大公衆衛生学教室(1978)
			♀	>2,800	慈恵医大公衆衛生学教室(1978)
	マウス	腹腔内	♂	>2,000	慈恵医大公衆衛生学教室(1978)
			♀	>2,000	慈恵医大公衆衛生学教室(1978)
		経口	♂	>10,000	慈恵医大公衆衛生学教室(1978)
			♀	>10,000	慈恵医大公衆衛生学教室(1978)
		皮下	♂	>2,800	慈恵医大公衆衛生学教室(1978)
			♀	>2,800	慈恵医大公衆衛生学教室(1978)
水和剤	ラット	経口	♂	>5,000	Toxicol Laboratories(1988)
			♀	>5,000	Toxicol Laboratories(1988)
		経皮	♂	>2,000	Toxicol Laboratories(1988)
			♀	>2,000	Toxicol Laboratories(1988)
	マウス	経口	♂	>5,000	Toxicol Laboratories(1989)
			♀	>5,000	Toxicol Laboratories(1989)

刺激性試験

1. 眼粘膜一次刺激性試験

MBPMC 水和剤の眼に対する一次刺激性をニュージールランドホワイト系ウサギ6匹を用いて検討した。被験物質0.1ml(約48.5mg)を各動物の片側の下眼瞼に流れ、約1秒間上下眼瞼を静かに合わせて保持した。洗眼はおこなわなかった。反対側の眼は適用せず対照とした。適用後1、24、48および72時間後ならびに7日後に角膜、虹彩、結膜についてスリットランプおよび蛍光色素を用いて損傷・刺激性の観察を行った。

その結果、結膜に対する強い刺激性が2例にみられ、このうち1例は虹彩の炎症が適用1時間後にみられた。

他の4例にも結膜に対する軽度ないし中等度の刺激性がみられたが、いずれも速やかに消退し、適用24時間後には2例に軽微な結膜への刺激性がみられるのみであった。適用72時間後、1例に結膜への刺激性がみられたが、他に刺激性反応は認められなかった。

その結果、MBPMC水和剤はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性を有するが速やかに回復するものであった。(Toxicol Laboratories, 1988年)

2. 皮膚一次刺激性試験

MBPMC水和剤の皮膚に対する一次刺激性をニュージーランドホワイト系ウサギ6匹を用いて検討した。

適用前日に電気バリカンでウサギの腰背部を除毛し2.5cm平方のリント布に0.5mlの蒸留水でペースト状にした0.5gの被験物質を載せ、各ウサギの除毛部位に適用した。その上部を弾性粘着包帯で覆い、4時間適用後、弾性粘着包帯、リント布を除去し、適用部位を水で洗浄し被験物質を除去した。

リント布除去後1、24、48および72時間ならびに7日に適用部位の皮膚刺激性を観察に行った。その結果、3匹にはリント布除去1時間後に軽微な紅斑が認められたが24時間以内に正常に回復した。試験期間中には他の刺激反応は認められなかった。

以上から、MBPMC水和剤の皮膚一次刺激性は軽微であると判定した。(Toxicol Laboratories, 1988年)

皮膚感作性試験

MBPMC水和剤の皮膚感作性をDunkin-Hertley系モルモット雌40匹(試験群・対照群各20匹)を用いて検討した。

Magnusson & Kligman (1970)の方法に準じ、各動物の背前部皮膚を剪毛し、3対の皮内注射を行った。

感作のための各注射は0.1mlとし、試験群には 1) FreundのComplete Adjuvantの50%(v/v)蒸留水乳化液 2) 被験物質の5%(w/v)蒸留水懸濁液 3) 被験物質の10%(w/v)蒸留水懸濁液に FreundのComplete Adjuvantを加えて5%の被験物質濃度にした乳化液、対照群には 1) FreundのComplete Adjuvantの50%(v/v)蒸留水乳化液 2) 蒸留水(懸濁剤) 3) FreundのComplete Adjuvantの50%の蒸留水乳化液をそれぞれ投与した。

感作注射7日後、被験物質の60%(w/v)蒸留水懸濁

液0.5mlで湿潤した4×2cmの濾紙を、各動物の注射部に貼付し、不浸透性粘着テープ、弾性包帯で48時間固定して追加感作した。

試験開始21日後、動物の背部および側腹部を剪毛した。被験物質の60%(w/v)蒸留水懸濁液で湿潤した2×2cmの濾紙を、全動物の左側腹部に貼付した。右側腹部には40%(w/v)蒸留水懸濁液で湿潤した濾紙を同様貼付し、不浸透性粘着テープ、弾性包帯で保護した。24時間適用後、濾紙、不浸透性粘着テープ、弾性包帯を除去し、適用部位の皮膚反応を色評価用人工昼色光下で検査した。

以上の検査で1匹の試験動物に60%および40%(w/v)懸濁液の惹起適用で反応が認められたことにより、MBPMC水和剤の皮膚感作性は極めて軽度と分類される。(Toxicol Laboratories, 1988年)

亜急性毒性試験

1. ラットを用いた亜急性毒性試験

MBPMC原体を0(溶媒対照)、500、1,000、2,000および4,000ppmの濃度で餌に混入し、1群雌雄各6匹のSprague-Dawley系ラットに3ヶ月間自由に摂取させた。なお、4,000ppmで確実中毒量が明確には認められなかったため、8,000ppmの混餌を3カ月間自由に摂取させた群(1群雌雄各6匹)を追加設定した。

その結果、いずれの投与群でも一般状態に異常はなく、体重増加、摂餌量、摂水量は各投与群とも対照群とはほぼ同等であった。肝臓重量の増加が雄では4,000ppm以上、雌では1,000ppm以上の投与群でみられ、雌雄いずれも肝細胞索の不正および限局的な壊死巣が一部の例でみられた以外に病理組織学的には被験物質投与と関連性があると考えられる変化はなかった。また臓器重量でも、肝臓の重量増加以外に被験物質投与によると考えられる影響はなく、血液学的検査、血液生化学的検査でも特筆する影響はなかった。

以上から、MBPMC原体をラットに投与したときの最大無作用量(無影響量)は500ppm(雄32.3雌32.7mg/kg/日)と考えられる。

(熊本大学医学部 公衆衛生学教室 1978年)

2. マウスを用いた亜急性毒性試験

MBPMC原体を0(溶媒対照)、2,000、4,000、8,000および16,000ppmの濃度で餌に混入し、1群雌雄各6匹

のICR系マウスに3カ月間自由に摂取させた。

その結果、一般状態には異常はなく、体重増加、摂餌量、摂水量は各投与群とも対照群とほぼ同等であった。肝臓重量の増加が雄では8,000ppm以上の投与群、雌では2,000ppm以上の投与群でみられ、病理組織学的変化として雌雄いずれも肝細胞索の排列不正および限局的な壊死巣・核の大小不同・細胞膜染色性濃淡不均一・泡沫様原形質・空胞変性・中心性脂肪化が一部の例でみられた。肝臓以外に被験物質投与と関連性のあると考えられる臓器重量の増減および病理組織学的変化はなく、また血液学的検査・血液生化学的検査にも特筆する影響はなかった。

以上のように、肝臓の重量増加は雌で2,000ppm以上雄で8,000ppm以上でみられているが、肝臓の病理組織学的変化は雌雄いずれも2,000ppmではみられなかったこと、これら肝臓の変化は大量の被験物質摂取に対する解毒機能の亢進を示すものと考えられることから、MBPMC原体をラットに投与したときの最大無作用量（無影響量）は2,000ppm（雄266.0 雌289.9mg/kg/日）と考えられる。（熊本大学医学部 公衆衛生学教室 1978年）

催奇形性試験

1. ラットを用いた催奇形性試験

MBPMC 原体を1%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（溶媒対照）、100、300および1,000mg/kgの投与量で妊娠6～15日（器官形成期）の間、Cr1:CD（SD）BRラット（1群当たり供試母獣16匹）に毎日1回強制経口投与（液量10ml/kg）とした。

その結果母獣に対し、最高投与量1,000mg/kgでも死亡はなく、臨床症状の異常はみられず、体重増加・摂餌量は対照群と同様であり剖検所見にも異常は見られなかった。

また、妊娠率も最高投与量1,000mg/kgでも対照群と差はなく、黄体数、着床数、生存胎児数、着床前および後死亡率、性比、子宮重量、胎児重量も対照群との差はみられなかった。胎児の内臓および骨格検査でも被験物質投与によると考えられる異常は観察されなかった。

以上から1,000mg/kgでもMBPMC 原体の妊娠母獣に対する影響は認められず、最大無作用量（無影響量）は1,000mg/kg以上であり、胎児に対しては催奇形性は

ないと判断した。（Toxicol Laboratories, 1989年）

2. ウサギを用いた催奇形性試験

MBPMC 原体の1%ヒドロキシプロピルメチルセルロースに懸濁し0（溶媒対照）、100、300および1,000mg/kgの投与量で妊娠6～15日（器官形成期）の間、ニュージーランドホホワイト系ウサギ（1群当たり供試母獣15匹）に毎日1回強制経口投与（液量10ml/kg）した。

その結果母獣に対し、最高投与量1,000mg/kgでも死亡はなく、臨床症状に異常はみられず、体重増加・摂餌量は対照群と同様であり、剖検所見にも異常は見られなかった。

また、妊娠率も最高投与量1,000mg/kgでも対照群と差はなく、黄体数、着床数、生存胎児数、着床前および後死亡率、性比、子宮重量、胎児重量も対照群との差はみられなかった。胎児の内臓および骨格検査でも被験物質投与によると考えられる異常は観察されなかった。

以上から1,000mg/kgでもMBPMC 原体の妊娠母獣に対する影響は認められず、最大無作用量（無影響量）は1,000mg/kg以上であり、胎児に対しては催奇形性はないと判断した。（Toxicol Laboratories, 1989年）

変異原性試験

1. 復帰変異性試験

MBPMC 原体をヒスチジン要求性サルモネラ菌5株（*Salmonella typhimurium* Ta1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100、G46）を用い、ラット肝臓から抽出・調製した薬物代謝酵素系（S9-Mix）の存在下および非存在下で、Amesらの方法に基づき変異原性を検討した。

被験物質の溶解にはアセトンを用い、3,200 μ g/plateを最高濃度とし、以下1,600、1,200、800、400、100、50、10および1 μ g/plateで処理した。3,200 μ g/plateの最高濃度を含め、薬物代謝酵素系の存在下・非存在下で復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上の結果から、MBPMC 原体の復帰変異性は陰性であった。

（東京慈恵会医科大学 公衆衛生学教室 1978年）

2. 染色体異常試験

MBPMC 原体をチャイニーズハムスターの卵巣継代

培養細胞 (CHO-10B4細胞) を用い、ラット肝臓から抽出・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処理し、染色体異常誘起性を検討した。処理濃度は薬物代謝酵素系 (S 9-Mix) の存在下で2,500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を最高に、以下250、25および3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 6時間暴露、非存在下では150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を最高に、以下75、38および19 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とし暴露時間は22時間および48時間とした。

各処理濃度で200個 (100個/フラスコ) の分裂中期像を観察した。染色体数異常については異数性細胞 (22~25本の染色体数を持つ細胞)、倍数性細胞 (3n、4n、5n等) および核内倍化細胞 (2n \times 2、2n \times 3等) を観察し、染色体構造異常については、ギャップ、切断、中心のない断片、交換およびこれらの混合型に分類して計数した。これらの異常染色体を1個でも有する細胞を陽性細胞とした。判定は異常細胞出現頻度を11%未満を陰性、以上を陽性 (ギャップを含めない場合には5%未満を陰性、以上を陽性) とした。

以上の結果、染色体数異常および染色体構造異常について薬物代謝酵素系 (S 9-Mix) の存在下、非存在下いずれも陰性であった。

(インバレスク・リサーチ・インターナショナル 1989年)

3. DNA修復試験

MBPMC 原体を枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株 (H-17) とその欠損株 (M-45) を用い、薬物代謝酵素系非存在下のみでDNA損傷誘発性を検討した。

被験物質を溶解させるためDMSOを用い、溶解限度付近の3,200 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高濃度とし、以下1,600、1,200、800、400、200、100、50、10および1 $\mu\text{g}/\text{plate}$ で処理した。

溶解限度付近の3,200 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を含むいずれの処理濃度においても両株に生育阻止は認められず、MBPMC 原体のDNA損傷の誘発性は陰性であった。

(東京慈恵会医科大学 公衆衛生学教室 1978年)

要 約

MBPMC 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、本剤は急性毒性は極めて低く、性差も認

められていないため、普通物に該当した。MBPMC 水和剤のウサギを用いた眼および皮膚一次刺激性試験で、いずれにも軽度の刺激性が認められたが速やかに回復するものであった。MBPMC 水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験でも軽微な感作性が認められた。

ラットおよびマウスを用いた亜急性毒性試験のいずれにも、肝臓に重量の増加、肝細胞索の排列不正等の病理組織学的変化がみられた以外には、MBPMC の投与に起因した毒性は認められず、最大無作用量はラットで500ppm (雄32.3、雌32.7mg/kg/日)、マウスで2,000ppm (雄266.0、雌289.9mg/kg/日) であった。

ラットおよびウサギにおける催奇形性試験ならびに復帰変異性試験、染色体異常試験、DNA修復試験は陰性であった。

以上のように、MBPMC は注意事項・使用基準を遵守し、適正に使用すれば、安全性の高い農薬である。

問合せ

大日本インキ化学工業株式会社

〒103 東京都中央区日本橋3-7-20