

フェンメディファムの毒性試験の概要

日本シエーリング株式会社 農薬事業部

薬剤の概要

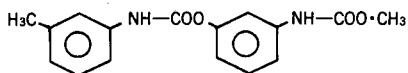
フェンメディファムは、1968年にシエーリング AG に よって創製、開発されたてんさい用の発芽後処理型の 選択性除草剤で、特に広葉雑草の防除に卓効を示す。 製剤は、13%のフェンメディファムを含む乳剤で、ベ タナールの商品名で登録市販されている。

本剤の化学構造、物理化学的性質を示す。

一般名：フェンメディファム phenmedipham

化学名：3-methoxycarbonylamino-phenyl-N-(3'- methylphenyl) carbamate

化学構造：



分子式：C₁₆H₁₆N₂O₄

分子量：300.3

外 観：無色の結晶

融 点：143~144℃

溶 解 度：水 3.1mg/ml (20℃)

有機溶剤 % (概数) W/W；

アセトン、シクロヘキサン 20、

メタノール 5、クロロホルム 2

ベンゼン 0.25、ヘキサン 0.05

比 重：0.25~0.30

蒸 気 圧：1×10⁻¹¹mm Hg (25℃)

分配係数：(n-オクタノール/水) log P=3.49

安 定 性：酸性では比較的安定であるが、アルカリで は加水分解される。

急性毒性試験

フェンメディファム原体および製剤の急性毒性試験 の結果を表に示した。

検 体	動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試 験 機 関 (報告年)
原 体	ラット	経 口	雌雄	> 12,800	北海道立衛生研究所 (1974)
		経 口	雌雄	> 8,000	シエーリング社 (1965)
		皮 下	雌雄	> 5,000	北海道立衛生研究所 (1974)
		腹腔内	雌雄	> 12,500	北海道立衛生研究所 (1974)
		経 皮	雌雄	> 2,500	北海道立衛生研究所 (1974)
		腹腔内	雌雄	> 5,000	シエーリング社 (1971)
	マウス	経 口	雌雄	> 12,800	北海道立衛生研究所 (1974)
		腹腔内	雌雄	約10,000	北海道立衛生研究所 (1974)

製 剤	ビーグル犬	皮下	雌雄	> 5,000	北海道立衛生研究所 (1974)
		経口	雌	> 4,000	シエーリング社 (1966)
	ラット	経口	雌雄	2.0*	シエーリング社 (1967)
			雌雄	5.0*	CDC リサーチ (1981)
		経皮	雌雄	>20*	シエーリング社 (1967)
	マウス	吸入	雌雄	2.6**	シエーリング社 (1983)
経口		雌雄	>4,200	リサーチアンドコンサルティング社 (1990)	

* 単位はml/kg
** 単位はml/l

刺激性及び皮膚感作性試験

1. 眼一次刺激性試験

フェンメディファム原体0.1gを、ニュージーランドホワイト系ウサギ(1群雄1匹、雌2匹)に投与した。投与1、24、48及び72時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

投与1時間後に軽度な発赤(非陽性反応)が結膜に認められた以外には、何等の変化も認められなかった。

以上の結果から、フェンメディファム原体はウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと判定した。

(リサーチ アンド コンサルティング社 1987年)

2. 皮膚一次刺激性試験

微粉状のフェンメディファム原体0.5gを、あらかじめ刈毛したニュージーランドホワイト系ウサギ(1群雄2匹、雌1匹)の背部(3cm×3cm)に塗布し、4時間その状態に維持した。塗布1、24、48及び72時間後に塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無について観察した。

刺激性変化は全く認められなかった。

以上の結果から、フェンメディファム原体はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判定した。

(リサーチ アンド コンサルティング社 1987年)

フェンメディファム乳剤の0.5mlを上記と同様に処理

(1群雌雄各3匹)し、塗布1、24、48、72時間後及び7日後に塗布部位の刺激性変化を観察した。塗布後24~72時間に紅斑が認められたが、7日目には消失したまた非常に軽度な浮腫が塗布72時間後に1例認められた。

以上の結果から、フェンメディファム乳剤はウサギの皮膚に対して弱い刺激性があるものと判定した。

(リサーチ アンド コンサルティング社 1987年)

3. 皮膚感作性試験

フェンメディファム乳剤の皮膚感作性試験をダンキン・ハートレー系モルモット(1群雌雄各10匹)を用い、Maximisation法に従って実施した。

感作は動物の肩甲骨部(6cm~8cm)を刈毛し、検体調製液の0.1mlを皮内注射し、1週間後にこの肩甲骨部を剃毛し、検体10%希釈液で浸潤させたパッチ(4cm×4cm)を48時間貼付した。

誘発は、感作終了2時間後に左腹側部を剃毛し、検体10%希釈液で浸潤させたパッチ(2cm×2cm)を24時間貼付した。誘発暴露から2週間後に全動物の右腹側部を用い、上記誘発と同様の処理を行って再誘発した。

誘発及び再誘発終了の直後と、24及び48時間後に、適用部位の紅斑、浮腫の有無を観察した。

いずれの検査時期においても、皮膚反応が全く認められなかったため、フェンメディファム乳剤の皮膚感作性は陰性であると判断された。

(リサーチ アンド コンサルティング社 1987年)

亜急性毒性試験

1. ラットを用いた16週間亜急性毒性試験

1群雌雄各20匹のウィスター系ラットに、フェンメディファムを0、125、250及び500mg/kg/日の投与量となるように飼料に混入し、16週間摂取させた。

その結果、すべての投与群で体重増加抑制が認められ、また500mg/kg投与群では摂餌量の減少もみられた。血液学的検査の結果、試験期間を通して、すべての投与群で色素量及び赤血球数の増加、4週以降には網状赤血球数の増加がみられたので、本試験では最大無作用量は確定できなかった。(シエーリング社 1967年)

2. ラットを用いた24週間亜急性毒性試験

1群雌雄各10匹のウィスター系ラットに、ファンメディファムを0、1、5、25及び125mg/kg/日の投与量となるように飼料に混入し、24週間摂取させた。

その結果、投与による影響としての変化は体重、摂餌量、血液学的検査、臓器重量、病理組織学的検査のいずれにも認められず、本試験における最大無作用量は、雌雄とも125mg/kg/日と判断された。

(シエーリング社 1968年)

3. ラットを用いた13週間亜急性毒性試験

1群雌雄各20匹のフィッシャー F344系ラットに、フェンメディファムを0、50、500及び5000ppmの濃度で混入した飼料(雄で3.5、35.4、366.5mg/kg/日、雌で3.7、37.4、377.5mg/kg/日に対応)を13週間摂取させた。

5000ppm投与群では試験期間を通して、体重増加抑制が認められた。血液学的検査では、高用量投与群でヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数の軽度な減少、また白血球数及び血小板数の増加が認められた。血液生化学検査では高用量群に散発的に変化がみられたが、コリンエステラーゼ活性には投与による影響は認められなかった。

以上の結果により、最大無作用は50ppm(雄3.5mg/kg/日、雌3.7mg/kg/日)と判断された。

(食品農薬安全性評価センター 1981年)

4. イヌを用いた18週間亜急性毒性試験

1群雌雄各2匹のビーグル犬に、ファンメディファ

ムをゼラチンカプセルに封入し、第1週から9週までは250mg/kg/日、第9週から13週までは500mg/kg/日、さらに第13週から18週までは1000mg/kg/日の用量となるように段階的に増量して1日1回ずつ投与した。

投与による死亡は認められず、全期間を通して体重の変化も認められなかった。眼科学的検査、血圧、心電図所見に異常はみられなかった。血液学的検査では、250mg/kg投与時に一時的なヘモグロビン量の低下、また試験期間中、ヘマトクリット、赤血球数に僅かな低下がみられたが、投与による明確な影響は認められなかった。臓器重量には変化はみられなかったが、病理組織学的検査では全動物に肝臓の色素沈着、雌の1匹に脾臓の造血巣が認められ、投与による影響を示唆するものと考えられた。(シエーリング社 1968年)

慢性毒性/発がん性試験

1. ラットを用いた慢性毒性/発がん性試験

1群雌雄各60匹のSD系ラットに、ファンメディファム原体を0、20、100及び500ppmの濃度となるように飼料に混入し、24ヶ月間にわたって摂取させた。

一般状態、摂餌量には変化はみられず、試験終了時の死亡率は対照群、20、100及び500ppm群の雄でそれぞれ33、20、34、24%、また雌では24、30、31、38%で投与による影響は認められなかった。

500ppm投与群の雌雄では、試験期間を通して体重の増加抑制がみられた。血液学的検査、血液生化学検査及びコリンエステラーゼ活性検査では偶発的な異常値が散見されたが、いずれも薬剤投与の影響とは考えられなかった。各測定時における尿検査の結果に異常は認められなかった。

臓器重量では、最高用量群の雌の腎臓重量に有意な減少が認められたが、投与に起因するものとは考えられなかった。病理組織学的検査では、非腫瘍性病変として心筋変性、慢性肺炎、気管支及び血管周囲のリンパ球浸潤、胆管周囲炎などが比較的高頻度で認められたが、いずれの変化も自然発生的または加齢による変化の範囲内であった。

腫瘍性病変としては、下垂体の腺腫の発生率が対照群を含めて高かった。

以上の結果から、本試験におけるファンメディファムの最大無作用量は100ppm(雄4.9mg/kg/日、雌6.2mg/kg/日)と判断され、また発がん性はないものと考えら

れた。

(ヘーゼルトン ラボラトリーズ アメリカ 1980年)

繁殖及び催奇形試験

2. イヌを用いた混餌投与による24ヶ月慢性毒性試験

1群雌雄各8匹のビーグル犬に、フェンメディファム原体を、0、40、200及び1000ppmの濃度となるように飼料に混入し、24ヶ月にわたって摂取させた。

死亡例はみられず、また試験期間中、体重及び摂餌量に変化はみられなかった。血液学的検査及び血液生化学的検査の所見で、統計的に有意差のある変化が散発的に認められたが、投与に起因するものではなかった。尿検査、眼科学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査には投与による影響は認められなかった。

従って、フェンメディファムのイヌを用いた24ヶ月の混餌投与による慢性毒性試験の最大無作用量は1000ppm(雄28.40mg/kg/日、雌25.76mg/kg/日)と判断された。(ヘーゼルトン ラボラトリーズ アメリカ 1980年)

3. マウスを用いた発がん性試験

1群雌雄各52匹のCD-1系マウスにフェンメディファム原体を0、10、100及び1000ppmの濃度となるように飼料に混入し、102~104週にわたって摂取させた。

一般状態、体重、摂餌量に変化はみられず、試験終了時の死亡率は対照群、10、100及び1000ppm投与群の雄で、それぞれ65、62、60、73%、また雌で29、40、35、38%であり、投与による影響は認められなかった。血液学的検査では、MCHCとリンパ球数に有意な変化が認められたが、毒性学的な意味のあるものとは考えられなかった。

臓器重量では最高用量群に腎臓重量の増加が認められた。病理組織学的検査では非腫瘍性病変として雌雄の脾髄外造血、雄で精囊拡張、雌で子宮内腺拡張などが散見されたが、本系統の実験動物の自然発生的なバックグランドの範囲内であった。腫瘍性病変としては、雄では肝腫瘍、肺腫瘍、雌ではリンパ肉腫、肺腫瘍の発生が高かったが、有意差は認められず、いずれもバックグランドデータの範囲内であり、投与に起因する発生率の上昇は認められなかった。

以上の結果から、フェンメディファムは発がん性を示さないものと判断された。

(ハンティンドン リサーチセンター リミテッド 1988年)

1. ラットによる繁殖性試験

フェンメディファム原体を0、20、100、500ppm含有する飼料で、1群雄15匹、雌30匹*(但しF₁世代は1群雄10匹、雌20匹)のSD系ラットを3世代にわたって飼育した。(*各群15原ずつは催奇形性試験に用いた)

その結果、体重増加抑制及び摂餌量の減少はF₁B世代に散見されたのみであった。親動物の交配能力及び繁殖能力では、各世代、各交配で一定した変化はみられず、検体による影響はないものと判断された。一方、仔動物の生存率(出産時及び哺育期間)及び体重変化に有意差のある変化が認められたが、いずれも一貫性、用量相関性がなく検体投与の影響とは考えられなかった。離乳後生育検査でも各投与群に異常は認められなかった。

以上の結果から、繁殖能を含め検体投与による異常は認められず、また本剤の最大無作用量は500ppmと判断された。

(ヘーゼルトン ラボラトリーズ アメリカ 1979年)

2. ラットによる催奇形性試験

1群15匹のSD系妊娠ラットに、フェンメディファム原体を0、20、100及び500ppm含有する飼料を、離乳後から妊娠19日目に帝王切開するまで投与した。

親世代及びF₂B世代の両者に散発的な体重増加抑制、摂餌量の減少がみられたが用量相関がなく投与の影響とは考えられなかった。また胎仔動物の内臓及び骨格検査でも異常は認められず、本剤は最高投与量の500ppmでも催奇形性を示さないものと判断された。

(ヘーゼルトン ラボラトリーズ アメリカ 1979年)

3. ウサギによる催奇形性試験

1群15匹のニュージージーランドホホワイト系妊娠ウサギに、妊娠後6日目から18日目までの13日間、毎日1回フェンメディファムを5、50、500mg/kg/日の用量で強制経口投与した。妊娠28日目に帝王切開し、催奇形性の有無を調べた。

その結果、本剤投与群でみられた変化はいずれも自然発生の範囲内であり、本剤の投与に起因するものとは考えられなかった。

以上の結果から、本剤をウサギに投与した場合の最

大無作用量は500mg/kg/日で、同用量でも胎仔に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

(シエーリング社 1978年)

変異原性試験

1. DNA修復試験

枯草菌の組換え修復機構保持株(H17)と欠損株(M45)を用い、非代謝活性化によってDNA損傷の誘発性を検定した。フェンメディファムの供試濃度は第1回目の試験では20~2000 μ g/disk、第2回の試験では1000~10000 μ g/diskとした。その結果、フェンメディファムは、最高用量10000 μ g/diskにおいても両株に生育阻止を認めなかったことからDNA損傷の誘発性が無いものと判断された。(助残留農薬研究所 1980年)

2. 染色体異常誘発試験

ヒトの静脈血から採取したリンパ球を用い、非活性化法及び活性化法により染色体異常誘発性を検討した。フェンメディファムの濃度は非代謝活性化法では、2.5~25.0 μ g/mlとし、活性化法では50~400 μ g/mlとした。各濃度で200個の分裂中期像を観察し、染色体の異常をギャップ、切断、交換等に分類して計測した。

その結果、非活性化法及び活性化法とも有意な異常細胞の増加は認められず、染色体異常誘発性は陰性であると判断された。

(ヘーゼルトン バイオテクノロジー 1987年)

3. 復帰変異性試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌5株(TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TA98)及びトリプトファン要求性の大腸菌1株(WP2 uvr A)を用い、代謝活性化及び非活性化の条件で、Amesらの方法によって変異原性を検定した。フェンメディファムの濃度は、1~5000 μ g/plateとした。

その結果、代謝活性化及び非活性化の条件で、菌株の生育阻止を示す濃度域まで、復帰変異コロニー数の増加は認められず、フェンメディファムは復帰変異誘発性を有しないものと判断された。

(助残留農薬研究所 1980年)

薬理試験

フェンメディファムの生体機能に及ぼす影響について、下記の試験を実施した。

1. 中枢神経系に対する影響

マウスにおけるIrwinの用量設定試験をフェンメディファムの50~500mg/kgの用量で行った。異常行動あるいは毒性の徴候は投与後7日間の観察期間中、全く認められなかった。

2. 循環器系及び呼吸器系に対する影響

3匹の雄ネコに50、150及び500mg/kgの用量のフェンメディファムを十二指腸内に投与した。動脈圧、心拍数あるいは呼吸のパラメーターには概して影響を及ぼさなかった。さらに本剤は大腿血流量及び大腿抵抗に対しても影響を及ぼさなかった。

3. 胃腸管に対する影響

マウスに50、150及び500mg/kgの用量のフェンメディファムを経口投与し、胃腸管輸送能を調べた。

僅かではあるが用量依存的な運動性の抑制が認められた。

4. 血液に対する影響

ヒトの赤血球に対する溶血作用はフェンメディファムの0.006~0.0005mg/mlの濃度では認められなかった。ラットに50、150及び500mg/kgの用量のフェンメディファムを経口投与したが、全血凝固時間、プロトロンビン時間及び活性部分トロンボプラスチン時間に有意な変化は認められなかった。

5. 摘出組織に対する評価

本剤は1~100 μ g/mlの用量でモルモットの摘出回腸の、痙攣誘発剤によって誘発された収縮反応を用量依存的に抑制した。

また、同上の濃度においてウサギの摘出空腸の自発機能が阻害され、一方1~100 μ g/mlの濃度の本剤はラットの横隔膜の神経に与えられた電気刺激の収縮巾を有意に抑制した。

(ハンティンドンリサーチセンター リミテッド 1990年)

要 約

フェンメディファムの安全評価のための各種毒性試験を行った。その結果、原体及び乳剤とも急性毒性は低く、本化合物には顕著な薬理作用も認められなかった。

また、原体の眼及び皮膚に対する刺激性はなく、乳剤の皮膚に対する刺激性も比較的低いものであり、皮膚感作性は陰性であった。一方、垂急性毒性、慢性毒性及び発がん性試験の高用量群で、体重増加抑制、一部臓器の重量変化、血液学的検査、血液生化学的検査における散発的な異常などが認められたが、特定の病変は認められず、発がん性も認められなかった。また変異原性試験の結果は、遺伝子突然変異、染色体異常の誘発及びDNA損傷の誘発のいずれも陰性であり、繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性も認められなかった。

フェンメディファムを有効成分とする除草剤は、1969年にてんさい用として農薬登録され、登録保留基準をてんさいで0.05ppmと設定された。

フェンメディファムは、使用基準を遵守すれば安全性が確保されるものであり、有用な農業資材の1つとして上市以来好評を得ている。

問合せ

日本シエーリング株式会社 農薬事業部

〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3-16

北海三共株式会社 営業開発課

〒062 札幌市中央区大通り西8丁目