

ビフェノックス(モーダウン)の毒性試験の概要

ローヌ・プーランアグロ株式会社
開発部長

小 泉 順 三
(JUNZO-KOIZUMI)

薬剤の概要

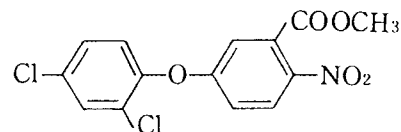
ビフェノックス(商品名:モーダウン)は1970年代に、米国のモービルケミカル社により除草剤としての開発が始められ、1980年代の初めにフランスの化学品会社ローヌ・プーラン社に引き継がれている。日本では1973年から水稻除草剤として試験され1979年に農薬登録されている。現在では数種の混合剤も併せ水稻に登録されるとともに、いぐさにも適用が拡大されている。

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:ビフェノックス bifenox

化学名:Methyl 5-(2,4-dichlorophenoxy)-2-nitrobenzoate

構造式:



分子量:342.12

性状:淡黄褐色結晶

融点:87~88°C

蒸気圧: 2.4×10^{-6} mm Hg (30°C)

溶解度:(g/l, 25°C) アセトン400, キシレン300, クロロベンゼン350~400, エタノール50, 水0.35ppm

急性毒性試験

ラット、マウスおよびウサギに対する各種急性毒性試験結果は次の表に示すとおりである。

投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関	報告書 作成年
ラット	経口	雄	東邦大学医学部	1971
		雌		
	皮下	雄		
		雌		
	腹腔内	雄		
		雌		
マウス	経口	雄	東邦大学医学部	1971
		雌		
	皮下	雄		
		雌		
	腹腔内	雄		
		雌		
ウサギ	経皮	雄	Bio/Dynamics Inc.	1985
	雌			
ラット	吸入	雄	Biosearch Inc.	1971

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験 (原体)

原体0.1gを右眼に適用し、左眼は対照としウサギに処理した。洗眼群は適用2分後に生理食塩水で洗眼した。評価はDraize法に従って4日間行った。

その結果は軽微な一過性の一次刺激性が認められた。

(臨床医科学研究所 1986)

2. 皮膚一次刺激性試験 (原体)

原体0.5gをウサギの刈毛背部に処理し適用4時間後に拭き取った。結果は皮膚刺激性をまったく認めていない。

(臨床医科学研究所 1986)

皮膚感作性試験

1群18匹の雄モルモットにBuehler法を用い、原体のワセリン混合物を刈毛腹部に7日おきに3回塗布し、2週間後に誘発暴露した結果、一部の動物に軽い紅斑が認められたことから、皮膚感作性は中等度と判断した。

(臨床医科学研究所 1986)

亜急性毒性試験

1. ラットにおける亜急性毒性試験

Wister系ラット1群20匹に10, 100, 1000, 10000ppmで13週間混餌投与した。結果、全群で異常な病理所見は認められなかったが、体重増加、血液生化学的検査項目のうちコレステロール値、GOT値、尿素窒素値などで10000ppm群で正常値の越脱が認められたので、最大無作用量を1000ppmと判断した。

(慶應大学医学部 1978)

慢性毒性試験

1. ラットにおける慢性、発癌性試験

Charles River CD系ラット1群50匹に、原体を500, 1580, 5000ppmの濃度で24ヶ月間混餌投与した。

試験期間を通して、中毒症状は認められず、また投与による死亡率への影響もなかった。

体重変化、摂餌量および食餌効率では、5000ppmでやや抑制され軽い食餌効率低下が認められた。尿検査、眼科的検査項目では全く影響は認められていない。血液学的検査及び血液生化学的検査項目のいくつかは、群間変動、期間変動が散見されたが、軽度であり一定した傾向もないことから毒性学的意義はないと判断された。病理組織学的検査では全く異常はなく、非腫瘍性、腫瘍性ともにその病変発生率はこの系統のラットを実験室で飼育した場合に通常認められる発現率と同等であった。

以上の結果から、最高投与量5000ppmの体重等への影響を考慮して最大無作用量を1580ppmとし、発癌性は全くないものと判断した。

(Huntingdon 英国 1987)

2. マウスにおける発癌性試験

B6C3F1系マウス1群60匹に、原体50, 200, 1000ppmの濃度で24ヶ月混餌投与した

一般症状、死亡率への検体投与の影響はなかった。

体重変化、摂餌量、臓器重量については、統計的に有意な変動が散見されたが、毒性学的意義はないものと判断した。病理組織学的検査では非腫瘍性病変のうち、腎尿細管上皮肥大が雄の高用量群にみられた。

腫瘍性変化についても統計的有為性をもつものはなかった。以上の結果から、200ppm以上に腎の尿細管上皮細胞腫大がみられることから、最大無作用量を50ppmであると判断した。発癌性は認められない。

(Litton Bionetics, 米国 1982)

繁殖性および催奇形性試験

1. ラットにおける繁殖試験

CD系ラットの3世代にわたって、原体20, 60, 200ppmの濃度で各世代ごとに32週間ずつ混餌投与した。200ppm投与群の雄親動物で精巣及び脾の重量増加、腎及び肝の重量減少、雌親動物で肝重量の減少が見られ、同投与群で仔動物の哺育中の生存率の減少が見られたが、親動物の繁殖能に対しては何らの影響もなかった。ゆえに最大無作用を60ppmと判断した。

(IBTL 米国 1977)

2. ラットにおける催奇形性試験

アルビノラット1群17匹に、原体50, 100mg/kg/dayの投与量で、妊娠6日目から15日目まで10日間コーンオイルに懸濁させ経口投与し、妊娠20日目で屠殺検査した。親動物及び胎仔動物の全ての検査項目についても異常が認められなかったことから、無作用量は100mg/kg/dayと判断し催奇形性はないと考える。

(IBTL 米国 1972)

3. ウサギにおける催奇形性試験

ニュージーランド系白色ウサギ1群15匹に、原体を12.5, 25, 50mg/kg/dayの投与量で、妊娠6日目から19日目までの14日間コーンオイルに懸濁させて経口投与した。妊娠29日目で屠殺検査した結果、全群で母体毒性はなく、胎仔に対する影響もみられなかったことから、無作用量は最高投与量の50mg/kg/dayとし催奇形性はないと考える。

(Hazleton 米国 1979)

変異原性試験

1. DNA損傷誘発性

Bacillus subtilisを用い非活性法によりDNA損傷誘発性を検定した。検体濃度20~2000 μ g/diskとしたが、最高濃度2000においても誘発性はなかった。

(残留農薬研究所 1977)

Saccharomyces cerevisiaeを用い薬物代謝酵素系が存在下、非存在下で減数分裂細胞での組換え誘発性を検定した結果、誘発性は陰性であった。

(Litton Bionetics 米国 1981)

培養ラット肝細胞を用いin vitro不定期DNA合成を測定し、DNA損傷誘発性を検定した結果、誘発性は陰性であった。

(Litton Bionetics 米国 1981)

2. 遺伝子突然変異性

Salmonella及びEscherichiaを用い復帰変異性を検定した結果、代謝活性を含む条件で限界濃度の5000 µg/plateでも復帰変異誘発性は陰性であった。

(残留農薬研究所 1977)

ICR系マウスを宿主としSalmonellaヒスチジン要求株によりin vitro復帰変異誘発性を検定した結果、誘発性は陰性であった。

(残留農薬研究所 1977)

3. 染色体異常誘発性

チャイニーズハムスターの継代培養した卵細胞を用いてin vitroで分裂中期像から染色体異常誘発性を検定した結果、代謝活性系の有無にかかわらず染色体異常の誘発性は認められなかった。

(American Biogenics 米国 1985)

一般薬理試験

ICR系マウスを用い中枢神経、自発運動への影響を試験した。原体の800, 2000, 5000mg/kgを経口投与しIrwin法で検討した。結果は特異な徴候はなかった。

呼吸、循環器に及ぼす影響は日本白色ウサギを用いて検討した。原体3, 10, 30mg/kgを静脈注射した。

低い、中濃度群ではほとんど影響はなかったが、最高濃度では呼吸数の増加、血圧の低下、心拍数減少などがみられたが、一過性でやがて回復した。

自律神経に対しては、モルモットの摘出回腸で試験した。アセチルコリン及びヒスタミンなどとの累積投与した場合アセチルコリンあるいはヒスタミンの収縮効果に対してこれをやや抑制する効果がみられた。以上のように高濃度投与ではやや鎮静方向への作用がみられた。

(薬効開発研究会 1989)

要 約

ピフェノックスの安全性を評価するために行なわれた各種の毒性試験について述べてきたが、以下のように要約される。

急性毒性のLD₅₀は、経口5000mg/kg以上、経皮2000mg/kg以上、吸入200mg/l以上と極めて低毒性である。ウサギの眼に対して軽い刺激性が認められているが、一過性であり、その他の刺激性がないことから実用上特に問題ないと思われる。

軽い皮膚感作性は認められている。

一般薬理試験結果から、動物に鎮静作用がみられているが、自発行動や運動量への影響がないことから、特に問題になるものではない。

以上のように本剤は主として粒剤での使用となるので、安全性は高く、一般的な注意事項を遵守すれば、作業員、散布者には危険性はないものと判断される。

亜急性及び長期毒性試験等から考察して特異的な標的器官はなく、投与量を上げることによる中毒症状として摂餌量の減少、血液学的ないし血液生化学的検査項目に正常値を越脱するものが出現している。

発癌性に関しては、長期投与試験で認められておらず、また一連の変異原性試験においても全て陰性であった。これらのことから本剤の人間に対する発癌性の危険性はほとんどないものと判断する。

次世代に及ぼす影響も特異的なものではなく、催奇形性も認められていない。

本剤は作物(稲)の生育初期の土壤に散布されるので、実際の収穫物に残留しているということはほとんどない。この様な使用実態及び作物中の残留実態を考慮しても人間が被曝する程度は動物試験の投与レベルに比較すれば極めて低いところにあり、その危険性は小さい。又ちなみに原体中にはダイオキシンが含まれていない。

ピフェノックス(モーダウン粒剤)は平成元年8月現在水稲及びいぐさに農薬登録が取得されており、製剤は7%粒剤であり、他の除草剤成分との混合剤も登録されている。

(問い合わせ先: ローヌ・プーラン アグロ株式会社)