

技術情報

MCPB の毒性試験の概要

日本化薬株式会社化学品事業本部農薬事業部技術部

(平成3年11月20日受理)

薬剤の概要

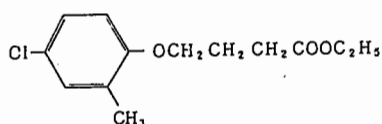
MCPB は、1954 年イギリスの May & Baker 社が開発した除草剤で、酸、エチルエステルまたはナトリウム塩の形で用いられている。日本においては寒冷地の水田および暖地の早期栽培地帯の水田雑草の防除用除草剤として用いられており、近年他剤との混合剤が水稻用の中期除草剤として使用されている。MCPB を含有する除草剤は世界各国で登録され使用されている。また、リンゴ、日本ナツの落果防止作用、カンキツのヘタ落ち防止作用等認められ、落果防止剤としても利用されている。

本剤の化学構造および物理的・化学的性質は以下に示すとおりである。

一般名: MCPB エチル (ISO 一般名)

化学名: Ethyl 4-(2-methyl-4-chlorophenoxy)-butylate

化学構造:



分子式: $C_{13}H_{17}ClO_3$

分子量: 256.5

性状: 無色液体

比重: 1.138

融点: $-1^{\circ}C$

沸点: $165\sim 168^{\circ}C$ (0.5 mmHg)

蒸気圧: 1.4×10^{-8} mmHg ($20^{\circ}C$)

溶解度: 一般有機溶剤とは任意の割合で溶けあう。

水 10 ppm ($20^{\circ}C$)

分配係数 (*n*-オクタノール/水): $\log P=4.26$

急性毒性試験

MCPB エチルのラットとマウスにおける経口、経皮、

腹腔内、皮下および吸入の各投与経路における急性毒性試験の結果を表1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。

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

MCPB エチルの眼に対する一次刺激性試験を日本白色種雄ウサギ (9 匹) を用いて検討した。MCPB エチルをそのまま 0.1 ml 右眼に投与し、左眼は無処理対照とした。供試動物 9 匹中 3 匹は検体投与後 2 分後に洗眼し、残り 6 匹は非洗眼とした。検体投与 1 時間、1 日、2 日および 3 日後に角膜、虹彩および結膜について刺激性反応を観察した。その結果、洗眼群および非洗眼群ともにきわめて軽度な結膜の反応が認められたが、1 日後までには回復した。MCPB エチルは眼に対して刺激性はないと判定した。(臨床医科学研究所, 1985 年)

MCPB エチル 20% 乳剤および 20% 乳剤の使用時濃度液 (3000 倍希釈) の眼に対する一次刺激性試験を日本白色種雄ウサギ (9 匹) を用いて検討した。右眼に検体 0.1 ml を投与し、左眼は無処理対照とした。供試動物 9 匹中 3 匹は検体投与 2 分後に洗眼し、残り 6 匹は非洗眼とした。検体投与 1 時間、1 日、2 日および 3 日後に角膜、虹彩および結膜について刺激性反応を観察した。ただし、その後も影響が残っている動物は治癒まで観察した。

その結果、20% 乳剤原液の場合、洗眼群および非洗眼群とも角膜のび浸性混濁、虹彩の褶および充血、結膜の充血および腫脹が認められ、観察期間終了時の 21 日後においても刺激性反応が観察された。使用時濃度希釈液の場合、いずれの観察時においても刺激性変化は認められなかった。20% 乳剤は眼に対して刺激性を有するものの、使用時濃度希釈液では刺激性はないと判定した。

(臨床医科学研究所, 1985 年)

表 1

検体	動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ または LC ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (報告年)
原体		経口	♂	1780	臨床医科学研究所 (1979)
			♀	1420	
	ラット	経皮	♂	>4000	日本化薬(株) (1976)
			♀	870	
		腹腔内	♂	640	
			♀	640	
		皮下	♂	3910	
			♀	4280	
		吸入	♂	3.0~4.5 ^{a)}	Huntingdon Research Centre (1987)
			♀	>5.0 ^{a)}	
マウス	経口	♂	1160	日本化薬(株) (1976)	
		♀	1550		
	腹腔内	♂	525		
		♀	547		
	皮下	♂	3550		
		♀	3110		

^{a)} mg/l

2. 皮膚一次刺激性試験

MCPB エチル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。剪毛背部皮膚に 2×2 cm の範囲の塗布部位をもうけ、MCPB エチル原体の 10, 20 および 40% アセトン溶液 0.1 ml を塗布した。塗布4時間後に適用部位より検体を除去し、刺激性反応の有無およびその程度を観察した。さらに1日後および2日後に再度観察した。その結果、MCPB エチルは皮膚に対して刺激性はないと判定した。

(日本化薬, 1977年)

MCPB エチル 20% 乳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 (6匹) を用いて検討した。剪毛背部皮膚に 2×3 cm の範囲の塗布部位を1匹あたり2か所つくり、1か所に検体 0.5 ml で湿らせたガーゼを適用し、他の1か所にはガーゼのみを適用した。塗布4時間後に適用部位より検体を除去し、刺激性反応の有無およびその程度を1時間後、1日後、2日後および3日後、その後は回復するまで観察した。その結果、検体除去1時間後に紅斑と浮腫が認められた。以後その程度は増し、紅斑は漸次痂皮となった。観察期間終了時の14日後には紅斑および痂皮は消失し回復した。20% 乳剤は皮膚に対して刺激性を有するものと判定した。

(臨床医科学研究所, 1985年)

皮膚感作性試験

MCPB エチルのモルモットにおける皮膚感作性を Maximisation test にて検討した。検体濃度 10% または 10% FCA 懸濁液を皮内注射し、1週間後に検体原液を吸収させた濾紙で注射部位を覆い感作した。3週後に検体原液で局所塗布し誘発した。その結果、誘発部位における紅斑反応は認められなかった。MCPB エチルの皮膚感作性は陰性と判定した。

(Life Science Research, 1986年)

亜急性毒性試験

1. ラットにおける3か月間亜急性経口毒性試験

MCPB エチルを 0.5% トラガントガム漿に懸濁し、0, 5, 25, 100 および 400 mg/kg/日を1週間当たり6日間、1群雌雄各10匹の Wistar 系ラットに13週間胃ゾンデを用いて経口投与した。その結果、試験全期間を通じて検体投与に関連したと思われる中毒症状は認められなかった。また、死亡動物も認めなかった。400 mg/kg/日投与群雌雄において体重増加抑制が認められた。血液学的検査および血液生化学的検査では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。臓器重量の測定では 400 mg/kg/日投与群において肝臓の対体

重比の増加が認められた。また、脾臓の萎縮傾向が認められた。解剖所見および病理組織学的検査では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

以上の結果、MCPB エチルのラットにおける3か月間強制投与と亜急性経口毒性試験での検体投与に関連したと考えられる変化は、400 mg/kg/日投与群雌雄における体重増加抑制、肝臓の対体重比の増加および脾臓の萎縮傾向であり、当試験における最大無作用量は100 mg/kgと判定した。(静岡薬科大学, 1972年)

2. マウスにおける3か月間亜急性経口毒性試験

MCPB エチルを含有する飼料, 0, 10, 50, 125 および 500 mg/kg/日の用量を1群雌雄各12匹のddy系マウスに13週間摂取させた。その結果、試験全期間を通じて検体投与に関連したと思われる中毒症状は認められなかった。また、死亡動物も認めなかった。体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、解剖所見、臓器重量測定および病理組織学的検査では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

以上の結果、MCPB エチルのマウスにおける3か月間混餌投与と亜急性経口毒性試験では、最高用量の500 mg/kg/日連続投与においても検体投与によると思われる影響はいずれの検査項目にも認められず、当試験における最大無作用量は500 mg/kg/日以上と判定した。

(静岡薬科大学, 1972年)

慢性毒性・発癌性試験

1. ラットにおける24か月間慢性毒性・発癌性試験

MCPB エチルを0, 100, 300, 1000 および 3000 ppm含有する飼料を1群雌雄各70匹のCD系ラットに24か月間摂取させた。その結果、試験全期間を通じて検体投与に関連したと思われる中毒症状および死亡動物の増加は認められなかった。3000 ppm投与群雌雄において体重増加抑制が認められた。摂餌量および食餌効率率は3000 ppm投与群雌雄において12か月以降対照群に比較して顕著な低下が認められた。血液学的検査では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。血液生化学的検査では3000 ppm投与群雌雄においてアルカリホスファターゼ活性の増加、3000 ppm投与群雌の総コレステロール値の減少が認められた。尿検査では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。臓器重量の測定では3000 ppmおよび1000 ppm投与群雌雄において肝臓の重量の減少が、また、同群雌において肝臓の対体重比および対脳重比の低下が認められた。病理組織学的検査では検体投与に関連した

と思われる変化は認められなかった。また、MCPB エチル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、MCPB エチルのラットにおける24か月間混餌投与と慢性毒性・発癌性併合試験での検体投与に関連したと考えられる変化は、3000 ppm投与群雌雄における体重増加抑制、アルカリホスファターゼ活性の増加、3000 ppmおよび1000 ppm投与群雌雄における肝臓の重量の減少および同群雌における肝臓の対体重比および対脳重比の低下であり、当試験における最大無作用量は300 ppm(雄17.5 mg/kg/日, 雌19.4 mg/kg/日)と判定した。また、発癌性はないと判定した。

(Ind. BIO-TEST Lab., 1976年)

2. ラットにおける24か月間慢性毒性・発癌性試験

MCPB エチルを0, 100, 400 および 1200 ppm含有する飼料を1群雌雄各70匹のCD系ラットに24か月間摂取させた。その結果、試験全期間を通じて検体投与に関連したと思われる中毒症状および死亡動物の増加は認められなかった。1200 ppm投与群雌雄において体重増加抑制が認められた。摂餌量では1200 ppm投与群雌において増加が認められた。食餌効率、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、解剖所見、臓器重量および病理組織学的検査では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。また、MCPB エチル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、MCPB エチルのラットにおける24か月間混餌投与と慢性毒性・発癌性併合試験での検体投与に関連したと考えられる変化は、1200 ppm投与群雌雄における体重増加抑制であり、当試験における最大無作用量は400 ppm(雄19.22 mg/kg/日, 雌23.92 mg/kg/日)と判定した。また、発癌性はないと判定した。

(International Research and Development Corporation, 1991年)

3. イヌにおける24か月間慢性毒性試験

MCPB エチルを0, 100, 300, 1000 および 3000 ppm含有する飼料を1群雌雄各5頭のビーグル犬に24か月間摂取させた。その結果、3000 ppm投与群において飼料摂取量の低下と体重減少に起因した衰弱が認められ、投与10週時から27週時の間に全頭を切迫屠殺した。1000 ppm投与群雌雄および300 ppm投与群雌において体重増加抑制が認められた。摂餌量は3000 ppm投与群雌雄において低下した以外、他の投与群では検体投与の影響は認められなかった。血液学的検査、尿検査および肝臓ならびに腎臓機能検査では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。血液生化学的検査では1000 ppm投与群雌雄において血糖値の低下が、

1000 ppm 投与群雌雄および 300 ppm 投与群雄において総コレステロールの増加が認められた。解剖所見および臓器重量の測定では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。病理組織学的検査では 1000 ppm および 300 ppm 投与群雌雄において肝細胞の変性と壊死、肝臓洞への炎症性細胞の浸潤、腎臓の近位尿管細胞の色素沈着が認められた。

以上の結果、MCPB エテルのイスにおける 24 か月間混餌投与慢性毒性試験での検体投与に関連したと考えられる変化は、3000 ppm 投与群における飼料摂取量の低下と体重減少に起因した衰弱、1000 ppm 投与群雌雄における血糖値の低下、1000 ppm 投与群雌雄および 300 ppm 投与群雄における総コレステロールの増加、1000 ppm および 300 ppm 投与群雌雄における肝細胞の変性と壊死、肝臓洞への炎症性細胞の浸潤、腎臓の近位尿管細胞の色素沈着であり、当試験における最大無作用量は 100 ppm (雄 3.3 mg/kg/日、雌 3.5 mg/kg/日) と判定した。(Ind. BIO-TEST Lab., 1976 年)

ラット繁殖性試験

MCPB エテルを 0, 100, 500 および 2500 ppm 含有する飼料を 1 群雄 15 匹および雌 30 匹の CD 系ラットに摂取させ、繁殖性に及ぼす影響および催奇形性について継続する 3 世代 (P, F₁ および F₂) にわたって試験した。なお、次世代への継続は第 2 回交配の第 2 産仔同群の一部を用い、催奇形性試験には同産仔を用いた。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中毒症状は認められなかった。親動物では 2500 ppm 投与群の P 世代、F₁ 世代、F₂ 世代の体重増加抑制と摂餌量の低下が認められた。食餌効率では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。各世代の繁殖能力としては、2500 ppm 投与群での体重増加抑制に起因した成長の遅延および性成熟の遅延による二次的な精巣への影響と交尾率、授精率の低下が認められた。その他検体投与群では繁殖指数、授精率、妊娠率、分娩率、肉眼的病理検査、新生仔数、生存産仔数、4 日および 21 日後生存率、離乳時体重および性比について検査したが、検体投与に関連したと思われる影響はまったく認められなかった。肉眼的病理検査では検体投与に起因したと思われる変化は認められなかった。臓器重量の測定では各世代を通じ一貫した変化は認められなかった。病理組織学的検査では 2500 ppm 投与群 F₁ 世代において雄の精巣の変化が認められた。催奇形性に関する検査項目では検体投与に起因したと思われる変化は認められなかった。

以上の結果、MCPB エテルのラットにおける繁殖性試験での検体投与に関連したと考えられる変化は、2500 ppm 投与群 P 世代、F₁ 世代、F₂ 世代の体重増加抑制と摂餌量の低下、それに伴う F₁ 世代雄の精巣の変化であった。当試験における最大無作用量は 100 ppm (雄 8.7 mg/kg/日、雌 9.0 mg/kg/日) と判定した。また、催奇形性は陰性であると判定した。

(Ind. BIO-TEST Lab., 1976 年)

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

MCPB エテルを 0.5% CMC 溶液に懸濁し、投与量 0, 10, 50 および 250 mg/kg を 1 群 24 匹の Wistar-Imamichi 系妊娠ラットの妊娠 6 日から妊娠 15 日までの 10 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査した。その結果、母親動物に対する影響としては、250 mg/kg 投与群において投与 5~7 日より軽度の立毛が認められた。摂餌量、飲水量および体重では 250 mg/kg 投与群において検体投与期間中減少が認められた。着床所見としての黄体数および着床数では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかったが、250 mg/kg 投与群では生存胎仔数の減少、死亡胎仔数の増加が認められた。生存胎仔に対する影響としては、250 mg/kg 投与群において胎仔体重の減少、化骨遅延が認められた。また、生存胎仔の成長抑制の結果と考えられる心室中隔欠損の増加が認められたが、催奇形性を示唆すると思われる外表異常、骨格異常、内臓異常は観察されなかった。

以上の結果、MCPB エテルのラットにおける催奇形性試験での検体投与に関連したと考えられる変化は、250 mg/kg 投与群における母親動物の摂餌量、飲水量および体重の減少、生存胎仔数の減少、生存胎仔体重の減少、化骨遅延であり、MCPB エテルのラット胎仔に対する催奇形性は陰性であると判定した。

(動物繁殖研究所, 1984 年)

2. ウサギにおける催奇形性試験

MCPB エテルを 5% アラビアゴム水溶液に懸濁し、投与量 0, 5, 20 および 80 mg/kg を 1 群 18 匹のニュージランドホワイト種ウサギの妊娠 6 日から妊娠 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査した。その結果、母親動物に対する影響としては、80 mg/kg 投与群において冷耳、糞排泄の減少、うずくまり姿勢およびふらつき等の中毒症状が認められ、強い中毒症状を示した動物では流産したため屠殺解剖とした。また、80 mg/kg 投与群

の生存動物では検体投与期間中の摂餌量および体重は減少が認められた。生存動物の帝王切開時の剖検では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。着床所見（黄体数、着床数、生存胎仔数、死亡・吸収胚数）に関しては、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。胎仔に対する影響としては、胎仔体重、性比、外表異常、骨格異常、内臓異常について検査したが、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

以上の結果、MCPB エテルのウサギにおける催奇形性試験での検体投与に関連したと考えられる変化は、80 mg/kg 投与群における中毒症状、摂餌量および体重の減少であった。一方、胎仔に対する影響としては母親動物に対して明らかな影響の認められた 80 mg/kg においても何ら影響は認められず、奇形および変異の誘発も見られなかった。MCPB エテルのウサギ胎仔に対する胎仔毒性および催奇形性は陰性であると判定した。

(Huntingdon Research Centre, 1987 年)

変異原性試験

1. 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 4 株 (*Salmonella typhimurium* TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 100 および TA 98) と、トリプトファン要求性大腸菌 1 株 (*Escherichia coli* WP 2 her-) を用い、ラット肝臓より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 Ames らの方法により 0, 10, 100, 1000 および 10,000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の濃度で処理したときの遺伝子突然変異性を検討した。その結果、S-9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても対照群に比し復帰変異コロニー数の増加を認めなかった。

以上の結果、MCPB エテルの復帰変異誘発性は陰性と判定した。(残留農薬研究所, 1976 年)

2. 宿主経由復帰変異原性試験

MCPB エテルをコーンオイルに溶解し、0, 175 および 350 mg/kg を 24 時間間隔で 2 回、1 群 6 匹の ICR 系マウスに経口投与した。2 回目の検体投与直後、対数期のヒスチジン要求性サルモネラ菌 (*S. typhimurium* G 46) をマウスの腹腔内に注入した。処置 3 時間後に菌液を回収し、培養後、遺伝子突然変異性を検討した。その結果、いずれの検体投与群においても復帰変異コロニー数の増加を認めなかった。

以上の結果、MCPB エテルの宿主経由条件下による復帰変異誘発性は陰性と判定した。

(残留農薬研究所, 1976 年)

3. 染色体異常誘発性試験

チャイニーズ・ハムスターの継代培養した卵巣細胞 (CHO-K1-BH4) を用い、ラット肝臓より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、検体濃度 0, 2, 10 および 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で処理したときの染色体異常誘発性の有無について検査した。その結果、代謝活性化の有無にかかわらず染色体異常の発生頻度は対照群と同等であった。

以上の結果、MCPB エテルの染色体異常誘発性は、代謝活性化の有無にかかわらず陰性と判定した。

(Huntingdon Research Centre, 1986 年)

4. DNA 損傷誘発性試験

Bacillus subtilis の組換え修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用いて、rec-assay 法により MCPB エテルを 0, 1, 5, 10, 25, 50 および 100 $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ の濃度で処理した時の DNA 損傷誘発性を検査した。その結果、最高濃度である 100 $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ においても両株間に生育阻止円長の差は認められなかった。

以上の結果、MCPB エテルの DNA 損傷誘発性は陰性であると判定した。(残留農薬研究所, 1976 年)

要 約

MCPB エテル原体の急性毒性は弱く、普通物相当である。原体の眼および皮膚に対する刺激性は陰性であるが、20% 乳剤は刺激性を有する。ただし、20% 乳剤の使用時濃度 (3000 倍) 希釈液の眼に対する刺激性は陰性であった。原体の皮膚感作性は陰性であった。ラットの亜急性毒性試験ならびに慢性毒性・発癌性試験では、高用量投与群で体重増加抑制および肝臓重量増加が認められた。マウスの亜急性毒性試験では高用量投与群においても特に変化は認められなかった。イヌの慢性毒性試験では高用量投与群で飼料摂餌量の低下と体重減少に起因した衰弱および肝細胞の変化が認められた。繁殖性に及ぼす影響、催奇形性および変異原性については特記すべき所見を認めなかった。

MCPB エテルの登録保留基準値は、米 0.1 ppm, 果実 0.2 ppm である。MCPB エテルは農薬登録されている各製剤容器・包装に貼付したラベルに記載されている使用方法および注意事項を遵守すれば、使用場面においても、残留毒性面においても安全な農薬である。

問合せ

日本化薬株式会社化学品事業本部農薬事業部技術部
〒100 東京都千代田区丸の内 1-2-1
東京海上ビル新館 12 階