

ビスピリバックナトリウム塩の毒性試験の概要

クマイ化学工業株式会社 研究開発部 登録課
(平成11年11月20日受理)

薬剤の概要

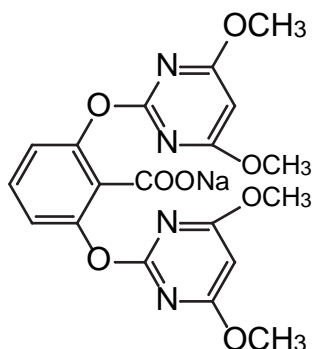
ビスピリバックナトリウム塩は、クマイ化学工業が開発したピリミジニルオキシ安息香酸誘導体のひとつで、茎葉処理においてタイヌビエをはじめとし多くのイネ科、カヤツリグサ科、広葉雑草に高い殺草効果を有し、10aあたり有効成分で1.5~3gという低薬量で防除可能で、かつ水稲に対しても高い安全性を有することが確認されている。また、本化合物は生育期茎葉処理で長い処理適期幅と広い殺草スペクトラムを有していることより、直播栽培用除草剤および畦畔・非農耕地雑草の抑草剤として、高い適用性がある。

本剤の化学構造および物理化学的性状を以下に示す。

一般名：ビスピリバックナトリウム塩 (bispyribac-sodium)

化学名：2,6-ビス(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルオキシ)安息香酸ナトリウム
sodium 2,6-bis(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yloxy)benzoate

構造式：



CAS番号：125401-92-5

分子式：C₁₉H₁₇N₄NaO₈

分子量：452.36

外 観：白色粉末

比 重：1.29 (20)

融 点：223~224

溶解度 (g/l, 25) 水：73.3；アセトン：0.0434；ジクロロメタン：0.00513；
酢酸エチル：0.00198；*n*-ヘキサン：0.00356；メタノール：26.3

蒸気圧：5.04 × 10⁻⁹ Pa (25)

分配係数：log *P*_{ow} = -1.03 (23) (*n*-オクタノール/水)

急性毒性試験

マウス，ラットにおける原体および3%液剤の急性毒性は表1に要約した。いずれの投与経路においても，特記すべき中毒症状は認めなかった。

表1 ビスピリバックナトリウム塩の急性毒性試験結果

検体	動物	投与経路	性	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (報告書作成年)
原体	マウス	経口	雄	3524	(財)食品農医薬品 安全性評価センター (1990年)
			雌	3524	
	ラット	経口	雄	4111	
			雌	2635	
		経皮	雄	> 2000	
			雌	> 2000	
	吸入 (4 hr全身)	雄	> 4.48mg//	Huntingdon Research Centre (1991年)	
		雌	> 4.48mg//		
3%液剤	マウス	経口	雄	> 5000	Safeparm Laboratories Ltd. (1994年)
			雌	> 5000	
		経口	雄	> 5000	
			雌	> 5000	
	ラット	経皮	雄	> 2000	
			雌	> 2000	
	吸入 (4 hr鼻部)	雄	約5.0mg//	Huntingdon Research Centre (1994年)	
		雌	約5.0mg//		

刺激性試験・感作性試験

1. 眼一次刺激性試験

原体の100mg/眼をニュージーランド白色種ウサギに処理した結果、軽微の刺激性が認められた。また、処理後洗眼した結果、刺激性は認められず洗眼の効果が確認された。

(Life Science Research Ltd., 1990年)

3%液剤の0.1ml/眼をニュージーランド白色種ウサギに処理した結果、中等度の刺激性が認められた。また、処理後洗眼した結果も中等度の刺激性が認められた。

(Safeparm Laboratories Ltd., 1994年)

3%液剤の100倍希釈液0.1ml/眼をニュージーランド白色種ウサギに処理した結果、軽微の刺激性が認められた。

(Safeparm Laboratories Ltd., 1995年)

2. 皮膚刺激性

原体の500mg/6.3cm²を剪毛したニュージーランド白色種ウサギに皮膚に処理した結果、刺激性は認められなかった。

(Life Science Research Ltd., 1990年)

3%液剤の0.5ml/6.3cm²を剪毛したニュージーランド白色種ウサギに皮膚に処理した結果、軽度の刺激性が認められた。

(Safeparm Laboratories Ltd., 1994年)

3. 皮膚感作性

1群雌雄各10匹のハートレー系モルモットを用いて、原体の皮膚感作性をBuehler法に

より評価した結果，皮膚反応は認められず陰性と判断された．

(Life Science Research Ltd., 1990年)

1 群20匹のハートレー系雌モルモットを用いて，原体の皮膚感作性をMaximization法により評価した結果，軽度の皮膚紅斑反応が約半数の動物に認められ，中等度陽性と判断された．

((財)動物繁殖研究所，1997年)

1 群20匹のハートレー系雌モルモットを用いて，3%液剤の皮膚感作性をBuehler法により評価した結果，皮膚反応は認められず陰性と判断された．

(Safepharm Laboratories Ltd., 1994年)

亜急性毒性試験

1. ラットを用いた3か月間亜急性経口毒性試験

F344系ラットを1群雌雄各10匹とし，ビスピリバックナトリウム塩を0，100，1000，10,000，20,000ppmの濃度となるよう粉末飼料に混入し，13週にわたって自由摂取させた．投与期間終了後，対照群および20,000ppm群については4週間の回復試験を実施した．

その結果，雌雄とも10,000ppm以上の群で体重増加抑制と摂餌量の減少がみられた．血液学検査では雄の10,000ppm以上の群で，ヘマトクリット，ヘモグロビン，赤血球数，MCVおよびMCHの減少と，血小板の増加が認められた．雌では10,000ppm以上の群でヘモグロビン，MCHの減少と，さらに20,000ppm群でヘマトクリットとMCVの減少が認められた．血液生化学検査では，雄では1000ppm以上の群でGOTが増加し，10,000ppm以上の群で尿素窒素，総ビリルビン，総蛋白，ALPおよび γ -GTPが増加し，さらに10,000ppm群でGPTが，20,000ppm群でクレアチニン，アルブミンおよびカリウムが増加した．雌では10,000ppm以上の群でGOTおよび γ -GTPが増加し，さらに20,000ppm群では尿素窒素，GPTおよびALPの増加，総ビリルビンの減少がみられた．剖検の結果，雄の10,000ppm以上の群および雌の20,000ppm群で盲腸の拡張と総胆管の拡張が認められた．臓器重量測定では，雄の10,000ppm以上，雌の20,000ppm群で肝と脾重量が増加した．病理組織学的所見では，肝の胆管増生と線維化が雌雄10,000ppm以上の群でみられた．また，肝細胞壊死が雄10,000ppm以上の群でみられ，雄10,000ppm以上の群と雌20,000ppm群で総胆管の壁肥厚と拡張がみられた．4週間の回復期間後では，投与終了時にみられた変化のほとんどが回復あるいは回復傾向を示した．

以上より，本試験における無作用量は雄100ppm (7.2mg/kg/day) ，雌1000ppm (79.9mg/kg/day) と判断された．

((財)食品農医薬品安全性評価センター，1991年)

2. イヌを用いた3か月間亜急性経口毒性試験

ビーグル犬の1群雌雄各4匹に，ビスピリバックナトリウム塩をゼラチンカプセルに充填して0，30，100，600mg/kg/dayの薬量で13週間経口投与した．

その結果，一般状態として，嘔吐，流涎，および軟便が雌雄の600mg/kg/day群でやや多く観察された．また病理組織学的検査で雄の600mg/kg/day群で肝臓の細胆管増生が認められたことから，無作用量は，雌雄とも100mg/kg/dayであると判断された．

((財)食品農医薬品安全性評価センター，1991年)

慢性毒性および発癌性

1. マウスを用いた24か月間発癌性試験

B6C3F1系マウスを1群雌雄各80匹とし、ビスピリバックナトリウム塩の0, 10, 100, 2500および5000ppm含有した飼料を104週間摂取させた。

その結果、雌雄とも2500ppm以上の群で体重増加抑制が認められた。臓器重量測定の結果、検体投与に起因すると考えられた変化は、雌100ppm以上の群における肝実重量の低値と、腎体重比の高値であった。病理組織検査の結果、非腫瘍性病変として雄の2500ppm以上の群で肝の多核巨細胞や小葉中心性の肝細胞腫脹が観察された。また、胆嚢の腺腔拡張が雄の2500ppm以上の群と雌の2500ppm群に、胆嚢上皮の好酸化が雄の5000ppm群で対照群に比べ多い発生を示した。腫瘍性病変としては、検体投与に関連して増加した腫瘍は観察されなかった。

以上の結果より、無作用量は雄100ppm (14.1mg/kg/day)、雌10ppm (1.7mg/kg/day)と判断された。(財)食品農医薬品安全性評価センター、1995年)

2. ラットを用いた24か月間慢性毒性/発癌性試験

F344系ラットを1群雌雄各98匹とし、ビスピリバックナトリウム塩の0, 20, 200, 3500 (雄), 5000 (雌), 7000 (雄), 10,000 (雌) ppm含有した飼料を104週間摂取させた。

その結果、一般状態では雄の3500ppm以上の群で瘦削、立毛、腹部膨満、自発運動低下などの発生頻度が対照群に比較して高く、死亡率は投与終了時において雄7000ppm群で高値を示した。血液学検査の結果、雄では200ppm以上の群で好中球比率の高値、MCHCおよびリンパ球比率の低値がみられ、雌雄の5000あるいは3500以上の群でヘマトクリット値、ヘモグロビン量、MCVおよびMCHの低値が認められた。血液生化学検査の結果、雄では7000ppm群でALP, LAPおよび5'-NDの高値がみられ、さらに同群で総蛋白およびγ-GTPの高値が認められた。雌では200ppm以上の群でクレアチニンの変化、5000ppm以上の群で中性脂肪、リン脂質およびコレステロールの低値がみられ、10,000ppm群でALP, LAP, GOT, GPTおよびγ-GTPの高値が認められた。病理組織検査の結果、非腫瘍性病変として雌雄とも肝、総胆管に観察された。肝における病変増加は雄7000および雌10,000ppm群でみられ、それらは細胞壊死、胆管増生と拡張、マクロファージ集簇、細胞増生、線維化、細胞変性などであった。総胆管では雄3500以上または雌10,000ppm群で拡張、筋性肥厚、上皮増生などがみられた。腫瘍性病変としては、検体投与に関連して増加した腫瘍は観察されなかった。

以上の結果より、無作用量は雌雄とも20ppm (雄: 1.1mg/kg/day, 雌: 1.4mg/kg/day)と判断された。(財)食品農医薬品安全性評価センター、1995年)

3. イヌを用いた12か月間慢性経口毒性試験

ビーグル犬の1群雌雄各4匹にビスピリバックナトリウム塩をゼラチンカプセルに充填して0, 10, 100, 750mg/kg/dayの用量で52週間経口投与した。

その結果、雌雄750mg/kg/day群で嘔吐、流涎の頻度が増加し、雄の750mg/kg/day群で臓器重量が増加した。病理組織検査の結果、雌雄100mg/kg/day以上の群で軽度の肝内細胆

管の増生がみられた。これらを考慮して、本試験における無作用量は雌雄とも10mg/kg/dayと判断された。(財)食品農医薬品安全性評価センター、1993年)

繁殖および催奇形性試験

1. ラットを用いた繁殖試験

CD系ラットを1群雌雄各26匹とし、ビスピリバックナトリウム塩の0, 20, 1000および10,000ppm含有した飼料をF0世代からF2児離乳時まで摂取させ、繁殖性に及ぼす影響を評価した。

その結果、親動物については、10,000ppm群において体重増加と飼料摂取量の抑制、肝重量の増加がみられ、病理組織検査では1000ppm以上の群で胆管上皮増生、10,000ppm群で肝内細胆管の増生がみられた。交尾率、受胎率、出産率については影響なかった。児動物については、10,000ppm群で体重増加抑制がみられたが、外表検査、生存率および肉眼的病理検査については影響なかった。

以上より、2世代にわたる飼料混入投与によるラット繁殖性試験において、親動物の全身性毒性に対する無作用量は20ppm、児動物の成長に対する無作用量は1000ppm、また繁殖能に対する影響はないものと判断された。

(International Research & Development Co., 1994年)

2. ラットを用いた催奇形性試験

CD系雌ラットを1群25匹とし、ビスピリバックナトリウム塩を0, 100, 300および1000mg/kg/dayの投与レベルで妊娠6日から15日までの10日間1日1回経口投与し、胎児毒性および催奇形性の有無を検討した。

その結果、母獣の一般状態観察において、1000mg/kg群で肛門性器周囲の汚れが特異的に観察された。妊娠20日における剖検では投与に起因する所見はなかった。子宮中の発育および生存率はすべての投薬群で異常はなかった。また、投与に起因すると思われる胎児奇形および変異はなかった。

以上より、親動物における無作用量は300mg/kg/day、胎児における無作用量は1000mg/kg/day、また、最高用量1000mg/kg/dayでも胎児に対して催奇形性を起こさないと判断された。

(International Research & Development Co., 1991年)

3. ウサギを用いた催奇形性試験

日本白色種雌ウサギを1群20匹とし、ビスピリバックナトリウム塩を0, 30, 100および300mg/kg/dayの投与レベルで妊娠6日から18日までの13日間1日1回経口投与し、胎児毒性および催奇形性の有無を検討した。

その結果、母獣の一般状態観察において、300mg/kg群で死亡および早産が各1例認められた。また、同群では体重増加および摂餌量の軽度な低下が認められた。一方、子宮中の発育および生存率はすべての投薬群で異常はなく、胎児奇形および変異は認められなかった。

以上より、親動物における無作用量は100mg/kg/day、胎児における無作用量は300mg/kg/day、また、最高用量300mg/kg/dayでも胎児に対して催奇形性を起こさないと判断され

た。

((財)動物繁殖研究所, 1993年)

変異原性試験

1. 復帰変異試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (TA1535, TA1537, TA1538, TA100, TA98) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (WP2 $uvrA$) を用い, 肝薬物代謝酵素系 (S9-Mix) の存在および非存在下でAmesらの方法で333 ~ 10,000 μ g/plateの濃度で検定した。

その結果, S9-MIXの有無にかかわらず, いずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数の増加はなく, 復帰変異誘発性は陰性と判定した。

(Hazleton Laboratories America Inc., 1990年)

2. DNA修復試験

枯草菌の組み換え修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い, 肝薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在および非存在下で, 14.1 ~ 2760 μ g/diskの濃度でDNAの損傷誘発性を検定した。

その結果, S-9Mixの存在および非存在下ともDNA損傷誘発性は陰性と判定した。

((財)食品農医薬品安全性評価センター, 1996年)

3. *in vitro* 不定期DNA合成試験

Fischer344系ラット雄成獣の初代培養肝細胞を用い, 検体の5 ~ 500 μ g/mlの濃度で不定期DNA合成について検討した。

その結果, 検体はラット初代培養肝細胞に対し, 不定期DNA合成を誘起しないと判定された。

(Hazleton Laboratories America Inc., 1991年)

4. *in vitro* 染色体異常誘発性

チャイニーズハムスターの卵巣由来細胞を用い, 肝薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在および非存在下で, 1250 ~ 5010 μ g/mlの濃度で染色体異常誘発性を検定した。

その結果, S-9Mix存在および非存在下とも染色体異常誘発性は陰性と判定された。

(Hazleton Laboratories America Inc., 1991年)

5. マウス小核試験

ICR系マウス 1群雌雄各 5匹を用い, 検体の1250, 2500, 5000mg/kgの用量を各 1回強制経口投与した。投与24, 48, 72時間後に骨髓塗抹標本を作成し, 正染および多染性赤血球を計測観察した。

その結果, いずれの群とも対照群と比較して差はなく, マウス骨髓細胞に対する細胞遺伝学的誘発性は陰性と判定した。

(Hazleton Washington Inc., 1991年)

一般薬理試験

ビスピリバックナトリウム塩の一般薬理試験として, 中枢神経系に対する作用, 呼吸・循環器系に対する作用, 自律神経系に対する作用, 消化管に対する作用, 骨格筋に対する

作用および血液凝固に対する作用について検討した。

その結果、ビスピリバックナトリウム塩の高用量（経口1000mg/kg）で中枢神経抑制作用，100mg/kgの静脈内投与で一過性の血圧下降を示したが，自律神経系，消化器系，骨格筋および血液凝固に対する影響はなかった。（(株)三菱化成安全科学研究所，1993年）

要 約

ビスピリバックナトリウム塩の安全性を評価するために各種毒性試験を実施した。本剤の急性毒性は，いずれの投与経路においても低毒性であった。

眼および皮膚刺激性試験では，原体では無刺激性であったが，3.0%液剤でそれぞれ中等度および軽度の刺激性が認められた。皮膚感作性は原体のMaximization法で陽性と判断されたが，Buehler法および3.0%液剤では陰性であった。

マウス，ラットおよびイヌにおける亜急性または慢性毒性/発癌性試験では，高用量投与群で体重増加抑制や，血液学および血液生化学検査項目に変化がみられ，主として肝と総胆管に病理所見が観察された。発癌性はなかった。

繁殖に対する影響および催奇形性は認められなかった。

突然変異については，試験結果はすべて陰性であったことより問題はないものと考えられた。

薬理試験では高用量で中枢神経系，血圧に対する影響が認められた。

ビスピリバックナトリウム塩は定められた使用方法および注意事項を遵守することにより，安全性を確保できる有用な農業資材である。

問合せ

クミアイ化学工業株式会社 研究開発部登録課

〒110-8782 東京都台東区池之端1-4-26

クミアイ化学工業ビル