

メフルイジドの毒性試験の概要

日産化学工業株式会社 農薬事業部企画開発部

薬剤の概要

メフルイジドは米国スリーエム社により植物成長調整剤として開発された。1974年（昭和49年）に日産化学工業株式会社が導入し、1975～1976年にかけて日本植物調節剤研究協会に試験研究を委託してその使用方法を確立した。

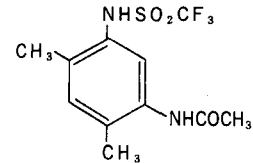
本剤は野芝、こうらい芝の草丈伸長抑制を目的として使用される。

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：メフルイジド、mefluidide

化学名：N-[2,4-dimethyl-5-[(trifluoromethyl)sulfonyl]amino]phenyl acetamide

構造式：



分子量：310.3

性状：白色結晶

融点：183～185℃

蒸気圧： 10^{-4} mm Hg 以下/25℃

溶解度(g/l、23℃)：水 0.18、DMSO 680 アセトン 310、アセトニトリル 64、酢酸エチル 50、n-オクタノール 17、エチルエーテル 3.9、塩化メチレン 2.1、ベンゼン 0.3、キシレン 0.12

急性毒性試験

急性毒性試験成績を次表に示す。

検体	動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ 値 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
原体	ラット	経口	♂	6,250	日本実験医学研究所 (1977)
			♀	7,750	
	ウサギ	経皮	♀	>4,000	Riker Lab., Inc (1975)
	マウス	経口	♂♀	1,920	Riker Lab., Inc (1975)
28%液剤	ラット	経口	♀	>5,000	Riker Lab., Inc (1975)
	ウサギ	経皮	♀	>20,000	Riker Lab., Inc (1975)
	マウス	経口	♂	2,638	ボゾリサーチセンター (1991)
			♀	3,171	
	ラット	吸入	♂♀	>19.0mg/ℓ (LC ₅₀ 値)	日本バイオアッセイ 研究センター (1990)

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

メフルイジド原体およびメフルイジド液剤の眼一次刺激性試験を、それぞれニュージーランドホワイト種の雄ウサギ3匹および雌ウサギ6匹を用い、Draizeらの方法に従って行った。試験は、原体0.1gまたは液剤0.1mlを右眼に処理し、原体については処理後24、48、72

時間および7日後に、液剤については1分、1、24および72時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。なお、左眼は対照とした。

その結果、原体では、処理後24時間に極く軽度の刺激性が結膜にみられた。液剤では、処理後1分および1時間で虹彩および結膜に軽度の刺激性変化が観察されたが、24時間以内に消失した。

以上により、本試験ではメフルイジド原体はウサギ

の眼に対して極く軽度の刺激性を、メフルイジド液剤は軽度の刺激性を有すると考えられた。

(Riker laboratories, Inc., 米国, 1975年)

2. 皮膚一次刺激性試験

メフルイジド原体およびメフルイジド液剤の皮膚一次刺激性試験を、それぞれニュージーランドホワイト種雌ウサギ6匹を用いて行った。試験は擦過傷をつけた皮膚および非擦過皮膚に原体0.5gまたは液剤0.5mlを24時間閉塞塗布した。塗布後24および72時間に適用部位の刺激性変化を Draize らの方法に従って観察した。

その結果、原体については擦過傷をつけた皮膚および擦過傷をつけた皮膚のいずれも刺激性変化はみられなかった。液剤では適用後24時間に軽度の紅斑がみられたが、72時間以内に消失した。非擦過皮膚ではいずれの観察時間でも変化はみられなかった。

以上により、本試験ではメフルイジド原体はウサギの皮膚に対して刺激性はないが、メフルイジド液剤は極く軽度の刺激性を有すると考えられた。

(Riker laboratories, Inc., 米国, 1975年)

皮膚感作性試験

1群10匹のハートレー系雄モルモットを用い、メフルイジド液剤の皮膚感作性を Maximization 法にて調べた。試験は感作処理として、動物の刈毛した背部皮膚に5%検体溶液、50% FCA で5%にした検体溶液およびFCAをそれぞれ0.1ml皮内投与し、さらに、感作を増強するため、皮内投与10日後に検体を同部位へ48時間閉塞塗布した。最終感作2週間後に、誘発処理として再度刈毛した背部皮膚に検体の25%ワセリン懸濁液を48時間閉塞塗布した。誘発処理後24および48時間に適用部位の紅斑および浮腫の有無を観察した。なお、陽性対照として2,4-ジニトロクロロベンゼンを用いた。

その結果、検体処理群では陽性反応を示す動物はみられなかった。一方、陽性対照群では全例に陽性反応が認められた。

以上より、本試験ではメフルイジド液剤のモルモットに対する皮膚感作性は陰性と考えられた。

(Riker laboratories, Inc., 米国, 1977年)

亜急性毒性試験

1. ラットにおける3ヵ月亜急性毒性試験

1群雌雄各10匹のCD系ラットにメフルイジド原体を0、300、1,000および6,000ppmの濃度に混入した飼料を3ヵ月間自由摂取させた。

その結果、試験期間中、一般状態に検体投与の影響はみられず、また、死亡例もなかった。体重変化および飼料摂取量については6,000ppm投与群の雌動物に対照群と比較して、軽度の抑制がみられた。血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査の所見に検体投与の影響はみられなかった。臓器重量にも検体投与の影響はみられなかった。肉眼的および病理組織学的検査でも検体投与に起因したと考えられる変化はみられなかった。

以上より、本試験ではメフルイジドの最大無作用量は1,000ppm(雄:72.4mg/kg/日、雌:77.9mg/kg/日)と考えられた。

(International Research and Development Corp., 米国, 1975年)

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

1群雌26匹のCD系ラットを用い、メフルイジド原体を0、15、30および60mg/kgの用量で、妊娠6日目から15日目までの10日間毎日1回強制経口投与した。妊娠20日に、帝王切開を行い、親動物および胎仔に及ぼす影響を調べた。なお、膣内に精子を確認した日を妊娠0日とした。

その結果、試験期間中いずれの投与群でも、親動物の一般状態および体重変化に検体投与の影響はみられなかった。検体投与群の黄体数、性比、総胎仔数、死亡胎仔数、着床数、胎仔体重は対照群と比較し有意差はみられなかった。また、胎仔の外表検査、内臓検査、骨格検査でも検体投与に起因する奇形の発生はみられなかった。

以上より、本試験ではメフルイジドは最高投与量の60mg/kg/日でもラットに対して催奇形性を示さないものと考えられた。

(Riker laboratories, Inc., 米国, 1982年)

2. ウサギにおける催奇形性試験

1群16~20匹のニュージーランドホワイト種雌ウサギを用い、メフルイジド原体を0、15、30および60mg/kgの用量で妊娠6~18日までの13日間毎日1回強制投与した。妊娠29日に帝王切開を行い、親動物および胎仔に及ぼす影響を調べた。なお、人工受精を行った日を妊娠0日とした。

その結果、試験期間中いずれの投与群でも、親動物の一般状態および体重変化に検体投与の影響はみられなかった。検体の各投与群の黄体数、性比、生存胎仔数、死亡胎仔数、吸収胚数、胎仔体重は対照群と比較して有意差はみられなかった。また、37℃で24時間培養後における胎仔の生存率についても検体投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。胎仔の外表検査、内臓検査および骨格検査でも検体投与に起因する奇形の発生はみられなかった。

以上より、本試験ではメフルイジドは最高投与量の60mg/kg/日でもウサギに対して催奇形性を示さないものと考えられた。

(Riker laboratories, Inc., 米国, 1975年)

変異原体

1. DNA 修復試験

枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株 (H-17) および欠損株 (M-45) を用い、ストリーク法による Rec-assay を行い、メフルイジド原体の DNA 損傷性を調べた。試験は検体を0、20、50、100、200、500、1,000、2,000および5,000 μ g/diskの濃度で、菌株に処理し、37℃で1晩培養後の生育阻止帯を測定した。なお、陰性対照物質としてカナマイシンを、陽性対照物質としてマイトマイシン-Cを用いた。

その結果、検体処理群においては、いずれの濃度でも両菌株に生育阻止帯を生じなかった。一方、陽性対照群では両菌株間に著明な生育阻止帯の差を生じた。また、陰性対照群では両菌株に同程度の生育阻止帯がみられた。

以上より、本試験では、メフルイジドの DNA 損傷性は陰性と判断された。(残留農薬研究所, 1981年)

2. 復帰変異試験

サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) のヒスタジン要求菌株である TA1535、TA1537、TA1538、TA98

および TA100 ならびに大腸菌 (*Escherichia Coli*) のトリプトファン要求性菌株である WP 2 hcr⁻株を用い、Ames らの方法に従い、復帰変異試験を行って、メフルイジド原体の変異原性を調べた。試験はラット肝薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下において、検体を0、10、50、100、500、1,000および5,000 μ g/プレートの濃度で各菌株に処理し、48時間培養後に復帰変異コロニーを計数した。なお、陽性対照物質として AF-2、2-アミノアントラセン等を用いた。

その結果、検体処理プレートでは S-9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、対照と比較して復帰変異コロニー数の増加はみられなかった。一方、陽性対照のプレートでは著明な復帰変異コロニー数の増加がみられた。

以上より、本試験では、メフルイジドの変異原性は陰性と考えられた。(残留農薬研究所, 1981年)

3. 染色体異常試験

チャイニーズハムスター肺由来の株細胞である CHL 細胞を用い、メフルイジド原体の染色体異常誘起性を調べた。試験はラット肝薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下において、検体を0、0.39、0.78、1.55および3.10mg/mlの濃度で細胞を処理した。各濃度で200個の分裂中期像を観察し、染色体の構造異常および数的異常の有無について調べた。なお、陽性対照物質としてマイトマイシン-CおよびN-ジメチルニトロソアミンを用いた。

その結果、S-9 Mix の有無にかかわらず検体処理群では染色体に構造異常を有する細胞および倍数体細胞の出現率の増加はみられなかった。一方、陽性対照群では染色体に構造異常を有する細胞の出現率が著明に増加した。

以上の結果より、本試験ではメフルイジドの染色体異常誘起性は陰性と考えられた。

(相互生物医学研究所, 1989年)

生体機能に及ぼす影響

メフルイジドの生体機能に及ぼす影響を調べるために、以下の一般薬理試験を行った。

なお、試験に用いたメフルイジド原体の投与量は、経口投与の場合、60、200および600mg/kg (マウス) あるいは200、600および2,000mg/kg (ラット) を、腹腔

内投与の場合、600mg/kgを用いた。また、*in vitro*での処理濃度は 1×10^{-6} 、 1×10^{-5} および 1×10^{-4} Mを用いた。

中枢に対する作用

マウスに検体を経口投与し、一般状態に及ぼす影響、運動協調性および筋弛緩作用に及ぼす影響ならびにヘキサバルビタール麻酔に及ぼす影響について調べた。

呼吸・循環器系に対する作用

イヌに検体を腹腔内投与し、呼吸、血圧、心電図、心拍数および血流量に及ぼす影響について調べた。

自律神経に対する作用

モルモット摘出回腸に及ぼす影響について調べた。

消化器に対する作用

マウスに検体を経口投与し、腸管の炭末輸送能に及ぼす作用について調べた。

骨格筋に対する作用

ラットに検体を経口投与し、坐骨神経一腓腹筋標本に及ぼす影響について調べた。

血液に対する作用

ラットに検体を経口投与し、血液凝固に及ぼす影響について調べた。

以上の試験結果より、メフルイジドは高濃度処理では体温の上昇、麻酔時間の短縮などの中枢興奮作用を有すること、大腿動脈の血流量を減少させ、血圧上昇を来すが心拍数には影響を及ぼさないこと、坐骨神経刺激による骨格筋の収縮を増大させることが示された。

(臨床医科学研究所、1989年)

要 約

メフルイジドの安全性評価を行うため、各種毒性試験を行った。

その結果、本剤の原体および液剤の急性毒性は比較的低いいわゆる普通物に相当する。液剤には軽度の眼刺激性および極く軽度の皮膚刺激性がみられた。液剤の皮膚感作性は認められなかった。亜急性毒性では高濃度投与群で体重増加抑制がみられたが、その他、検体投与に起因する症状や病変は認められなかった。催奇形性および変異原性は認められなかった。一般薬理試験では高濃度処理において中枢興奮作用が認められた。

本剤は昭和52年9月に申請して昭和55年7月に農薬登録され、芝に対する草丈伸長抑制剤として使用され

ている。

問合せ

日産化学工業株式会社 農薬事業部企画開発部
〒101 東京都千代田区神田錦町3-7-1