

## リニュロンの毒性試験の概要

デュボン ジャパン リミテッド農業用製品事業 企画・開発部

### 薬剤の概要

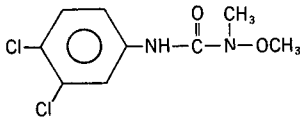
リニュロンは米国デュボン社によって1960年（昭和35年）に開発されたフェニル尿素系の除草剤である。本剤は米国ではロロックス液剤及びDF剤（顆粒状水和剤）として市販されている。日本に於いては、昭和38年から委託試験が開始され、昭和40年12月にロロックス水和剤（リニュロン50%）、昭和46年にセルビーン水和剤及び粒剤（リニュロン7.5%+IPC17.5%）、昭和53年にロロックス粒剤（リニュロン1.5%）がそれぞれ登録され、市販された。平成3年にカイトック乳剤（リニュロン10%+ペンディメタリン15.0%）が登録された。本剤は畑作用の除草剤として広い適用性を持ち、特にとうもろこし、ばれいしょ、にんじんを中心に使用されている。

本剤の物理化学的性質を以下に示す。

一般名：リニュロン、Linuron

化学名：3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メトキシ-N-メチル尿素  
 3-(3,4-dichlorophenyl)-1-methoxy-N-methylurea

構造式：



分子式：C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：249.1

外観：白色結晶状固体

融点：94-98℃

蒸気圧：1.5×10<sup>-5</sup>mm Hg (24℃)

溶解度 (g/100g 溶媒/25℃)：

水 75ppm

エタノール-可溶

アセトン-易溶

一般の芳香族溶媒-可溶

脂肪族炭化水素-微溶

分配係数 (n-オクタノール/水)：K<sub>o/w</sub>=42.5

安定性：融点付近まで安定、pH 5、7及び9の水溶液中で20℃の条件下で5及び5,000ppmの濃度で30日間安定。土壌微生物により分解を受ける。

本剤の各種毒性試験結果を以下に示す。

### 急性毒性試験

検体	動物	投与経路	性別	LD50 (mg/kg)	試験機関 (報告書作成年)
原体	ラット	経口	♂	1,254	動物繁殖研究所 (1978年)
			♀	1,196	
		皮下	♂	2,996	
			♀	3,111	
		腹腔	♂	458	
			♀	459	
ラット	経皮	♂♀	>2,000	佛臨床医学研究所 (1986年)	
		吸入	♂	6.15*(mg/l)	米国デュボン社 ハスケル研究所 (1980年)
製剤	ラット	経口	♂	2,873	動物繁殖研究所 (1978年)
			♀	1,906	
		皮下	♂	4,632	
			♀	3,414	
		腹腔	♂	461	
			♀	455	
製剤	ラット	経口 <sup>a)</sup>	♂	4,833	米国デュボン社 ハスケル研究所 (1979年)
			♀	4,060	
	マウス	経口 <sup>b)</sup>	♂	>5,000	佛臨床医学研究所 (1986年)
			♀	6,311	
	ウサギ	経皮 <sup>b)</sup>	♂	>5,000**	米国ヘイズルトン 研究所 (1966年)

\*：概算致死濃度

\*\*：有効成分換算値

a) 50% DF剤

b) 50%水和剤

## 刺激性・感作性試験

リニュロンの眼及び皮膚に対する刺激性について白色種ウサギ及び Hartley 系モルモットを用いて検討した。

### 1. 眼一次刺激性試験

検体 (50% DF 剤) 0.1ml (47mg) を 9 匹の動物の右眼に投与し、その内 3 匹については投与 20 秒後に洗眼し、残りの 6 匹は非洗眼群とした。

投与後 1、2、3、4 及び 9 日目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。その結果、非洗眼群で過性の極軽度の結膜刺激性が認められたが、角膜及び虹彩に影響は認められなかった。また、洗浄眼について検体の投与による影響は認められなかった。従って、リニュロンはウサギの眼に対して極軽度の結膜刺激性を有するものと判断された。

(米国デュポン社ハスケル研究所、1979年)

### 2-1. 皮膚一次刺激性及び皮膚感作性試験

検体の 7.5 及び 75% ジメチルフタレート懸濁液をモルモットの背部刈毛皮膚に適用し、皮膚刺激性を観察した。また、検体の 1% ジメチルフタレート懸濁液を週 1 回ずつ計 4 回仙骨皮内注射し、最終感作の 14 日後に検体の 7.5 及び 75% のジメチルフタレート懸濁液を各 0.05 ml ずつ、動物の背部刈毛皮膚に適用し、皮膚感作性を観察した。観察は、一次刺激性及び、惹起試験の適用 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等について行なった。その結果、いずれの観察時に於いても皮膚に異常は認められず、従ってリニュロンのモルモットに於ける皮膚一次刺激性及び皮膚感作性は陰性であると判断された。

(米国ヘイズルトン研究所、1985年)

### 2-2. 皮膚一次刺激性及び皮膚感作試験

検体 (50% DF 剤) の 5 及び 50% ジメチルフタレート懸濁液をモルモットの刈毛した肩部健丈皮膚に適用し、皮膚一次刺激性を観察した。また、検体の 1% ジメチルフタレート懸濁液を週 1 回ずつ計 4 回仙骨皮内注射し、最終感作の 18 日後に検体の 5 及び 50% ジメチルフタレート懸濁液を各 0.05ml ずつ、動物の肩部刈毛皮膚に適用し、皮膚感作性を観察した。観察は一次刺激性及び惹起試験の適用 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑

及び浮腫の有無等について行なった。その結果、検体の 5% 濃度に於いて皮膚刺激性は認められなかった。50% 濃度では、適用後 24 時間目に軽度の皮膚刺激性が認められたが 48 時間後には消失した。皮膚感作性は認められなかった。

(米国デュポン社ハスケル研究所、1982年)

## 亜急性毒性試験

### ラットに於ける 90 日間亜急性経口毒性試験

リニュロンを 0、80、400 及び 2,000ppm の濃度で含有した飼料を 1 群雄雌各 8 匹の ChR-CD ラットに 90 日間摂食させた。その結果、全投与期間を通して、検体投与に関連した中毒症状は認められず、いずれの群に於いても死亡は認められなかった。

2,000ppm 投与群雌雄で対照群に比べて体重及び摂餌量の減少が認められた。

血液学的検査では、投与開始 2 ヶ月目に 400 及び 2,000 ppm 投与群雌雄で赤血球数及びヘモグロビン濃度の減少、並びに血球破壊が見られたが投与終了時には回復した。2,000ppm 群雌雄では、赤血球の平均直径及び平均赤血球容積の増加が認められ、雄では白血球增多症も認められた。400 及び 2,000ppm 投与群雌雄では、進行性の貧血が見られ、2,000ppm 投与群では有意差が認められた。また、全投与群でメトヘモグロビン濃度の軽度の増加が見られた。臓器重量測定では、いずれの投与群に於いても検体投与によると思われる影響は認められなかった。

肉眼的及び病理組織学的検査では、2,000ppm 投与群で、血液学的検査に於いて認められた血球の破壊に対する生体内の反応を示唆する骨髓、脾及び肝の Kupffer 細胞の中等度の変化が認められた。

また同群の肝、腎、脾、肺、精巣、副腎及び甲状腺に於いても軽度から中等度の変化が認められた。

この変化は、400ppm 投与群の肝、脾、骨髓、腎、副腎及び甲状腺の少数例でも認められたが顕著ではなかった。

以上の結果より、リニュロンのラットに於ける 90 日間混餌投与試験による最大無作用量は、400ppm 以上の投与群で血液学的変化が認められたことを考慮して 80ppm (雄: 6.46mg/kg/日、雌: 6.82mg/kg/日) であると判断した。(米国デュポン社ハスケル研究所、1961年)

## 慢性毒性試験

### 1. ラットに於ける24ヶ月慢性毒性及び発癌性試験

リニュロンを0、25、125及び625ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄各35匹のRochesterラットに24ヶ月間摂食させた。その結果、全投与期間を通して、検体投与に関連した中毒症状は認められず、雌雄で認められた死亡はその殆どが呼吸器感染症によるものであった。625ppm投与群の雄では投与後6ヶ月間、雌では24ヶ月間、検体投与によると思われる体重は増加抑制が認められ、雌雄で摂餌量の低下も認められた。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査のいずれに於いても検体の投与によると思われる影響は認められなかった。臓器重量測定では、慢性呼吸器感染症によると思われる肺重量の変化が認められたが、検体投与による影響は見られなかった。

病理組織学的検査では、呼吸器感染症及び慢性腎臓感染症が全投与群で数例認められた。対照群に比べ投与群で脾臓の赤血球増生が僅かに増加したが、用量相関性は認められなかった。

625ppm投与群雌雄では、脾臓のヘモジデリン含有が増加し、雄の骨髄で認められた赤血球系細胞の増加と考え合わせると赤血球破壊の増加を表わすものと考えられた。腫瘍性病変に関して検体の投与によると思われる発生頻度の上昇及び発生の早期化は認められなかった。

以上の結果より、リニュロンのラットに於ける24ヶ月間混餌投与試験による最大無作用量は、625ppm投与群の脾臓及び骨髄でヘモジデリン含有の増加及び赤血球系細胞の増加が認められたことを考慮して125ppm(雄：9.1mg/kg/日、雌：8.9mg/kg/日)であると判断した。

(米国ローチェスター大学、1962年)

### 2. ラットに於ける24ヶ月慢性毒性及び発癌性試験

リニュロンを0、50、125及び625ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄各80匹のChR-CDラットに24ヶ月間摂食させた。その結果、全投与期間を通して、検体投与に関連した中毒症状は認められず、死亡率に於いても対照群と各投与群とで差異を認めなかった。

625ppm投与群雌雄で試験期間を通して有意な体重増加抑制が認められた。また同群雌雄で一時的な摂餌量の低下が認められたが投与開始3ヶ月目以降回復した。

血液学的検査では、全投与群雄で一時的な平均赤血球数の有意な減少が認められ、用量相関性を示した。

投与群雌では、50ppm投与群でヘマトクリット値及びヘモグロビン量の有意な減少、125ppm投与群では、赤血球数及びヘモグロビン量の低下、625ppm投与群では、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低下が認められ、ヘモグロビン濃度及び赤血球数に於いては、検体投与量との間に用量相関性が認められた。又、125及び625ppm投与群雄で平均赤血球容積(MCV)及び平均赤血球色素量(MCH)の有意な増加が認められ、網赤血球增多症の可能性が強く示唆された。血液生化学的検査では、検体の投与によると思われる有意な変化は認められず、尿検査に於いても、625ppm投与群雌で希釈尿が認められたのみであった。

臓器重量測定では、625ppm投与群雄で絶対精巣重量及び相対精巣重量の有意な増加及び腎臓及び胃の絶対重量の有意な減少が認められた。125ppm投与群雄では絶対精巣重量の有意な増加が認められた。125及び625ppm投与群で認められた絶対及び相対精巣重量(625ppm群のみ)の有意な増加は良性的間質細胞腺腫の発生頻度増加に一致する。

625ppm投与群雌では、主要臓器の絶対及び相対重量が対照群に比べて有意に減少もしくは増加した。これらの雌に於ける絶対及び相対臓器重量の変化は同群の動物の最終体重と平均体重の増加量が著しく減少したことと一致する。病理組織学的検査では、投与開始12ヶ月時の中間屠殺時に、625ppm投与群雌で脾臓の著しいヘモジデリン沈着増加、骨髄の赤血球造血亢進及び軽微な肝臓のヘモジデリン沈着増加が認められ、用量相関性を示した。

125ppm投与群雌では脾臓で軽微なヘモジデリン沈着症が見られた。更に軽微ないし中等度の子宮内膜の過形成が認められた。また625ppm投与群雄では脾臓で軽微なヘモジデリン沈着症を伴った著しい充血が認められた。

最終屠殺時には、125及び625ppm投与群雄の精巣で、間質細胞腺腫の有意な増加(用量相関性あり)及び精巣上体で亜急性の血管周囲炎または血管炎の有意な増加が認められた。

肝に於いては、肝細胞巨細胞症、合胞体形成及び肝細胞索間に於ける放射状の線維増生が見られ、用量相関性が認められた。625ppm投与群雄の肝では類洞拡張が、また同群及び125ppm投与群では限局性または巣状の肝細胞変性が有意に増加した。リンパ造血系の変化として

は、リンパ球浸潤が125及び625ppm投与群の雄の肝の小葉周辺域、腎の血管周囲及び隣間質で、また625ppm投与群の肺の血管周囲で有意に増加した。625ppm投与群雌雄の脾、骨髄、肝星細胞及び同群と125ppm投与群の腸間膜リンパ節でヘモジデリン沈着増加が観察された。625ppm投与群の雌では、脾で髓外造血亢進、胸腺のリンパ濾胞萎縮、甲状腺及び子宮内膜の嚢胞状過形成が有意に増加した。

腎に於ける変化としては、125及び625ppm投与群雄で鉍質沈着と腎盂粘膜移行上皮の過形成、両群雌では管内結石、625ppm投与群雌では集合管拡張の有意な増加が認められた。

以上の結果より、リニュロンのラットに於ける24ヶ月間混餌投与試験による最大無作用量は、125ppm以上の投与群で病理組織学的検査及び血液学的検査で検体の投与によると考えられる変化が認められたことから、50ppm(雄:2.4mg/kg/日、雌:3.4mg/kg/日)であると判断した。(米国デュポン社ハスケル研究所、1980年)

### 3. マウスに於ける24ヶ月慢性毒性及び発癌性試験

リニュロンを0、50、150及び1,500ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄各80匹のCD<sup>®</sup>系マウスに24ヶ月間摂食させた。その結果、全投与期間を通して、検体の投与に関連した中毒症状は認められず、死亡率に於いても対照群と各投与群とで差異を認めなかった。

1,500ppm投与群雌雄で投与期間中平均体重及び体重増加量に有意な低値が認められた以外検体投与による影響はなかった。検体投与群は、対照群と比べて低い摂餌量を示したが両群間で平均食餌効率に差異は認められなかった。血液学的検査では、一時的に1,500ppm投与群雌雄で赤血球数の軽微な減少及び平均赤血球容積並びに平均赤血球色素量の増加が見られ、雄では用量相関性を示した。また、1,500ppm投与群雌雄では対照群に比べてメトヘモグロビン量の高値が認められた。臓器重量測定では、1,500及び150ppm投与群雄の絶対胸腺重量及び相対胸腺重量が対照群に比べて有意に減少し、1,500ppm投与群雌では、平均絶対及び相対肝臓重量、並びに相対心重量が有意に増加した。これらの重量変化のうち、相対心重量を除いて、用量相関性が認められた。しかし、胸腺及び心臓については、病理組織学的検査で病変が認められず、重量変化の生物学的有意性は不明瞭であった。それ以外の変化は用量相関性が明確でなく、投与による影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査では、1,500ppm投与群雌雄に於いて肝細胞腫大、肝細胞質変性、肝細胞の空胞化、出血及び壊死、脾臓で軽微なヘモジデリン沈着が認められた。また、50ppm投与群及び1,500ppm投与群雌に於いて肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。しかし、肝細胞癌の頻度の有意な増加は雌雄共に認められず、腺腫(良性)と癌(悪性)の合計数についての解析で、雌の1,500ppm投与群にのみ有意な増加が見られた。用量相関性についても雌の腺腫のみ或いは腺腫と癌の合計数の解析に於いてのみ認められた。

以上の結果より、リニュロンのマウスに於ける24ヶ月間混餌投与試験による最大無作用量は、1,500ppm投与群雌雄の肝臓で病理組織学的変化が認められたことを考慮して150ppm(雄:19mg/kg/日、雌:21mg/kg/日)であると判断した。

(米国デュポン社ハスケル研究所、1982年)

### 4. イヌに於ける24ヶ月慢性毒性試験

リニュロンを0、25、125及び625ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄各3匹のビーグル犬に24ヶ月間摂食させた。その結果、全投与期間を通して、検体投与に関連した中毒症状及び死亡は認められなかった。

体重に関しても検体の投与によると考えられる変化は認められなかった。血液学的検査では、試験終了時に125ppm投与群雌で赤血球数の有意な減少、625ppm投与群雄で平均赤血球数ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の有意な減少が認められた。投与開始12ヶ月時に認められた125及び625ppm投与群雌に於ける赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の平均値の低下は有意でなかった。血液生化学的検査では、全投与群の2~6匹の動物で異常色素が認められた。尿検査に於いては検体の投与による異常は認められなかった。臓器重量測定では、625ppm投与群で平均相対肝重量の増加が認められたが統計学的に有意ではなかった。病理組織学的検査では、625ppm投与群に於いて骨髄の赤血球増生及び肝のクッパー細胞に色素の蓄積増加が認められたが、その他の投与群では有意な変化は認められなかった。以上の結果より、リニュロンのイヌに於ける24ヶ月間混餌投与試験による最大無作用量は、625ppm投与群雌雄に於ける肝臓及び骨髄に認められた変化、並びに125ppm投与群雌に認められた血液学的所見を考慮して雄で125ppm(3.50mg/kg/日)、雌で25ppm(0.65mg/kg/日)であると判断した。

(米国ローチェスター大学、1963年)

(米国デュボン社ハスケル研究所、1984年)

## 繁殖性試験

### 1. ラットに於ける3世代繁殖毒性試験

リニュロンを0及び125ppmの濃度で含有した飼料を1群雄8匹、雌16匹のRochester ラットに3世代(P、F1、F2)にわたり自由摂取させた。P、F1及びF2の各世代で2度の交配を行ない、次世代を得た。第2産仔動物の一部を離乳後選出し、次世代の親動物とした。F3世代の第2産仔動物の対照群及び各投与群について病理組織学的検査を実施した。その結果、125ppm投与群のF2b世代に於いて離乳仔体重の有意な軽減が見られたが次世代では認められなかった。以上の結果より、リニュロンのラットに於ける3世代繁殖毒性試験による最大無作用量は、投与群に於いて、その交配能力、繁殖能力及び病理組織学的検査結果に検体の投与に関連した変化が認められなかったことより125ppm以上であると判断した。

(米国ローチェスター大学、1962年)

### 2. ラットに於ける2世代繁殖毒性試験

リニュロンを0、25、125及び625ppmの濃度で含有した飼料を1群雌雄各20匹のCrI:CD<sup>®</sup>ラットに2世代(P、F1)にわたり自由摂取させた。P及びF1の各世代で2度の交配を行ない次世代を得た。第2産仔動物の一部を離乳後選出し、次世代の親動物とした。F2世代の第2産仔動物の対照群及び125ppm投与群より、それぞれ雌雄10例の離乳ラットを選出し、病理組織学的検査を実施した。その結果、125ppm投与群雌の親動物の体重及び体重増加量がP世代とF2世代に於いて低下したが繁殖能力及び哺育能力に異常は見られなかった。625ppm投与群雌雄の親動物では体重と体重増加量が低下し、脱毛の発生頻度が増加した。又、繁殖能力に対する影響としては、妊娠率及び同腹仔数の低下、哺育仔の生存率と体重値の低下が認められた。病理学的所見としては、625ppm投与群のF2b離乳仔雌雄に肝臓重量及び腎臓重量の低下と肝臓細胞の萎縮、細胞質内明領域の減少が認められた。

以上の結果より、リニュロンのラットに於ける2世代繁殖毒性試験による最大無作用量は、625ppm投与群に於ける繁殖能力への影響を考慮して125ppm(雄:8.46mg/kg/日、雌:10.00mg/kg/日)であると判断した。

## 催奇形性試験

### 1. ラットに於ける催奇形性試験

リニュロンを0、50、125及び625ppmの濃度で含有する飼料を1群27匹のChR-CD妊娠ラットに妊娠6日~15日目までの10日間摂取させた。母体については妊娠21日目に黄体数、着床数、生存及び死亡胎仔数、吸収胚数を検査し、生存胎仔については、外表異常、内臓及び神経系異常、骨格異常の有無を検査した。その結果、母動物に対する影響として625ppm投与群で摂餌量の減少と体重増加抑制が認められた。体重及び一般症状では、625ppm投与群の1例に血性流涙が認められただけであった。胎仔では検体投与群の異なった6腹中7匹の胎仔に少数の奇形が認められたが、形態が異なり、用量相関性も認められなかったことから検体投与によるものではないものと判断した。認められた異常は全て生物学的骨形成上の変異かまたはこの種のラットに遺伝的に発生する変異であった。

以上の結果より、リニュロンのラットに於ける催奇形性試験による母体に対する最大無作用量は、125ppm(12.1mg/kg/日)であると判断され、最高投与量の625ppm(49.8mg/kg/日)の濃度でも胎仔に対して催奇形性を及ぼさないものと判断した。

(米国デュボン社ハスケル研究所、1979年)

### 2. ウサギに於ける催奇形性試験

リニュロンを0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液に懸濁し、0、5、25及び100mg/kgの投与レベルで1群25匹のニュージランド白色種ウサギに妊娠7日~19日目までの13日間、毎日1回経口投与した。

母体については妊娠29日目に黄体数、着床数及びその位置、生存及び死亡胎仔数、早期及び後期吸収胚数を検査し、生存胎仔については、外表異常、内臓異常及び骨格異常の有無を検査した。その結果、母動物に対する影響として、100mg/kg投与群で5匹の流産及び平均肝重量の有意な増加が認められた。また、投与期間中、25及び100mg/kg投与群で母動物の体重増加量の抑制及び1日当たり平均摂餌量(g/kg)の減少が認められ、100mg/kg投与群では統計学的に有意であった。胎仔では、100mg/kg投与群で体重の減少が認められたが、

統計学的に有意ではなかった。骨格検査に於いては100 mg/kg投与群で不規則な形状の頭泉門(変異)が観察され、その発生率は対照群に比べて有意に高かったが奇形は認められなかった。以上の結果より、リニュロンのウサギに於ける催奇形性試験による母体に対する最大無作用量は、5 mg/kg/日であり、胎仔の発育に対する最大無作用量は25mg/kg/日であると判断した。また最高投与量の100mg/kg/日に於いても胎仔に対して催奇形性を及ぼさないものと判断した。

(米国アーガスリサーチ研究所、1985年)

### 3. ウサギに於ける催奇形性試験

検体(50%水和剤)を0、25及び125ppmの濃度で含有する飼料を1群8匹のニュージーランド白色種ウサギに妊娠8日~16日目までの9日間自由摂取させた。母体については、妊娠28、29日目に着床数、吸収胚の有無、胎仔及び産仔の生存及び死亡数を検査し、生存胎仔については、外表異常及び骨格異常の有無を検査した。その結果、対照群及び25ppm投与群で未発育仔が認められたが、形態的異常及び用量相関性がなかったことより、検体の投与によるものではないと考えられた。

以上の結果より、リニュロンのウサギに於ける催奇形性試験による母体に対する最大無作用量は、最高投与量の125ppm(145.23mg/kg/日)であると判断され、125 ppmに於いても胎仔に対して催奇形性を及ぼさないものと判断した。(米国ヘイズルトン研究所、1965年)

## 変異原性試験

### 1. DNA修復性

枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、Rec-assay法でリニュロンを20、100、200、500、1,000、2,000、5,000及び10,000 $\mu$ g/diskの濃度で処理した時のDNA損傷誘発性を検討した。その結果、最高濃度である10,000 $\mu$ g/diskに於いても両株に生育阻止が認められなかったことから、リニュロンのDNA損傷誘発性は陰性であると判断した。(勸残留農薬研究所、1977及び1984年)

### 2. 遺伝子突然変異原性

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 5株(TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100)及びトリプトファン要求性の大腸菌 *E.*

*coli* (WP 2 hcr-)株を用い、ラット肝より調製した薬物代謝酵素系(S 9-Mix)の存在及び非存在下でAmesらの方法により、リニュロンを10、50、100、500、1,000、2,500及び5,000 $\mu$ g/plate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、薬物代謝酵素系の存在及び非存在にかかわらず最高濃度である35,000 $\mu$ g/plateに於いても対照群に比べ復帰変異コロニー数の増加が認められなかったことから、リニュロンの復帰変異誘発性は陰性であると判断した。

(勸残留農薬研究所、1977及び1984年)

### 3. In Vivo 染色体異常誘発性

リニュロンを0、100、300及び1,000mg/kgの用量でSD系ラットの雌雄に1回経口投与し、投与6、12、24及び48時間後に染色体標本を製して染色体異常の有無を検査した。その結果、いずれの用量及び標本作製時間に於いても陰性対照と比較して染色体異常発生頻度の有意な増加は認められなかった。以上の結果より、リニュロンのIn Vivo条件下に於ける染色体異常誘発性は陰性であると判断した。

(米国ヘイズルトン研究所、1983年)

## 一般薬理試験

### ○中枢神経に対する作用

#### ●睡眠延長作用

リニュロンを100、300及び1,000mg/kgの用量でSlc:ICR系マウスに腹腔内投与し、正向反射の消失から回復までの時間を睡眠時間として測定した。更に、検体の3、10、30及び100mg/kg単回投与及び100mg/kg4日間連続投与群について追加試験を実施した。その結果、30mg/kg以上の投与群で睡眠時間の有意な延長又は延長傾向が認められた。100mg/kg用量の連続投与では睡眠時間の延長は認められなかった。

### ○呼吸・循環器系に対する作用

リニュロンを3,000mg/kgの用量でイヌに腹腔内投与し、呼吸、心電図、血圧、心拍数及び血流量を観察した。

その結果、呼吸数及び血圧ではそれぞれ減少傾向並びに下降傾向、心電図ではQ-T時間の短縮傾向、心拍数及び血流量では増加傾向がそれぞれ認められた。しかしながら、心電図に於けるQ-T時間の短縮は心

拍数の増加に伴うものと思われた。

#### ○自律神経系に対する作用

リニュロンを3,000mg/kgの用量でネコに腹腔内投与し、上頸交換神経の節前及び節後線維刺激、迷走神経刺激、及び Nor の舌下動脈内投与及び Ach の静脈内投与により惹起される瞬膜、血圧及び心拍数の変化を観察した。その結果、上頸交換神経節線維刺激、節後線維刺激並びに Nor の動脈内への投与による瞬膜収縮、更に迷走神経刺激による心拍数減少反応に於いて抑制又は抑制傾向が認められた。しかしながら、これらの作用は特異的なものとは考えられなかった。また、迷走神経刺激並びに Ach 投与による降圧反応の抑制又は抑制傾向が認められたが、これらは同時に認められた血圧レベルの顕著な下降によるものと考えられた。

#### ○血液に対する作用

リニュロンを10、30及び100mg/kgの用量で Slc : Wistar/KY ラットに経口投与した後、腹部大動脈より採血し、血漿プロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間及びフィブリノーゲン量を測定した。その結果、いずれの投与群に於いても血液凝固能への影響は認められなかった。(株)臨床医科学研究所、1989年)

### 要 約

リニュロンについて、各種毒性試験を実施し、安全性を評価した。その結果、リニュロンは経口・経皮・吸入毒性も低く、急性中毒の発現を示唆する有意な症状も認められず、眼及び皮膚に対する一次刺激性ならびに皮膚感作性も殆ど認められず、普通物に該当した。また慢性毒性及び発癌性試験に於いても特記すべき病理学的所見は認められずその他の繁殖性、催奇形性及び変異原性試験に於いても毒性症状の発現は認められなかった。

リニュロンはここに紹介した毒性試験成績も含めて、1988年6月に米国 EPA のスペシャルレビューPD2/3にて最終的に評価され、1989年1月には特に追加要求もなく安全性に問題のない剤として評価を終了した経緯があり、魚毒性も低く、その使用方法及び一般的注意事項を遵守すれば、環境及び作業員への安全性の高い薬剤であり、有用な農業資材の一つとして評価されている。

#### 問合せ

デュボン ジャパン リミテッド  
農業用製品事業 企画・開発部  
〒105 東京都港区虎ノ門2丁目10番1号  
新日鉱ビル デュポントワー