

フルルプリミドールの毒性試験の概要

ダウ・ケミカル日本株式会社
ダウ・エランコ事業部門

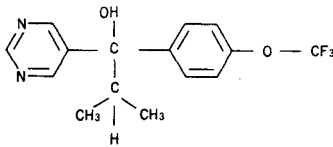
薬剤の概要

米国イーライリリー社は、ピリミジン系の草丈抑制剤アンシミドールを発見し、商品化した。さらにアンシミドールの残効性を改良した同系化合物フルルプリミドールの開発に着手し、昭和62年に米国農薬登録を取得した。わが国においては、昭和55年より開発を公的に開始し、洋芝用の草丈抑制剤として効果を示すことを確認した。

本剤の化学構造と物理化学的性質は以下に示す通りである。

化学名：2-メチル1-ピリミジン-5-イル-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロパン-1-オール

化学構造：



分子量：312.29

性状：白色結晶

融点：96.8~96.9℃

溶解度：(25℃)

水	0.13 g / ℓ
ヘキサン	1~2
アセトン	600~800
メタノール	700~800

ここでは、本剤の登録取得のために実施された安全性評価のための各種毒性試験について、とりまとめて報告する。

急性毒性試験（経口、経皮および吸入）

種々の投与経路による急性毒性試験を行ない、表1に示す結果を得た。

刺激性試験

フルルプリミドール製剤の眼および皮膚における一次刺激性を確かめるため、ウサギを用いて実施した。

1. 眼刺激性

一方を対照眼、他方を処理眼として、フルルプリミドール50%製剤を点眼した。角膜、虹彩および結膜について7日間観察し、刺激性の評価を行った。全動物に角膜および結膜の刺激性変化が、3例中2例に虹彩の刺激性変化がみられた。全症状は処理後48時間目までに回復した。(リリー研究所 1985年)

また、50%製剤の625倍希釈液を同様に点眼し、刺激性変化を観察した。いずれの動物にも刺激性変化は認められなかった。(環境保健生物研究センター1987年)

2. 皮膚刺激性

刈毛したウサギ背部皮膚に、フルルプリミドール50%製剤の5000mg/kgに相当する量を希釈せずに塗布し皮膚の刺激性変化を調べた。6例中全例に紅斑、4例に浮腫がみられた。(リリー研究所 1985年)

表1：フルルプリミドールの急性毒性試験成績

検体	動物種	投与経路	供試数	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関	報告年
原体	ラット	経口	♂・♀10	♂1413 ♀1875	残留農薬研究所	1983
	マウス	経口	♂・♀10	♂959 ♂920	//	
	ラット	経皮	♂・♀10	>5000	//	1987
	ラット	吸入	♂・♀10	>5.231mg/ℓ	リリー研究所	
製剤	ラット	経口	♂・♀10	♂1698 ♀1972	残留農薬研究所	1987
	マウス	経口	♂・♀10	♂2371 ♀3020	//	
	ウサギ	経皮	♂・♀5	>5000	リリー研究所	1985

また、50%製剤の625倍希釈液を同様に塗布し、刺激性変化を観察した。24時間目に1例で軽度紅斑がみられたのみであった。(環境保険生物研究センター1987年)

以上の結果より、フルルプリミドールは、軽度の眼および皮膚刺激性はあるが、使用時最高濃度である625倍希釈液では刺激性はないものと判断される。

皮膚感作性試験

ハートレー系モルモットを用い、Buehler法に準じて、フルルプリミドール50%製剤50mgを、週3回、2週間にわたって適用した。感作終了後、10日間休薬し同動物で誘発を行った。誘発後24、48及び72時間に適用部位の反応を観察した。陽性対照にはDNCBを用いた。その結果、いづれの時期にも変化はみられなかった。一方、陽性対照群では、明白な変化が表われた。

以上の結果より、フルルプリミドールの感作性は陰性であると判断された。

亜急性毒性試験

1. ラットにおける3カ月亜急性毒性試験

一群雌雄各25匹のFischer系ラットにフルルプリミドールを0、25、90、300及び1000ppm含有させて飼料を3カ月間摂食させ、その内各群5匹ずつにその後対照飼料を1カ月及び2カ月間与えた。

その結果、試験期間中死亡例はなく、投与に関連した臨床症状も認められなかった。1000ppm群雄で体重増加抑制がみられ、同群で摂餌量も減少した。食餌効率では統計学的有意差が散見されたが、投与終了時には回復しており、毒性学的に意味はないと考えられた。血液学的検査では、300ppm群以上の雄で、ヘマトクリット値及び赤血球数の増加が認められた。血液生化学的検査項目で統計学的有意差が散見されたが毒性学的意義はないものと考えられた。また、肝のP-ニトロアニソール代謝速度の測定では、雄の90ppm以上、雌の300ppm以上の投与群で代謝速度が有意に増加した。臓器重量では、1000ppm以上の投与群で、肝重量及び相対重量の増加が認められた。また、卵巣重量の増加等が散見されたが、毒性学的意義は明らかではなかった。病理組織検査では、1000ppm群雄にのみ、小葉中心性肝細胞肥大が認められた。その他、臓器重量で変動のみられた臓器・組織には検体投与の影響と考えられるような

所見は認められなかった。

以上の結果より、本試験におけるフルルプリミドールの最大無作用量は25ppm(雄1.62mg/kg/日、雌1.96mg/kg/日)であった。上記の変化は、いずれも投与中止1~2カ月目には回復しており、可逆的であると考えられる。(リリー研究所 1985年)

2. マウスにおける3カ月急性毒性試験

一群雌雄各15匹のB6C3F₁系マウスにフルルプリミドールを0、100、450及び2000ppm含有させて飼料を3カ月間摂食させた。

その結果、試験期間中死亡例はなく、一般状態でも検体投与による影響はみられなかった。体重変化にも異常は認められなかった。血液学的検査目的では、統計学的有意差が散見されたが、いずれも毒性学的に意味はないと考えられた。血液生化学的検査では、雄に用量相関性のあるアルカリホスファターゼの増加がみられ、2000ppm群では統計学的有意差が認められた。臓器重量では、2000ppm群雌雄で、肝重量及び相対重量の増加が認められた。また、100ppm以上の投与群の雄及び2000ppm群雌で腎重量あるいは相対重量が減少したが、関連した血液生化学項目及び病理組織検査で変化は認められず、毒性学的意義はないと考えられた。病理組織検査では、450ppm以上の投与群の雄及び2000ppm群の雌に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

以上の結果より、本試験におけるフルルプリミドールの最大無作用量は、100ppm(15mg/kg/日)であった。

(リリー研究所 1985年)

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

フルルプリミドールを0、2.5、10、45及び200mg/kg/日の用量で、ラットの妊娠6から15日目までの器官形成期に強制経口投与した。妊娠20日目に雌動物を屠殺・開腹し、子宮内の胎仔の位置、生存胎仔数、吸収胎数、着床数及び黄体数を調べた。また、生存胎仔の性別、体重及び外表異常を調べ、約半数の生存胎仔について内臓異常を検査し、残りの胎仔について骨格異常の検査を行った。母動物で200mg/kg/日群で死亡例が2例、また、血涙、脱毛、活動性の低下などがみられた。45mg/kg/日以上投与群では、体重増加抑制、摂餌量の減少などが認められた。200mg/kg/日

投与群では、出産前胎仔死亡が発生した。胎仔に対しては、45mg/kg/日以上以上の投与群で平均体重の減少、また変異をもった胎仔の発生率の増加がみられた。しかし、奇形胎仔の発生率に変化はなかった。

以上の結果より、母動物の最大無作用量は10mg/kg/日で、45mg/kg/日以上以上の投与群でみられた胎仔の検査項目の変化は、同群における母毒性に付随したものと考えられた。また、最高投与量の220mg/kg/日でも催奇形性は認められなかった。(リリー研究所 1985年)

2. ウサギにおける催奇形性試験

フルルプリミドールを、0、1.7、9.0及び45mg/kg/日の用量で、ウサギの妊娠6から18日目までの器官形成期に強制経口投与した。妊娠28日目に雌動物を屠殺・開腹し、子宮内の胎仔の位置、生存胎仔数、吸収胚数、着床数及び黄体数を調べた。また、生存胎仔の性別、体重及び外表異常を調べ、全生存胎仔について内臓異常及び骨格異常の検査を行った。親動物では、45mg/kg/日投与群で、投与期間前半に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。胎仔に関しては、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果より、母動物の最大無作用量は9.0mg/kg/日であり、また最高投与量の45mg/kg/日でも催奇形性は認められなかった。

変異原性試験

変異原性の有無を検討するために、微生物を用いてDNA損傷性および復帰変異試験(代謝活性化を含む)を、またチャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いて染色体異常誘発試験を行った。

1. 復帰変異試験

復帰変異試験では、通常よく用いられるSalmonella typhimurium (TA100、TA1535、TA98、TA1537、TA1538株)及び大腸菌(WP2uvrA)を用いた。本試験では、S-9 mixtureの添加する系での代謝活性化も行った。フルルプリミドール添加量は、S-9 mixtureの添加及び無添加ともに10~10000µg/plateとした。陽性対照薬として、N-エチル-N'-ニトロソグアニジン、9-アミノアクリジン、2-ニトロフルオレン、2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、2-アミノアントラセンを用

いた。フルルプリミドールは、代謝活性化を含め、いずれの濃度においても、復帰変異函数の増加は認められなかった。また、陽性対照は、いずれも対照と比較して明らかな復帰変異函数の増加を認めた。

(リリー研究所 1987年)

2. Rec Assay

Bacillus subtilisの組換え修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、DNAの損傷の誘発性を検定した。試験濃度は50~100000µg/diskとし、培養後阻止帯の長さを測定した。また、溶媒対照としてDMSO、陰性対照としてカナマイシン、陽性対照としてマイトマイシンCを用いた。フルルプリミドールは、いずれの濃度においても両株に全く成育阻止帯を認めなかった。一方、陽性対照では明らかな成育阻止帯を生じた。

(残留農薬研究所 1983年)

3. チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた染色体異常試験

チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用い、S-9 mixtureを添加する系での代謝活性化も行った。フルルプリミドールの添加料はS-9 mixtureの添加及び無添加ともに、37.5~500µg/mlとした。フルルプリミドールはいずれの場合、濃度でも染色体異常を誘発しなかった。(ヘーゼルトン研究所 1987年)

以上より、フルルプリミドールは、復帰変異誘発性、DNA損傷誘発性及び染色体異常誘発性ともに陰性であると判断した。

生体機能に及ぼす影響試験

フルルプリミドールの生体機能に及ぼす影響について、ラット(Fischer系、雄)、マウス(ICR系、雌雄)、ウサギ(日本白色種、雄)、モルモット(Hartley系、雄)を用いた一般薬理試験を用い評価した。

1. マウスの行動に対する作用

フルルプリミドールをマウスに0、62.5、125、250及び500mg/kg腹腔内投与し、行動を多元観察した。その結果、250mg/kg以上で雌雄ともに鎮静、昏睡などがみられた。125mg/kg以下で異常は認められなかった。

2. ウサギの全身症状に対する作用

フルルプリミドールをウサギに、0、78.1、313、1250及び5000mg/kg経口投与し、全身症状(行動、体性神経及び自律神経系)について多元観察した。その結

果、1250mg/kg以上で、鎮静を主徴とする種々の症状が観察された。313mg/kg以下では明確な異常症状はみられなかった。

3. マウスの睡眠時間に対する作用

フルルプリミドールをマウスに0、7.8、31.3、125mg/kg腹腔内投与し、その投与2時間後にヘキサバルビタールを投与し、睡眠時間を測定した。その結果、31.3mg/kg以上で睡眠時間の延長が認められた。

4. ウサギの脳波に対する作用

フルルプリミドールをウサギに0、313、1250及び5000mg/kg経口投与し、投与前から投与後7日目まで脳波を測定した。その結果、5000mg/kg投与群の2例において、投与後1日目に脳波活性の低下が観察され、この2例は投与後2日目に死亡した。これ以外の動物で脳波に対する影響は認められなかった。

5. ウサギの体温に対する作用

フルルプリミドールをウサギに0、313、1250及び5000mg/kg経口投与し、投与前から投与後7日目まで体温を測定した。その結果、1250mg/kg以上の投与群で投与後8時間目に体温の低下が認められた。

6. ウサギの呼吸・循環器系に対する作用

フルルプリミドールをウサギに0、78.1、313、1250及び5000mg/kg経口投与し、呼吸、血圧、心電図を測定した。その結果、313mg/kg以上で呼吸数の減少が認められた。

7. モルモットの自律神経系に対する作用

フルルプリミドールを、モルモットの摘出輸精管を懸垂したマグヌス管に、 0.5×10^{-7} 及び 5×10^{-6} g/mlの濃度で添加して、輸精管の収縮に対する影響を検討した。検体の影響は認められなかった。

8. マウスとモルモットの消化器に対する作用

フルルプリミドールを、マウスに0、78.1、31.3、125及び500mg/kg腹腔内投与し、その2時間後に炭末懸濁液を経口投与、30分後に屠殺して炭末の小腸内移動率を測定した。125mg/kg以上の投与群において輸送率の有意な抑制が認められた。

また、フルルプリミドールをモルモットの摘出回腸を懸垂したマグヌス管に、 0.5×10^{-7} 、 5×10^{-6} 及び 5×10^{-5} g/mlの濃度で添加して、回腸の収縮に対する影響を検討した。 5×10^{-6} g/ml以上の群で収縮の抑制がみられた。

9. ラットの骨格筋に対する作用

フルルプリミドールを、ラットの摘出骨格筋を懸垂したマグヌス管に、 0.5×10^{-7} 、 5×10^{-6} 、 5×10^{-5} g/mlの濃度で添加し、骨格筋の収縮に対する影響を検討した。検体の影響は認められなかった。

10. ウサギの血液に対する作用

フルルプリミドールをウサギに、0、313、1250及び5000mg/kg経口投与して、血液凝固と溶血作用を検討した。検体の影響は認められなかった。

(残留農薬研究所1987年)

要約

フルルプリミドールの安全性評価のために各種毒性試験を実施した。その結果、フルルプリミドールの急性毒性は弱く普通物に相当した。眼に対しては、50%製剤原液で刺激性はあるものの、使用時最高濃度である625倍希釈液では、刺激性は認められなかった。また、50%製剤で、軽度の皮膚刺激性はあるが、使用時最高濃度である625倍希釈液では刺激性はなかった。皮膚感受性は陰性であった。

ラット及びマウスを用いた亜急性毒性試験では、高用量群で、体重増加抑制、肝重量の増加などがみられた。また、病理組織検査では、小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

催奇形性試験ではラット及びウサギに対する催奇形性はみられず、変異原性試験において全ての結果は陰性であった。

フルルプリミドールは、芝生向植物調節剤として開発された。平成元年5月にグリーンフィールド水和剤が農薬登録され現在に至っている。

問合せ

ダウ・ケミカル日本株式会社

ダウ・エランコ事業部門 研究開発本部登録部

〒140 東京都品川区東品川2-2-24