

ヘキサフルムロンの毒性試験の概要

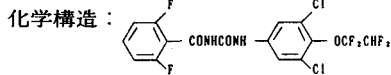
ダウ・ケミカル日本株式会社
ダウ・エランコ事業部門

薬剤の概要

米国ダウ・エラコン社はかねてより昆虫生育制御剤 (IGR) の一種でベンゾイルフェニルウレア系殺虫剤の開発に着手しておりそのひとつとしてヘキサフルムロンを開発した。本剤は1991年にスペインで登録を取得、その他南米、ヨーロッパ等で使用され、1994年には米国で白アリ防除用に登録された。わが国においては、昭和62年より開発を公的に開始し、平成7年にりんご・茶に登録を取得した。

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：1-[3,5-ジクロロ-4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)尿素



分子量：461.2

性状：類白色結晶性固体

融点：205~206℃

融解度：(20℃)

水	0.027ppm
ヘキサン	7 ppm
キシレン	5.2g/l

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成績について、とりまとめて報告する。

表1：

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	♂・♀ 5	>5000	ヘーゼルトン研究所	1985
	マウス	経口	♂・♀ 5	>5000	セーフファーム研究所	1989
	ラット	経皮	♂・♀ 5	>2000	ヘーゼルトン研究所	1985
	ラット	吸入	♂・♀ 5	>7.0mg/l	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー	1992
7%ないし9%製剤	ラット	経口	♂・♀ 5	>5000	セーフファーム研究所	1990
	マウス	経口	♂・♀ 5	>5000	ボゾリサーチセンター	1990
	ラット	経皮	♂・♀ 5	>2000	セーフファーム研究所	1990

急性毒性試験 (経口、経皮及び吸入)

種々の投与経路による急性毒性試験を行い、表1に示す結果を得た。

刺激性試験

ヘキサフルムロン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、ヘキサフルムロン7%水和剤を点眼した。角膜、虹彩および結膜について14日間観察し、刺激性の評価を行った。全動物に刺激性反応は認められなかった。

(ボゾリサーチセンター 1990年)

2. 皮膚刺激性

刈毛したウサギ背部皮膚に、ヘキサフルムロン9%水和剤の0.5mlを塗布し、皮膚の刺激性変化を調べた。全例に、軽度の紅斑及び浮腫がみられた。全症状は、処理後24時間で回復した。

(セーフファーム研究所 1990年)

以上の結果より、ヘキサフルムロン7%水和剤は、眼刺激性、皮膚刺激性とも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、Maximization法に準じて、ヘキサフルムロン原体の皮内感作を3回、その後6日目に経皮感作を行った。感作終了後、2週間目に同動物で誘発を行った。誘発後24、及び48時間

目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、検体感作群では、軽度の紅斑が60% (12/20例) にみられた。一方、陽性対照群では、全例に中等度の紅斑及び浮腫が認められた。

(動物繁殖研究所 1995年)

以上の結果より、ヘキサフルムロン原体は軽度の感作性をもつものと判断される。

また、ハートレー系モルモットを用い、Maximization法に準じて、ヘキサフルムロン7%水和剤の皮内感作を3回、その後6日目に経皮感作を行った。感作終了後、3週間目に同動物で誘発を行った。誘発後24、48及び72時間目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、いつ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。

(ボゾリサーチセンター 1990年)

以上の結果より、ヘキサフルムロンの7%水和剤の感作性は陰性であると判断される。

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10匹のSD系ラットにヘキサフルムロンを0、25、125、750及び1500mg/kg/日の用量になるように調製された飼料を3カ月間摂食させた。

その結果、試験期間中死亡例はなかった。投与に関連した臨床症状も認められず、体重増加抑制も認められなかった。また、血液学的検査では雄で125mg/kg/日以上、雌で750mg/kg/日以上との投与群で、メトヘモグロビンが増加した。血液生化学的検査項目では変化はみられなかった。臓器重量では、雌で、25、750及び1500mg/kg/日投与群で肝重量または対体重比が増加した以外に変化は認められなかった。病理検査では、雌の125及び750mg/kg/日投与群で、脾のヘモジリン沈着が増加し、雄においても増加傾向が認められた。

以上の結果より、本試験におけるヘキサフルムロンの最大無作用量は、雌雄とも25mg/kg/日であった。

(IRI研究所 1986年)

2. マウスにおける3カ月亜急性毒性試験

一群雌雄各10匹のICR系マウスにヘキサフルムロンを0、5、25及び250mg/kg/日の用量になるように調製した飼料を3カ月間摂食させた。

その結果、試験期間中死亡例はなかった。投与に関

連した臨床症状も認められず、体重増加抑制も求められなかった。血液学的検査では雌で25mg/kg/日以上との投与群でメトヘモグロビンが増加した。血液生化学的検査では、雄の250mg/kg/日群においてGPT及びビリルビンの増加が、同群の雌でGOT、GPT及びビリルビンの増加が認められた。臓器重量では変化はみられなかった。病理検査では、雄の25mg/kg/日以上との投与群で肝細胞腫大が認められた。

以上の結果より、本試験におけるヘキサフルムロンの最大無作用量は、雌雄とも5mg/kg/日であった。

(ハンチントン研究所 1987年)

慢性毒性試験

1. ラットにおける慢性毒性・発がん性試験

一群雌雄各60匹のWistar系ラットにヘキサフルムロンを0、5、75及び500mg/kg/日の用量になるよう調製した飼料を24カ月摂食させた。

その結果、死亡率に、投与群と対照群との間の差は認められなかった。投与に関連した臨床症状も認められなかった。体重増加抑制も認められなかった。血液学的及び血液生化学的検査において検体投与の影響は認められなかった。臓器重量でも変化はみられなかった。病理学的検査では、雌雄の500mg/kg/日投与群で肝の好酸性細胞集、また雄の同群で小葉中心性肝細胞空胞化の増加が認められた。

腫瘍性病変に関して検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、本試験においてヘキサフルムロンの最大無作用量は、雌雄とも75mg/kg/日であった。

(IRI研究所 1990年)

2. マウスにおける慢性毒性・発がん性試験

一群雌雄各60匹のICR系マウスにヘキサフルムロンを0、2、5及び25mg/kg/日の用量になるよう調製した飼料を80週間摂食させた。

その結果、死亡率に、投与群と対照群との間の差は認められなかった。投与に関連した臨床症状も、体重増加抑制も認められなかった。血液学的検査では、雄の25mg/kg/日投与群でメトヘモグロビンの増加が、また、雌の同群でもメトヘモグロビンの増加傾向が認められた。血液生化学的検査、臓器重量でも変化はみられなかった。病理学的検査では、腫瘍性病変も含めて検体投与によると思われる変化はみられなかった。

以上の結果より、本試験におけるヘキサフルムロンの最大無作用量は、雌雄とも5 mg/kg/日であった。

(ハンチントン研究所 1989年)

3. イヌにおける慢性毒性試験

一群雌雄各4匹のビーグル犬にヘキサフルムロンを0、0.5、2、5、及び25mg/kg/日の用量で調製した飼料を12カ月間投与した。

その結果、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。体重増加抑制も認められなかった。血液学的検査では、雄の5 mg/kg/日以上と投与群及び雌の2 mg/kg/日投与群でメトヘモグロビンの増加が認められ、また、ハイツ小体が雌雄の25mg/kg/日投与群で増加した。血液生化学的検査、臓器重量では、変化は認められなかった。病理検査では、雌雄とも2 mg/kg/日以上と投与群で肝クッパー細胞におけるヘモジデリン沈着の発生頻度が増加した。

以上の結果より、本試験におけるヘキサフルムロンの最大無作用量は、雌雄とも0.5mg/kg/日であった。

(RCC研究所 1988年)

繁殖毒性試験

1. ラットにおける2世代繁殖毒性試験

一群雌雄各24匹のWistar系ラットにヘキサフルムロンを0、5、25及び125mg/kg/日の用量となるように調製した飼料を、F₀、F₁、F₂世代にわたって摂食させ、繁殖性に対する影響を調べた。

その結果、動物の一般状態、体重増加量、病理所見で異常は認められなかった。親動物では、F₀世代の雄の25mg/kg/日以上と投与群で赤血球数が減少し、F₁世代の雌の125mg/kg/日投与群では、メトヘモグロビンが増加した。また、F₁世代の雌の25mg/kg/日以上と投与群では、脾重量が増加した。その他、妊娠率、妊娠期間、出産状況等に変化はなかった。仔動物検査でF₂世代の125mg/kg/日投与群で胎仔体重増加抑制がみられた。その他に、仔動物に異常は認められなかった。

以上の結果より、本試験におけるヘキサフルムロンの最大無作用量は、親動物で5 mg/kg/日、仔動物で25 mg/kg/日と考えられた。繁殖能に対しては、125mg/kg/日まで投与しても何ら影響は認められなかった。

(TNO-CIVO研究所 1988年)

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

一群雌30匹のSD系ラットに、ヘキサフルムロンを0、25、125及び1000mg/kg/日の用量で妊娠6から15日までの10日間毎日強制経口投与した。

その結果、母動物の一般状態、体重、摂餌量などに検体投与に関連した変化は認められなかった。また胎仔に関しても、体重、生存率、性比、外表、骨格及び内臓に1000mg/kg/日の用量まで検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果より、ヘキサフルムロンは、ラット胎仔に対して催奇形性を及ぼさないものと判断される。

(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー 1994年)

2. ウサギに催奇形性試験

一群雌20匹のニュージーランド白色ウサギに、ヘキサフルムロンを0及び1000mg/kg/日の用量で妊娠6から18日までの13日間毎日強制経口投与した。

その結果、いずれの投与量でも、母動物及び胎仔への影響は認められず、検体投与に関連した奇形も認められなかった。

以上の結果、ヘキサフルムロンはウサギ胎仔に対して催奇形性を及ぼさないものと判断される。

(ハンチントン研究所 1986年)

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、ヒトリンパ球を用いた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 (TA97、TA98、TA100、TA1535及びTA98株)を用いた。本試験では、S-9 mixtureを添加する系での代謝活性化も行った。ヘキサフルムロン添加量は、S-9 mixtureの添加及び無添加ともに1.28~800µg/palateとした。陽性対照として、9-アミノアクリジン、2-ニトロフルオレン及び2-アミノアントラセンを用いた。ヘキサフルムロンは、代謝活性化を含め、いずれの濃度においても、復帰変異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菌数の増加を認めた。

(マイクロテストリサーチ 1985年)

なお、大腸菌(WP2uvrA-)を用いて同様の復帰変異試験を行った。ヘキサフルムロン添加量は、S-9 mixtureの添加及び無添加ともに313~5000 μ g/plateとした。陽性対照として、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。ヘキサフルムロンは、代謝活性化を含め、いずれの濃度においても、復帰変異菌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菌数の増加を認めた。

(残留農薬研究所 1990年)

2. Rec-assay

Bacillus subtilisの組換修復機構保持株(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、200~1000 μ g/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2-アミノアントラセン及びマイトマイシンCを用いた。ヘキサフルムロンは、いずれの濃度においても両株に全く生育阻止帯をみとめなかった。一方、陽性対照では明らかな生育阻止帯を生じた。

(残留農薬研究所 1989年)

3. ヒトのリンパ球を用いたin vitro染色体異常試験

健康禁煙者で薬を摂取していないヒトの血液から採ったリンパ細胞で試験を行った。ヘキサフルムロン添加濃度は、S-9 mixture添加の代謝活性化及び非活性化系とも40~120 μ g/mlとした。陽性対照として、シクロフォスファミド、クロラムブシルを用いた。ヘキサフルムロンは染色体異常を誘発しなかった。

(LSR研究所 1986年)

以上より、ヘキサフルムロンは、復帰変異誘発性、DNA損傷性及び染色体異状誘発性ともに陰性であると判断される。

生体機能に及ぼす影響

ヘキサフルムロンの生体機能に及ぼす影響について、マウス(CD-1)、ラット(Wistar系、雄)、ウサギ(ニュージーランド白色、雌雄)を用いた一般薬理試験を行い評価した。

1. マウス、ウサギの中樞神経系に対する作用

ヘキサフルムロンをマウス、ウサギに0~10000mg/kgの用量で強制経口投与し、一般状態、睡眠時間延

長、脳波、体温に対する作用を調べた。

その結果、死亡例はなく、行動の変化、毒性症状もみられなかった。睡眠時間の延長に関する検査では、625mg/kg/日以上との投与群で睡眠時間の延長が認められた。脳波及び体温に関する検査では検体投与に関する影響は認められなかった。

2. ウサギの呼吸・循環器系に対する作用

ヘキサフルムロンを麻酔したウサギに0、625、2500及び10000mg/kgの用量で、十二指腸内投与し、血圧、心拍数、呼吸数、心電図を測定した。検体投与に関する影響は認められなかった。

3. モルモットの自律神経系に対する作用

モルモットの摘出輸精管標本に、ヘキサフルムロンを0、10、20及び40 μ g/mlの濃度で添加し、ノルアドレナリン収縮に対する影響を調べた。検体投与に関する影響は認められなかった。

4. マウス、モルモットの消化器に対する作用

一群雄10匹のマウスに、ヘキサフルムロンを0、625、2500及び10000mg/kgの用量で経口投与し、5%炭素末懸濁液0.25mlを経口投与し、30分後にマウスを屠殺し、小腸全長に対する炭素末先端部の移行率を測定した。検体投与による影響はみられなかった。また、モルモットの摘出回腸標本に、ヘキサフルムロンを0、10、20及び40 μ g/mlの濃度で添加し、アセチルコリン、ヒスタミンまたは塩化カリウム収縮に対する影響を調べた。40 μ g/ml群でヒスタミン誘導性収縮の抑制がみられた以外変化はなかった。

5. ラットの骨格筋に対する作用

ラットの横隔膜神経筋摘出標本に、ヘキサフルムロンを0、20及び40 μ g/mlの濃度で添加し、Tyrode液中で収縮作用を調べた。その結果、検体の作用は認められなかった。

6. ウサギの血液に対する作用

一群雄3匹のウサギにヘキサフルムロンを0、625及び2500mg/kgの用量で経口投与し、血液凝固に対する作用を調べた。625mg/kg群でプロトロンビン時間が延長した。

また、一群3匹の雌ウサギにヘキサフルムロンの0、625、2500mg/kgの用量で経口投与し、溶血の有無を調べた。検体の溶血作用は認められなかった。

以上より、ヘキサフルムロンは、マウスで625及び2500mg/kgの経口投与で、睡眠時間延長作用が認めら

れ、モルモット摘出回腸のヒスタミン誘導性収縮の抑制がみられた以外に作用は認められなかった。

(ハンチントン研究所 1990年)

要約

ヘキサフルムロン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、ヘキサフルムロンの急性毒性は弱く普通物に相当した。眼及び皮膚刺激性も認められなかった。皮膚感作性は原体で軽度に認められたものの製剤では陰性であった。

ラット及びマウスを用いた亜急性毒性試験では、高用量群でメトヘモグロビンの増加、脾のヘモジテリン沈着が認められた。ラット、マウス及びイヌの慢性毒性試験では、高用量群で、メトヘモグロビンの増加、ハイツ小体の増加などがみられた。また、病理組織検査ではラットで肝の好酸性細胞巣の発生頻度の増加、イヌで肝クッパー細胞におけるヘモジテリン沈着の発生頻度の増加がみられた。

繁殖毒性試験では、高用量群で、親動物にメトヘモグロビン増加、脾重量の増加がみられ、仔動物では体重増加抑制がみられたが、繁殖能に対する影響は認められなかった。

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。

ヘキサフルムロンは殺虫剤として開発された。平成7年に殺虫剤として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