

フロラスラムの毒性試験の概要

ダウ・ケミカル日本株式会社 ダウ・アグロサイエンス事業部門

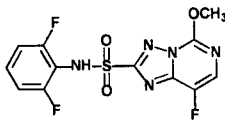
薬剤の概要

本剤は、米国ダウ・アグロサイエンス社が発明開発した除草剤であり、一年生、多年生の広葉雑草を防除することができる。本剤は対象作物だけでなく、周辺作物にも安全であり、かつ人畜毒性は低く、水産動植物にも安全に使用できる薬剤である。本剤は、1998年4月にイスラエルで登録され、その後、ヨーロッパ諸国で登録を取得している。日本では、平成7年より開発を公的に開始し、平成12年に芝生で登録を取得した。

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：2',4,6'-トリフルオロ-7-メトキシ[1,2,4]トリアゾロ [1,5-c] ピリミジン-2-スルホンアニリド

化学構造：



分子量：359.3

性状：白色粉末

融点：193.5～230℃

溶解度：(20℃) (g/リットル)

水 0.121

アセトン 123

アセトニトリル 72.1

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、取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	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー	1995
	マウス	経口	♂・♀ 5	>5000	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー	1997
	ウサギ	経皮	♂・♀ 5	>2000	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー	1995
	ラット	吸入	♂・♀ 5	>5.0mg/リットル	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー	1995
4.5%製剤	ラット	経口	♂・♀ 5	>6000	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー	1997
	マウス	経口	♂・♀ 5	>5000	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー	1997
	ウサギ	経皮	♂・♀ 5	>2000	ハンチントン・ライフ・サイエンス・リサーチ	1996

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い、表1に示す結果を得た。

刺激性試験

フロラスラムの原体および製剤の、眼および皮膚における一次刺激性を確かめるため、ウサギを用いて試験を実施した。

1. 眼刺激性

一方を対照眼、他方を処理眼として、フロラスラム原体を点眼した。角膜、虹彩および結膜について72時間観察し、刺激性の評価を行った。全例に軽度の結膜分泌物および結膜発赤が認められたが、24時間後には正常に回復した。

(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1995年)

同様に、フロラスラム4.5%フロアブルを点眼し、角膜、虹彩および結膜について刺激性の評価を行った。全例に軽度の結膜発赤および結膜浮腫が認められたが、48時間後には正常に回復した。

(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1997年)

2. 皮膚刺激性

刈毛したウサギ背部皮膚に、フロラスラム原体の0.5gを塗布し、皮膚の刺激性変化を調べた。1/6例で軽度の紅斑が認められたが、8日後には回復した。

(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1995年)

同様に、フロラスラム4.5%フロアブルの0.5mlを塗布し、皮膚の刺激性変化を調べた。刺激性変化は認められなかった。

(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1998年)

以上の結果より、フロラスラムの原体および製剤は、軽度の眼刺激性および皮膚刺激性があると判断される。

皮膚感作性

ハートレー系モルモットを用い、Maximization法に準じて、フロラスラム原体の皮内感作を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、48時間目に適用部位の反応を観察した。陽性対照にはヘキシルシンナミックアルデヒド(HCA)を用いた。いずれの動物にも感作性を示す変化は認められなかった。一方、陽性対照群では、明白な感作性反応が表れた。

(ハンチントン・ライフサイエンス・リサーチ、1996年)

同様に、フロラスラム4.5%フロアブルについて、Buehler法に準じて皮膚感作性を調べた。いずれの動物にも感作性を示す変化は認められなかった。一方、陽性対照群では、明白な感作性反応が表れた。

(ハンチントン・ライフサイエンス・リサーチ、1996年)

亜急性毒性試験

1. ラットにおける3ヶ月亜急性毒性試験

一群各10匹のFischer344系ラットにフロラスラムを0、20、100、500、1000(雄)あるいは800(雌)mg/kg/日の用量で基礎飼料に混入し、3ヶ月間摂食させた。

その結果、試験期間中、死亡例はなかった。1000(雄)あるいは800(雌)mg/kg/日で会陰部の黄色化が認められた。同群雌雄では体重増加抑制および飼料摂取量の減少が認められた。血液学的検査では1000(雄)mg/kg/日群で赤血球、血色素、ヘマトクリットの減少が認められた。血液生化学的検査では1000(雄)mg/kg/日群でアルカリフォスファターゼ、総蛋白、トリグリセライドの減少が認められた。尿検査では、1000(雄)あるいは800(雌)mg/kg/日群で有意なpHの低下が認められ、また、500mg/kg/日群雌雄でも程度は軽いが、同様の変化がみられた。臓器重量では1000(雄)あるいは800(雌)mg/kg/日群および500mg/kg/日群雌雄で腎臓重量の増加が、その他、体重減少にともなう種々の臓器重量の変化が認められた。病理検査では、500mg/kg/日以上投与群の雌雄で腎集合管の肥

大、また、雌で500mg/kg/日以上投与群に近位尿管下脚の変性もしくは再生が認められた。さらに、800(雌)mg/kg/日群では、腎乳頭髓質部の石灰化壞死組織小病変が認められた。その他、1000(雄)mg/kg/日群で貧血に関連した脾臓の髓外造血亢進が、1000(雄)あるいは800(雌)mg/kg/日群で体脂肪の減少が認められた。

以上の結果より、本試験におけるフロラスラムの最大無毒性量は、雌雄ともに100mg/kg/日であると判断された。

(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1996年)

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

一群25匹のSD系妊娠ラットに、フロラスラムを0、50、250および750mg/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、750mg/kg/日群の母動物の4例死亡が認められたが、死因と検体投与との関連性は認められなかった。また、750mg/kg/日群で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められた。その他の項目に変化は認められなかった。胎児に関しても、生存率、性比、外表、骨格、内臓に、750mg/kg/日までの用量で、検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果より、フロラスラムは、ラット胎児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、1997年)

2. ウサギにおける催奇形性試験

一群20匹のニュージーランド白色種ウサギに、フロラスラムを0、50、250および500mg/kg/日の用量で妊娠7から19日までの間毎日強制経口投与した。

その結果、500mg/kg/日群の母動物で1例死亡が認められたが、死因と検体投与との関連性は認められなかった。その他の項目に変化は認められなかった。胎児に関しても、生存率、性比、外表、骨格、内臓に、500mg/kg/日までの用量で、検体投与の影響は認められなかった。以上、本試験では、母動物および胎児に対する影響は認められなかったが、本試験の用量を設定する目的で実施した予備試験では、500mg/kg/日よりわずかに高い600mg/kg/日群で死亡、体重増加抑制、摂餌量の減少が認められ、1000mg/kg/日群ではより重度の母体毒性が観察された。

以上の結果より、フロラスラムは、ラット胎児に対

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、1997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)、ラッ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

復帰変異試験ではよく用いられる *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535およびTA1537株) および大腸菌WP2 uvrA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。フロラスラム添加量は、サルモネラ菌を用いた系ではS-9 mixtureの有無に係わらず、0.333~100 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 、大腸菌を用いた系ではS-9 mixtureの有無に係わらず、10~3330 $\mu\text{g}/\text{plate}$ とした。陽性対照として、2-アミノアントラセン、2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、ICR-191、4-ニトロキノリン-N-オキシドを用いた。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、いずれも明らかな復帰変異菌数の増加を認めた。

(コーニング・ヘーゼントン、1995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損傷の誘発性を検定した。S-9 mixtureを添加する系での代謝活性化も行った。試験濃度は、250~8000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ とし、培養後阻止帯の長さを測定した。また、溶媒対照としてアセトン、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を用いた。その結果、いずれの濃度においても両株に生育阻止帯を認めなかった。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、1997年)

3. ラットリンパ球を用いたin vitro染色体異常誘発試験

ラットリンパ球培養細胞を用いて試験を行った。フロラスラム添加濃度は、S-9 mixtureを添加する系で0、300、1000および3000 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 、無添加の系で0、30、100および300 $\mu\text{g}/\text{mg}$ とした。陽性対照として、マイトマイシンC、シクロフォスファミドを用いた。いずれの濃度でも染色体異常の増加は認められなかった。一方、陽性対照では顕著に増加した。

(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1995年)

以上の結果より、フロラスラムは変異原性を有さないと判断される。

生体機能に及ぼす影響

フロラスラムの生体機能に及ぼす影響について、マウス(ICR系、雌雄)、ラット(SD系、雄)、ウサギ(日本白色種、雄)を用いた一般薬理試験を行い評価した。

1. マウスおよびラットの中樞神経系に対する作用

①マウスにおける一般症状

フロラスラムをマウスに0~5000mg/kgの用量で腹腔内投与し、一般状態を多角的に観察した。その結果、2000mg/kg以上の投与群で死亡が、また、800mg/kg以上の群で、運動性、姿勢、運動失調、筋緊張、反射、自律神経系の項目に非特異的な抑制性の症状が認められた。

②ラットにおける一般症状

フロラスラムをラットに0~5000mg/kgの用量で経口投与し、急性毒性症状と体重を観察した。その結果、異常症状および体重変化は認められなかった。

③マウスの睡眠に対する作用

フロラスラムをマウスに0~2000mg/kgの用量で腹腔内投与し、1時間後にヘキサバルビタールを皮下投与し、正向反射の消失から回復までの時間を測定し、睡眠に対する作用を調べた。その結果、800mg/kg以上の群で睡眠時間の延長が認められた。

2. ラットの呼吸、循環器系に対する作用

フロラスラムをラットに0~5000mg/kgの用量で経口投与し、血圧、心拍数に対する影響を調べた。その結果、投与の影響は認められなかった。

3. ラットの自律神経系に対する作用

フロラスラムをラットに0~5000mg/kgの用量で、経口投与し、瞳孔径を測定して自律神経系への影響を調べた。その結果、投与の影響は認められなかった。

4. マウスの消化器に対する作用

フロラスラムをマウスに0~2000mg/kgの用量で腹腔内投与し、1時間後に炭末懸濁液を経口投与して小腸輸送能を調べた。その結果、800mg/kg以上の群で炭末輸送能の抑制が認められた。

5. ラットの骨格筋に対する作用

フロラスラムをラットに0~5000mg/kgの用量で経口投与し、握力を測定し骨格筋に対する影響を調べた。その結果、投与の影響は認められなかった。

6. ラットの血液に対する作用

フロラスラムをラットに0～5000mg/kgの用量で経口投与し、プロトロンビン時間および活性トロンボプラスチン時間を測定し、血液凝固に対する影響を調べた。その結果、投与の影響は認められなかった。

以上より、フロラスラムの急性毒性は弱いと考えられた。

(残留農薬研究所、1997年)

要約

フロラスラム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、フロラスラムの急性毒性は弱く普通物に相当した。眼および皮膚刺激性は軽度に認められたが、短時間で回復した。皮膚感作性は原体、製剤ともに陰性であった。

ラットを用いた亜急性毒性試験では、高用量で体重増加抑制、赤血球関連項目の変化、臓器重量の変化、アルカリフォスファターゼ、総蛋白、トリグリセライドの減少、尿pHの低下が認められた。また、病理検査では、腎集合管の肥大、近位尿細管下行脚の変性もしくは再生が観察された。

催奇形性試験では、ラットおよびウサギに対する催奇形性はみられず、変異原性試験の結果は陰性であった。

フロラスラムは除草剤として開発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・アグロ・サイエンス事業部門 登録部

東京都品川区東品川 2-2-24