

ノルフルラゾン(ゾリアル)の毒性試験概要

株式会社 エス・ディー・エス バイオテック
開発部

[序 文]

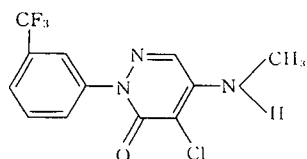
ノルフルラゾンは1971年、スイス国サンド社により創製開発されたピリダジノン系の土壌処理用除草剤である。本剤は残効性に優れ、雑草の発芽前処理により、一年生のイネ科雑草に卓効を示すと同時に、一年生広葉雑草、カヤツリグサ科雑草にも有効である。その作用機作は光合成阻害である。ノルフルラゾンを根から吸収した植物では葉緑素欠損症状を引き起こし、植物は白化して枯死に至る。

現在、アメリカ(果樹、クランベリー、棉)、スペイン(果樹)などで登録・販売されているが、日本では昭和52年から桑用除草剤として、(財)日本植物調節剤研究協会を通して薬効・薬害に関する試験が行われ、優れた抑草効果を有することが確認されている。

ノルフルラゾンの化学構造、物理化学的性質及び安定性は以下に示す通りである。

化学名；4-chloro-5-methylamino-2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-3(2H)-pyridazinone

構造式；



分子式； $C_{12}H_9ClF_3N_3O$

分子量；303.7

性 状；淡黄褐色結晶固体

蒸気圧； 2.0×10^{-8} mmHg (20°C)

溶解性；エチルアルコール …14.2 g/100 ml (25°C)

アセトン ……5.0 g/100 ml (25°C)

キシレン ……0.25 g/100 ml (25°C)

水 ……28 ppm (23°C)

安定性；酸・アルカリ…非常に安定

熱…安定

光…不安定

ここでは、本剤の登録のために実施された各種毒性試験について、その概要を報告する。

[毒性試験]

1. 急性毒性

種々の投与経路による急性毒性試験の結果は次の通りである。

動物種	経 路 (性)	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (実施年)
マウス	経 口 (雄) (雌)	3,800	財団法人 食品農医 薬品安全 性評価セ ンター (1981年)
		3,350	
マウス	皮 下 (雄) (雌)	>2,500	
		>2,500	
マウス	腹腔内 (雄) (雌)	>2,500	
		>2,500	
マウス	経 皮 (雄) (雌)	>5,000	
		>5,000	
ラット	経 口 (雄) (雌)	9,400	
		8,400	
ラット	皮 下 (雄) (雌)	>2,500	
		>2,500	
ラット	腹腔内 (雄) (雌)	>2,500	
		>2,500	
ラット	経 皮 (雄) (雌)	>5,000	
		>5,000	

2. 亜急性毒性

ラットにおける13週間亜急性毒性試験（財団法人 食品農医薬品安全性評価センター，1981年）

1群雌雄20匹のウィスター系ラットに、ノルフルラゾンを0・250・1,000・4,000ppmの濃度で飼料に混入し、13週間投与した。

全動物について、中毒症状・死亡の有無を観察し、体重、飼料摂取量を測定した。飲水量の測定は各群雌雄10匹ずつについて行った。

投与後13週目に血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査を行い、屠殺後、病理解剖、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。

試験期間中、各群とも死亡例はなく、また行動異常を示す動物も観察されなかった。

体重は4,000ppm群雄で、投与開始後1週目から、雌では11週目から有意な増加抑制がみられ、食餌効率も減少していたが、1,000ppm、250ppm群では変動はなかった。

血液学的検査では、ノルフルラゾン投与による影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、1,000ppm・4,000ppm群でアルカリフォスファターゼ、SGPT、SGOT等が低値を示し、また4,000ppm群で総タンパク及びアルブミンが高値を示した。

尿検査では各群雌雄とも影響は認められなかった。

臓器重量については、雌雄とも1,000ppm及び4,000ppm群で肝重量及び腎重量の有意な増加が認められたが、250ppm群の臓器重量・体重比はすべて正常範囲内であった。

病理組織学的検査では4,000ppm群の雌雄に、肝細胞の壊死や腫張、小空胞化等の肝障害、及び尿細管上皮変性、円柱形成、尿細管再生上皮出元等の腎障害を示す例が認められた。また1,000ppm群でも軽度の肝障害が認められた。

以上から、最大無作用量は250ppm（雄17mg/kg/day、雌18mg/kg/day）と判定した。

3. 変異原性

①DNA修復試験（財団法人 食品農医薬品安全性評価センター，1980年）

*Bacillus subtilis*の組換え修復機構保持株

（H17Rec⁺）と欠損株（M45Rec⁻）を用い、DNA損傷の有無を検討した。

検体はDMSOで溶解し、500・1,000・5,000および10,000 μ g/ディスクの濃度で検定した。陰性対照はカナマイシン、陽性対照はマイトマイシンCを用いた。両菌株を接種した培地の上に検定溶液50 μ lをしみこませたろ紙を置き、培養後生育阻止帯の長さを測定した。試験したいずれの濃度においても、ノルフルラゾンによる両株の生育阻止は認められず、ノルフルラゾンのDNA損傷性は無いものと判定した。

②復帰変異試験（財団法人 食品農医薬品安全性評価センター，1980年）

ノルフルラゾンの突然変異原性について、*Escherichia coli*のトリプトファン要求性のWP 2 *uvrA*株及び*Salmonella typhimurium*のヒスチジン要求性のTA100・TA98・TA1,535・TA1,537・TA1,538株を用いて、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系（S-9 Mix）の存在下及び非存在下で復帰変異試験を行った。検体はDMSOを用いて溶解し、5・10・50・100・500・1,000・5,000 μ g/プレートの濃度で検定した。

ノルフルラゾンはS-9 Mixの存在の有無にかかわらず、試験したいずれの濃度においても対照に比べて復帰変異コロニー数を増加させることはなく、結果は陰性であった。

[要約]

ノルフルラゾンのラットにおける急性毒性は、経口投与におけるLD₅₀値が雄9,400雌8,400mg/kgであり、経皮投与のLD₅₀値は雌雄とも2,500mg/kg以上で普通物に相当した。

ラットを用いた亜急性毒性試験では、死亡例もなく、行動異常も見られなかった。

また、細菌を用いたDNA損傷試験、復帰変異試験とも結果は陰性で、ノルフルラゾンは変異原性を示さなかった。

ノルフルラゾンは昭和56年ゾリアル粒剤、ゾリアル水和剤として登録申請され、57年11月桑園用除草剤として農林水産省に農薬登録された。現在、公園・駐車場等非農耕地の分野でも有用な資材として広く使用されている。