

技術情報

アジムスルフロンの毒性試験の概要

デュポン株式会社農業製品事業部登録・環境部

(平成 11 年 5 月 20 日受理)

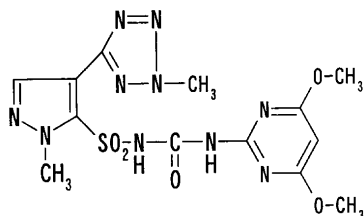
薬 剤 の 概 要

アジムスルフロンは、米国デュポン社により開発されたスルホニル尿素系化合物の 1 つであり、ノビエを除く一年生から多年生の水田雑草に対して高い防除効果を示す。特に一部の多年生雑草（カヤツリグサ科雑草等）に対しては、極めて低薬量で高い除草活性を有する。国内では 1992 年（平成 4 年）より、除草活性を活かしながら、総投下薬量の低減化を計るため、1987 年（昭和 62 年）に登録されたスルホニル尿素系化合物であるペンスルフロンメチルとの混合剤として公的な薬効薬害に関する試験を実施し、優れた除草効果と作物に対する安全性が確認された。本剤の化学構造および物理化学的性状を以下に示す。

一般名：アジムスルフロン (azimsulfuron)

化学名：1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-[1-methyl-4-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl) pyrazol-5-ylsulfonyl] urea

構造式：

分子式：C₁₃H₁₆N₁₀O₅S

分子量：424.48

外 観：類白色結晶

比 重：1.12(20°C)

融 点：170～173°C

蒸気圧：4×10⁻⁹Pa(25°C)

溶解度：(g/l, 25°C)

水：0.0723(pH5)；1.05(pH7)；6.54(pH9)；アセトン：26.4；アセトニトリル：13.9；酢酸エチル：13.0；メタノール：2.1；トルエン：1.8；ヘキサン：<0.02；ジクロロメタン：65.9

分配係数 (n-オクタノール/水, 25°C)：P_{ow}=0.043

急性毒性試験

急性毒性試験の結果を表 1 に示す。

中毒症状としては経口投与で、自発運動量の減少や立毛等が認められた。

刺激性・感作性試験

1. 眼一次刺激性試験

アジムスルフロン原体 0.1 g をニュージーランド白色種ウサギの左眼に点眼し、非洗眼群雌 6 匹および洗眼群（投与 2～3 分後、投与 24 時間後に洗眼）雌 3 匹の、角膜、虹

表 1 アジムスルフロンの急性毒性試験結果

検体	動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ 値 (mg/kg)	試験機関 (報告書作成年)
原体	ラット	経口	♂ ♀	>5000	残留農薬研究所 (1990)
		経皮	♂ ♀	>2000	残留農薬研究所 (1990)
		吸入	♂ ♀	LC ₅₀ ： >5940 mg/m ³	残留農薬研究所 (1993)
0.06%粒剤	マウス	経口	♂ ♀	♂：7161 ♀：7943	残留農薬研究所 (1990)
	ラット	経口	♂ ♀	>5000	残留農薬研究所 (1994)
		経皮	♂ ♀	>2000	残留農薬研究所 (1994)
	マウス	経口	♂ ♀	>5000	残留農薬研究所 (1994)
		経口	♂ ♀	>5000	残留農薬研究所 (1994)

彩, 結膜について投与7日後まで観察した。右眼は陰性対照眼とした。

その結果, Draize 法評価により, 軽微な結膜の発赤および腫張が認められたが, 投与24時間以内に正常に回復した。

以上より, アジメスルフロンは眼粘膜に対して刺激を有しない, またはごく軽度の刺激性があるものと判断された。

(残留農薬研究所, 1990年)

2. 皮膚一次刺激性試験

1群雌6匹のニュージーランド白色種ウサギの背部を刈毛し, アジメスルフロン原体0.5gを4時間塗布し, 塗布部分の刺激性変化(紅斑, 浮腫)の有無について塗布終了後72時間目まで観察した。

その結果, Draize 法評価により, 皮膚刺激性変化は認められず, アジメスルフロンはウサギの皮膚に対して刺激性を有しないものと判断された。

(残留農薬研究所, 1990年)

3. 皮膚感作性試験

1群雌25匹のハートレー系モルモットを用い, Maximization 法に準じて試験を行った。5.0%の検体0.1mlを皮内投与し, 6日後に25%の検体を48時間閉塞塗布して感作した。感作塗布13日後に検体を24時間閉塞塗布して誘発を行い, 24, 48および72時間後に紅斑および浮腫を観察した。

その結果, 検体感作群のいずれの観察時にも皮膚反応は認められなかったことから, アジメスルフロンは本試験条件下で皮膚感作性を有さないものと判断された。

(残留農薬研究所, 1990年)

亜急性毒性試験

1. ラットを用いた3か月間亜急性毒性試験

アジメスルフロンを0, 300, 1250, 5000および20,000ppm含有する飼料を1群雌雄各12匹のFischer系ラットに3か月間摂食させた。

その結果, 5000ppm以上の投与群雌雄で尿の比重および混濁の増加, 外陰部被毛の汚れ, 脾臓重量の増加および脾外分泌腺細胞の肥大が認められた。

以上の結果より, アジメスルフロンのラットにおける無影響量は1250ppm(雄: 75.3 mg/kg/日, 雌: 82.4 mg/kg/日)であると判断された。(残留農薬研究所, 1993年)

2. マウスを用いた3か月間亜急性毒性試験

アジメスルフロンを0, 300, 1000, 3000および10,000ppm含有する飼料を1群雌雄各12匹のICR系マウスに3か月間摂食させた。

その結果, 1000ppm以上の投与群雄で小葉中心性の肝細胞肥大が, 10,000ppm投与群雌で脾臓腺房細胞の肥大等, 脾臓への影響が認められた。

以上の結果より, アジメスルフロンのマウスにおける無影響量は雄で300ppm(40.62 mg/kg/日), 雌で3000ppm(469.9 mg/kg/日)であると判断された。

(残留農薬研究所, 1992年)

3. イヌを用いた3か月間亜急性毒性試験

アジメスルフロンを0, 300, 1250, 5000および20,000(雄で36日後, 雌で28日後から10,000)ppm含有する飼料を1群雌雄各4匹のビーグル犬に3か月間摂食させた。

その結果, 1250ppm以上の投与群雌雄でび慢性肝細胞腫大や造血亢進等が認められた。

以上の結果より, アジメスルフロンのイヌにおける無影響量は雌雄とも300ppm(雄: 8.81 mg/kg/日, 雌: 9.75 mg/kg/日)であると判断された。

(残留農薬研究所, 1995年)

慢性毒性および発がん性試験

1. ラットを用いた24か月慢性毒性・発がん性試験

アジメスルフロンを0, 125, 1000および5000(雌)または8000(雄)ppm含有する飼料を1群雌雄各85匹のFischer系ラットに24か月間摂食させた。26, 52および78週後に各群雌雄10匹を中間屠殺した。

その結果, 8000ppm投与群雄で体重減少, 赤血球指数の上昇, 脾臓の相対・絶対重量の増加および肥大が, 5000ppm投与群雌で初期慢性腎症の発生頻度の増加が認められた。

以上の結果より, アジメスルフロンのラットにおける無影響量は1000ppm(雄: 34.3 mg/kg/日, 雌: 43.8 mg/kg/日)であると判断された。また, 最高濃度においても発がん性は認められなかった。(残留農薬研究所, 1994年)

2. マウスを用いた18か月発がん性試験

アジメスルフロンを0, 100, 750および2500(雄)または5000(雌)ppm含有する飼料を1群雌雄各70匹のICR系マウスに18か月間摂食させた。

その結果, 5000ppm投与群雌で脾臓腫大およびアミロイド沈着の増加が認められた。

以上の結果より, アジメスルフロンのラットにおける無影響量は雄2500ppm(247.5 mg/kg/日)雌750ppm(69.9 mg/kg/日)であると判断された。また, 最高濃度においても発がん性は認められなかった。

(残留農薬研究所, 1994年)

3. イヌを用いた12か月慢性毒性試験

アジメスルフロンを0, 50, 150, 750, 3000ppm含有する飼料を1群雌雄各4匹のビーグル犬に12か月間摂食させた。

その結果, 3000ppm投与群雄で体重増加抑制, 雌で血漿クレアチニンの増加が, 雌雄で肝臓の褐色色素沈着増加が認められた。

以上の結果より, アジメスルフロンのイヌにおける無影

響量は 750 ppm (雄: 17.88 mg/kg/日, 雌: 19.25 mg/kg/日) であると判断された。(残留農薬研究所, 1995 年)

繁殖および催奇形性試験

1. ラットを用いた繁殖試験

アジメスルフロンを 0, 125, 1000 および 8000 ppm 含有する飼料を 1 群雌雄各 24 匹の CD 系ラットに摂食させた。

その結果, 親動物に対する影響として, 1000 ppm 投与群雌雄で体重および体重増加量の減少が認められた。仔動物に対する影響として, 8000 ppm 投与群の F₁ および F₂ 世代で体重の減少が認められた。

以上の結果より, 親動物に対する無影響量は 125 ppm (雄: 9.59 mg/kg/日, 雌: 10.92 mg/kg/日), 仔動物に対する無影響量は 1000 ppm (雄: 76.6 mg/kg/日, 雌: 85.2 mg/kg/日) であると判断された。また, 繁殖性に対する影響は認められなかった。(残留農薬研究所, 1994 年)

2. ラットを用いた催奇形性試験

アジメスルフロンを 1%カルボキシメチルセルロースに懸濁し, 0, 50, 200 および 1000 mg/kg/日の投与レベルで 1 群 24 匹の CD 系ラットに妊娠 6 日目から 15 日目までの 10 日間, 毎日 1 回強制経口投与した。

その結果, 親動物に対する影響として, 1000 mg/kg/日投与群で体重増加量および摂餌量の減少, 脾臓の肥大が認められた。胎仔に対する影響として, 1000 mg/kg/日投与群で体重減少および変異胎仔総数の増加が認められた。

以上の結果より, 親動物および仔動物に対する無影響量は 200 mg/kg/日であると判断された。また, 本検体は胎仔に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

(残留農薬研究所, 1994 年)

3. ウサギを用いた催奇形性試験

アジメスルフロンを 1%カルボキシメチルセルロースに懸濁し, 0, 50, 150 および 500 mg/kg/日の投与レベルで 1 群 18 匹の日本白色種ウサギに妊娠 6 日目から 18 日目までの 13 日間, 毎日 1 回強制経口投与した。

その結果, 親動物に対する影響として, 500 mg/kg/日以上投与群で体重の減少および死亡・流産が認められた。胎仔に対する影響はいずれの投与群でも認められなかった。

以上の結果より, 親動物に対する無影響量は 150 mg/kg/日, 仔動物に対する無影響量は 500 mg/kg/日であると判断された。また, 本検体は胎仔に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。(残留農薬研究所, 1994 年)

変異原性試験

1. 復帰変異試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 4 株 (TA100, TA1535,

TA98 および TA1537) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (WP2uvrA 株) を用い, ラットの肝より調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法により, 遺伝子突然変異性を検討した。処理濃度は, サルモネラ菌では S-9Mix の存在下および非存在下ともに 78, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate, 大腸菌では 313, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/plate とした。

その結果, S-9Mix の存在, 非存在に関わらず, いずれの菌株においても対照群に比べ復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方, 陽性対照の AF-2, ENNG, 9-AA (S-9Mix 非存在下) および 2-AA (S-9Mix 存在下) では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上より, 本検体は復帰変異誘発性はないものと判断された。(残留農薬研究所, 1990 年)

2. DNA 修復試験

枯草菌の *Bacillus subtilis* の組換え修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い, rec-assay 法で 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000 μ g/disk の濃度で処理したときの DNA 損傷誘発性を検討した。

その結果, S-9Mix の存在, 非存在に関わらず, いずれの濃度においても両菌株に対する生育阻止は認められなかった。一方, 陽性対照物質のマイトマイシン C (S-9Mix 非存在下) および 2-アミノアントラセン (S-9Mix 存在下) で両菌株間に明らかな生育阻止の差が生じた。また, 陰性対照のカナマイシン (S-9Mix 非存在下) では同程度の生育阻止帯が認められた。

以上より, 本検体は DNA 損傷誘起性はないものと判断される。(残留農薬研究所, 1990 年)

3. *in vitro* 染色体異常誘発性

チャイニーズハムスターの肺由来細胞株 (CHL) を用い, 代謝活性化系の存在下で 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/ml, 非存在下で 156.3, 312.5, 625, 1250 μ g/ml の濃度で処理したときの染色体異常誘発性を検討した。

その結果, S-9Mix の存在, 非存在に関わらず, いずれの濃度においても影響は認められなかった。一方, 陽性対照物質のマイトマイシン C (S-9Mix 非存在下) およびベンツ (a) ピレン (S-9Mix 存在下) では染色体異常の誘発が認められた。

以上より, 本検体は *in vitro* 染色体異常誘発性を有さないと判断される。(残留農薬研究所, 1991 年)

一般薬理試験

1. 中枢神経系に対する作用

① マウス

アジメスルフロンを 19.5, 78.1, 313, 1250, 5000 mg/kg の濃度で, ICR 系雌雄マウスに腹腔内投与し, 投与 0.5, 1,

3, 6 時間後, その後 1 日 1 回 7 日目まで一般症状を観察した。

その結果, 1250 および 5000 mg/kg 投与群雌雄では認知力の低下, 運動性の低下, 中枢興奮等が認められた。5000 mg/kg 投与群では全例が死亡した。

② ウサギ

アジメスルフロンを 313, 1250, 5000 mg/kg の濃度で, 日本白色種雄ウサギに経口投与し, 投与 0.5, 1, 3, 6 時間後, その後 12 日目まで 1 日 1 回一般症状を観察した。

その結果, 5000 mg/kg 投与群で自発運動の低下, 呼吸数・心拍数の減少が認められた。また, 1 例で死亡が認められた。

2. 呼吸・循環器系に対する影響

アジメスルフロンを Tween80 に溶解して 313, 1250, 5000 mg/kg の濃度で日本白色種ウサギに経口投与し, 呼吸数, 血圧, 心電図, 心拍数を測定した。

その結果, 1250 mg/kg 投与群では呼吸数の低下が, 5000 mg/kg 投与群では血圧の低下が認められた。

3. 血液に対する影響

アジメスルフロンを 313, 125, 5000 mg/kg の濃度で日本白色種雄ウサギに経口投与し, 1 および 5 日後に採血を行い, 血漿ヘモグロビン濃度, プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間を測定し, 血液の溶血および凝固に対する影響を調べた。

その結果, いずれの投与群でも血液に対する影響は認められなかった。
(残留農薬研究所, 1993 年)

要 約

アジメスルフロンについて, 各種毒性試験を実施し, 安全性を評価した。その結果, 経口, 経皮毒性ともに低く, 急性中毒の発現を示唆する症状も認められず普通物に該当した。

眼および皮膚に対する一次刺激性, 皮膚に対する感作性では非常に軽度な眼刺激性が認められた。

慢性毒性および発がん性試験では, いずれの動物種でも特異的な標的臓器は認められず, 催腫瘍性も認められなかった。

繁殖試験では体重減少等が認められたのみで, 繁殖性に対する影響は認められなかった。

催奇形性試験では胎仔に対して催奇形性は認められなかった。

変異原性は, 復帰変異試験, DNA 修復試験および染色体異常試験のいずれにおいても陰性であった。

薬理試験では高用量で中枢神経系, 呼吸・循環器系に対する影響が認められた。

アジメスルフロンは, その使用方法および一般的注意事項を遵守すれば, 安全性の高い薬剤である。

問合せ

デュポン株式会社 農業製品事業部 登録・環境部

〒153-0064 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー