

.....  
**技術情報**  
 .....

## アンシミドールの毒性試験の概要

武田薬品工業株式会社アグロ事業部農薬開発部開発第三グループ

(平成4年2月20日受理)

### 薬剤の概要

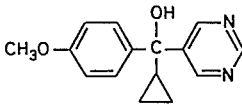
アンシミドールは米国イーライ・リリー社が合成し農業用薬剤として1965年から開発したピリミジン系化合物の一つであり、植物のホルモンの1種であるジベレリンによって引き起こされる節間伸長作用に特異的に拮抗し、植物の草丈を抑制する剤である。1972年から財団法人日本植物調節剤研究協会を通じ、各地の農業試験場で植物成長調整剤として試験を実施し、1978年に登録された。

本剤の化学構造および物理化学的性質を以下に示す。

一般名: アンシミドール, ancymidol

化学名:  $\alpha$ -cyclopropyl- $\alpha$ -(4-methoxyphenyl)-5-pyrimidinemethanol

構造式:



分子式:  $C_{15}H_{16}N_2O_2$

分子量: 256.3

外観: 白色結晶

融点: 110~111°C

蒸気圧:  $<1 \times 10^{-6}$  mmHg (50°C)

分配係数: 1.91(*n*-オクタノール/水 25°C, log 値)

溶解性: 水 0.65 g/l, アセトニトリル, アセトン, メタノール, 酢酸エチル, クロロホルムに易溶

安定性: 熱に対して安定, pH 4 以下で不安定, アルカリ性下で安定, 通常の散光下では安定。

### 急性毒性試験

アンシミドール原体および0.025%液剤のラット、マウス、あるいはウサギにおける経口、皮下、腹腔内、経皮あるいは吸入の経路で急性毒性試験を実施し、その結果を下表に示した。

アンシミドール原体のラットおよびマウスに対する経口投与では10,000 mg/kg投与においてもなんら一般

### 急性毒性試験結果

供試検体	動物種	投与経路	性別	LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	試験機関 (報告書作成年)
アンシミドール 原体	ラット	経口	雄, 雌	>10,000	日本実験医学研究所 (1975年)
			雄, 雌	>10,000	
		腹腔内	雄	795	
			雌	780	
	マウス	経口	雄, 雌	>10,000	
		皮下	雄, 雌	>10,000	
腹腔内		雄	500		
		雌	520		
アンシミドール 0.025% 液剤	ラット	経口	雄, 雌	>4965	リリー研究所 (1986年)
			ウサギ	経皮	
	ラット	吸入	雄, 雌	>5.59 <sup>a)</sup>	

<sup>a)</sup> LC<sub>50</sub> (mg/l).

状態の変化はみられず、死亡例は認められなかった。皮下投与では投与部位に投与した薬物の残留がみられ投与部位皮膚の脱毛および痂皮が認められたが死亡例は認められなかった。腹腔内投与による死亡は投与後1~3時間に発現し、中毒症状としては、自発運動の低下、運動失調、痙攣、腹臥などがみられた。肉眼的剖検所見としてはなんら異常所見は認められなかった。ウサギに対する経皮毒性試験では適用部位に軽度の紅斑がみられた以外に異常所見は認められなかった。

アンシミドール0.025%液剤のラットに対する急性経口および吸入毒性、ウサギに対する経皮毒性の各試験ではわずかに体重増加抑制がみられた以外に異常所見は認められなかった。

### 一次刺激性試験

#### 1. 眼一次刺激性試験

アンシミドール原体56mgをニュージーランドホワイトウサギの片眼に適用し、7日間角膜、虹彩および結膜に対する影響を観察した。角膜混濁、虹彩に一過性の充血、結膜の腫脹などがみられたが、これらの所見は適用7日後に消失した。アンシミドール0.025%液剤のニュージーランドホワイトウサギに対する眼刺激性は認められなかった。(リリー研究所, 1972, 1986年)

#### 2. 皮膚一次刺激性試験

アンシミドールの原体および0.025%液剤のニュージーランドホワイトウサギに対する皮膚刺激性は認められなかった。(リリー研究所, 1972, 1986年)

### 皮膚感作性試験

モルモット雌1群10匹あるいは12匹を用い、Buehler法に準じて皮膚感作性試験を実施した。

アンシミドール原体および0.025%液剤ともにモルモットに対する皮膚感作性は陰性であった。

(リリー研究所, 1972, 1986年)

### 亜急性毒性試験

#### 1. ラットを用いた3か月亜急性毒性試験

アンシミドール原体の2000, 4000および8000ppmを含有する飼料を1群雌雄各10匹のハーランラットに3か月間自由摂取させた。

試験期間を通じ検体投与に関連した一般状態の異常は認められなかった。2000ppm投与群で1例死亡したが検体投与に起因するものではなかった。

8000ppm投与群雌で体重増加抑制が認められた。飼料摂取量、飲水量および血液学的検査項目に検体投与に

関連した影響は認められなかった。

血液生化学的検査では4000および8000ppm投与群雌でSGPTの減少がみられ、8000ppm投与群雌でBUNの増加が認められたが検体投与との関連性は認められなかった。

すべての投与群の雌で肝および腎重量の対体重比が増加した。

肉眼的病理検査では対照群雌1例および2000ppm投与群雄1例に水腎症がみられ、病理組織学的検査所見としては2000ppm投与群の途中死亡例(1匹)に胃粘膜の糜爛が認められたが、それ以外に異常所見は認められなかった。以上の結果より、本試験における最大無作用量は4000ppmと判断された。

(リリー研究所, 1971年)

#### 2. イヌを用いた3か月亜急性毒性試験

アンシミドール原体の0, 50, 100および200mg/kg/dayをビーグル犬1群雌雄各2匹に対しカプセルにより1日1回、3か月間連続投与した。ただし、200mg/kg/day投与群では投与19日目以後1日投与量の1/2量を朝夕2回に分けて投与した。

検体の投与初期に、すべての投与群において著しい食欲不振がみられ、200mg/kg/day投与群では嘔吐、振頭、痙攣、神経過敏、瞳孔散大などがみられたが、これらの所見は徐々に消失し、試験終了時にはなんら異常は認められなかった。試験期間を通じ、死亡例は認められなかった。

50mg/kg/day投与群雌1例の体重は試験期間を通じ減少した。

200mg/kg/day投与群の飼料摂取量は減少した。200mg/kg/day投与群の雌1例のHb, Htおよび赤血球数の減少が認められたが、検体投与に関連する変動は認められなかった。血液生化学的検査では200mg/kg/day投与群雌雄でAlpの上昇が認められた。

尿検査および臓器重量では対照群と検体投与群との間に差は認められなかった。

病理組織学的検査所見としては対照群雌1例に腎盂炎、精子無形成および甲状腺炎がみられたが検体投与に関連する異常所見は認められなかった。

以上の結果より、本試験における最大無作用量は100mg/kg/dayと判断された。

(リリー研究所, 1971年)

### 催奇形性試験

#### 1. ラットを用いた催奇形性試験

アンシミドール原体の2000, 4000および8000ppm

を含有する飼料をハーランラットの妊娠6日から15日までの10日間自由摂取させた。

妊娠20日目に帝王切開し、黄体数、生存胎仔数、死亡胎仔数、吸収胚数、胎仔体重、性比、外形異常、内臓異常および骨格異常について検査した。

8000 ppm 投与群親動物の体重および飼料摂取量は軽度に減少した。

いずれの投与群においても胎仔および胚に対し検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果よりアンシミドールは胎仔に対し催奇形性を示さないものと判断された。(リリー研究所, 1972年)

### 変異原性試験

#### 1. 細菌を用いた復帰変異試験 (Ames' Test)

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) TA100, TA1535, TA98, TA1537 および TA1538 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法により、復帰変異試験を実施した。アンシミドールの用量は予備試験において抗菌性を示した 5000  $\mu\text{g}/\text{plate}$  を最高用量とし 2500, 1000, 500 および 250  $\mu\text{g}/\text{plate}$  を用いた。

アンシミドールは S-9 Mix の有無にかかわらず最高濃度の 5000  $\mu\text{g}/\text{plate}$  においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いた MNNG, 9-AA および 2-NF は S-9 Mix 非存在下で、また、2-AA は S-9 Mix 存在下で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、アンシミドールには復帰変異誘発性はないものと判断された。(リリー研究所, 1985年)

#### 2. チャイニーズハムスター肺 CHL 細胞を用いた *in vitro* 細胞染色体異常試験

チャイニーズハムスターの継代培養した肺の CHL 細胞を用い、代謝活性化および非代謝活性化により染色体異常誘発性について検討した。本試験に用いたアンシミドールの濃度は6時間暴露で0, 156.25, 312.5, 625 および 1250  $\mu\text{g}/\text{ml}$  とし、24 および 48 時間暴露で0, 78.125, 156.25, 312.5 および 625  $\mu\text{g}/\text{ml}$  とした。各濃度のプレート当たり100個の中期分裂像を観察し、染色体異常(ギャップ, 切断, 交換)の出現頻度を計測した。ギャップを含む染色体異常を有する細胞の出現率が5%未満を陰性, 5%以上10%未満を疑陽性, 10%以上を陽性とした。

本試験条件下において、代謝活性化の存在下および非存在下のいずれでも染色体異常を有する細胞の発現頻度

は5%以下であった。一方、陽性対照として用いたマイトマイシンCおよびシクロホスファミドでは染色体異常を有した細胞の発現頻度が有意に増加した。

以上の結果からアンシミドールのチャイニーズハムスター肺 CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常誘発性試験における変異原性は陰性であると判断された。

(セーフファームラボラトリーズ, 1990年)

#### 3. ラット肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験

F<sub>344</sub> 系雄ラットから採取した初代培養肝細胞を用いて、不定期 DNA 合成 (UDS) の誘発を検討した。本試験に用いたアンシミドールの濃度は0, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 500 および 1000  $\mu\text{g}/\text{ml}$  とした。アンシミドール 1000  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で細胞毒性が認められたがその他の用量では細胞の核グレイン数の増加は認められなかった。一方陽性対照として用いた MNNG および 2AAF を処理した細胞の核グレイン数は有意に増加した。

以上の結果からアンシミドールには不定期 DNA の誘発性はないものと判断された。

(リリー研究所, 1985年)

#### 4. マウス・リンパ腫細胞を用いた *in vitro* 前進突然変異誘発試験

培養したマウス・リンパ腫細胞 (L5178TK<sup>+</sup>) を用いた代謝活性化および非代謝活性化により前進突然変異誘発性を検討した。アンシミドールの濃度は代謝活性化の非存在下では0, 10, 50, 100, 200, 400, 600, 800 および 1000  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、また、存在下では0, 0.1, 1, 10, 100, 200, 400, 600, および 800  $\mu\text{g}/\text{ml}$  とした。代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの用量においても、突然変異誘発性は認められなかった。一方、陽性対照エチルメタンサルホネート (EMS) および 3-メチルコラントレン (3MC) には顕著な突然変異誘発性が認められた。

(リリー研究所, 1985年)

#### 5. チャイニーズハムスターの骨髄における *in vivo* 姉妹染色分体交換試験

アンシミドールの0, 200, 300, 400 または 500 mg/kg を1回チャイニーズハムスター雌に経口投与し、19時間後に大腿骨の骨髄細胞を採集し、中期分裂像における姉妹染色分体交換について計測した。

アンシミドールにはチャイニーズハムスター、骨髄の姉妹染色分体交換の誘発性は認められなかった。一方、陽性対照として用いたシクロホスファミドは明らかに姉妹染色分体交換の誘発が認められた。

(リリー研究所, 1985年)

## 要 約

各種毒性試験を実施し、アンシミドールの安全性を検討した。

ラットおよびマウスに対する急性経口毒性 (LD<sub>50</sub>) は 10,000 mg/kg 以上を示し、急性毒性は低く、眼一次刺激性、皮膚一次刺激性および皮膚感作性は陰性であった。ラットにおける亜急性毒性試験では、高用量群で体重増加抑制、SGPT の減少、BUN の増加が認められたが検体投与との関連性は明らかでなかった。

イヌにおける亜急性毒性試験では、試験初期にすべての投与群で顕著な食欲不振がみられ、高用量群で嘔吐、振顫、痙攣、過敏症、瞳孔散大などがみられたが、その後それらは消失し、回復した。病理組織学的所見としては検体投与に関連した異常所見は認められなかった。亜急性毒性試験における最大無作用量はラットで 4000 ppm、イヌで 100 mg/kg/day であった。

ラットにおける催奇形性試験では催奇性は認められなかった。

変異原性については細菌を用いた復帰変異試験、チャイニーズハムスター CHL 細胞を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験、マウス・リンパ腫細胞を用いた *in vitro* 前進突然変異誘発試験およびチャイニーズハムスターの骨髄における *in vivo* 姉妹染色分体交換試験のいずれの試験においても、アンシミドールは陰性を示した。

アンシミドール (農薬名: スリトーン) は、昭和 53 年 7 月 14 日付で、きく、ゆり、ポインセチア、チューリップ等の植物成長調整剤として登録された。

## 問合せ

武田薬品工業株式会社アグロ事業部農薬開発部開発第三グループ

〒103 東京都中央区日本橋 2-12-10