

# メトスルフロンメチルの毒性試験の概要

デュポン株式会社農業用製品事業部企画・開発部

(平成6年5月2日受理)

## 薬剤の概要

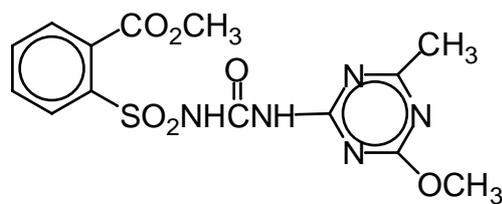
メトスルフロンメチルは麦用除草剤および *indica* 種水稻用の除草剤として米国デュポン社によって開発された。国内では1986年(昭和61年)より、メトスルフロンメチル60%を含む顆粒水和剤(商品名:デュポンサーベルDF)として芝生地的一般広葉防除に対して公的な薬効薬害に関する試験を実施し、1~4 g/10aの薬量において高い除草効果と日本芝に対する安全性が確認され、1993年(平成5年)に登録された。

本剤の物理化学的性質を以下に示す。

一般名:メトスルフロンメチル(metsulfuron-methyl)

化学名:Methyl 2[3-(4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)ureidosulfonyl]benzoate

構造式:



分子式:  $C_{14}H_{15}N_5O_6S$

分子量: 381.40

外 観: 白色結晶状固体

比 重: 1.47 g/cc

融 点: 158

蒸気圧:  $5.8 \times 10^{-5}$  mmHg (25 )

溶解度: 水.....9.5 (pH7) (g/l, 25 )

アセトン.....42

エタノール.....2.3 (20 )

ヘキサン.....0.00079 (20 )

メタノール.....7.3 (20 )

メチレンクロライド...147

キシレン.....0.76

分配係数 (n-オクタノール/水: pH7) : 0.018

( $\log P_{OW} = -1.745$ )

安定性: 常温で安定, 水中で安定, 酸性条件下で急速に分解, 光にやや不安定

## 急性毒性試験

急性毒性試験では、検体投与による特異的症候は認められなかった。  
各試験の結果については表1に示す。

表1 メトスルフロンメチルの急性毒性試験結果

検体	動物種	投与経路	性	LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	試験機関 (報告書作成年)
原体	ラット	経口		>5000	米国デュポン社ハスケル研究所 (1982)
		吸入		LC <sub>50</sub> : >5.0mg/l	米国デュポン社ハスケル研究所 (1983)
	マウス	経口		>5000	(財)残留農薬研究所 (1991)
	ウサギ	経皮		>2000	米国デュポン社ハスケル研究所 (1982)
製剤 60% 水和剤	ラット			>5000	米国デュポン社ハスケル研究所
		経口			
	マウス			>5000	(財)残留農薬研究所 (1991)
	ウサギ	経皮		>2000	米国ヘイズルトン研究所 (1984)

## 刺激性・感作性試験

### 1. 眼一次刺激性試験

白色種ウサギの左眼を処理眼、右眼を対照眼としてメトスルフロンメチル原体50mgを点眼し、洗眼を行わずに角膜、虹彩、結膜について投与72時間後まで観察した。

その結果、Draize法評価により、軽微な角膜混濁、軽度な結膜の発赤、軽微な結膜浮腫がみられたことから、メトスルフロンメチルは眼粘膜に軽度の刺激性があると判断された。  
(米国デュポン社ハスケル研究所、1987年)

### 2. 皮膚一次刺激性試験

白色種ウサギの背部を刈毛し、計4か所(1インチ平方)にメトスルフロンメチル原体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、メトスルフロンメチル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。  
(米国デュポン社ハスケル研究所、1987年)

### 3. 皮膚感作性試験

ハートレー系モルモットの背部を刈毛し、ジメチルフタレートで湿らせたメトスルフロ  
ンメチル原体0.4mlを週1回3週間塗布し、さらにその2週間後に未処理背部に塗布する  
ことにより惹起を行なった。24時間および48時間後に肉眼的に適用部の紅斑の有無を観察  
した。

その結果、メトスルフロ  
ンメチルによる皮膚感作性は軽度な散在性紅斑がわずかに認め  
られたのみで、ほとんど認められなかった。したがって、メトスルフロ  
ンメチルは本試験  
条件下で遅発性、過敏性あるいはアレルギー性反応を誘発しないものと判断された。(米  
国デュポン社ハスケル研究所, 1987年)

### 亜急性毒性試験

#### 1. ラットにおける3か月間亜急性毒性試験および一世代繁殖試験

メトスルフロ  
ンメチル原体を0, 100, 1000および7500ppm含有する飼料を1群雌雄各16  
匹のCD系ラットに3か月間摂食させ、その後1群雌雄各6匹を選抜し繁殖試験に供した。

その結果、亜急性毒性試験においては、いずれの群でも検体投与によると思われる死亡  
および中毒症状は認められなかった。

体重変化では、7500ppm投与群雄で3か月間に体重増加量の有意な低下が認められた。

血液生化学的検査では、7500ppm群雄において、血清中の総蛋白量の低下が認められた。  
尿検査では、1000および7500ppm投与群雄で尿のpHが有意に低下したが、腎の組織形態学  
的異常が認められないことからその生物学的意味は明らかでない。

飼料摂取量、食餌効率、血液学的検査、臓器重量、肉眼的病理検査および病理組織学的  
検査において検体投与によると思われる変化は認められなかった。

以上の結果より3か月間亜急性毒性での最大無作用量は100ppm(雄:68.0mg/kg/日,  
雌:84.0mg/kg/日)であると判断された。

一世代繁殖試験では、受精率、妊娠率、出産率、生存率、哺育指数を算出し、また同腹  
仔の体重および一般状態を測定した。

その結果、検体の投与に関連する変化は認められなかった。

以上の結果より、7500ppmまで繁殖性に影響しないと判断された。

(米国デュポン社ハスケル研究所, 1982年)

### 催奇形性試験

#### 1. ラットにおける催奇形性試験

メトスルフロ  
ンメチル原体をコーン油に懸濁し、40, 250および1000mg/kg/日の投与レ  
ベルで1群25匹のSD系雌ラットに妊娠5日目から14日目までの10日間、毎日1回経口投  
与した。母体については、妊娠20日目に黄体数、着床数、生存および死亡胎仔数、吸収胎  
仔を検査、生存胎仔については外表異常、骨格異常および内臓異常の有無を検査した。

その結果、母動物に対する影響としては、40, 250および1000mg/kg投与群で接触時の発

声，身づくろいしない被毛，250および1000mg/kg投与群で過剰流涎，爪先歩き，体重増加の抑制，1000mg/kg投与群では腹部被毛の汚れ，瘦削がみられた．胎仔については，検体投与によると思われる影響は何ら認められなかった．

以上の結果より，本検体は最高投与量である1000mg/kg/日投与においても胎仔に対して催奇形性を及ぼさないものと判断した．母動物については，本試験の低薬量投与群である40mg/kgが最大無作用量であると判断された．（米国アーガスリサーチ研究所，1982年）

## 2．ウサギにおける催奇形性試験

メトスルフロンのメチル原体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し25，100，300および700mg/kg/日の投与レベルで1群19～20匹の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回経口投与した．母体については，妊娠29日目に黄体数，着床数，生存および死亡胎仔数，吸収胎仔を検査，生存胎仔については外表異常，骨格異常および内臓異常の有無を検査した．

その結果，母動物に対する影響として，100mg/kg群で1匹，300mg/kg群で2匹，700mg/kg群で12匹のメトスルフロンのメチル投与に起因した死亡が認められた．700mg/kg群では，体重増加量の抑制等が認められた．100および300mg/kg群では投与開始直後に体重の抑制が認められた．胎仔については，検体投与によると思われる影響は何ら認められなかった．

以上の結果より本検体は最高投与量で700mg/kg/日投与においても胎仔に対して催奇形性を及ぼさないものと判断した．母動物については25mg/kg/日が最大無作用量であると判定した．（米国アーガスリサーチ研究所，1982年）

## 変異原性試験

### 1．DNA修復性

枯草菌の*Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株（H-17）と欠損株（M-45）を用い，rec-assay法でメトスルフロンのメチルを100，200，400，1000，2000および4000  $\mu\text{g}/\text{disk}$ の濃度で処理したときのDNA損傷誘発性を検討した．なお陰性対照および陽性対照としてカナマイシンおよびマイトマイシンCをそれぞれ用いた．

その結果，どちらの株でも生育阻止帯を誘起したが，陰性対照と同程度のものではなかったことから，メトスルフロンのメチルのDNA損傷誘発性は陰性であると判断した．

（残留農薬研究所，1991年）

### 2．遺伝子突然変異原性

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌4株（TA98，TA100，TA1535およびTA1537株）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，サルモネラ菌では，0.313，0.625，1.25，2.5，5，10，20，40  $\mu\text{g}/\text{plate}$ （S-9存在下）と0.078，0.156，0.313，0.625，1.25，2.5，5，10，20  $\mu\text{g}/\text{plate}$ （S-9非存在下）および大腸菌では313，625，1250，2500および5000  $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度で処理したときの遺伝子突然変異性を検討した．なお，陽性対照として2-aminoanthraceneおよびAF2 [2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-

furyl)acrylamide ] を用いた。

その結果、薬物代謝酵素系の存在および非存在にかか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が認められなかったことから、メトスルフロンメチルの復帰変異誘発性は陰性であると判断した。（残留農薬研究所，1991年）

### 3 . *In vitro* 染色体異常誘発性

チャイニーズハムスターの卵巣（CHO）細胞を用い、代謝活性化系の存在下および非存在下において、メトスルフロンメチルをそれぞれ0.13，1.32，2.63，7.90mM（非活性化系）および0.13，1.32，2.63，5.30，7.90mM（活性化系）の濃度で処理したときの染色体異常誘発性を検討した。これらの濃度は、試験前に行なった細胞毒性試験の結果で、代謝活性化系の非存在下では最高濃度の7.90mMで、代謝活性化系の存在下では2.63mM以上の濃度で細胞毒性が認められたことを基に設定した。

その結果、非活性化系では7.90mM、活性化系では2.63mM以上の濃度で有意な染色体異常が認められた。代謝活性化系の有無に関わらず、染色体異常の認められた濃度は、いずれも細胞毒性が認められた濃度である。

以上の結果から、メトスルフロンメチルの*in vitro* 染色体異常誘発性は陽性であると判断された。（米国デュポン社ハスケル研究所，1983年）

### 4 . *In vivo* 染色体異常誘発性

メトスルフロンメチルを投与したCD系ラットから採取した骨髄細胞における数的および構造的染色体異常の増加を測定した。メトスルフロンメチル原体を、1群雌雄各20匹のラットからなる3群に500，1000および5000mg/kgの用量で1回強制経口投与した。検体投与後4，10，22および46時間目に各群雌雄各5匹のラットを屠殺し、異常の有無および発現頻度を検査した。その結果、いずれの投与群においても対照群と比較して、染色体異常の発現頻度に統計学的に有意な増加は認められなかった。

以上の結果から本試験条件下でメトスルフロンメチルの*in vivo* 染色体異常誘発性は陰性と判断された。（米国ヘイズルトン研究所，1983年）

## 一般薬理試験

### 1 . 中枢神経系に対する作用

#### 1) 一般症状の観察

メトスルフロンメチルを0，1000，3000および10,000mg/kgの濃度で、ICR系雄マウスに経口投与し、投与前および投与30，60，120，180，240，300分後および24時間後の一般症状をIrwinの多次元観察法に基づいて観察した。

その結果、1000mg/kg投与群では異常はみられなかった。3000mg/kg投与群では、身づくろい回数の減少、呼吸数の増加、歩行異常および弛緩状態の体姿勢、体温の低下が観察されたが、180分頃から症状は軽減し、24時間後にはほとんどの症状が消失し、回復した。10,000mg/kg投与群では3000mg/kgでの症状に加えて受動性の低下、反応性の低下、宙返り試験の着地失敗、握力低下、眼瞼下垂および接触反応の低下が認められ、24時間後には12匹全例の死亡が認められた。

以上の結果より，メトスルフロンメチルは3000mg/kg以上の薬量で身づくろい回数の減少，歩行異常および体温下降等の中枢抑制作用を有することが示唆された．

(臨床医科学研究所，1991年)

## 要 約

メトスルフロンメチルについて，各種毒性試験を実施し，安全性を評価した．その結果，ウサギを用いた眼一次刺激性試験において，弱い刺激性が認められたのみで，経口/経度毒性も非常に低く，急性中毒の発現を示唆する有意な症状も認められず普通物に該当した．ラットを用いた亜急性毒性および一世代繁殖試験において，ラットの高用量群で体重増加量の減少や血清中の総蛋白量の低下が認められたがその他特記すべき毒性症状は認められなかった．

催奇形性においても特記すべき毒性症状の発現は認められず催奇形性は認められなかった．変異原性は*in vitro* における染色体異常誘発性のみ陽性であると判断されたが，DNA修復性，遺伝子突然変異原性および*in vivo* における染色体異常誘発性は陰性であった．

メトスルフロンメチルは無毒性も低く，その使用方法および一般的注意事項を遵守すれば，環境および作業員への安全性の高い薬剤である．

## 問合せ

デュポン株式会社農業用製品事業部企画・開発部

〒153 東京都目黒区下目黒1-8-1 アルコタワー