

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)

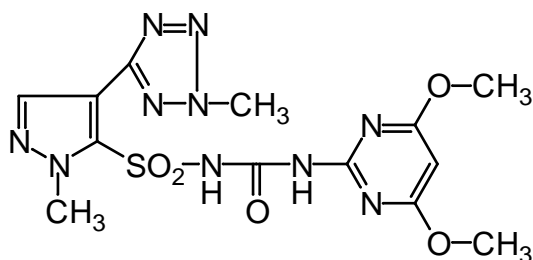
薬剤の概要

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、総投下葉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ベ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。水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)

融点：170-173

蒸気圧：4 × 10⁻⁹Pa (25)

溶解度：(g/l, 25)

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) : 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。

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 : >5940mg/m ³	残留農薬研究所 (1993)
	マウス	経口		: 7161 : 7943	残留農薬研究所 (1990)
0.06%粉剤	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

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0.1gをニュージーランド白色種ウサギの左眼に点眼し、非洗眼群雄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、虹彩、結膜について投与7日後まで観察した。有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、アジム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群雄6匹のニュージーランド白色種ウサギの背部を刈毛し、アジムスルフロン原体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、アジム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群雄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、アジム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

アジムスルフロンを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, アジムスルフロンのラットにおける無影響量は1250ppm(雄: 75.3mg/kg/日, 雌: 82.4mg/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

アジムスルフロンを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投与群雄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, アジムスルフロンのマウスにおける無影響量は雄で300ppm(40.62mg/kg/日), 雌で3000ppm(469.9mg/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

アジムスルフロンを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, アジムスルフロンのイヌにおける無影響量は雌雄とも300ppm(雄: 8.81mg/kg/日, 雌: 9.75mg/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

アジムスルフロンを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投与群雄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, アジムスルフロンのラットにおける無影響量は1000ppm(雄: 34.3mg/kg/日, 雌: 43.8mg/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

アジムスルフロンを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投与群雄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、アジムスルフロンのラットにおける無影響量は雄2500ppm（247.5mg/kg/日）雌750ppm（69.9mg/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

アジムスルフロンを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、アジムスルフロンのイヌにおける無影響量は750ppm（雄：17.88mg/kg/日、雌：19.25mg/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

アジムスルフロンを0, 125, 1000および8000ppm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、1000ppm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。行動物に対する影響として、8000ppm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125ppm（雄：9.59mg/kg/日、雌：10.92mg/kg/日）、行動物に対する無影響量は1000ppm（雄：76.6mg/kg/日、雌：85.2mg/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

アジムスルフロンを1%カルボキシメチルセルロースに懸濁し、0, 50, 200および1000mg/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、1000mg/kg/日投与群で体重増加重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、1000mg/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、親動物および行動物に対する無影響量は200mg/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

アジムスルフロンを1%カルボキシメチルセルロースに懸濁し、0, 50, 150および500mg/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、500mg/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150mg/kg/日，行動物に対する無影響量は500mg/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 mg / plate , 大腸菌では313 , 625 , 1250 , 2500 , 5000mg/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 , 5000mg/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 , 5000mg/ml , 非存在下で156.3 , 312.5 , 625 , 1250mg/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) ビレン (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

アジムスルフロンを19.5, 78.1, 313, 1250, 5000mg/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5000mg/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。5000mg/kg投与群では全例が死亡した。

2) ウサギ

アジムスルフロンを313, 1250, 5000mg/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, 5000mg/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

アジムスルフロンをTween80に溶解して313, 1250, 5000mg/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, 1250mg/kg投与群では呼吸数の低下が, 5000mg/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

アジムスルフロンを313, 125, 5000mg/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

アジム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, 経度毒性ともに低く, 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。

薬理試験では商用量で中枢神経系, 呼吸・循環器系に対する影響が認められた。

アジムスルフロンは, 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