

技術情報

シノスルフロンの毒性試験の概要

日本チバガイギー株式会社アグロテック事業部開発部登録課

(平成4年2月20日受理)

薬剤の概要

シノスルフロンは、スイス国チバガイギー社および日本チバガイギー(株)によって創製、開発されたスルホニル尿素系の除草剤である。本剤は稲に対する安全性が高く、非常に低薬量である。本剤はイネ科以外の1年生および多年生水田雑草に安定した効果をもつ薬剤である。

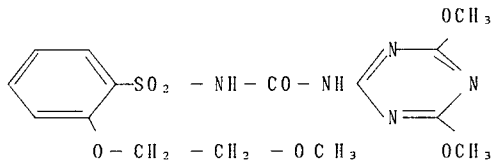
本剤は昭和59年より水稻除草剤として本格的な開発が開始され、昭和60年には(財)日本植物調節剤研究協会を通じて全国の試験研究機関において、作用性に関する基礎試験を実施した。その結果、シノスルフロンの稲に対する高い安全性と、1年生広葉雑草やウリカワ、ホタルイ等の多年生雑草に対する幅広い除草効果が再確認されるとともに、混合剤の1成分としてすぐれた性質を有するとの評価が得られた。キンクロラククおよびプレチラクロールとの混合剤(セイラント粒剤)は殺草スペクトラムが広いこと、散布適期幅が広く、ノビエの2葉期までの使用が可能であり、水稻の初期除草剤として実用性が高いことが評価された。

本剤の化学構造および物理化学的性質は以下に示すとおりである。

一般名: シノスルフロン cinosulfuron

化学名: 1-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-3-[2-(2-methoxyethoxy)-phenylsulfonyl]-urea

化学構造:



分子量: 413.41

外観: 無色の結晶

比重: 1.48 (20°C)

融点: 144.6°C

溶解度: 水 0.018 g/l (20°C, pH 2.5) · 0.082 g/l (20°C, pH 5) · 3.7 g/l (20°C, pH 7), ジメチルスルホキ

シド 320 g/l, その他ジクロロメタン, アセトン, シクロヘキサノンおよびメタノールに易溶。

分配係数: $\log P = -1.0$ (pH 7), $\log P = 0.73$ (pH 5), $\log P = 1.21$ (pH 3) (*n*-オクタノール/水)

急性毒性試験

シノスルフロン原体およびその製剤のラット, マウスにおける各投与経路による急性毒性試験の結果を表1に示した。

刺激性および皮膚感作性試験 (原体)

1. 眼一次刺激性試験 (原体)

シノスルフロン原体の眼に対する一次刺激性試験をニュージーランドホワイト種ウサギ3匹を用いて実施した。右眼を処理眼, 左眼を対照眼として検体 0.1 g を点眼した。点眼 1, 24, 48 および 72 時間後に OECD の採点方法に従い, 角膜, 虹彩, 結膜の刺激性変化を観察し, 刺激性および腐食性は EEC 指針 No. 83/467/1983 に従い分類した。

その結果, 角膜, 虹彩の刺激性変化は認められなかった。結膜の刺激性変化は, 軽度の発赤および浮腫が検体投与後 1 時間で認められたが, 浮腫は 24 時間後, 発赤は 48 時間後には消失した。本剤はウサギの結膜に刺激性変化を誘発したが, 適用後 24 時間から 72 時間の観察の平均値は有意限界以下のため, EEC 指針 No. 83/467/1983 に準じ非刺激性物質と判断された。

(チバガイギー社, スイス, 1984 年)

2. 眼一次刺激性試験 (粒剤)

シノスルフロン 0.15% 混合粒剤の眼に対する一次刺激性試験をニュージーランドホワイト種ウサギ雌雄各 3 匹を用いて実施した。右眼の下脣を眼球から手前に静かに引っ張り, コップの形を作り, そこに検体 0.1 ml を注入し約 1 秒間両脣を閉じさせた。左眼は対照とした。投与 1, 24, 48 および 72 時間後に角膜, 虹彩, 結膜の刺激性変化を観察し, Draize 法により評価した。

その結果, 軽度の刺激性が認められたが, 72 時間後

表 1

検 体	動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (報告年)
原 体	ラット	経 口	雄 雌	> 10,368 > 10,368	(財) 食品農医薬品 安全性評価センター (1985年)
		経 皮	雄 雌	> 5000 > 5000	
	マウス	吸 入 (4 時間)	雄 雌	> 5574 mg/m ³ > 5574 mg/m ³	チバガイギー社, スイス国 (1984年)
		経 口	雄 雌	> 10,368 > 10,368	(財) 食品農医薬品 安全性評価センター (1985年)
0.15% 混合粒剤	ラット	経 口	雄 雌	> 5000 > 5000	ホゾリサーチセンター (1988年)
		経 皮	雄 雌	> 2000 > 2000	
	マウス	経 口	雄 雌	> 5000 > 5000	ホゾリサーチセンター (1988年)

までに消失した。(Safepharm Labs., 英国, 1988年)

3. 皮膚一次刺激性試験 (原体)

シノスルフロン原体の皮膚に対する一次刺激性試験をニュージーランドホワイト種ウサギ雄3匹を用いて実施した。検体0.5gを蒸留水で湿らせたガーゼパッチにし込みませ、刈毛した皮膚に貼付し、4時間後に除去した。ガーゼパッチ除去1, 24, 48および72時間後に皮膚反応を観察し、EEC指針No. 83/467/1983により、刺激性/腐食性を分類し皮膚の紅斑、浮腫を観察した。

その結果、いずれの皮膚刺激も観察されず、EEC指針に従い、非刺激性物質と判断された。

(チバガイギー社, スイス, 1984年)

4. 皮膚一次刺激性試験 (粒剤)

シノスルフロン0.15%混合粒剤の皮膚に対する一次刺激性試験をニュージーランドホワイト種ウサギ雄各6匹を用いて実施した。検体0.5gを0.5mlの蒸留水で湿らせたガーゼパッチに塗布し、剪毛した背部に貼付し、4時間後に除去した。パッチ除去後1, 24, 48および72時間後に一次刺激性の有無(紅斑, 痂皮, 浮腫)を観察した。

その結果、いずれの一次刺激性も観察されなかった。

(Safepharm Labs., 英国, 1988年)

5. 皮膚感作性試験 (粒剤)

シノスルフロン0.15%混合粒剤の皮膚に対する一次刺激性試験をAlbino Dunkin-Hartley系雌モルモットを用いて実施した。Buehler法に従い、蒸留水に懸濁させた検体0.5mlをリント布に塗布し、剪毛した動物

の肩部に6時間閉塞貼付した。同様の操作を7日後と14日後の計3回実施し感作した。最終感作の14日後に、検体0.4mlを濾紙に塗布し、剪毛した動物の右側胸部に6時間閉塞貼付して誘発した。誘発の24および48時間後に皮膚反応の評価を行なった。

その結果、検体感作群および非感作群ともにいずれの観察時にも皮膚反応は認められず、陽性率は0%で、皮膚感作性はないと判断された。

(Safepharm Labs., 英国, 1988年)

亜急性毒性試験

1. ラットにおける3か月亜急性毒性試験

Fischer 344系ラットにシノスルフロンを0, 600, 1800, 5400および16,200ppm含有した飼料を3か月間摂食させた。

その結果、16,200ppm群雌雄で体重増加抑制および血液学的検査値, 血液生化学的検査値, 尿検査値, 臓器重量ならびに体重比に変化がみられ、雄ではさらに腎の病理組織学的に変化が認められた。5400ppm群雌雄および1800ppm群雌で血液生化学的検査値に変化, 5400ppm群雄で血液学的検査値に変化が認められた。

以上より、本試験における最大無作用量は雄1800ppm(120mg/kg/day), 雌600ppm(43.4mg/kg/day)と判断された。(財)安評センター, 1986年)

2. マウスにおける3か月亜急性毒性試験

B₆C₃F₁マウスにシノスルフロンを0, 75, 1500および30,000ppm含有した飼料を3か月間摂食させた。

その結果、30,000 ppm 群雌雄で体重増加抑制、食事効率の低下、総コレステロールの減少、肝重量の増加が認められ、また肝に病理組織学的変化が観察された。

以上より、本試験における最大無作用量は 1500 ppm (雄: 246 mg/kg/day, 雌: 325 mg/kg/day) と判断された。
(財) 安評センター, 1988 年)

慢性毒性/発癌性試験

1. イヌにおける慢性毒性試験

ビーグル犬にシノスルフロンを 0, 250, 2500 および 25,000 ppm 含有した飼料を 52 週間摂食させた。摂餌量に減少がみられたため投与開始 75 日以後、最高用量を 15,000 ppm とした。投与開始 13 週時に各群の一部を中間屠殺し、また、対照群および最高投与群の一部に 53 週以後 4 週間基礎飼料のみを投与し、回復試験を行なった。

その結果、25,000/15,000 ppm 群雌雄で投与初期に体重増加抑制がみられ、血液学的検査では軽度の貧血が、血液生化学的検査ではクレアチニン、総チロキシンおよび A/G 比の減少が認められた。また、肝重量の増加および肝、脾、胸腺、リンパ節、甲状腺および骨髄で病理組織学的変化がみられた。

以上より、本試験における最大無作用量は 2500 ppm (92 mg/kg/day) と判断された。

(Research & Consulting Company 社,
スイス, 1987 年)

2. ラットにおける 104 週慢性毒性/発癌性試験

Fischer 344 系ラットにシノスルフロンを 0, 400, 2000 および 10,000 ppm 含有した飼料を 104 週間摂食させた。なお、投与開始後 26, 52 および 78 週時に各群の動物の一部を中間屠殺した。

その結果、10,000 ppm 群雌雄で体重増加抑制、食事効率の低下、混濁尿および腎重量増加が、2000 ppm 群雌雄で体重増加抑制傾向および腎重量増加が認められた。なお、シノスルフロンの投与に関連した腫瘍の発生は認められなかった。

以上より、本試験における最大無作用量は 400 ppm (雄: 20.0 mg/kg/day, 雌: 24.5 mg/kg/day) と判断された。

3. マウスにおける 104 週間発癌性試験

B₆C₃F₁ マウスにシノスルフロンを 0, 600, 3000 および 15,000 ppm 含有した飼料を 104 週間摂食させた。なお、投与開始後 52 および 78 週時に各群の動物の一部を中間屠殺した。

その結果、15,000 ppm 群雌雄で体重増加抑制、食事

効率の低下がみられ、同群雄では脳、腎および精巣重量体重比と雌では脳重量比の増加が認められた。病理組織学的検査の腫瘍性病変においても、良性、悪性および総腫瘍数にシノスルフロンの投与による影響は認められず、また病変の発生時期が早まったり、用量相関的な増加を示す傾向は何ら認められなかった。

以上より、本試験における最大無作用量は 3000 ppm (雄: 404 mg/kg/day, 雌: 522 mg/kg/day) と判断された。
(財) 安評センター, 1988 年)

繁殖性試験

1. ラットにおける 2 世代繁殖性試験

CrL: COBS CD (SR) BR 系ラットにシノスルフロンを 0, 500, 3000 および 18,000 ppm 含有した飼料を F₀, F₁ の 2 世代にわたって摂食させ、繁殖性に及ぼす影響について検討した。

その結果、親動物では、3000 および 18,000 ppm 群で体重増加抑制および腎、副腎の重量増加がみられた。仔動物では、3000 および 18,000 ppm 群で臓器重量の変動がみられたが、妊娠率、交尾率、出産率のいずれにもシノスルフロンの投与に起因する影響は認められなかった。

以上より、シノスルフロンの最高投与量の 18,000 ppm においても繁殖性に及ぼす影響は認められず、本試験における最大無作用量は 500 ppm (雄: 36.9 mg/kg/day, 雌: 42.5 mg/kg/day) と判断された。

(ハンチントンリサーチセンター, 英国, 1988 年)

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

Tif: RAIf 系ラットの妊娠 6~15 日目までの器官形成期にシノスルフロンを 0, 200, 800 および 2400 mg/kg/日となるように毎日 1 回強制経口投与し、胎仔毒性および催奇形性の有無を検討した。

その結果、親動物の 800 および 2400 mg/kg 群の一般状態の観察で全例に一時的な多尿が認められたが、肉眼的病理検査では腎等に何ら異常は認められなかった。また、妊娠 21 日の補正体重で統計学的に有意ではないが明らかな低値がみられ、両群の体重増加抑制が示唆された。さらに、2400 mg/kg 群では摂餌量の低下が認められた。胎仔の 2400 mg/kg 群で頸椎化骨中心、前肢および後肢指節骨化骨中心の未骨化がみられ、軽度の発育遅延が示唆された。これら以外には着床数、吸収胚数、生存胎仔数、性比、胎仔の外表および内臓にシノスルフロンの投与に関連した影響は認められなかった。

以上より、シノスルフロンには最高投与量の2400 mg/kg/日においても胎仔に対して催奇形性は認められず、本試験の親動物における最大無作用量は200 mg/kg/日と判断された。

(チバガイギー社, スイス, 1987年)

2. ウサギにおける催奇形性試験

チンチラ種ウサギの妊娠6~18日目までの器官形成期にシノスルフロンを0, 15, 45および120 mg/kg/日の用量で毎日1回強制経口投与し、胎仔毒性および催奇形性の有無を検討した。

その結果、親動物の120 mg/kg群で体重増加抑制がみられ、投与前期には摂餌量の減少も認められた。胎仔の45および120 mg/kg群で第5胸骨の化骨遅延傾向が、120 mg/kg群ではさらに指節骨化骨中心の化骨遅延がみられ、軽度な発育遅延が示唆された。これら以外には着床数、吸収胚数、性比、胎仔の外表および内臓にシノスルフロン投与に関連した影響は認められなかった。

以上より、シノスルフロンには最高投与量である120 mg/kg/dayでも胎仔に対して催奇形性がなく、親動物における最大無作用量は15 mg/kg/dayと判断された。

(チバガイギー社, スイス, 1987年)

変異原性試験

1. Rec-assay

枯草菌の組換え修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系(S-9 mix)の存在下および非存在下でシノスルフロンを0~6000 μ g/ディスクの濃度で処理したときのDNA損傷の誘発性を検定した。判定は濃度-阻止域の回帰式より最小生育阻止濃度(MIC_{rec⁺})を求め、DNA傷害度MIC_{rec⁺}/MIC_{rec⁻}の値が2以上を陽性とした。

その結果、代謝活性化系の有無にかかわらず、最高濃度(6000 μ g/ディスク)においても両菌株に対して、生育阻害作用を示さなかった。一方、陽性対照のAF-2および2AAは顕著な生育阻害作用が認められた。

以上より、シノスルフロンにはDNA損傷性を有さないと判断された。(財)化学品検査協会, 1988年)

2. 復帰変異性試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌(TA100, TA98, TA1535, TA1537)およびトリプトファン要求性大腸菌(WP2 uvrA株)を用いて、ラット肝より調製した代謝活性化系(S-9 mix)の存在下および非存在下で、Amesらの方法によりシノスルフロンを0~100 μ g/プレートの濃度で処理したときの遺伝子突然変異性を検討した。

その結果、代謝活性化系の有無にかかわらず、最高濃度(100 μ g/プレート)でも、いずれの検定菌株につ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、陽性対照のAF-2, NaNa, ICR-191および2AAでは、それぞれの検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を認めた。

以上より、シノスルフロンには復帰変異誘発性はないものと判断された。(財)化学品検査協会, 1988年)

3. 染色体異常試験

単離したヒトのリンパ球を用いた。試験前に濃度設定のために実施した細胞毒性試験から、本試験の濃度を非活性化法および活性化法で1000 μ g/mlまでとした。各濃度で100個の分裂中期像について、染色体の異常を数的異常では倍数体、構造異常では特定型として切断、交換、欠失、断片および微小断片、非特定型としてギャップ、早期染色体凝縮、染色体崩壊に分類して計測した。特定型染色体異常の出現頻度が自然発生の変動範囲を越えるか、あるいは出現頻度の増加に用量相関性がみられる場合を陽性と判定した。

その結果、細胞毒性を示したレベルの濃度を含め、染色体異常の発現頻度において対照群との間に差異は認められなかった。一方、陽性対照として用いたマイトマイシンCおよびシクロフォスファミドでは顕著な染色体異常の増加がみられた。

以上より、シノスルフロンにはヒトリンパ球を用いた*in vitro*細胞遺伝学的試験での変異原性は陰性であると判断された。(チバガイギー社, スイス, 1986年)

生体機能への影響に関する試験

1. 一般薬理試験

(1) 中枢神経系および運動・知覚神経系

シノスルフロンをマウスの雌雄に0, 10, 50, 100, 500, 1000および5000 mg/kgを腹腔内投与し、一般症状(Irwin法)、傾斜板法およびロッタロード法により観察した。

その結果、一般症状では、500 mg/kgで反応性と運動性の低下が、1000 mg/kgでは筋緊張性、反射性の低下および眼周囲の回復がみられ、5000 mg/kgで筋緊張性、反射性の低下、眼周囲の回復がみられ、3例中2例に24時間後に死亡が認められた。傾斜板法では、5000 mg/kgで経時的に落下角度が低下、ロッタロード法では500 mg/kg以上で落下時間の短縮が認められた。

(2) ラットの尿排泄へ及ぼす影響(泌尿器系)

シノスルフロンをラットの雌雄に0, 20, 100および500 mg/kgを腹腔内投与した。投与直前および投与3

時間後に生理食塩水をそれぞれ 15 および 10 ml/kg 強制経口投与し、検体投与後の 6 時間尿の尿量、pH、糖、潜血、蛋白、ケトン体、浸透圧、ナトリウム、カリウムおよびクロールについて調べた。

その結果、雄では用量に相関して、尿量の減少、浸透圧の上昇およびナトリウム、カリウムならびにクロールの増加傾向が、また、100 および 500 mg/kg 群ではさらに蛋白陽性の傾向が認められた。

(3) ウサギの一般症状、体温および瞳孔に及ぼす影響 (中枢神経および自立神経系)

シノスルフロンを雄ウサギに 0, 1.67, 5 および 16.7 mg/kg を耳静脈内投与し、経時的に体温と瞳孔径を測定し、一般症状を観察した。

その結果、いずれの検査項目においても、投与に起因した変化は認められなかった。

(4) ウサギの血圧、心電図、心拍数および呼吸数に及ぼす影響 (呼吸・循環器系)

シノスルフロンをウサギの雌雄に 0, 1.67, 5 および 16.7 mg/kg を耳静脈内投与し、投与後 180 分まで、血圧、心電図、心拍数および呼吸数を調べた。

その結果、血圧は経時的に低下し、投与後 60~90 分で用量相関的な低下がみられ、呼吸数では 5 mg/kg 以上の群で投与直後から 30 分後にごく軽度の低下がみられた。心電図、心拍数では投与による影響は認められなかった。

(5) ウサギおよびモルモットの平滑筋に及ぼす影響 (生殖器系および自律神経系)

雌ウサギにシノスルフロンを 0, 1.67, 5 および 16.7 mg/kg 耳静脈内投与し子宮内圧の変化を振幅とし、投与後 180 分まで振幅回数と大きさを調べた。また、雌

ウサギの摘出回腸に及ぼす自動運動、モルモットの摘出回腸に対する単独作用とアセチルコリン、カルバコールおよびヒスタミンのおおのの作用ならびに KCl の収縮作用、モルモットの摘出精管に及ぼす単独作用とノルエピネフリンの収縮作用について調べた。

その結果、ウサギの子宮、摘出回腸運動およびモルモットの摘出精管に対してはシノスルフロンの投与による影響は認められなかった。シノスルフロンの単独投与はモルモットの摘出回腸に影響を与えなかったが、低濃度のヒスタミンの収縮を軽度抑制した。

(財) 畜産生物科学安全研究所, 1988 年)

要 約

シノスルフロンの安全性評価のため各種毒性試験を行った。

その結果、原体および 0.15% 混合粒剤の急性毒性は比較的 low、顕著な薬理作用も認められなかった。0.15% 混合粒剤の眼に対する刺激性もきわめて軽度であり、皮膚刺激性、皮膚感作性は認められなかった。一方、亜急性毒性、慢性毒性および発癌性試験において高用量群で体重増加抑制や一部、臓器重量の増加等が認められたが、特定の病変は認められず、発癌性も認められなかった。また、変異原性、繁殖性および催奇形性も認められなかった。

問合せ

日本チバガイギー株式会社アグロテック事業部開発部登録課

〒105 東京都港区浜松町 2-4-1 世界貿易センタービル 34 階