

技術情報

リ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9年8月20日受理)

薬剤の概要

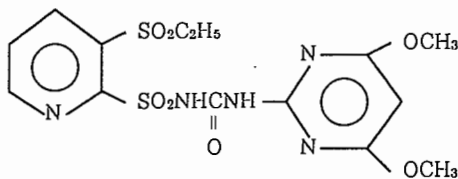
リムスルフロンは、米国デュポン社が合成選抜したスルホニルウレア系除草剤の一つである。本剤は、植物の細胞分裂に必要な分岐鎖アミノ酸の生合成阻害作用を有し、極めて低薬量で、スズメノカタビラをはじめとして一年生雑草全般に卓効を示す。国内では、平成3年より芝生用茎葉処理除草剤として適用性試験を開始した。その結果、極めて低薬量において高い除草効果と日本芝に対する安全性が確認された。

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：リムスルフロン (rimsulfuron)

化学名：1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-(3-ethylsulfonyl-2-pyridylsulfonyl)urea

構造式：



分子式：C₁₄H₁₇N₅O₇S₂

分子量：431.4

外観：白色結晶状固体

比重：0.784 g/ml

融点：176~178°C

蒸気圧：1.5×10⁻⁶ Pa (25°C)

溶解度 (mg/ml, 25°C)：水, <0.01；アセトン, 14.8；*N,N*-ジメチルホルムアミド, 241；ジメチルスルホキサイド, 113；ヘキサン, <0.01

分配係数 (*n*-オクタノール/水, 25°C, pH 7)：*P*_{ow} = 0.0344

急性毒性試験

リムスルフロン原体および製剤の各種投与経路における急性毒性試験の結果を表1に示す。

刺激性・感作性試験

1. 眼一次刺激性試験

ニュージーランド白色種ウサギの左眼にリムスルフロン原体 73 mg を点眼し、右眼は対照とした。洗眼を行わずに角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を投与 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、中程度の虹彩炎、軽度から中程度の結膜の発赤、軽度の浮腫が認められたが、投与後 72 時間以内に正常に回復した。

以上より、リムスルフロンはウサギの眼に対して中程度の刺激性を有すると判断された。

(米国デュポン社ハスケル研究所, 1988 年)

2. 皮膚一次刺激性試験

リムスルフロン原体 0.5 g をジメチルフタレートで湿らせ、ニュージーランド白色種ウサギの刈毛した背部に 4 時間塗布し、塗布部分の刺激性変化（紅斑、浮腫）の有無について検体除去後 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は見られず、リ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。

(米国デュポン社ハスケル研究所, 1988 年)

3. 皮膚感作性試験

Hartley 系アルビノモルモット 1 群雌雄各 5 匹を用い、Buehler 法に準じて試験を行った。リムスルフロン原体を 70% 含む 80% エタノール水溶液 0.4 ml を剃毛した背部に週 1 回 3 週間塗布し、24 および 48 時間後の刺激性反応を観察した。最終感作処理 2 週間後に剃毛した未処理背部に惹起処理を行い、24 および 48 時間後に刺激性反応を採点した。

その結果、1 匹に軽微な散在性紅斑が認められたのみで、その他に刺激性は認められなかった。

以上より、リムスルフロンは本試験条件下で、遅発性過敏症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, 1989 年)

表1 リムスフロンの急性毒性試験結果

検体	動物種	投与経路	性	LD ₅₀ 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 (1988)
		吸入	♂♀	LC ₅₀ 値 >5.4 mg/l	米国デュポン社ハスケル研究所 (1989)
	マウス	経口	♂♀	>5000	(財)残留農薬研究所 (1993)
	ウサギ	経皮	♂♀	>2000	米国デュポン社ハスケル研究所 (1988)
製剤 25%水和剤	ラット	経口	♂♀	>5000	米国デュポン社ハスケル研究所 (1990)
	マウス	経口	♂♀	>5000	(財)残留農薬研究所 (1993)
	ウサギ	経皮	♂♀	>2000	米国デュポン社ハスケル研究所 (1990)

亜急性毒性試験

1. ラットにおける3カ月間亜急性毒性試験および一世代繁殖試験

リムスフロンの原体を0, 50, 1500, 7500 および20,000 ppm 含有する飼料を1群雌雄各20匹のCD系ラットに3カ月間摂食させ、このうち1群雌雄各10匹を繁殖試験に供した。

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、7500 および20,000 ppm 投与群で3カ月間に体重増加量の有意な低下が認められた。

摂餌量および食餌効率率は、1500, 7500 および20,000 ppm 投与群でわずかな減少が認められた。

血液学的検査では、7500 ppm 群雌および20,000 ppm 群雌雄においてリンパ球数の減少が認められた。また、7500 および20,000 ppm 群雌において白血球数および好中球数の軽度な減少も認められた。

血液生化学的検査では、20,000 ppm 群雌雄において血清ALP およびASTの活性低下、7500 ppm 群雌において血清ALP活性の低下が認められた。これらのことから肝臓の代謝に対する検体の影響が示唆された。

尿検査では、20,000 ppm 群雌において尿容量の増加および重量オスモル濃度の低下がみられた。臓器重量は7500 ppm 群雄および20,000 ppm 群雌雄において肝重量の増加が認められ、病理組織学的検査により肝細胞の肥大が認められた。

以上の結果より、3カ月間亜急性毒性試験の最大無作用量は50 ppm (雄: 3.35 mg/kg/日, 雌: 4.11 mg/kg/日) であると判断された。

一世代繁殖試験では、生殖指数、哺育指数、仔動物数および生存率を算出し、また仔動物体重測定および臨床検査を行った。その結果、検体に起因する影響は認められなかった。

以上の結果より、一世代繁殖試験の無作用量は20,000 ppm と判断された。

(米国デュポン社ハスケル研究所, 1989年)

2. マウスにおける3カ月間亜急性毒性試験

リムスフロンの原体を0, 50, 375, 1500 および7500 ppm 含有する飼料を1群雌雄各10匹のICR系マウスに3カ月間摂食させた。

その結果、1500 および7500 ppm 群雌において、体重増加量および食餌効率の減少、赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリットの増加が認められた。また、7500 ppm 群雄では相対脾重量の増加が認められた。

以上の結果より、リムスフロンのマウスにおける最大無作用量は雄375 ppm (56.0 mg/kg/日)、雌7500 ppm (1575 mg/kg/日) であると判断された。

(米国デュポン社ハスケル研究所, 1989年)

3. イヌにおける3カ月間亜急性毒性試験

リムスフロンの原体を0, 250, 5000 および20,000 ppm 含有する飼料を1群雌雄各4匹のビーグル犬に3カ月間摂食させた。

その結果、20,000 ppm 群雌において体重増加量の低下および摂餌量の低下が認められた。また、20,000 ppm 群雌雄においては、有意差はないものの食餌効率の低下が認められた。20,000 ppm 群では、血清アルカリホスファターゼ活性およびコレステロール濃度の増加ならびに血清アルブミン濃度の低下が認められた。

5000 および20,000 ppm 群雄においては肝および腎、雌においては肝の重量が増加し、20,000 ppm 群雌では腎の相

対重量が増加した。5000 および 20,000 ppm 群雌および 20,000 ppm 群雄では心重量の低下が認められた。

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、リムスフロンのイヌにおける最大無作用量は 250 ppm (雄: 9.63 mg/kg/日, 雌: 10.6 mg/kg/日) と判断された。

(米国デュポン社ハスケル研究所, 1989年)

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

リムスフロンの原体を 0.5% メチルセルロース水溶液に懸濁し、0, 200, 700, 2000 および 6000 mg/kg/日の投与レベルで、1群 25 匹の CD 系雌ラットに妊娠 7 日目から 16 日目までの 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した。ラットは妊娠 22 日目に屠殺し、黄体数、着床数、生存および死亡胎仔数、吸収胚数を検査し、生存胎仔については体重測定、性別判定を行い、外表異常、内臓異常および骨格異常を検査した。

その結果、母獣に対する影響として、6000 mg/kg 投与群で体重増加量および摂餌量の減少が認められた。胎仔については、検体投与によると思われる影響は認められなかった。

以上の結果より、本検体の母獣に対する無作用量は 2000 mg/kg/日、胎仔に対する無作用量は 6000 mg/kg/日であり、また最高投与量の 6000 mg/kg/日でも胎仔に対して催奇形性を及ぼさないものと判断された。

(米国デュポン社ハスケル研究所, 1989年)

2. ウサギにおける催奇形性試験

リムスフロンの原体を 0.5% メチルセルロース水溶液に懸濁し、0, 25, 170, 500 および 1500 mg/kg/日の投与レベルで、1群 20 匹の SPF 系ウサギに妊娠 7 日目から 19 日目までの 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。ウサギは妊娠 29 日目に屠殺し、黄体数、着床数、生存および死亡胎仔数、吸収胚数を検査し、生存胎仔については体重測定、性別判定を行い、外表異常、内臓異常および骨格異常を検査した。

その結果、母獣に対する影響として、500 mg/kg 投与群で 1 匹、1500 mg/kg 投与群で 15 匹の死亡が認められ、両群では摂餌量の低下および臨床症状の発現頻度の増加が認められた。

胎仔については、検体投与によると思われる影響は認められなかった。

以上の結果より、本検体の母獣に対する無作用量は 170 mg/kg/日、胎仔に対する無作用量は 500 mg/kg/日と判断された。また、500 mg/kg/日の投与量では胎仔に対して催奇形性を及ぼさないものと判断された。

(米国デュポン社ハスケル研究所, 1989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 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (WP2 *uvrA* 株) を用い、ラットの肝臓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 らの方法により変異原性を検定した。サルモネラ菌は 2000 μ g/プレート、大腸菌は 5000 μ g/プレートを最高用量とした。なお、陽性対照として AF-2, 2-AA, NaN_3 , 9-AA を用いた。

その結果、リムスフロンの代謝活性化の有無にかかわらず、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は認められなかったことから、リムスフロンの復帰変異原性は陰性であると判断された。

(残留農薬研究所, 1994年)

2. DNA 修復試験

枯草菌の組換え修復機構の野生株 (H17, *rec+*) と欠損株 (M45, *recE-*) を用い、Rec-assay 法で DNA の損傷の誘発性を検討した。試験濃度は 70~2220 μ g/ディスクとし、陰性対照としてカナマイシン、陽性対照としてマイトマイシン C を用いた。

その結果、リムスフロンの代謝活性化の有無にかかわらず、欠損株に対し生育阻止帯を誘起したが、野生株には全く誘起しなかった。両株の生育阻止帯の差は 2 mm 以下であり、陰性対照と同程度であった。

以上の結果より、リムスフロンの DNA 損傷誘起性は陰性であると判断された。(残留農薬研究所, 1994年)

3. *in vitro* 染色体異常誘発性試験

ヒトリンパ球細胞を用い、代謝活性化系 (ラット肝 S-9) の存在下および非存在下における構造的染色体異常誘発性を検査した。試験濃度は、0.1~1.3 mg/ml とし、溶媒として DMSO を用いた。各濃度で最低 100 個の分裂中期細胞について染色体異常を検査した。

その結果、代謝活性化系の有無にかかわらず、染色体異常を有する細胞の発現頻度に統計学的に有意な増加は認められず、異常の誘発には濃度に関連した傾向も認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下でリムスフロンの染色体異常誘発性は陰性であると判断された。

(米国デュポン社ハスケル研究所, 1989年)

一般薬理試験

1. 中枢神経系に対する作用

リムスフロンの 0, 100, 300, 1000 および 3000 mg/kg の濃度で ICR 系雄マウスに経口投与し、投与 0.5, 1, 2 および 4 時間後の一般症状を Irwin の多次元観察法に準じて観

察した。

その結果、100, 300 および 1000 mg/kg 群では異常はみられなかった。3000 mg/kg 群では、投与 1 および 2 時間後に軽度な自発運動の低下が認められたが、投与 4 時間後には回復した。また、投与 24 時間後には異常症状はみられなかった。

2. 循環器系に対する作用

リムスルフロンを 0, 0.2, 2 および 20 mg/kg の用量で日本白色種雄ウサギに静脈内投与し、呼吸数、呼吸流量、血圧、心拍数および心電図を測定した。

その結果、20 mg/kg 投与群においても検体による影響は認められなかった。

(三菱化成安全科学研究所, 1994 年)

要 約

リムスルフロンの安全性を評価するため、各種毒性試験を実施した。ラットおよびマウスにおける急性毒性は低く、普通物に相当した。眼一次刺激性試験において、中程度の

刺激性が認められたが、処理後 72 時間以内に正常に回復した。皮膚刺激性および皮膚感作性は認められなかった。ラット、マウスおよびイヌを用いた亜急性毒性試験では、高用量群において体重増加量の低下や肝重量の増加が認められた。ラットを用いた一世代繁殖試験では毒性的な影響は認められなかった。また、ラットおよびウサギを用いた催奇形性試験では、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、染色体異常試験のいずれにおいても陰性であった。リムスルフロンは、平成 8 年 7 月 30 日に日本芝用除草剤として農薬登録された。本剤は、魚毒性も弱く、定められた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と考えられる。

問合せ

デュポン株式会社農業製品事業部登録・環境部
〒153 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー