

チアザフル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登録センター
(平成5年8月20日受理)

薬剤の概要

チアザフルロンは、スイス、チバガイギー社により、昭和40年代前半に新しい尿素系化合物として創製された。イネ科、広葉、多年生および一年生を問わず除草作用を示す薬剤である。

生活環境における除草および農耕地隣接地帯における雑草防除について効力確認試験を実施し、また、昭和49年より国鉄線路の除草剤としての適用性試験を実施し、昭和51年には国鉄除草薬規格に採用された。

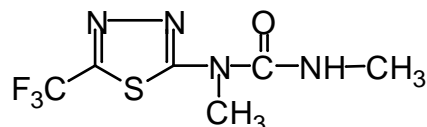
本剤は西ドイツ(1976年)、フランス(1980年)、オーストリア(1982年)で非農耕地用除草剤として登録されている。

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：チアザフルロン(thiazafururon)

化学名：1,3-dimethyl-1-(5-trifluoromethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)urea

化学構造：



分子量：240.2

外観：白色針状結晶

比重：1.60

融点：136~137

蒸気圧： 2.0×10^{-6} mmHg (20)

溶解度：水 2100ppm (20)、メタノール 25.7g/100g、塩化メチル 14.6g/100g、
その他ベンゼン、*n*-オクタノール、ヘキサンに易溶

急性毒性試験

チアザフルロン原体および80%水和剤のラット、マウスにおける急性毒性試験の結果を表1に示した。

原体をラットおよびマウスに経口投与した場合、中毒症状として嘔吐、痙攣、よろめき歩行が認められ、剖検所見として死亡動物に小腸出血が認められた。

80%水和剤をラットおよびマウスに経口投与した場合、中毒症状として鎮静、呼吸困難、屈曲位および粗毛が認められ、いずれも5~7日で回復した。剖検所見には異常は認められなかった。

刺激性および皮膚感作性試験

チアザフルロン原体または80%水和剤の眼一次刺激性、皮膚一次刺激性および皮膚感作性試験についてウサギを用いて検討した。その結果を表2に示した。

表1 チアザフルロンの急性毒性試験

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		580 598	臨床医科学研究所 (1978年)
		経皮		>2150 >2150	チバガイギー社(スイス) (1971年)
	マウス	経口		605 542	臨床医科学研究所 (1978年)
	80% 水和剤	ラット	経口		464 464
経皮				>3170 >3170	
		吸入		>350 mg/m ³ >350 mg/m ³	チバガイギー社(スイス) (1971年)
マウス		経口		620 620	チバガイギー社(スイス) (1973年)

表2 チアザフルロンの眼一次刺激性，皮膚一次刺激性，皮膚感作性試験

試験の種類	検体	動物種	投与量	結果	試験機関 (報告年)
眼一次刺激性	原体	ウサギ	0.1g / 結膜嚢	軽度の刺激性あり ^{a)}	チバガイギー社(スイス) (1971年)
	80% 水和剤	ウサギ	0.1g / 結膜嚢	軽度の刺激性あり ^{a)}	チバガイギー社(スイス) (1973年)
皮膚一次刺激性	原体	ウサギ	0.5g / 塗布部位	刺激性なし	チバガイギー社(スイス) (1971年)
	80% 水和剤	ウサギ	0.5g / 塗布部位	刺激性なし	チバガイギー社(スイス) (1973年)
皮膚感作性	原体	エルモット	3週間隔日10回感作 0.1ml / 注射部位 5週目1回誘発 0.1ml / 注射部位	感作性なし	チバガイギー社(スイス) (1975年)
	80% 水和剤	エルモット	Buehler法 7日ごと3回感作 0.5ml / 塗布部位 4週目1回誘発 0.5ml / 塗布部位	感作性なし	チバガイギー社(スイス) (1991年)

a)洗眼群に刺激性変化は認められず，洗眼効果が認められた。

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

チアザフルロンを0, 40, 160および600ppm含有した飼料を1群20匹よりなるSD系ラットに3か月間摂食させた。また、これとは別に対照群および600ppm投与群雌雄の各5匹に3か月間検体投与した後、1か月間基礎飼料のみを与え回復試験を行なった。

その結果、600ppm投与群雌雄で体重増加抑制、臨床症状における神経系反射および反応障害の発現、死亡率の増加（雄40%、雌28%）、肝・卵巣脳重量比の低下が認められた。なお、体重増加抑制、神経系反射および反応障害、卵巣脳重量比の低下が休薬期間中に回復した。

病理組織学的所見として600ppm投与群において卵巣で濾胞の成熟抑制、黄体の萎縮、ヘモジデリン沈着が、下垂体で好塩基性細胞の細胞質空胞化が認められた。以上より、本試験における最大無作用量は160ppm（雄：10.2mg/kg/日、雌：12.3mg/kg/日）と判断された。（ハンチントンリサーチセンター、英国、1974年）

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

SD系ラットの妊娠6～15日目までの器官形成期にチアザフルロンを0, 3, 10および20mg/kg/日となるよう毎日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10および20mg/kg/日投与群で摂餌量の軽度低下、20mg/kg/日投与群で吸収胚率の増加が認められた。

仔動物では10および20mg/kg/日投与群で胎仔体重の低下と骨化遅延が認められた。

以上より、チアザフルロンには最高投与量の20mg/kg/日でも胎仔に対して催奇形性は認められず、最大無作用量は3mg/kg/日と判断された。

（チバガイギー社、スイス、1975年）

2. ウサギにおける催奇形性試験

チンチラ系ウサギの妊娠6～18日目までの器官形成期にチアザフルロンを0, 1.5, 5および10mg/kg/日の投与量で毎日1回経口投与し、胎仔毒性および催奇形性の有無を検討した。

その結果、母動物には最高投与量の10mg/kg群においても異常は認められなかった。

胎仔検査では、生存胎仔の体重が1.5mg/kg群で軽度な低下を示したが、同腹仔数が少なかったことおよび1腹の胎仔体重が極端に低かったことによるものと考えられた。これら以外には、黄体数、着床数、胚および胎仔死亡率、生存胎仔数、外表、内臓および骨格異常検査結果にもチアザフルロン投与に関連した変化は認められなかった。

以上より、チアザフルロンには最高投与量の10mg/kg/日でも胎仔に対して催奇形性は認められず、最大無作用量は10mg/kg/日以上であると判断された。

（チバガイギー社、スイス、1980年）

変異原性試験

1. Rec-assay

枯草菌の組換え修復機構保持体 (H-17) および欠損株 (M-45) を用い、Rec-assay法でチアザフルロンを0~15,000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ の濃度で処理したときのDNA損傷の誘発性を検定した。

その結果、最高濃度 (15,000 $\mu\text{g}/\text{disk}$) において両株にまったく生育阻止を認めなかった。一方、陽性対照のAF-2では両株に著名な生育阻止の差が認められた。以上より、チアザフルロンにはDNA損傷の誘発性はないものと判断された。

(野村総合研究所, 1980年)

2. 復帰変異試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌5株 (TA1535, TA100, TA1537, TA1538, TA98) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (Wp2hcr⁻) を用い、ラット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らの方法によりチアザフルロンを0~5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の濃度で処理したときの遺伝子突然変異性を検定した。

その結果、最高濃度 (5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$) において、S-9 Mixの有無にかかわらず、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上より、チアザフルロンには代謝活性化を含む条件下で復帰変異誘発性はないものと判断された。

(野村総合研究所, 1980年)

3. 染色体異常試験

雌チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた。検体の最高濃度を代謝活性化系 (S-9 Mix) 非存在下の18時間処理群625.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、存在下の3時間処理 (回復期間15時間) 群1250.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、S-9 Mix非存在下の42時間処理群312.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、S-9 Mix存在下の3時間処理 (回復期間39時間) 群1250.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とした。各濃度100個の分裂中期細胞について、切断、交換、欠失および断片、ギャップ、早期染色体凝縮および染色体崩壊ならびに数的異常について計測した。

その結果、すべての処理群で特定型構造異常、非特定型構造異常および数的染色体異常について陰性対照と何ら差異はみられなかった。

以上より、チアザフルロンのチャイニーズハムスター卵巣細胞に対する染色体異常は陰性であると判断された。

(チバガイギー社, スイス, 1990年)

生体機能に及ぼす影響に関する試験

1. 一般薬理試験

1) 中枢神経系

ICR系雄マウスにチアザフルロンを0, 100, 200および400mg/kg経口投与し、筋弛緩作用と運動協調性をRota-rod法および斜板法を用いて観察した。200mg/kg投与群で軽度な、400mg/kg投与群で明らかな筋弛緩作用と運動協調性の抑制を認めた。

2) 呼吸・循環器系

雌雄の雑種イヌにチアザフルロンを0, 100および300mg/kg腹腔内投与して、呼吸、血圧、心電図、心拍数および血流量を調べた。

300mg/kg投与群で、呼吸数と心拍数の増加、血圧下降および血流量の低下がみられ、心電図では、心拍数に伴うP-Q, QRS, Q-T時間の短縮傾向とT波の増大傾向がみられた。ま

た，痙攣が認められ，1例が死亡した．

3) 自律神経系

雑種ネコにチアザフルロンを0および300mg/kg腹腔内投与し，上頸交感神経節前線維刺激，迷走神経刺激，ノルエピネフリン，DMPP，アセチルコリンおよび両側総頸動脈閉塞により惹起される瞬膜，血圧および心拍数の変化を観察した．

単独作用では，軽度の血圧下降と心拍数増加がみられた．

ノルエピネフリンおよびDMPPの昇圧作用ならびにアセチルコリンの降圧作用を有意に抑制した．上頸交感神経節前線維刺激の作用，迷走神経刺激の作用および総頸動脈閉塞の作用を抑制した．

4) 消化器系

ICR系雄マウスにチアザフルロンを0，100，200および400mg/kg経口投与した後，炭素末を経口投与した．

動物を屠殺し，小腸全長に対する炭素末の移動率を求めた．

チアザフルロン投与群では用量依存的に輸送能が抑制される傾向がみられた．

(臨床医科学研究所，1988年)

要 約

チアザフルロンの安全性評価のため各種毒性試験を実施した．その結果，原体および80%水和剤の急性毒性は比較的低く，眼に対する刺激性もきわめて軽度であり，皮膚に対する刺激性および皮膚感作性は認められず，顕著な薬理作用も認められなかった．

一方，亜急性毒性試験では，高用量群で体重増加抑制，神経系反射および反応の障害がみられ，死亡率の増加，肝・卵巣脳重量比の低下等が認められたが，チアザフルロンによる特異的な病変は認められなかった．また，催奇形性および変異原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クロテック事業部登録センター
〒105 東京都港区浜松町2-4-1世界貿易センタービル34階