

フルポキサム(コンクルード®)の毒性学的安全性

日本曹達株式会社 農業化学品事業部 農業化学品登録G

Nippon Soda Co., Ltd. Agro Products Division. Regulatory Affairs Department.

はじめに

2002年に大日本インキ化学工業(株)(現(株)DIC)が芝用新規原体探索に際して過去に使用された農薬の見直しを行なった結果、フルポキサムを見出し、本格研究をスタートさせた。研究の結果、日本芝(コウライシバ、ノシバ)を対象として75~150g/10aを土壌処理することにより芝生内に発生する一年生雑草を防除できることがわかり、2003年より日本植物調節剤協会等で検討された結果、

- ・従来の除草剤と異なる作用機作を有し、
- ・多くの草種に対して防除効果を示し、
- ・長期間雑草を抑制する効果を有し、
- ・日本芝に対して安全に使用できる

ことが報告され、わが国のゴルフ場における除草剤として実用性があるものと判定された。2004年大日本インキ化学工業(株)の農薬部門が日本曹達(株)に譲渡されたためフルポキサムの開発は日本曹達(株)が継承して50%顆粒水和剤の農薬登録準備を進め、2009年(平成21年)5月27日付けで農薬名コンクルード®顆粒水和剤として新規登録を取得した。

安全性研究において、種々の知見を得ているが、今回は毒性試験、すなわち急性毒性、刺激性、感作性、亜急性毒性、慢性毒性、発癌性、催奇形性、変異原性、薬理作用に関する試験成績の概要を報告する。

名称・化学構造と性状

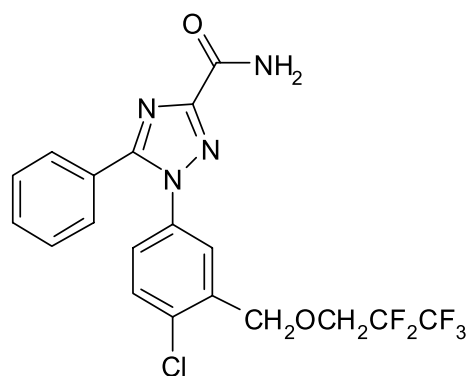
一般名：フルポキサム、flupoxam

商品名：コンクルード®

化学名：1-[4-クロロ-3-(2,2,3,3,3-ペン

タフルオロプロポキシメチル)フェニル]-5-フェニル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(IUPAC)

構造式：



CAS番号……………119126-15-7

分子式……………C₁₉H₁₄ClF₅N₄O₂

分子量……………460.78

融 点……………137.7~138.3℃

沸 点……………求められず

蒸気圧……………7.85×10⁻⁵Pa以下(80℃)

解離定数……………解離しない

溶解度(20℃)……蒸留水2.42 mg/L(20℃), ジクロロメタン390 g/L, アセトン282 g/L, トルエン4.94 g/L, メタノール162 g/L, 酢酸エチル102 g/L, n-ヘキサン<10⁻² g/L, (20℃)

分配係数(25℃)…log Pow=3.2, (25℃)

毒性試験

1. 急性毒性

ラットにおける原体及び50%顆粒水和剤の急性毒性は表1に要約した。いずれの投与経路においても、特

記すべき中毒症状は認められなかった。

検体	動物	投与経路	性	半数致死量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
原体	ラット	経口	雄	>5000	Life Science Research (1989年)
			雌	>5000	
	ラット	経皮	雄	>2000	Life Science Research (1989年)
			雌	>2000	
50%顆粒 水和剤	ラット	吸入 (4時間)	雄	>8.2	Monsanto (1991年)
			雌	>8.2 (mg/L)	
	ラット	経口	雌	>2000	DIMS (2006年)
			雄	>2000	
水和剤	ラット	経皮	雄	>2000	DIMS (2006年)
			雌	>2000	

2. 刺激性

1) 眼一次刺激性試験

6匹のニュージーランド白色種ウサギの片眼に原体0.1gを点眼した結果、角膜、虹彩、結膜に軽度の刺激性が認められ、3日後にすべて消失した。

(Life Science Research Ltd., 英国, 1989年)

6匹の日本白色種ウサギの片眼に50%顆粒水和剤0.1gを点眼し、うち3匹の眼は投与30秒後に微温水で洗眼した。その結果、いずれの動物にも角膜、虹彩、結膜に軽度の刺激性が認められたが、洗眼した3匹では24時間以内に、洗眼しなかった3匹でも72時間以内にすべて刺激反応が消失した。

(薬物安全試験センター, 日本, 2006年)

2) 皮膚一次刺激性試験

6匹のニュージーランド白色種ウサギの背部を刈毛し、水で湿らせた原体0.5gを4時間塗布した結果、刺激性は認められなかった。

(Life Science Research Ltd., 英国, 1989年)

3匹の日本白色種ウサギの背部を刈毛し、水で湿らせた50%顆粒水和剤0.5gを4時間塗布した結果、刺激性は認められなかった。

(薬物安全試験センター, 日本, 2006年)

3. 皮膚感作性

ハートレー系モルモット一群雌雄20匹(試験群)を用いて、改良Buehler法により原体の皮膚感作性を検討した結果は陰性であった。

(RCC, スイス, 1989年)

ハートレー系モルモット一群雌雄20匹(試験群)を用いて、Maximization法により原体の皮膚感作性を検討した結果は陰性であった。

(薬物安全試験センター, 日本, 2006年)

ハートレー系モルモット一群雌雄20匹(試験群)を用いて、Buehler法により50%顆粒水和剤の皮膚感作性を検討した結果は陰性であった。

(薬物安全試験センター, 日本, 2006年)

4. 亜急性毒性

ラットを用いた3ヶ月間亜急性毒性試験

6週齢のCrI:CD(SD)系ラット、一群雌雄各10匹に原体を0、50、350および2500ppmの濃度で添加した飼料を3ヶ月間摂食させた。

その結果、いずれの投与群にも体重、摂餌量、尿検査結果、眼科学的検査結果に投与による影響はなかった。血液学的検査では、2500ppm群の雄で血液凝固時間の延長が認められた。血液生化学検査では、2500ppm群の雄でアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)の増加、雌で総コレステロール、総タンパク、アルブミンの増加および総ビリルビン、クレアチニンの低下が認められた。血中甲状腺ホルモン測定では、350ppm群および2500ppm群の雄に血清トリヨードチロニン(T3)およびチロキシン(T4)の減少が、2500ppm群の雌に血清T4の減少および甲状腺刺激ホルモン(TSH)の増加が認められた。

肉眼的病理検査では、投与による影響として、350ppm群および2500ppm群の雌雄に肝臓重量の対体重比の増加が、2500ppm群の雌雄に肝臓重量の増加が認められた。350ppm群および2500ppm群の雌および2500ppm群の雄で甲状腺の重量および対体重比の増加がみられた。350ppm群および2500ppm群の雌雄に腎臓重量(右)の対体重比の増加がみられ、両群の雌では重量も有意に増加した。また、350ppm群および

2500ppm群の雄に腎臓重量(左)の対体重比の増加がみられ、2500ppm群の雌で腎臓(左)の重量および対体重比の増加が認められた。

病理組織学的検査では、投与による影響として、350ppm群および2500ppm群の雌雄の肝臓に小葉中心性肝細胞肥大の増加が、350ppm群および2500ppm群の雄および2500ppm群の雌に小葉周辺部の脂肪沈着の減少が認められた。また、2500ppm群の雌雄の甲状腺に濾胞上皮細胞の肥大の増加が認められた。

以上の結果から、本試験における無毒性量は、50ppm(雄3.0mg/kg/day、雌3.5mg/kg/day)であると判断された。

(日本曹達㈱, 2006年)

5. 慢性毒性及び発癌性試験(ラット)

約4週齢のCD系ラット、一群雌雄各60匹(発がん性群一群雌雄各50匹、中間屠殺群一群雌雄各10匹)に原体を0、10、50、200、600ppmの濃度で添加した飼料を、中間屠殺群には12ヶ月間、発がん性群には24ヶ月間摂食させた。

その結果、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、肉眼的病理検査に、投与による明らかな影響はなかった。血液学的検査では、600ppm群の雄で3ヶ月目に平均赤血球ヘモグロビン濃度の減少が認められた。6ヶ月目に600ppm群の雌でヘモグロビン(HGB)及びヘマトクリット(HCT)の減少がみられ、18ヶ月目に200ppm群の雌でHGBの減少が、600ppm群の雌でHGBの減少および血小板数の増加が認められた。HGB及びHCTの減少はその他の検査時期にも軽度低下していたことから、検体投与による影響であると考えられる。血液生化学検査では、600ppm群の雄で6ヶ月目にアルカリフォスファターゼ(ALP)の増加が、6ヶ月目以降ALTの増加が、12ヶ月目にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)の増加が認められた。投与3ヶ月目の血液中の甲状腺ホルモン検査では、600ppm群の雄でT4の低下が認められた。臓器重量では、投与による変化は認められなかった。病理組織学的検査では、200ppm群の雄の肝臓で海綿状変性が増加し、甲状腺濾胞上皮の過形成が増加傾向を示した。600ppm群では、雄の肝臓で海綿状変性が増加し、副腎の髄質過形成が増加傾向を示した。

また、雌雄で甲状腺濾胞上皮過形成が増加傾向を示した。

発がん性は認められなかった。

以上の結果から、本試験における無毒性量は雄50ppm(2.4mg/kg/day)、雌200ppm(12.6mg/kg/day)と判断された。

(PHARMACO LSR, 米国, 1994年)

6. 催奇形性

1) ラットを用いた催奇形性試験

11~12週齢の妊娠したCrI:CD系ラット、一群25匹に原体を0、25、300および1000mg/kg/dayの投与量で妊娠6日目から15日目まで毎日1回強制経口投与した。

その結果、親動物では1000mg/kg/day群で投与期間を通じて体重および摂餌量が減少した。300mg/kg/day以上の投与群で肝臓重量が増加し、親動物あたりの着床後胚損失数がわずかに増加傾向を示した。

胎児の検査では、300mg/kg/day以上の投与群で重量の減少傾向が認められたが、外表、内臓、骨格とも投与に関連する異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤は催奇形性を有さず、本試験における親動物および胎児への無毒性量は25mg/kg/dayと判断された。

(WIL Research Laboratories, 米国, 1992年)

2) ウサギを用いた催奇形性試験

約5ヶ月齢の妊娠したニュージーランド白色ウサギ、一群20匹に原体を0、5、15および35mg/kg/dayの投与量で妊娠7日目から19日目まで毎日1回強制経口投与した。

その結果、親動物では15mg/kg/day群で便量の減少と体重の減少傾向が、35mg/kg/day群では便量および尿量の減少と、妊娠7~10日目に12匹に体重減少が認められ、内3匹が流産した。

胎児の検査では、いずれの群でも投与による影響はなかった。

以上の結果から、本剤は催奇形性を有さず、本試験における親動物での無毒性量は5mg/kg/day、胎児での無毒性量は35mg/kg/dayと判断された。

(WIL Research Laboratories, 米国, 1992年)

7. 変異原性

1) 細菌を用いた遺伝子突然変異試験(Ames試験)

S.typhimuriumの5株とE.coliの1株を用いてラット肝薬物代謝酵素系による代謝活性化を含む試験を50～5000μg/plateの濃度で行った。また、試験は2回行った。

その結果、本剤は本試験条件下で変異原性を示さなかった。

(日本曹達㈱, 2006年)

2) 培養細胞を用いた染色体異常試験

チャイニーズハムスター肺由来株化細胞(CHL/IU)を用い、非代謝活性化法及びラット肝薬物代謝酵素系による代謝活性化により染色体異常誘発性を検討した。試験は、非代謝活性化条件で6時間暴露－18時間回復処理を25、50、100μg/mlで、24時間の連続処理を50、75、100μg/mlで、代謝活性化条件で6時間暴露－18時間回復処理を50、75、100μg/mlで行った。

その結果、本剤は本試験条件下で染色体異常誘発性を示さないと判断された。

(日本曹達㈱, 2006年)

3) マウスを用いた小核試験

5～6週齢のCrI:CD-1系マウス、一群雌雄各15匹に0.5%メチルセルロースに懸濁した原体を、0、100、500および2,500mg/kgの用量で単回強制経口投与した。陽性対照にはクロラムブシル(30mg/kg)を単回強制経口投与した。サンプリングは投与後24、48および72時間目(陽性対照は24時間目のみ)とした。

その結果、2500mg/kg群の48および72時間目の標本で小核出現頻度の増加が認められたが、陰性対照の背景データの範囲内であったことから、本剤は本試験条件下で染色体異常誘発性を有さないと判断された。

(Life Science Research Ltd., 米国, 1989年)

8. 生体の機能に及ぼす影響

一般薬理試験として、マウスの一般状態およびラットの循環器系に対する作用を検討した。

その結果、マウスの一般状態観察では、600mg/kg以上の投与量で運動失調、体温低下、反射の低下、眼瞼下垂などがみられ、24時間以内に消失した。ラットの循環器系に対する作用の検討では、600mg/kg以上の投与量で心拍数の減少が認められた。

(日精バイリス㈱, 日本, 2006年)

9. 要約

本剤のラットに対する急性毒性は弱く、眼粘膜に対して軽度な刺激性を有するが、皮膚刺激性および皮膚感作性は認められなかった。薬理試験においても本剤に特異的な強い薬理作用は見られなく、催奇形性、突然変異性、発がん性も認められなかった。

以上のことから、本剤の毒性は弱く、所定の注意事項を遵守すれば、作業者の健康を損なうことはないとは判断される。

問合わせ先

日本曹達株式会社 農業化学品事業部
農業化学品登録グループYK