

オリザリンの毒性試験の概要

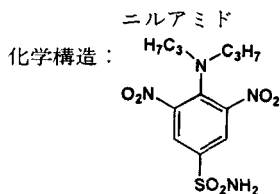
ダウ・ケミカル日本株式会社 ダウ・アグロサイエンス事業部門

薬剤の概要

本剤は、米国ダウ・アグロサイエンス社の親会社のひとつであったイーライ・リリー社が発明開発した除草剤であり、一年生のイネ科及び広葉雑草を防除することができる。本剤は対象作物だけでなく、周辺作物にも安全であり、かつ人畜毒性は低く、水産動植物にも安全に使用できる薬剤である。本剤は1974年に米国で登録され、また、1997年には米国環境保護庁の再登録が認可されている。その他、中南米諸国、ヨーロッパ諸国でも登録を取得している。日本では、平成6年度より開発を公的に開始し、平成11年に芝生で登録を取得した。

本剤の化学構造と物理化学的性質は以下に示す通りである。

化学名：3,5-ジニトロN⁴,N⁴-ジプロピルスルファ



分子量：346.4

性状：黄橙色結晶性固体

融点：141~142℃

溶解度：(20℃) (g/リットル)

水(25℃) 0.0026

ヘキサン 0.0012

アセトン 441

ここでは、本剤の登録取得のために実施された安全性評価のための各種毒性試験成績について、取りまとめて報告する。

急性毒性試験（経口、経皮および吸入）

種々の投与経路による急性毒性試験を行い、表1に示す結果を得た。

刺激性試験

オリザリンの原体および製剤の、眼および皮膚における一次刺激性を確かめるため、ウサギを用いて試験を実施した。

1. 眼刺激性

一方を対照眼、他方を処理眼として、オリザリン原体を点眼した。角膜、虹彩および結膜について72時間観察し、刺激性の評価を行った。全例に軽度の結膜浮腫および分泌物をともなう軽度から中等度の結膜発赤が認められた。結膜浮腫は、48時間後に回復したが、結膜発赤は、72時間後にもきわめて軽度ながら1/6例に認められた。

(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1996年)

同様に、オリザリン80%顆粒水和剤を点眼し、角膜、虹彩および結膜について刺激性の評価を行った。全例に軽度から中等度の結膜発赤及び結膜浮腫が認められたが、15日後には正常に回復した。

(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1996年)

2. 皮膚刺激性

刈毛したウサギ背部皮膚に、オリザリン原体の0.5gを塗布し、皮膚の刺激性変化を調べた。1/6例で軽度の紅斑が認められたが、24時間後には回復した。

(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1995年)

同様に、オリザリン80%顆粒水和剤を塗布し、皮膚の刺激性変化を調べた。全例で軽度の紅斑及び浮腫が認められたが、14日後には回復した。

表1

検体	動物種	投与経路	供試数	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関	報告年
原体	ラット	経口	♂・♀ 5	>5000	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー	1996
	マウス	経口	♂・♀ 5	>5000	//	1996
	ウサギ	経皮	♂・♀ 5	>2000	//	1996
	ラット	吸入	♂・♀ 5	>3.10mg/ℓ	イーライ・リリー研究所	1988
80%製剤	ラット	経口	♂・♀ 5	>5000	ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー	1995
	マウス	経口	♂・♀ 5	>5000	//	1995
	ウサギ	経皮	♂・♀ 5	>5000	//	1995

(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1995年)

以上の結果より、オリザリンの原体および製剤は、軽度から中等度の眼刺激性及び皮膚刺激性があると判断される。

皮膚感作性

ハートレー系モルモットを用い、Maximization法に準じて、オリザリン原体の皮内感作を3回、その後6日目に経皮感作を行った。感作終了後、2週間目に同動物で誘発を行った。誘発後24、48時間目に適用部位の反応を観察した。陽性対照にはDNCBを用いた。その結果、検体感作群では、17/20例に、紅斑および浮腫が認められた。陽性対照群でも、全例に紅斑および浮腫が認められた。

(コーニング・ヘーゼルトン研究所、1996年)

同様に、オリザリン80%顆粒水和剤についても、Buehler法に準じて、皮膚感作性を調べた。全例に紅斑および浮腫が認められた。陽性対照群でも、明白な感作性反応が表れた。

(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1995年)

同様に、オリザリン80%顆粒水和剤の1000倍希釈液(実使用濃度)、さらに、200倍、100倍及び20倍希釈液についても、Maximization法に準じて、皮膚感作性を調べた。その結果、実使用濃度及び本製剤の200倍希釈液では、いずれの動物にも変化は認められなかった。100倍希釈液では、10/20例に軽度の紅斑が、20倍希釈液では、16/20例に軽度から中等度の紅斑が観察された。

以上より、オリザリンの原体、80%顆粒水和剤の感作性は陽性であるが、実使用濃度では陰性であり、200倍希釈液でも陰性であることを考えると、5倍の安全性は確保できるものと判断される。

亜急性毒性試験

1. ラットにおける3カ月亜急性毒性試験

一群各10匹のFischer系ラットにオリザリンを0、5、50及び300mg/kg/日の用量で基礎飼料に混入し、3カ月間摂食させた。

その結果、試験期間中、死亡例はなかった。300mg/kg/日群の雌雄全例で尿の暗色化、雌で会陰部被毛の汚れが認められた。同群の雌では、体重増加抑制が認められた。血液学的検査では、300mg/kg/日群の雌雄で貧血を示唆する赤血球関連項目の変化及び血小板数

の増加が、また、50mg/kg/日群の雌でも赤血球関連項目の変化が認められた。血液生化学的検査では50mg/kg/日以上群の雌雄で総コレステロールの増加が認められた。臓器重量では50mg/kg/日以上群の雌雄で腎、肝の重量の増加、300mg/kg/日群の雌雄で脾、甲状腺重量の増加が認められた。病理検査では、雌雄ともに300mg/kg/日群で、脾の赤血球過形成・血因性色素増加、骨髄の造血亢進等が認められた。

以上の結果より、本試験におけるオリザリンの最大無毒性量は、雌雄ともに5mg/kg/日であると判断した。

(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1996年)

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

一群25匹のSD系妊娠ラットに、オリザリンを0、50、225及び1000mg/kg/日の用量で妊娠6から17日までの12日間毎日強制経口投与した。

その結果、1000mg/kg/日の母動物に体重増加抑制が認められた。一般状態等その他の項目に変化は認められなかった。胎仔に関しても、生存率、性比、外表、内臓に、1000mg/kg/日までの用量で、検体投与の影響は認められなかった。225mg/kg以上の群で、胎仔体重が減少し、それともなって化骨遅延が多くみられた。

以上の結果より、オリザリンは、ラット胎仔に対して催奇形性を及ぼさないものと判断される。

(イーライ・リリー研究所、1989年)

2. ウサギにおける催奇形性試験

一群20匹のニュージーランドの白色種妊娠ウサギに、オリザリンを0、10、50及び150mg/kg/日の用量で妊娠6から20日までの間強制経口投与した。

その結果、150mg/kg/日の母動物に死亡例、体重抑制、摂餌量の低下等が認められた。胎仔に関しては、体重、生存率、性比、外表、骨格、内臓に、50mg/kg/日までの用量で、検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果より、オリザリンは、ウサギ胎仔に対して催奇形性を及ぼさないものと判断される。

(コーニング・ヘーゼルトン研究所、1996年)

変異原性試験

変異原の有無を検討するために、微生物を用いてDNA損傷性及び復帰変異試験(代謝活性化を含む)、ラ

ットリンパ球を用いた染色体異常誘発試験、また、マウスを用いた小核試験を行った。

1. 復帰変異試験

復帰変異試験ではよく用いられる *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, 及びTA1537株) 及び大腸菌 WP2 *uvrA* を用いた。本試験では、S-9 mixture を添加する系での代謝活性化も行った。オリザリン添加量は、S-9 mixture を添加した系では、10~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 、及び無添加の系では、1~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ とした。陽性対照として、2-アミノアントラセン、2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、4-ニトロキノリン-N-オキシド及びIRC-191 を用いた。いずれの濃度においても、復帰変異菌数の増加は認められなかった。また、陽性対照は、いずれも明らかな復帰変異菌数の増加を認めた。

(コーニング・ヘーゼルトン研究所、1996年)

2. Rec-assay

Bacillus subtilis の組換え修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い、DNA 損傷の誘発性を検定した。試験濃度は、S-9 mixture を添加した系では、2.66~85.0 $\mu\text{g}/\text{disk}$ 、及び無添加の系では、7.81~250 $\mu\text{g}/\text{disk}$ とし、培養後阻止帯の長さを測定した。また、溶媒対照としてアセトン、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を用いた。その結果、S-9 mixture を添加した系では、42.5 $\mu\text{g}/\text{disk}$ 以上の濃度で、無添加の系では、125 $\mu\text{g}/\text{disk}$ 以上の濃度で阻止帯を認めた。陽性対照でも明らかな生育阻止帯を生じた。

(実医研、1996年)

3. ラットリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常誘発試験

ラットリンパ球培養細胞を用いて試験を行った。オリザリン添加濃度は、S-9 mixture 添加で10~30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、無添加で5~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とした。陽性対照として、マイトマイシンC及びシクロホスファミドを用いた。いずれの濃度でも染色体異常の増加は認められなかった。一方、陽性対照では顕著に増加した。

(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1996年)

4. マウスの骨髄細胞を用いた小核試験

一群雌雄各5匹のICRマウスに、オリザリンを0、1250、2500及び5000 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与後24、48及び72時間で屠殺し、小核を有する赤血球の出現頻度を記録した。なお、陽性対照にはシクロ

ホスファミドを用いた。いずれの用量群においても小核を有する赤血球の出現頻度に有意な増加は認められなかった。

(ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1996年)

以上の結果より、オリザリンは、変異原性を有さないと判断される。

生体機能に及ぼす影響

オリザリンの生体機能に及ぼす影響について、マウス (ICR系、雌雄)、ウサギ (日本白色種、雄) を用いた一般薬理試験を行い評価した。

1. マウス、ウサギの中樞神経系に対する作用

①マウスにおける一般症状

オリザリンをマウスに0~5000 mg/kg の用量で腹腔内投与し、一般症状を多元的に観察した。

その結果、マウスでは、5000 mg/kg 群で死亡が、また313 mg/kg 以上の群で抑制性の症状及び運動失調、筋緊張等が認められた。

②ウサギにおける一般症状

オリザリンをウサギに0~5000 mg/kg の用量で強制経口投与し、一般症状を観察した。5000 mg/kg 群で橙色尿が認められたが、その他異常は認められなかった。

2. ウサギの呼吸、循環器系に対する作用

オリザリンをウサギに5000 mg/kg の用量で強制経口投与し、呼吸、血圧、心拍数及び心電図を測定した。

その結果、投与の影響は認められなかった。

以上より、オリザリンの急性毒性は弱いと考えられた。

(残留農薬研究所、1996年)

要約

オリザリンの安全性評価のために、各種毒性試験を実施した。その結果、オリザリンの急性毒性は弱く普通物に相当した。眼及び皮膚刺激性は軽度認められたが、短期間で回復した。皮膚感作性は原体、製剤(原液)ともに陽性であったが、製剤の希釈液では、実使用濃度及びその5倍濃度で陰性であった。

ラットを用いた亜急性毒性試験では、高用量群で体重抑制、赤血球関連項目の変化、臓器重量の増加が認められた。また、病理検査では、脾の赤血球過形成・血因性色素増加、骨髄の造血亢進が観察された。

催奇形性試験では、ラット及びウサギに対する催奇

形性はみられず、変異原性試験の結果は陰性であった。

オリザリンは除草剤として開発され現在に至っている。

問合せ

ダウ・ケミカル日本株式会社

ダウ・アグロサイエンス事業部門 登録部

東京都品川区東品川 2 - 2 - 24