

アロキシジムの毒性学的安全性

日本曹達株式会社
Nippon Soda Co., Ltd.

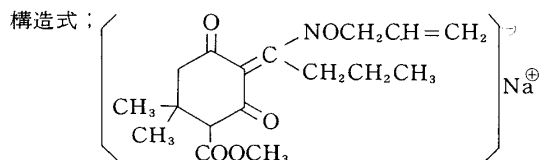
〔はじめに〕

アロキシジムは、日本曹達(株)により開発され昭和55年に登録された、イネ科雑草が選択的に防除できる全く新しいタイプの茎葉処理型除草剤である。

研究開発に際し、安全性に関する種々の知見を得ているが、今回毒性試験すなわち、急性、刺激性、感作性、亜急性、慢性、繁殖、催奇形性、変異原性、薬理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〕

化学名：3-(1-アリルオキシアミノブチリデン)-6,6-ジメチル-2,4-ジオキサシクロヘキサンカルボン酸メチルのナトリウム塩



分子式…… $C_{17}H_{24}NO_5Na$

分子量……345.4

融点……185.5°C (分解)

蒸気圧…… $<10^{-6}$ mmHg (25°C)

外観……白色結晶

種類名：アロキシジム

商品名：クサガード水溶剤

溶解度：水 >200 (g/100g溶媒)

(30°C) メタノール	61.9
エタノール	5.0
メチルエチルケトン	1.5
アセトン	1.4
ジメチルホルムアミド	100.0
ジクロルエタン	0.3
シクロヘキサノン	0.3
酢酸エチル	0.2
キシレン	0.002

安定性：0.1N NaOH 中での半減期 約3日

0.1N HCl中での半減期 約7日

〔毒性試験〕

1. 急性毒性 (別表参照)

マウスまたはラットで観察された主な中毒症状は、以下の通りである。

経口：高投与量群で、自発運動の低下、接触によるケイレン、尿失禁などがみられた。

経皮：自発運動の低下などがみられた。

皮下：自発運動の低下、刺激によるケイレン、立毛、うずくまり姿勢などがみられた。

腹腔：自発運動の低下、自発性間代性ケイレン、尿失禁などがみられた。

ラットの吸入では、対照群を含めて、赤色涙や流涎がみられた。

ウサギの経口では鼻汁、流涎、歩行困難などがみられたが、経皮では、中毒症状がみられなかった。

ビーグル犬では自発行動の抑制、強直性ケイレンなどがみられた。

2. 刺激性試験

皮膚に対する一次刺激性

背部を刈毛したマウスに60%水溶液2.3 ml/kgを、ラットに62%水溶液2.65 ml/kgを、ウサギに67%水溶液3 ml/kgを塗布し、14日間観察した。その結果、全動物で死亡例がなく、何らの皮膚刺激性も認められなかった。

眼に対する刺激性

Draize法に準じて行い、1群2匹のウサギ右眼瞼内に、0.1, 1.5, 10%水溶液各0.2 mlを注入し、左眼瞼と対照群には、pH9.6のNaHCO₃の液を注入した。5分後に両眼を水洗し、72時間観察した。その結果、対照群を含む全ウサギに眼瞼の刺激性は認められなかった。

(試験機関：日本曹達株式会社、昭和53年4月報告)

3. 皮膚感作性

背部を刈毛したモルモットに、0.1, 1, 5%液を各

0.05 ml ずつ9回皮下注射し、感作させた。その後誘発注射をし、注射後48時間観察した。その結果、アレルギー性は、認められなかった。

(試験機関：日本曹達株式会社，昭和53年4月報告)

4. 亜急性毒性

ラットにおける亜急性毒性

5週齢のWistarラット，1群雌雄各20匹にアロキシジムを0，100，300，900，2,700 ppmの割合に混入した粉末飼料を3ヵ月間自由に摂取させた。

試験項目および試験結果は以下の通りである。

一般症状；全群に中毒症状・死亡はみられなかった。

体重変化；2,700 ppm群に弱い体重増加抑制がみられた。

摂餌量および摂餌効率；週1回摂餌量を求め摂餌効率も算出した。全群に投与による影響は認められなかった。

血液検査；2,700 ppm雌群の赤血球パラメーター(RBC, RCV, Hb)がやや対照群に比して小さい値であったが，他に投与による影響は認められなかった。

尿検査；2,700 ppm雌群で尿量の増加，比重の減少がみられたが，他に投与による影響はみられなかった。

血液生化学検査；全群に投与による影響は認められなかった。

病理学的検査；全ラットに対し，臓器重量の測定および臓器・組織の観察を実施した。臓器重量では，900 ppm群以上で肝重量の増加がみられた。病理組織学的検査では，2,700 ppm雄群に肝細胞の腫脹，脂肪変性，胆汁うっ滞がみられ，900 ppm雄群でも脂肪変性が散見された。

以上の結果から，アロキシジムの最大無作用量は300 ppm (18.4 mg/kg/day)と判断される。

(試験機関：奈良県立医科大学，日本曹達(株)，昭和53年4月報告)

犬における亜急性毒性

7ヵ月齢のビーグル犬，1群雌雄各4匹に，アロキシジムをゼラチンカプセルにつめ，投与量を50，100，200 mg/kgとして3ヵ月間強制経口投与し，対照群は無処理のまま飼育した。

試験項目および試験結果は以下の通りである。
一般症状；全群に中毒症状・異常行動・死亡はみられなかった。

[急性毒性試験成績]

動物種	性	経路	数	投薬量 (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関
マウス	雄	経口	各10匹	2,609	3,440	株式会社 生物医学 研究所
	雌	経口	各10匹	~6,037	3,550	
マウス	雄	経皮	各10匹	5,000	>5,000	
	雌	経皮	各10匹	のみ	>5,000	
マウス	雄	皮下	各10匹	2,269	3,550	
	雌	皮下	各10匹	~5,249	3,450	
マウス	雄	腹腔	各10匹	1,200	2,850	
	雌	腹腔	各10匹	~3,585	2,610	
ラット	雄	経口	各10匹	1,500	2,130	
	雌	経口	各10匹	~3,472	1,960	
ラット	雄	経皮	各10匹	5,000	>5,000	
	雌	経皮	各10匹	のみ	>5,000	
ラット	雄	皮下	各10匹	1,500	2,540	
	雌	皮下	各10匹	~3,472	2,400	
ラット	雄	腹腔	各10匹	1,500	1,800	
	雌	腹腔	各10匹	~3,472	1,660	
ラット	雄	吸入	各5匹	0~4.3	>4.3mg/l	
	雌	吸入	各5匹	mg/l	>4.3mg/l	
ウサギ	雄	経口	各5匹	3,150	3,700	日本曹達 株式会社
	雌	経口	各5匹	~5,000	3,850	
ウサギ	雄	経皮	各5匹	2,000	>2,000	
	雌	経皮	各5匹	のみ	>2,000	
犬	雄	経口	各1~3匹	1,121	1,384	
	雌	経口	各1~3匹	~2,418	1,350	

(昭和53年4月)

体重変化；全群に体重変化はみられなかった。

血液検査；200 mg/kg雄群の赤血球数(RBC)が減少した以外，異常は認められなかった。

尿検査；全群に異常はみられなかった。

血液生化学検査；200 mg/kg群でALP活性が上昇した以外，異常は認められなかった。

病理学的検査；全生存犬を屠殺解剖し，臓器重量の測定および，臓器・組織の観察を実施した。臓器重量では，200 mg/kg群で肝重量の増加が認められた。病理組織学的検査の結果，100 mg/kg以上の投与群で肝細胞腫大，胆汁うっ滞が散見された。

機能検査；投与開始前と投与完了時に，BSP・PSP試験を行った。BSP試験では，200 mg/kg群で異常が認められたが，PSP試験では全群に差が認められなかった。

以上の結果から，アロキシジムの最大無作用量は，50 mg/kg/dayと判断される。

(試験機関；順天堂大学医学部，日本曹達(株)，昭和53年4月報告)

5. 慢性毒性

ラットにおける慢性毒性

5週齢のWistarラット、1群雌雄各55匹に、アロキシジムを0, 30, 100, 300, 900, 2,700 ppmの割合に混入した粉末飼料を104週間自由に摂取させた。

試験項目および試験結果は以下の通りである。一般症状と死亡率；共に、投与による影響はみられなかった。

体重変化；2,700 ppm 雌群のみに体重増加抑制がみられた。

摂餌量および摂餌効率；摂餌量は全群変化がなかったが、摂餌効率が2,700 ppm 群で若干低下した。

摂水量；900 ppm 以上の群で増加が認められた。

血液検査；全群に影響は認められなかった。

尿検査；900 ppm 以上の群で尿量の増加、比重減少がみられた以外、他に影響は認められなかった。

血液生化学検査；全群に影響は認められなかった。

病理学的検査；中間期と投与完了時に、臓器・組織の観察を実施した。また途中死亡個体についても組織学的検査を実施した。臓器重量では、900 ppm 以上の群に肝重量の増加がみられた。病理組織学的検査の結果、300 ppm 以上の群で肝細胞の腫張がみられた。

以上の結果から、アロキシジムのラットにおける最大無作用量は、100 ppm(雄4.5 mg/kg/day,雌5.3 mg/kg/day)と判断される。なお、アロキシジムには造腫瘍性は認められなかった。

(試験機関；奈良県立医科大学、日本曹達㈱、昭和53年4月報告)

マウスにおける慢性毒性

5週齢のICRマウス、1群雌雄各50匹に、アロキシジムを0, 30, 100, 300, 900, 2,700 ppmの割合に混入した粉末飼料を104週間摂取させた。

試験項目および試験結果は以下の通りである。一般症状と死亡率；共に、投与による影響はみられなかった。

体重変化；2,700 ppm 群のみに体重増加抑制がみられた。

摂餌量および摂餌効率；摂餌量は2,700 ppm 群で若干減少したが摂餌効率は全群に影響がなかった。

血液検査；全群に投与による影響が認められなかった。

尿検査；全群に投与による影響が認められなかった。

病理学的検査；中間期と投与完了時に臓器重量の測定および臓器・組織の観察を実施した。また、途中死亡個体についても組織学的検査を実施した。

臓器重量では、全群に薬物投与による影響が認められなかった。病理組織学的検査の結果、肝細胞の腫張が900 ppm 以上の群でみられ、脂肪変性が

300 ppm 以上の群でみられた。他に投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、アロキシジムのマウスにおける最大無作用量は、100 ppm(雄16.5 mg/kg/day,雌16.4 mg/kg/day)と判断される。なお、アロキシジムには、造腫瘍性はみられなかった。

(試験機関；奈良県立医科大学、日本曹達㈱、昭和53年4月報告)

6. ラットを用いた累代繁殖試験

3世代にわたって、アロキシジムを0, 30, 100, 300 ppmの割合に混入した飼料を摂取させた。

親動物に対する繁殖試験での測定項目において、3世代にわたって全群に投与による影響はみられなかった。

出産後21日目の同産群(第1回目交配)に対し、同産仔に関する諸因子、すなわち、同産仔群の大きさ、同産仔群および平均仔ラットの体重等において、3世代にわたって全群に投与による影響は認められなかった。

妊娠20日目に解剖した同産仔群(第2回目交配)に対し、着床前後の損失を含む同産仔に関する諸因子は3世代を通じた全群とも同様であり、3世代にわたって発生した奇形のタイプ、分布や内臓・骨格の変異に投与との関連はみられなかった。

以上から最大無作用量は300 ppm(22.5 mg/kg/day)と判断される。

(試験機関；英国ハンチングドン研究所、昭和53年4月報告)

7. ラットを用いた催奇形性試験

17週齢のWistarラット、1群21~24匹を妊娠させ、妊娠7日目から11日間、アロキシジム溶液を強制経口投与した。投与量は、100, 150, 225 mg/kgとし、対照にはpH9.6の水酸化ナトリウム水溶液を与えた。

妊娠期間中の体重・摂餌量・一般症状を毎日測定し、22日目に屠殺解剖した。得られた胎仔について、外観異常・骨格標本による骨の異常を検討した。

試験結果は以下の通りである。

○母獣の中毒症状・死亡は全群にみられなかった。

○母獣の体重・摂餌量に投与による影響は認められなかった。

○225 mg/kg 群のみに母獣の肝重量増加がみられた。

○アロキシジムの催奇形性は認められなかった。また胎仔の死亡率・性比についても投与による変化はみられなかった。

(試験機関；奈良県立医科大学、日本曹達㈱、昭和53年4月報告)

8. 変異原性試験

Rec-assay: *B. subtilis* H17, M45株を用い、20~2,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度で試験した。陰性および陽性対照として、Kanamycin および Mitomycin C をそれぞれ用いた。

その結果アロキシジムは最高濃度 (2 mg/plate) でも、陰性であった。

復帰変異: *S. typhimurium* TA 系 5 株と *E. Coli* WP 2 hcr 株を用いて、肝臓の薬物代謝酵素系による代謝活性化を含む試験系に、10~5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度で試験した結果、アロキシジムは陰性であった。

宿主経路: *S. typhimurium* G46株を用い、投与量 200, 800 mg/kg の経口投与による、マウスにおける宿主経路試験を行ったが、陰性であった。

(試験機関: 残留農薬研究所, 昭和53年4月報告)

9. 薬理

試験項目および結果は以下の通りである。

一般症状への影響: マウスにおいて、LD₅₀ の半量投与で、認知力の低下、筋弛緩、運動失調、中枢興奮作用がわずかに認められた。

脳波への影響: ウサギの静脈内投与において、400 mg/kg の高用量で扁桃核・海馬に異常波が認められたが、90分後に回復した。

呼吸・循環系への影響: ウサギの 50 mg/kg の静脈内投与において、呼吸抑制、血圧下降、心拍数の減少が軽度で一過性に認められ、これらの作用が犬では 100 mg/kg の静脈内投与において認められた。

前脛骨筋の収縮への影響: ウサギの 100 mg/kg 以下の静脈内投与でなんら影響が認められなかった。

平滑筋への影響: ウサギの 100 mg/kg 以下の静脈内投与で腸管運動に影響が認められなかった。また、10⁻³ g/ml の高濃度でも、ラット摘出子宮運動およびモルモットの摘出輸精管に影響をおよぼさなかった。

以上の結果から、アロキシジムは高用量で、中枢神経系、呼吸・循環器系に対して軽度な作用が認められたのみであった。

(試験機関: 日本曹達株式会社, 昭和53年4月報告)

10. 要約

アロキシジムの安全性を評価するために各種毒性試験を行った。その結果から作業員に対する安全性は次のように考察される。

本剤の急性経口 LD₅₀ 値は、ラットで約 2,000 mg/kg、マウスで約 3,500 mg/kg、急性経皮 LD₅₀ 値は、ラット・マウス共 5,000 mg/kg 以上、急性吸入 LC₅₀ 値もラットで 4.3 mg/l 以上と急性毒性はいずれも

弱く、また、致死量に近い薬量を実験動物に経口投与した際の主たる中毒症状は、自発運動性の低下、間代性ケイレン、尿失禁等であった。一般薬理試験においても、大量を投与した時に、中枢神経系、呼吸・循環器系に対し、弱い影響がみられたのみであった。眼粘膜および皮膚に対して一次刺激性は認められず、皮膚感作性も認められなかった。

以上の結果から、本剤の安全性は極めて高く、一般的な注意事項を遵守すれば、作業員・散布者の健康をそこねることはない判断される。

さらに本剤を実験動物に長期間にわたって経口(飼料中に混入)摂取させた場合の主たる毒性学的影響は、体重増加抑制および薬物の代謝を司る肝臓に対する影響であると考えられる。これらの変化を指標とした場合、本剤のラットおよびマウスの長期毒性試験の最大無作用量は、

ラット 雄	4.5 mg/kg/day (100 ppm)
雌	5.3 mg/kg/day (100 ppm)
マウス 雄	16.5 mg/kg/day (100 ppm)
雌	16.4 mg/kg/day (100 ppm)

と判断された。さらに上述したラットおよびマウスを用いた長期毒性試験から、本剤には、造腫瘍性が認められなかった。

ラットを用いた次世代に及ぼす影響試験においても、本剤の投与により繁殖に対して何ら影響がみられず、また、催奇形性もみられなかった。別に実施したラットを用いた催奇形性試験においても催奇形性は認められなかった。また、変異原性について種々の検討を行ったが、いずれの試験においても、変異原性は認められなかった。

これら安全性試験に基づき、安全使用基準が定められ、昭和55年5月に農林水産省に農薬登録された。残留基準値は豆類、野菜、いも類、てんさい各 1 ppm である。上市以来、毒性が低く薬害もなく、茎葉処理選択性という新しいタイプの除草剤として好評を得ている。

☆☆☆☆

☆☆☆☆☆