

クロルフルアズロンの毒性試験の概要

石原産業株式会社バイオサイエンス事業本部企画開発本部登録部

(平成7年2月20日受理)

薬剤の概要

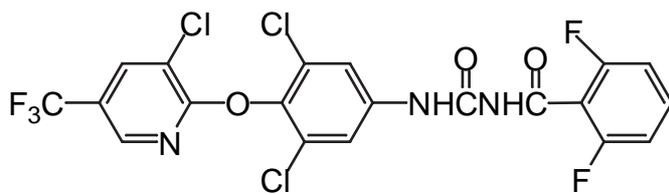
クロルフルアズロンは、昭和53年石原産業(株)によって見いだされた新規のベンゾイルユリア系化合物で、昭和54年水和剤で社外試験を開始し、引き続き乳剤、SC剤により試験を実施した。本剤はおもに食毒作用を呈し、感受性害虫の幼虫に取り込まれるとキチン生合成を阻害して脱皮、変態に異常を起こさせるいわゆるIGR剤である。作用機構が異なることから抵抗性害虫に対しても効果が高く、天敵や訪花昆虫に対する安全性にも優れている。

本剤の化学構造および物理化学的性質は以下のとおりである。

一般名：クロルフルアズロン (chlorfluazuron)

化学名：1-[3,5-Dichloro-4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenyl]-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

構造式：



分子量：540.66

外観：白色無臭結晶性粉末

比重：1.497 (20)

融点：222.0 ~ 223.3

蒸気圧： $<10^{-10}$ mmHg (20)

溶解度 (25)：水0.016ppm，メタノール0.22g/100ml soln，

アセトン5.21g/100ml soln，キシレン0.3g/100ml soln

分配係数 (オクタノール/水)： $\log P_{ow}=5.8$

急性毒性試験

クロルフルアズロン原体およびその製剤 (アタブロン乳剤およびアタブロンSC剤) の各種投与経路における急性毒性試験の結果は次表のとおりである。

検体	動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg) LC ₅₀ (mg/l)	試験機関 (報告年)
原体	マウス	経口	>8500 >8500	日本生物科学研究所 (1982)
		経口	>8500 >8500	日本生物科学研究所 (1981)
	ラット	経皮	>1000 >1000	日本生物科学研究所 (1981)
		吸入	>2.4 >2.4	Bio/dynamics Inc. (1983)
乳剤	マウス	経口	>5000 >5000	残留農薬研究所 (1988)
		経口	>5000 >5000	残留農薬研究所 (1988)
	ラット	経皮	>2000 >2000	残留農薬研究所 (1988)
		吸入	>7.0 >7.0	Bio/dynamics Inc. (1988)
SC剤	マウス	経口	>5000 >5000	残留農薬研究所 (1991)
		経口	>5000 >5000	残留農薬研究所 (1991)
	ラット	経皮	>2000 >2000	残留農薬研究所 (1991)
		吸入	>5.53 >5.53	残留農薬研究所 (1991)

注：特記すべき中毒症状はみられなかった。死亡例は、乳剤吸入毒性試験の2/10例を除きいずれにおいても生じなかった。

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

クロルフルアズロン原体およびその製剤（アタブロン乳剤およびアタブロンSC剤）の眼に対する一次刺激性試験をウサギを用いて実施した。

クロルフルアズロン原体については、9匹の日本白色種ウサギの左眼に各100mgを投与し、うち3匹は投与5分後に生理食塩水で洗眼し、残りは洗眼することなく投与後7日間Draize改良法で観察、評価した。その結果、洗眼、非洗眼群とも結膜に軽度の発赤と一過性の浮腫がみられた。（日本生物科学研究所，1981）

アタブロン乳剤については、12匹のニュージーランド白色種ウサギの左眼に製剤各0.1mlを投与し、うち3匹は適用2分後、3匹は30秒後に微温湯で洗眼し、残りは洗眼することなく、投与後21日間Draizeの基準で眼の反応を採点し、AFNORの基準により評価した。その結果、きわめて刺激性と評価され、30秒後の洗眼で症状の軽減がみられるも2分後では効果なかった。さらに200倍水希釈液を用いて6匹の同種ウサギにより試験を行なった結果、まったく刺激性はみられなかった。（化学品検査協会，1987）

アタブロンSC剤については、ニュージーランド白色種ウサギ12匹の左眼に製剤各0.1ml

を投与し，うち3匹は投与2分後に，3匹は24時間後に洗眼し，残りは洗眼することなく，農水省の基準およびDraizeの方法により眼の反応を7日間観察し評価した．その結果，洗眼，非洗眼群とも刺激性はみられなかった．（残留農薬研究所，1991）

2. 皮膚一次刺激性試験

クロルフルアズロン原体およびその製剤（アタブロン乳剤およびアタブロンSC剤）の皮膚一次刺激性試験をウサギにより実施した．

クロルフルアズロン原体については，ジメチルホルムアミドに溶解して9匹のニュージーランド白色種ウサギの皮膚に塗布し，Draize改良法により7日間皮膚反応を観察し評価した．その結果，塗布部皮膚にまったく異常はみられず刺激性はないものと判定された．

（日本生物科学研究所，1981）

アタブロン乳剤については，6匹のニュージーランド白色種ウサギの皮膚に，乳剤または乳剤の500倍水希釈液をリント布に塗布して貼付し，4時間後にリント布を取り除き14日間皮膚反応を観察し，農水省の指針により採点，AFNORの基準により評価した．その結果，アタブロン乳剤は中等度の刺激性がみられたが500倍希釈液は刺激性がなかった．

（化学品検査協会，1988）

アタブロンSC剤については，6匹のニュージーランド白色種ウサギの皮膚に，製剤をリント布に塗布して4時間貼付し，リント布を除去した後72時間皮膚反応を観察し農水省の指針およびDraizeの方法により評価した．試験の結果，投与した皮膚に異常はみられなかった．

（残留農薬研究所，1991）

3. 皮膚感作性試験

クロルフルアズロン原体およびその製剤（アタブロン乳剤およびアタブロンSC剤）の皮膚感作性試験をモルモットを用いてMaximization法により実施した．試験の結果，クロルフルアズロン原体（Ciba-Geigy，1983），アタブロン乳剤（化学品検査協会，1987），アタブロンSC剤（残留農薬研究所，1991）のいずれも皮膚感作性をもちないと判定された．

亜急性毒性試験

1. マウスによる試験

クロルフルアズロンを0，50，500，2000，10,000および50,000ppm含有した飼料を，一群雄雌各10匹のICR系マウスに13週間投与した．試験の結果，一般状態，体重変化等に異常はなく，死亡例もなかった．50,000ppm群において肝臓重量および体重比の増加ならびに雄の肝臓腫大および雌の肝臓軽度暗色化がみられ，500～10,000ppm群雄の肝臓重量の増加傾向がみられた．また血液および生化学検査の一部に変動がみられたが，病理組織学的検査の結果，検体投与に起因すると考えられる変化はなかった．50ppm群（7.4mg/kg/day）はいずれの観察および検査においても異常は認められなかった．

（石原産業・環境保健生物研究センター，1981）

2. ラットによる試験

クロルフルアズロンを0，50，500，2000，10,000および50,000ppm含有した飼料を，一群雄雌各10匹のSD系ラットに13週間投与した．試験の結果，一般状態，体重変化等に異常はなく，死亡例もなかった．50ppm以上の投与群雄で総コレステロール（Tch），エス

テル型コレステロールの軽度増加傾向および肝体重比の軽度増加，また50,000ppm群で肝体重比の軽度増加および肝臓の軽度暗色比等がみられた．病理組織学的検査の結果，検体投与に起因すると考えられる変化はみられなかった．50ppm群（3.6mg/kg/day）はいずれの観察および検査においても異常はみられなかった．

（石原産業・環境保健生物研究センター，1981）

3. イヌによる試験

クロルフルアズロンを0，200，2500および50,000ppm含有した飼料を，一群雄雌各4匹のビーグル種犬に13週間投与した．検査の結果，200ppm以上の群のTchおよび50,000ppm群の総ビリルビンの軽度増加がみられたにすぎなかった．病理組織学的検査を含むその他の検査において，検体投与に起因すると考えられる変化はなかった．

（Hazelton Lab.，1986）

慢性毒性試験

1. マウスによる慢性毒性・発癌性試験

クロルフルアズロンを0，10，50，2500および10,000ppm含有した飼料を，一群雄雌各70匹のICR系マウスに随意摂取させ，52週後に各群から10匹を中間屠殺し，残りのマウスは104週間飼育した後屠殺し，種々の観察，検査を実施した．その結果，10,000ppm群雄の53週におけるTchの上昇および2500ppm以上の群の雌の副腎皮質の変性（セロイド沈着）の発生頻度の減少がみられ，したがって最大無作用量は雄2500ppm（396mg/kg/day），雌50ppm（9.25mg/kg/day）と判断された．なお，催腫瘍性はみられなかった．

（Hazelton Lab.，1986）

2. ラットによる慢性毒性・発癌性試験

クロルフルアズロンを0，10，50，2500および10,000ppm含有した飼料を，一群雄雌各70匹のSD系ラットに随意摂取させ，52週後に各群から10匹を中間屠殺し，残りは104週間飼育した後屠殺し，種々の観察，検査を実施した．試験の結果，52週後に2500ppm以上の投与群の雌のTchの上昇および最終屠殺時における10,000ppm群雄の甲状腺の明細胞過形成の発生増加（非腫瘍性）がみられた．したがって，本試験における最大無作用量は，雄2500ppm（125mg/kg/day），雌50ppm（3.3mg/kg/day）であり，また，発癌性はないものと判断された．

（残留農薬研究所，1986）

3. イヌによる慢性毒性試験

クロルフルアズロンを0，200，2500および50,000ppm含有した飼料を，一群雄雌各8匹のビーグル犬に78週間随意摂取させて種々の観察，検査を行なった．その結果，毒性的な変化は認められなかったが，第2群を除く各投与群においてTchの上昇傾向がみられたため200ppm（雄7.07，雌7.28mg/kg/day）が無影響レベルと考えられた．

（Hazelton Lab.，1986）

繁殖試験

1. ラットによる2世代繁殖試験

一群雄雌30匹のSD系ラットを用いて，クロルフルアズロンを0，50，1000および20,000ppm含有した飼料を第2世代の育成期まで与えて繁殖性に対する影響を調べた．交

配は各世代とも2回行ない、継代には第2交配産仔を用いた。試験の結果、20,000ppm群において第2世代の妊娠期間が対照群に比べてやや長かったこと以外には繁殖成績に何ら影響を認めなかった。仔動物の発育については検体投与の影響はみられなかった。したがって、本試験における最大無作用量は1000ppm（雄74.4，雌91.9mg/kg/day）と判断された。（残留農薬研究所・Hazleton Lab.，1986）

催奇形性試験

1. ラットによる試験

一群25匹のSD系妊娠ラットに0，10，100および1000mg/kg/dayのクロルフルアズロンをコーン油に懸濁して、妊娠6～15日の間、毎日一回経口投与して母動物および胎児に対する影響を調べた。その結果、母動物および胎児に何らの異常もみられず、催奇形性はないものと判断された。（残留農薬研究所・Hazleton Lab.，1983）

2. ウサギによる試験

一群16匹のニュージーランドの白色種妊娠ウサギに0，10，100および1000mg/kg/dayのクロルフルアズロンをCMC水溶液に懸濁して、妊娠7～19日の間、毎日一回経口投与して母動物および胎児に対する影響を調べた。試験の結果、母動物および胎児に何らの異常も認められず、催奇形性はみられなかった。（Hazleton Lab.，1984）

変異原性試験

1. 復帰変異性試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌5株とトリプトファン要求性の大腸菌1株を用い、S-9Mixの存在および非存在下において、クロルフルアズロンを濃度10～5000 μ g/plateで処理し、Amesらの方法により遺伝子突然変異性を検定した。その結果、S-9Mix存在の有無に係わらず、いずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照物質のAF2，2-AA等では顕著な復帰変異コロニー数の増加がみられた。このため、クロルフルアズロンは復帰変異誘起性は陰性と判断された。（残留農薬研究所，1986）

2. 染色体異常試験

チャイニーズハムスターの肺線維芽細胞（CHL）を用いて、S-9Mixの存在および非存在下で染色体異常を試験した。試験濃度は直接法、代謝活性化法とも 3.3×10^{-6} ～ 3.3×10^{-4} Mとした。陽性対照物質として直接法はmitomycin C，代謝活性化法はbenzpyreneを用いた。試験の結果、陽性対照群においては染色体異常細胞出現頻度の著しい増加が認められたのに対して、検体群では直接法、代謝活性化法とも染色体異常細胞の出現頻度は5%未満であった。したがって、クロルフルアズロンは染色体異常誘起性をもたないと判断された。

（残留農薬研究所，1986）

3. DNA修復試験

枯草菌の組換え修復機構保持株（H-17）と欠損株（M-45）を用いて、S-9Mixの存在および非存在下で、クロルフルアズロンを濃度50～5000 μ g/diskで処理してrec-assayによりDNA損傷の誘発性を試験した。その結果、検体は最高濃度においても両株で生育阻止の差はみられなかった。一方、陽性対照物質mitomycin Cおよび2-AAでは両株の間に顕著な生育阻止の差が認められた。よって、クロルフルアズロンはDNA損傷の誘発性はないも

のと判断された。

(残留農薬研究所, 1986)

一般薬理試験

1. 中枢神経に対する作用

0, 313, 1250および5000mg/kgのクロルフルアズロンをマウスおよびウサギに経口投与した。投与後14日間にわたってIrwinの方法によりマウスの行動を多元観察した。その結果, 5000mg/kg群で, 投与当日, 検体の混入と考えられる黄土色便が観察されたが, いずれの群においても検体投与に起因すると考えられる異常症状は認められなかった。同様にウサギについて全身症状を多元観察した結果, すべての投与群において異常症状は認められなかった。

2. 呼吸, 血圧および心電図に対する影響

0および5000mg/kgのクロルフルアズロンをウサギに経口投与し, 4時間後まで呼吸, 血圧および心電図を観察した。その結果, 検体投与に起因すると思われる明確な変化は認められなかった。

以上の結果からクロルフルアズロンの急性毒性作用はきわめて弱いことが予想された。

(残留農薬研究所, 1986)

要約

クロルフルアズロンの安全性を評価するために各種毒性試験を実施した。まず急性毒性は原体, 製剤ともきわめて弱く普通物相当であった。眼一次刺激性試験の結果, 原体および乳剤で刺激性が認められたが, 乳剤の200倍希釈液およびSC剤は非刺激性であった。皮膚一次刺激性試験では, 原体およびSC剤は非刺激性であり, 乳剤のみ刺激性がみられたが500倍希釈液は非刺激性であった。皮膚感作性は原体, 製剤とも陰性であった。

マウス, ラットおよびイヌを用いた13週間至急性毒性試験に引き続き, マウスおよびラットによる慢性毒性・発癌性併合試験ならびにイヌによる慢性毒性試験の最高投与量を, それぞれ10, 000, 10, 000ならびに50,000ppmで実施した。血清コレステロール値の上昇が動物種に共通してみられたが, 高投与量にもかかわらず全般的に毒性の発現は弱く限られたものであった。

ラットによる繁殖試験ではとくに異常は認められず, またラットおよびウサギによる試験で催奇形性はみられなかった。

復帰変異, 染色体異常およびDNA修復の各変異原性試験の結果はいずれも陰性であった。一般薬理試験ではクロルフルアズロンを大量投与して中枢神経, 呼吸, 血圧および心電図等への影響を調べたが異常はみられなかった。

クロルフルアズロンは定められた使用基準を遵守すれば安全性の高い農薬であり, 乳剤が昭和63年10月, SC剤が平成4年6月に殺虫剤として農薬登録され, 野菜, 茶, リンゴ等の分野で使用されている。

問合せ

石原産業株式会社バイオサイエンス事業本部企画開発本部登録部

〒102 東京都千代田区富士見2-10-30