

技術情報

CAT 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本部営業開発部登録

(平成2年2月20日受理)

薬剤の概要

CAT は Gysin および Knuesli により発見され、スイス国ガイギー社により開発されたクロロトリアジン系除草剤である。本剤は非選択的に広範囲の一年生雑草に高い防除効果を示す。

昭和31年より当時の農林省の指定試験地で、麦類、陸稲および大豆を対象に CAT 水和剤の生物試験が開始され、そのすぐれた効果と作物に対する高い安全性が確認された。また、毒性試験ならびに安全性評価に必要な作物および土壌残留試験等が実施され、現在に至っている。

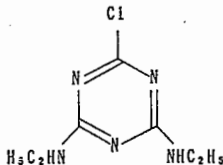
本剤の化学構造および物理化学的性質は以下に示すとおりである。

一般名: CAT, simazine (ISO)

商品名: シマジン

化学名: 2-chloro-4, 6-bis(ethylamino)-s-triazine

化学構造:



分子量: 201.66

外観: 白色粉末

比重: 1.302 (20°C)

融点: 225~227°C

蒸気圧: 6.1×10^{-9} mmHg (20°C)

溶解度(g/l, 20°C): 水 0.005, 石油エーテル 0.002, メタノール 0.4, クロロホルム 0.9

分配係数: $\log P_{o/w}=1.96$ (HPLC により測定)

急性毒性試験

CAT 原体およびその製剤のラット、マウスにおける

各投与経路の急性毒性試験の概要を表1に示した。

刺激性および皮膚感作性試験

CAT 原体およびその製剤の限一次刺激性、皮膚一次刺激性および皮膚感作性試験の概要を表2に示した。

亜急性毒性試験

1. イヌを用いた亜急性毒性試験

CAT 原体を 0, 200, 2000 および 4000 ppm の濃度で含有する飼料をビーグル犬に3か月間摂取させた。

その結果、2000 および 4000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、体重増加率および摂餌量の低下がみられ、また、これらの二次的影響として血液学的検査、生化学的検査、尿検査および臓器重量に変動項目が散見された。さらに、4000 ppm 投与群雌雄で振せんが多発した。200 ppm 投与群では何ら異常はみられなかった。

以上より、本試験における最大無作用量は 200 ppm (雄: 6.9 mg/kg/日, 雌: 8.2 mg/kg/日) と判断された。

(チバガイギー社, 米国, 1985年)

2. ラットを用いた亜急性毒性試験

CAT 原体を 0, 200, 2000 および 4000 ppm の濃度で含有する飼料を SD 系ラットに3か月間摂取させた。

その結果、200 ppm 投与群雌を除く全群で体重増加抑制がみられ、2000 および 4000 ppm 投与群で摂餌量の低下、臓器重量の低下、臓器重量の対体重比の増加がみられた。200 ppm 投与群雌では何ら影響はみられなかった。

以上より、本試験における CAT の最大無作用量は 200 ppm (雄: 12.6 mg/kg/日, 雌: 15.9 mg/kg/日) 以下と判断された。(チバガイギー社, 米国, 1985年)

慢性毒性試験

1. イヌを用いた慢性毒性試験

CAT 80% 水和剤をその有効成分濃度で 0, 15, 150 および 1500 ppm 含有する飼料をビーグル犬に 105 週間

表 1

検 体	動物種	投与経路	性	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関	報告年	
原 体	ラット	経口	雄雌	>5000	ガイギー社, スイス国	1956	
			雄雌	>10,000	日本チバガイギー株式会社	1978	
			雄雌	>7000	臨床医科学研究所	1984	
	マウス	経皮	雄雌	>5000	日本チバガイギー株式会社	1978	
			雄雌	>5000	臨床医科学研究所	1984	
			雄雌	>2100 ^{a)}	チバガイギー社, 米国	1984	
2% 粒 剤	ラット	経口	雄雌	>5000	アニマルリサーチ	1988	
			雄雌	>2000	アニマルリサーチ	1988	
	マウス	経口	雄雌	>5000	アニマルリサーチ	1988	
			雄雌	>5000	アニマルリサーチ	1988	
	50%水和剤	ラット	経口	雄雌	>10,000	チバガイギー社, スイス国	1974
				雄雌	>3170	チバガイギー社, スイス国	1974

^{a)} LC₅₀値 (mg/m³, 4時間暴露)

表 2

検 体	動物種	試験項目	結 果	試験機関	報告年
原 体	ウ サ ギ	眼一次刺激性	刺激性なし	チバガイギー社, スイス国	1976
		皮膚一次刺激性	刺激性なし	チバガイギー社, スイス国	1976
2% 粒 剤	ウ サ ギ	眼一次刺激性	軽度の刺激性あり	ボゾリサーチセンター	1988
		皮膚一次刺激性	刺激性なし	ボゾリサーチセンター	1988
50%水和剤	ウ サ ギ	眼一次刺激性	軽度の刺激性あり	チバガイギー社, スイス国	1974
		皮膚一次刺激性	軽度の刺激性あり	チバガイギー社, スイス国	1974
	モルモット	皮膚感作性 ^{a)}	感作性なし	ボゾリサーチセンター	1988

^{a)} Buehler 法による

摂食させた。

その結果、投与による影響として1500 ppm 投与群雌雄で一時的な体重増加抑制および甲状腺重量の軽度な増加が認められた。

以上より、本試験における最大無作用量は150 ppmと判断された。(ウッタードリサーチ, 米国, 1964年)

また、CAT 原体を0, 20, 100 および1250 ppmの濃度で含有する飼料をビーグル犬に52週間摂食させた。

その結果、投与による影響として100 ppm 以上の投与群において体重減少、ヘマトクリット値、赤血球数およびヘモグロビン量の減少が認められた。また、1250 ppm 投与群において摂食量の減少がみられた。

以上より、本試験における最大無作用量は20 ppm (雄: 0.68 mg/kg/日, 雌: 0.76 mg/kg/日) と判断され

た。(チバガイギー社, 米国, 1988年)

2. ラットを用いた慢性毒性試験

CAT 50% 水和剤をその有効成分濃度で0, 1, 10 および100 ppm 含有する飼料をWistar系ラットに104週間摂食させた。

その結果、投与による影響は何ら認められず、本試験の最大無作用量は100 ppmと判断された。

(ヘーゼルトン研究所, 米国, 1960年)

また、CAT 原体を0, 10, 100 および1000 ppmの濃度で含有する飼料をSD系ラットに104週間摂食させた。なお、52週時に各群雌雄の一部を中間屠殺し、さらに52週の投与後、対照群および最高投与群雌雄の一部には52週間にわたり基礎飼料のみを与え、回復試験を行なった。

その結果、投与による影響として 1000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、摂餌量の減少およびそれに起因した臓器重量の減少あるいは臓器相対重量の増加が認められた。雌ではさらに血小板数増加を伴う貧血傾向、血糖の軽度な減少が認められ、100 ppm 投与群雌雄でも軽度であるが同様の傾向がみられた。

以上より、本試験における最大無作用量は 10 ppm (雄: 0.41 mg/kg/日, 雌: 0.52 mg/kg/日) と判断された。(チバガイギー社, 米国, 1988 年)

3. マウスを用いた慢性毒性試験

CAT 原体を 0, 40, 1000 および 4000 ppm の濃度で含有する飼料を ICR 系マウスに 95 週間摂食させた。なお、投与開始後 26 および 52 週時に各群雌雄の動物の一部を中間屠殺し、さらに 52 週以降約 4 週間、対照群および最高投与群雌雄の一部には基礎飼料のみを与え、回復試験を行なった。

その結果、投与による影響として 1000 ppm 以上の投与群雌雄で体重増加抑制、体重増加率および摂餌量の低下、1000 ppm 投与群雄と 4000 ppm 投与群雌雄で摂水量の低下、赤血球系検査値 (赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量) の低下、ならびに 1000 ppm 以上の投与群雌雄で臓器重量および臓器相対重量の変動が認められた。

以上より、本試験における最大無作用量は 40 ppm (雄: 5.3 mg/kg/日, 雌: 6.2 mg/kg/日) と判断された。

(チバガイギー社, 米国, 1988 年)

繁殖性・催奇形性試験

1. ラットを用いた 3 世代繁殖性試験

アルビノラットを用い、CAT 80% 水和剤を有効成分量として 0 および 100 ppm 含有する飼料を F₀ 世代に、また、0, 50, 100 ppm 含有する飼料を F₁ と F₂ 世代に摂食させ、繁殖性に及ぼす影響について検討した。F₁ の継代用動物の 100 ppm 投与群は 50 と 100 ppm 投与群に分けた。

その結果、親動物では F₀, F₁ および F₂ 世代のいずれの投与群でも対照群との間に妊娠率の差はみられず、投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。仔動物では、いずれの世代においても、生存仔数、離乳仔数、平均体重、外表異常および病理所見に投与による影響は認められなかった。

以上より、最高投与量である 100 ppm においても繁殖性に及ぼす影響は認められず、本試験における最大無作用量は 100 ppm と判断された。

(ウッダードリサーチ, 米国, 1965 年)

2. ラットを用いた催奇形性試験

CAT 原体 0, 10, 50 および 100 mg/kg/日 を Tif/RAI 系ラットの妊娠 6~15 日までの器官形成期に毎日 1 回強制経口投与し、胚毒性および催奇形性の有無を検討した。

その結果、母動物の 50 mg/kg/日以上の投与群で、投与期間中に体重増加抑制および飼料摂取量の減少が認められた。胎子の 50 mg/kg/日以上の投与群で骨化遅延率の増加傾向がみられ、母動物における毒性症状に基づく二次的影響の発育遅延傾向であると考えられた。これら以外には、着床数、吸収胚数、生存胎仔数、性比、体重、胎子の外表および内臓異常に投与に関連した影響は認められなかった。

以上より、CAT には最高投与量の 100 mg/kg/日でも、胚毒性および胎子に対する催奇形性は認められず、本試験における最大無作用量は 10 mg/kg/日と判断された。(チバガイギー社, スイス国, 1977 年)

3. ウサギを用いた催奇形性試験

CAT 原体 0, 5, 75 および 200 mg/kg/日 をニュージールランドホワイト種ウサギの妊娠 7~19 日までの器官形成期に毎日 1 回強制経口投与し、胎子に対する毒性および催奇形性の有無を検討した。

その結果、母動物の 75 mg/kg/日以上の投与群で振せんが認められ、飼料摂取量の減少、体重増加抑制がみられた。その他、生殖能に関し投与による影響はみられなかったが、着床数の群間差に補正を加えた統計学的解析を行なった結果、75 および 200 mg/kg/日群の生存胎仔数に軽度な低下が認められ、母動物に対する重度の毒性に起因した二次的な胎仔毒性と考えられた。胎子の 200 mg/kg/日投与群で雌雄胎仔体重の低下および骨化遅延を含む骨格変異に統計学的に有意な増加が散見され、母動物への影響に起因した二次的な発育遅延と考えられた。

以上より、最高投与量の 200 mg/kg/日でも、胚毒性および胎子に対する催奇形性は認められず、本試験における最大無作用量は、5 mg/kg/日と判断された。

(チバガイギー社, 米国, 1984 年)

変異原性試験

1. DNA 修復試験

枯草菌の組換え修復機構保持株 (H-17) および欠損株 (M-45) を用い、代謝活性化系非存在下で rec-assay 法により DNA の損傷性を検定した。CAT 濃度は 100~10,000 μg/ウェルとした。

検体処理群のいずれの濃度においても両株の間に明らかな生育阻止の差は認められなかった。

以上より、CATにはDNA損傷誘発性はないものと判断された。(野村総合研究所, 1979年)

2. 復帰変異性試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌5株(TA 100, TA 1535, TA 98, TA 1537, TA 1538)を用い、代謝活性化系の存在下および非存在下でAmesらの方法により遺伝子突然変異原性を検定した。CAT濃度は10~5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ とした。

その結果、いずれの濃度においても復帰変異コロニー数の増加はみられなかった。

(スタンフォードリサーチ, 米国, 1977年)

さらに、TA 100, TA 1535, TA 98, TA 1537 および TA 1538 ならびにトリプトファン要求性の大腸菌(WP2hcr⁻)を用いた試験でも、CAT濃度50~10,000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ で代謝活性化系の有無にかかわらず復帰変異コロニー数の増加を認めなかった。

(野村総合研究所, 1979年)

以上より、CATには復帰変異誘発性はないものと判断された。

3. 宿主経路による復帰変異性試験

Swiss Webster系雄マウスを用いた。急性暴露法ではCAT原体を1250, 2500 および 5000 mg/kg の濃度で1回経口投与を行ない、同時に指標菌株としてヒスチジン要求性のサルモネラ菌(TA 1535, TA 1538株)の一夜培養液を腹腔内投与した。4時間後に指標菌株を腹腔内より回収し、復帰変異性を検定した。また、亜急性暴露法では、CAT原体を625, 1250 および 2500 mg/kg の濃度で1日1回5日間連続経口投与し、投与最終日に急性暴露法と同様な操作で検定を実施した。

その結果、急性暴露法の最高用量5000 mg/kg 、亜急性暴露法の最高用量2500 mg/kg でも復帰変異菌数の増加は認められなかった。

以上より、宿主を経由した条件下で暴露時間の長短にかかわらずCATには復帰変異誘発性はないものと判断された。(スタンフォードリサーチ, 米国, 1977年)

4. 染色体異常誘発性試験

単離したヒトリンパ球を用いた。代謝活性化系存在下および非存在下で6.25~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の各濃度で、100個の分裂中期細胞を観察した。染色体の異常を特定型と

して切断、交換、多動原体染色体、断片および微小染色体、非特定型としてギャップ、染色体崩壊などに分類し、検定を行なった。

その結果、いずれの検体処理群においても染色体異常を有する細胞の発現頻度には対照群に比して有意差は認められなかった。

以上より、CATには染色体異常誘発性はないものと判断された。(チバガイギー社, スイス国, 1988年)

要 約

CATの安全性評価のため、各種毒性試験を行なった。

その結果、原体、2%粒剤および50%水和剤の急性毒性は低く、顕著な薬理作用も認められなかった。また、2%粒剤の眼に対する一次刺激性、50%水和剤の眼および皮膚に対する一次刺激性は軽度であった。一方、亜急性毒性試験および慢性毒性試験における高用量群で、体重増加抑制、飼料摂取量の減少などが認められ、また、赤血球系検査値の低下、臓器重量および相対重量の変動などが認められた。催奇形性試験では、母動物に対する毒性に伴う胎仔の発育遅延傾向、骨格変異等の二次的影響が認められたが、胚毒性および胎仔に対する催奇形性は認められなかった。また、繁殖性に及ぼす影響および変異原性も認められなかった。

CAT剤は昭和33年に農薬として登録され、現在では40種近い適用作物が登録されている。また、CAT粒剤は麦類、陸稲、落花生およびかんしょを対象として昭和38年に、同フロアブルは芝生を対象として昭和53年に登録された。

CATは畑作用除草剤として草分け的な存在であり、有効成分投下量が比較的少量で効果を示す薬剤である。土壌中での分解が速く、その上魚毒性等も低く、環境への影響も少ないことから安全性の高い化合物として現在も幅広く使用されている。

問合せ

日本チバガイギー株式会社アグロテック本部営業開発部登録課

〒105 東京都港区浜松町2丁目4番1号 世界貿易センタービル34階