

アメトリンの毒性試験の概要

日本チバガイギー株式会社アグロテック事業部登録センター
(平成5年8月20日受理)

薬剤の概要

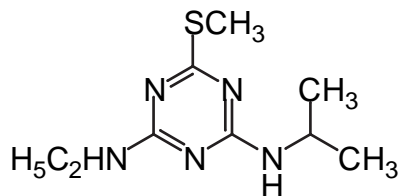
アメトリンは、ガイギー社(スイス)によって合成、開発された光合成阻害作用を有するs-トリアジン系除草剤である。

本剤は昭和41年ガイギー社によって日本に紹介され、各種試験を重ねて、昭和43年にゲザパックスとして農薬登録され、果樹園、桑園の除草剤として使用されている。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：アメトリン (ametryn)

化学名：2-methylthio-4-ethylamino-6-isopropylamino-s-triazine

化学構造：



分子量：227.33

外 観：類白色の粉末

融 点：84～86

蒸気圧： 8.4×10^{-7} mmHg (200)

溶解度：水 185 ppm，有機溶媒に易溶

急性毒性試験

アメトリン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による急性毒性試験の結果を表1に示した。なお，中毒症状として自発運動量の低下，流涎，腹臥，横臥，鎮静，歩行異常が認められた。

刺激性および皮膚感作性試験

1. 眼一次刺激性試験

日本白色種ウサギ9匹を用いて，その左眼を対照眼，右眼を処理眼としてアメトリン25%乳剤0.1mlを点眼し，3匹については，2分後に生理食塩水で洗眼した。角膜，虹彩，結膜の刺激性変化を21日間観察し，評価を行なった。

その結果，軽度の刺激性が認められた。この刺激性変化は，角膜混濁，虹彩の充血，結膜の発赤ならびに腫脹であり，おのおの全例に認められた。これらの変化は10日後までに消失した。しかし，非洗眼群の1例については角膜の混濁が軽減はしたが観察終了時でも消失しなかった。
(臨床医科学研究所，1989年)

2. 眼一次刺激性試験

English Silver系ウサギ6匹を用いて，右眼を対照眼，左眼を処理眼としてアメトリン50%水和剤0.1gを点眼し，3匹については，30秒後に洗眼した。角膜，虹彩，結膜の刺激性変化を7日間観察し，評価を行なった。

その結果，軽度の刺激性が認められた。洗眼群では結膜の刺激性変化が認められたが，2日後には消失した。また非洗眼群では，角膜および結膜に刺激性変化が認められ，1例は7日後まで継続してみられた。
(チバガイギー社，スイス国，1972年)

表1 アメトリン原体およびその製剤の投与経路による急性毒性試験

検体	動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (報告年)
原体	ラット	経口		1810 1420	臨床医科学研究所 (1984年)
		経皮		> 5000 > 5000	
		吸入 (4時間)		> 5170 mg/m ³ * > 5170 mg/m ³ *	スティルミドウ(米国) (1988年)
	マウス	経口		1910 1330	臨床医科学研究所 (1984年)
25% 乳剤	ラット	経口		856 831	臨床医科学研究所 (1989年)
		経皮		> 2000 > 2000	
		マウス	経口		1910 1330
50% 水和剤	ラット	経口		3100 3100	チバガイギー社(スイス) (1972年)
		経皮		> 2150 > 2150	
		マウス	経口		1910 1330
80% 水和剤	ラット	吸入 (4時間)		> 6500 mg/m ³ * > 6500 mg/m ³ *	チバガイギー社(スイス) (1976年)

* LC₅₀

3. 皮膚一次刺激性試験

日本白色種ウサギ6匹を用いて、アメトリン25%乳剤0.5mlを2×3cmのリント布にしみ込ませ、剃毛後の皮膚に貼付し、4時間後に除去した。紅斑、痂皮形成および浮腫について14日間観察し、評価した。

その結果、軽度の刺激性が認められた。これらの変化は、紅斑および浮腫であり、紅斑は14日後に、浮腫は4日後までに消失した。(臨床医科学研究所, 1989年)

4. 皮膚一次刺激性試験

English Silver系ウサギ6匹を用いて、アメトリン50%水和剤0.5gを2.5×2.5cmのリント布にしみ込ませ、剃毛後の非擦過皮膚および擦過皮膚に貼付し、24時間後に除去した。貼付24および72時間後に紅斑、痂皮および浮腫を観察し評価した。

その結果、刺激性は認められなかった。(チバガイギー社, スイス国, 1972年)

5. 皮膚感作性試験

Hartley系雄モルモット65匹を用いてアメトリン25%乳剤の皮膚感作性試験をBuehler法

に従って実施した。検体0.5mlを2×2cmのリント布に塗布し、動物の左腹側部に7日ごとに3回、6時間閉塞貼付して感作した。最終感作の2週間後さらに右腹側部に6時間閉塞貼付して誘発した。誘発の24および48時間後に皮膚反応を観察した。

その結果、検体感作群では検体除去24および48時間後のいずれにおいても皮膚反応はみられず、皮膚感作性は陰性であった。（臨床医科学研究所，1989年）

慢性毒性／発癌性試験

1. ラットにおける104週間慢性毒性／発癌性試験

Sprague-Dawley系ラットにアメトリンを0，50，500および5000/4000/2000ppm含有した飼料を104週間摂食させた。なお，投与52週時に各群雌雄の一部を中間屠殺し，さらに対照群および高投与群雌雄の一部を4週間基礎飼料のみを与え，回復試験を行なった。高投与群は体重増加量が著しく低かったため，検体濃度を第21週に4000ppm，第35週に2000ppmとした。その結果，5000/4000/2000ppm群において体重，飼料摂取量，摂水量，赤血球パラメーターの低下，臓器重量の変動が認められた。また，500ppm群では，体重，飼料摂取量の低下が認められた。

回復試験では検体投与による影響は認められなかった。なお，アメトリン投与に起因した腫瘍の発生は認められなかった。

以上より，本試験における最大無作用量は50ppm（雄：2.0 mg/kg/日，雌：2.5 mg/kg/日）と判断された。（チバガイギー社，米国，1987年）

2. マウスにおける発癌性試験

CD-1マウスにアメトリンを0，10，1000および2000ppm含有した飼料を102週間摂食させた。

その結果，一般状態，死亡率，体重変化，飼料摂取量，病理検査等に投与による影響は認められなかった。

また，最高投与量の2000 ppmにおいても発癌性は認められなかった。

以上より，本試験における最大無作用量は2000 ppm（雄：284.9mg/kg/日，雌：362.8mg/kg/日）以上であると判断された。（ヘーゼルトン研究所，米国，1981年）

3. イヌにおける慢性毒性試験

ビーグル犬にアメトリンを0，20，200，2000，4000/2500，8000/6000/3000ppm含有した飼料を52週間摂食させた。その後，各群雌雄の一部に4週間基礎飼料のみを与え，回復試験を行なった。

4000および8000ppm群では体重増加重および飼料摂取量が低下したため，4000ppm群は第29週目より2500ppmとし，8000ppm群では第5週目より6000ppmに，さらに8週目より3000ppmとした。

その結果，2000ppm以上の投与群で体重および飼料摂取量の減少，赤血球パラメーターおよび白血球数の減少が認められた。また，4000ppm以上の投与群でGOT，GPT，アルカリホスファターゼおよびγ-GTのわずかな増加が認められた。

また，病理組織学的検査では，肝における炎症性および変性性病変等が認められた。

回復試験では，2000ppm以上の投与群で赤血球パラメーターの減少が，8000ppm群でGPTの増加が認められた。

以上より，本試験における最大無作用量は200ppm（雄：7.2mg/kg/日，雌：8.1mg/kg/日）と判断された．
（チバガイギー社，米国，1987年）

繁殖性試験

1. ラットにおける2世代繁殖性試験

Charles Riverラット（CRCD，VAF/PLUS）にアメトリンを0，20，200および2000ppm含有した飼量をF₀，F₁の2世代にわたって摂食させ，繁殖性に及ぼす影響について検討した．

その結果，F₀およびF₁雄親動物の200および2000ppm群，さらにF₀およびF₁雌親動物の2000ppm群で飼料摂取量，体重および体重増加量の有意な低下が認められた．

受精率，交尾率および妊娠率のいずれにもアメトリン投与に起因する影響は認められなかった．

以上より，最高投与量の2000ppm群においても繁殖性に及ぼす影響は認められず，本試験の最大無作用量は20ppmと判断された．
（チバガイギー社，米国，1987年）

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

CD（SD）系ラットの妊娠6～15日までの器官形成期にアメトリンを0，5，50および250mg/kgとなるよう1日1回強制経口投与し，胎仔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250mg/kg投与群で一般状態の変化ならびに体重の増加抑制と飼料摂取量の低下が認められた．また50mg/kg投与群では一般状態の変化と飼料摂取量の低下傾向が認められた．胎仔の50mg/kg以上の投与群で前肢中手骨の未化骨の発生頻度が高かったが，末梢骨である点，その他に胎仔に対し何ら影響がみられないことから，重要な変化とは考えられなかった．

これら以外には，着床数，吸収胚数，生存胎行数，性比，胎仔の外表および内臓にアメトリン投与に関連した影響は認められなかった．

以上より，アメトリンには最高投与量である250mg/kg/日でも胎仔に対する催奇形性は認められず，本試験における母動物の最大無作用量は5mg/kg/日と判断した．

（チバガイギー社，米国，1985年）

2. ウサギにおける催奇形性試験

Newzealand White種ウサギの妊娠7～19日までの器官形成期にアメトリンを0，1，10および60mg/kgの用量で1日1回強制経口投与し，胎仔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60mg/kg投与群で飼料摂取量の低下と体重増加抑制，肝重量および体重比の増加が認められた．

また，いずれの投与量でも胎仔に対する影響は認められなかった．

以上より，アメトリンには最高投与量である60mg/kg/日でも胎仔に対する催奇形性は認められず，本試験における母動物の最大無作用量は10mg/kg/日と判断された．

（チバガイギー社，米国，1985年）

変異原性試験

1. DNA修復試験

枯草菌の組換修復機構保持株（H-17）と欠損株（M-45）を用い、Rec-assay法によりDNA損傷性を検定した。アメトリン濃度は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、アメトリンには、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（TA100，TA1535，TA98，TA1537，TA1538）およびトリプトファン要求性大腸菌（WP2Hcr）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。アメトリン濃度は100～5000 µg/プレートとした。

その結果、TA1537およびTA98株ではそれぞれ1濃度で疑陽性を示したが、用量相関性がないことから偶発的なものと考えられた。その他の菌株ではいずれの濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上より、アメトリンには、復帰変異性はないものと判断された。

（野村総合研究所，1979年）

3. 染色体異常試験

チャニーズハムスターのATCC CCL61系卵巣細胞を用いた。

濃度は3時間処理の場合、代謝活性化系（S-9 mix）非存在下では75.0，150.0および300.0 µg/ml，S-9mix存在下では37.5，75.0および150.0 µg/ml，24時間処理の場合，S-9 mix非存在下で37.5，75.0および150.0 µg/mlを用いた。

染色体異常の観察には、検体処理群では各濃度100個，陽性対照群では50個の分裂中期細胞について、構造異常では特定型として切断，交換，欠失，断片および微小断片，非特定型としてギャップ，早期染色体凝縮および染色体崩壊ならびに数的異常について計測した。

その結果、いずれの検体処理群でも染色体異常は認められなかった。

一方、陽性対照のマイトマイシンC，シクロホスファミドでは種々の異常を有する細胞数が明らかに増加した。

以上より、アメトリン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，1989年）

生体機能への影響に関する試験

1. 一般薬理試験

1) 中枢神経系

アメトリンを雄マウスに0，30，100，300および1000mg/kgを強制経口投与し、一般症状をIrwinの多次元観察法に準じて観察した。100ならびに300mg/kg投与群でグルーミング回数の減少，体温の下降，1000mg/kg投与群で視認性，受動性，触反応，反応性，握力，体緊張度の低下，ならびに歩行異常，呼吸数の増加，とんぼ返り試験での着地失敗を認めた。また，雄マウスに0，30，100および300mg/kgを経口投与し，その60分後にペントバルビター

ル50mg/kgを腹腔内投与して正内反射の消失から回復までの時間を調べた。

100mg/kgで明らかな睡眠時間の延長がみられた

2) 呼吸・循環器系

雌ビーグル犬にアメトリン300mg/kgを腹腔内投与した。呼吸数および心拍数の増加，血圧下降，血流量の減少，心電図の振幅増大がみられた。

3) 自律神経系

モルモット摘出回腸に対するアメトリンの影響を検討した。1 × 10⁶ ~ 1 × 10⁴g/mlの濃度ではモルモットの摘出回腸に及ぼす直接作用は認められなかった。1 × 10⁵g/ml以上の濃度でヒスタミンの収縮作用を抑制した。

4) 消化器系

Slc:ICR系マウスにアメトリン0, 100, 300および1000mg/kgを経口投与し，60分後に10%アラビアゴム液に懸濁させた5%炭素末を0.2ml経口投与した。

その20分後に動物を屠殺し，小腸全長に対する炭素末の移動率を調べた。1000mg/kg投与群で対照群と比較して有意な腸管輸送能の抑制が認められた。

5) 血液凝固系

Slc:wistar/ST系ラットにアメトリンを0, 100, 300および1000mg/kg経口投与し，60分後に採血を行ない，その血漿を用いて，プロトロンビン時間，活性部分トロンボプラスチン時間およびフィブリノーゲン量を測定した。

いずれの投与量でも血液凝固能に変化はみられなかった。

(臨床医科学研究所，1991年)

要 約

アメトリンの安全性評価のため各種毒性試験を行なった。その結果，原体および製剤の急性毒性は比較的低く，本化合物には顕著な薬理作用も認められなかった。

また，25%乳剤および50%水和剤の眼一次刺激性ならびに25%乳剤の皮膚一次刺激性は軽度であり，50%水和剤の皮膚一次刺激性，25%乳剤の皮膚感作性は陰性であった。慢性毒性および発癌性試験における高用量群で飼料摂取量，体重増加重，赤血球パラメーターの減少等の変化が認められたが，特定の病変は認められず，発癌性も認められなかった。また，変異原性，繁殖性に及ぼす影響および催奇形性も認められなかった。

アメトリンを有効成分とする農薬は，昭和41年6月に畑作用として登録された。なお登録保留基準は果実で0.4ppmと設定された。

アメトリンは定められた使用基準を遵守すれば，安全性が確保されるものであり，有用な農業資材の一つとして上市以来好評を得ている。

問合せ

日本チバガイギー株式会社アグロテック事業部登録センター

〒105 東京都港区浜松町2-4-1 世界貿易センタービル 34階