

## 技術情報

## カルブチレートの毒性試験の概要

日本チバガイギー株式会社農薬本部開発普及部登録課  
株式会社エス・ディー・エスバイオテック企画開発部

(昭和61年2月20日受理)

## 薬剤の概要

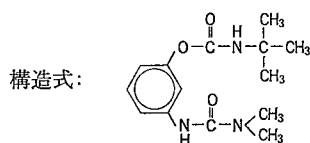
カルブチレート (Karbutilate) はアメリカ合衆国 FMC 社により考案された尿素系除草剤で、現在はスイス連邦チバガイギー社がこれを引き継ぎ製造販売している。本剤は非ホルモン型の除草剤であり、主として根より吸収され、光合成阻害作用を引き起こすことにより雑草を枯死に致らしめる。

日本では、昭和電工株式会社（現在、同社農薬事業は株式会社エス・ディー・エスバイオテックが継承）および FMC 社（本剤のうちに日本チバガイギー株式会社に引き継がれた）が、昭和49年度より本剤の林地除草剤としての適用性に着目して試験を実施し、昭和55年度にはヒノキ造林地の落葉雑草かん木、雑草およびササを対象に事業化試験が始まった。その後昭和57年7月に本剤は造林地下刈用除草剤として農薬登録された。また昭和58年6月には道路、鉄道等の非農耕地に適用が拡大された。さらに昭和58年11月には、それまでの粒剤に加えて水和剤が、昭和60年8月には 2,4-D との混合剤がそれぞれ農薬登録された。

一方、本剤は昭和61年1月現在アメリカ合衆国およびドイツ連邦共和国において登録されており、鉄道、パイプライン、排水路等の雑草やかん木類の防除に用いられている。

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。

化学名: 3-(3,3-Dimethylureido)phenyl *tert*-butylcarbamate



分子式:  $C_{14}H_{21}N_3O_3$

分子量: 279.34

外観: 白色ないし灰白色結晶性粉末

融点: 176~177.5°C

揮発性: 常温では揮発しない

溶解度: 水 325 ppm (20°C). 2-プロパノール, イソフォロン, キンレンおよびアセトン <3%. ジメチルホルムアミドおよび DMSO <25%

可燃性: なし

金属腐蝕性: なし

安定性: 熱; 安定, 酸およびアルカリ; 安定, 光; 安定

小村が“林業と薬剤 No. 86 (1984)”で、また、片桐と山口が“植物の化学調節 Vol. 19 (1984)”でそれぞれ本剤の除草作用特性を紹介する中で毒性試験結果についても簡単に触れているが、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とりまとめて報告する。

## 急性毒性試験

ラットおよびマウスの種々の投与経路における急性毒性試験結果は表1に示すとおりである。

## 刺激性試験

## 1. 眼刺激性

カルブチレート原体および80%水和剤の眼に対する一次刺激性をおのおの5匹のウサギを用い、Draizeらの方法を用いて検討した。右眼に原体の場合は100 mg/眼、水和剤の場合は50 mg/眼をそれぞれ投与し、左眼は対照区とした。角膜、虹彩および結膜を投与1, 24, 48, 72, 96時間後および7日後に観察した。

原体の場合、投与1時間後では角膜に何の変化もみられなかったが、虹彩では対光反応は示すものの異常が認

表1 急性毒性試験結果

経路	動物種	性別	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
経口	マウス	雄	8300
		雌	9200
	ラット	雄	14,000
		雌	13,000
経皮 腹腔内	ラット	雄雌	>5000
		雄	7400
	マウス	雌	6700
		雄	10,400
皮下	マウス	雌	8400
		雄	22,000
	ラット	雌	26,000
		雄雌	>45,000

注1) いずれの試験も大雄会医科学研究所による。

注2) 報告はいずれも1981年である。

められ、結膜はび慢性の深紅色を呈するとともにわずかな腫脹を生じ眼角に排出物が観察された。しかし24時間以後これらの変化は観察されず、総合的にみて本原体はきわめて軽度の刺激性を有すると判断された。

80%水和剤の場合には、角膜では原体同様何の変化も見られなかったが、投与1時間後に虹彩で対光反応消失および出血を伴う異常を認め、結膜はび慢性の深紅色を呈するとともにわずかな腫脹を生じ目に排出物が観察された。これらの症状は24時間後には軽減され、観察された動物数も3匹だけであった。48時間以後これらの症状はまったく観察されなかった。総合的にみて原体よりやや刺激性があり、軽度の刺激性を有すると判断された。

なお、これらの試験は Industrial BIO-TEST Laboratories で実施され、原体については1967年、また、80%水和剤については翌1968年に報告書が提出された。

## 2. 皮膚刺激性

カルブチレート原体の皮膚に対する一次刺激性を4匹のウサギを用い Draizeらの方法を用いて検討した。おのおの2インチ四方の擦過皮膚と非擦過皮膚に、最少限度水でしめらせた検体0.5g/匹を投与した。投与24および72時間後に紅斑と浮腫について観察した。

24および72時間後の観察ですべての刺激性スコアが0であり、本剤は皮膚に対する一次刺激性を有しないと判断された。

この試験は Industrial BIO-TEST Laboratories で実施され、1967年に報告された。

## 亜急性毒性試験

本剤を投与量5, 15 および50 mg/kg/日で3ヵ月間飼

料への混入により1日1回ビーグル犬に経口投与した。

動物には死亡例はなく、一般症状、眼底検査、体重、飼料摂取量、血液学的検査、尿検査および病理学的検査において検体の投与によると考えられる変化は認められなかった。生化学的検査において1ヵ月時にアルカリフォスファターゼ活性の上昇が雄雌とも各投与群に各1例以上、また、同時期にGPT活性の上昇が雄の各投与群に1例以上および雌の15 mg/kg 投与群に1例認められたが、これらの変化は用量依存性がなく、さらに、3ヵ月時にはいずれの個体の値も対照群と同等であった。臓器重量において甲状腺の絶対重量および相対重量(体重比)が雄の高用量群で対照群に比して有意( $p < 0.05$ )に高かったが、その他の諸臓器においては統計学的有意差は認められなかった。

以上の結果より、高用量群の雄では甲状腺の絶対重量および相対重量が有意に高かったことを考慮して、本試験における最大無作用量は雄15 mg/kg/日、雌50 mg/kg/日以上と判断する。

なお、この試験は Bio/dynamics Inc. で実施され、1975年に報告書が提出された。

## 変異原性試験

### 1. Rec-assay

本剤を0.1, 1, 2 および5 mg/disk 含んだ濾紙を置いて *Bacillus subtilis* 17A (組み換え修復能保有株) と同45T (同欠損株) を培養後、生じた生育阻止帯の長さを測定しDNA損傷の誘起性を検索した。

本剤はどの濃度においても生育阻止帯を誘起せず、rec-assay は陰性と判断された。

### 2. 復帰変異性

本試験は *Salmonella typhimurium* のヒスチジン要求株5株と *Escherichia coli* のトリプトファン要求株1株を用い Amesらの方法によって行なった。また、代謝活性試験はS-9混液の添加による。本剤の用量は10~5000  $\mu$ g/plate であり、陽性対照薬剤として AF 2, 9-aminoacridine, 4-nitro-*o*-phenylenediamine (4NOPD), *N*-ethyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (ENNG) または2-aminoanthracene を用いた。

試験した本剤のどの濃度においても、また、S-9混液の添加、無添加の別なく、用いた6菌株すべてについて変異集落の目立った増加は認められなかった。したがって本試験において本剤は復帰変異性を有しないと判定された。

なお、rec-assay および復帰変異性試験はともに財団法人食品薬品安全センターで実施され、1981年に報告書が

提出された.

### 要 約

カルブチレート的安全性評価のための各種毒性試験の結果、本剤は急性毒性がきわめて低く、眼に原体ではきわめて軽度の刺激性を有するものの皮膚に対してはまったく刺激性を有しない。また、亜急性毒性試験での本剤の最大無作用量は 15 mg/kg/日 (雄) であり、細菌を用いた変異原性試験はいずれも陰性を示した。

本剤は造林地下刈用および非農耕地用除草剤としてそれぞれ昭和 57 年および 58 年に農薬登録され、これらの分野で有用な資材の一つとなっている。

### 問合せ

日本チバガイギー株式会社農薬本部開発普及部登録課  
〒105 東京都港区浜松町 2-4-1 世界貿易センタービル  
34 階