

.....
技術情報

シ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4年8月20日受理)

薬剤の概要

シメトリンは 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メチルチオトリアジン系除草剤である。本剤は非ホルモン型、吸収移行型の除草剤で、植物の根部および茎葉部より吸収され広範囲の一年生雑草に高い防除効果を示す。

日本では、昭和39年の農林省農事試験場における基礎試験を経て、昭和42年に日本植物調節剤研究協会に委託し、北海道立中央農業試験場等で水稻を対象にシメトリン粒剤の生物試験が実施され、その優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、昭和44年に登録を取得した。その後種々の水稻用混合剤も開発され現在に至っている。

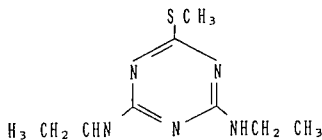
本剤の化学構造および物理化学的性質は以下に示すとおりである。

一般名: シメトリン, simetryn

商品名: ギーボン

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

化学構造:



分子量: 213.3

外観: 白色結晶状粉末

比重: 0.12~0.25 kg/l

融点: 81.0~82.5°C

蒸気圧: 7.1×10^{-7} mmHg (20°C)

溶解度: 水 450 ppm (20°C), 有機溶媒に易溶

分配係数: $\log P=2.60$ (*n*-オクタノール/水)

急性毒性試験

シメトリン原体およびその製剤のラット、マウスにお

ける各投与経路の急性毒性試験の概要を表1に示した。

なお、中毒症状として自発運動の低下、流涎、四肢の軽度の麻痺、よろめき歩行等が認められた。

刺激性および皮膚感作性試験

シメトリン原体およびその製剤の眼一次刺激性、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. ラットにおける3か月亜急性毒性試験

ドンリュウ系ラットにシメトリンを 0, 100, 500 および 2500 ppm 含有した飼料を3か月間摂食させた。

その結果、2500 ppm 群雌雄で体重増加抑制、摂餌量および摂水量の減少、肝、腎および脳の体重比の増加、血液学的検査で軽度の貧血が認められた。

以上より、本試験におけるシメトリンの最大無作用量は 500 ppm (雄: 44.6 mg/kg/日, 雌: 48.4 mg/kg/日) と判断された。(東京歯科大学, 1972年)

2. マウスにおける3か月亜急性毒性試験

ICR系マウスにシメトリンを 0, 100, 500 および 2500 ppm 含有した飼料を3か月間摂食させた。

その結果、2500 ppm 群雌雄で体重増加抑制、肝の体重比の増加と血液学的検査で軽度の貧血が認められた。

以上より、本試験におけるシメトリンの最大無作用量は 500 ppm (雄: 88.1 mg/kg/日, 雌: 101.1 mg/kg/日) と判断された。(東京歯科大学, 1972年)

慢性毒性試験

1. ラットにおける108週間慢性毒性/発癌性試験

F 344/DuCrj 系ラットにシメトリンを 0, 30, 250 および 2000 ppm の濃度で飼料に混入して108週間摂食させた。投与 13, 26, 52, 78 週時に中間屠殺した。

いずれの投与群においてもシメトリン投与に関連した臨床症状および死亡例の増加は認められなかった。2000

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	860	臨床医科学研究所	1975
			雌	780		
		皮下	雄	550		
			雌	395		
			雄	196		
	腹腔内	雌	236			
	マウス	経皮	雌雄	>3100	チバガイギー社 スイス	1977
		吸入	雌雄	>4.88 ^{a)}	日本バイオアッセイ研究センター	1988
		経口	雄	1710	臨床医科学研究所	1975
			雌	1600		
雄			830			
雌	640					
皮下	雄	485				
腹腔内	雌	328				
2.5% 粒剤	ラット	経口	雌雄	>5000	臨床医科学研究所	1987
		経皮	雌雄	>2000		
	マウス	経口	雌雄	>5000		

^{a)} LC₅₀ 値 (mg/l, 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	1978
		皮膚一次刺激性	軽度の刺激性あり		
	モルモット	皮膚感作性 ^{a)}	感作性なし	臨床医科学研究所	1986
2.5% 粒剤	ウサギ	眼一次刺激性	刺激性なし	臨床医科学研究所	1988
		皮膚一次刺激性	刺激性なし		
	モルモット	皮膚感作性 ^{b)}	感作性なし		

^{a)} Magnusson および Kligman の Maximization test 法

^{b)} Buehler 法

ppm 群雌雄で、明らかな体重増加抑制および生化学的検査値の変動が、同群雌で飼料摂取量の減少および血液学的検査値の変動が認められた。250 ppm 群雌雄でも体重増加抑制が、同群雌で生化学的検査値の変動が認められた。108 週時の剖検で 2000 ppm 群雌の肝に変色点あるいは変色域の発生頻度の増加を認めたが、対照群との間に統計学的な差は認められなかった。この変化は組織学的には肝細胞の好酸性の小増殖巣であった。その他、シメトリン投与に起因した組織学的変化は認められず、催腫瘍性はなかった。

以上より、最大無作用量は 30 ppm (雄: 1.15 mg/kg/日, 雌: 1.31 mg/kg/日) と判断された。

(大雄会医科学研究所, 1987年)

2. マウスにおける 24 か月間慢性毒性/発癌性試験

ICR 系マウスにシメトリンを 0, 60, 600 および 6000 ppm の濃度で飼料に混入して 24 か月間摂食させた。投与 52 週時に中間屠殺した。

いずれの投与群にもシメトリン投与に関連する臨床症状は認められなかった。6000 ppm 群雌雄で体重減少が、投与 1 週目に摂餌回避が、尿検査でケトン体の陽性

が、肝および甲状腺の相対重量の増加が認められた。さらに、病理組織学的検査で、肝の小葉中心性肝細胞腫大が認められた。シメトリン投与に起因した腫瘍性変化は認められなかった。

以上より、最大無作用量は 600 ppm (雄: 55.7 mg/kg/日, 雌: 56.5 mg/kg/日) と判断された。

(残留農薬研究所, 1987 年)

繁殖性および催奇形性試験

1. ラットにおける 2 世代繁殖性試験

Crj: CD (SD) 系ラットにシメトリンを 0, 30, 150 および 750 ppm の濃度で飼料に混入して 2 世代にわたり経口投与し、被験物質の繁殖性に及ぼす影響を調べた。

いずれの投与群、世代においてもシメトリン投与に起因した臨床症状、死亡例は認められなかった。F₀ 世代では 750 ppm 群雌雄に、F₁ 世代では 750 ppm 群雄に体重増加抑制が認められた。F₀, F₁ 世代の 750 ppm 群雌で腎重量対体重比の増加がみられた。交尾率、妊娠率、出産率のいずれにもシメトリン投与に起因する変化は認められなかった。仔動物については、750 ppm 群で哺育 14 および 21 日に低体重が認められた。

以上より、シメトリンには最高投与量の 750 ppm においても繁殖能に影響は認められず、本試験における最大無作用量は 150 ppm と判断された。

(残留農薬研究所, 1987 年)

2. ラットにおける催奇形性試験

Crj: CD(SD) 系妊娠ラットにシメトリンを、0, 3, 15 および 75 mg/kg の用量で妊娠 6 日~15 日まで経口投与し、母動物および胎仔に対する影響を調べた。

母動物に対する影響として、75 mg/kg 群で流産、鼻吻部被毛の汚れ、自発運動の低下または歩行異常が観察され、体重増加量および飼料摂取量の低下が認められた。15 mg/kg 群で自発運動の低下、飼料摂取量の低下が認められた。

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、シメトリンには最高投与量の 75 mg/kg/日でも胎仔毒性および催奇形性は認められず、本試験における最大無作用量は 3 mg/kg/日と判断された。

(残留農薬研究所, 1987 年)

3. ウサギにおける催奇形性試験

ニュージーランド・ホワイト種ウサギに、シメトリンを 0, 4, 15 および 60 mg/kg の用量で妊娠 6~18 日まで強制経口投与し、母動物および胎仔に対する影響

を調べた。

母動物の 60 mg/kg 群で投与後に一過性の呼吸促進がほぼ全例にみられたが、投与後約 2 時間で消失しており、投与期間終了後には一般状態に異常は認められなかった。また、同群で体重増加抑制、飼料摂取量の低下が認められた。60 mg/kg 群で投与期間中における一般状態の悪化により子宮出血がみられ、生存胎仔の得られなかった母動物が 1 例みられた。胎仔の 60 mg/kg 群で内臓異常の正中後大静脈の増加が認められた。これら以外には、着床所見および胎仔の性比、体重、外表異常、骨格検査にシメトリン投与の影響は認められなかった。

以上より、シメトリンは最高投与量の 60 mg/kg/日でも胎仔に対する催奇形性は認められず、本試験における最大無作用量は 15 mg/kg/日と判断された。

(野村生物科学研究所, 1987 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) と欠損株 (M-45) を用い、rec-assay 法により DNA 損傷性を検定した。シメトリン濃度は 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、シメトリンには 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 (TA 100, TA 1535, TA 98, TA 1537, TA 1538) およびトリプトファン要求性大腸菌 (WP2 Hcr⁻) を用い、代謝活性化系の存在下および非存在下で Ames らの方法に従い、遺伝子突然変異原性を検定した。シメトリン濃度は 50~5000 μg /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認められなかった。

以上より、シメトリンには復帰変異誘発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

チャイニーズ・ハムスターに、シメトリンを 0, 240, 480 および 960 mg/kg の用量で 1 日 1 回 2 日連続で強制経口投与した。2 回目の投与 2 時間後にコルセミド 10 ml/kg を腹腔内投与し、4 時間後に屠殺し、大腿骨の骨髓標本を作製した。100 個の分裂中期像を観察し、染色分体型異常、染色体型異常、染色分体のギャップおよび染色体の細粉化の出現を調べた。

その結果、240 mg/kg 群の 1 例に 3 個の分裂中期像

の染色体異常を認めた。そのうち2個は微小断片、1個は無動原体の断片であった。対照群と比べ有意差が認められたが、用量相関性はなく、偶発的なものと考えられた。その他の検査例には、特記すべき異常は観察されなかった。

以上より、シメトリン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、1981年)

生体機能への影響に関する試験

1. 一般薬理試験

中枢神経系：雄マウスにシメトリンの0, 50, 150 および 450 mg/kg を経口投与し、Irwinの多次元観察法により行動および徴候の観察、ならびに自発運動量への影響を検討した。50 mg/kg 群で軽度の、150 および 450 mg/kg 群で顕著な自発運動の抑制を認めた。

呼吸・循環器系：シメトリンの0, 0.1, 0.3, 1.0 および 3.0 mg/kg を麻酔下のウサギに累積投与し、呼吸変化、血圧、心拍数および心電図に対する作用を観察した。0.3 mg/kg 以上の投与群で呼吸数の増加、呼吸振幅の減少および血圧下降が観察され、1.0 および 3.0 mg/kg 群で心拍数の一過性の増加が、心電図では1例に心室の下降がみられた。

平滑筋に対する作用：モルモット摘出回腸およびラット摘出子宮に対するシメトリンの影響を検討した。 10^{-6} および 10^{-5} g/ml の濃度ではモルモット摘出回腸およびラット摘出子宮の収縮に及ぼす影響はなかった。 10^{-4} g/ml でアセチルコリン、ヒスタミン、オキシトシンの収縮作用を有意に抑制した。

消化管機能に対する作用：マウスにシメトリン0, 50, 150 および 450 mg/kg を経口投与した後、活性炭末懸濁液を投与し、その腸管輸送能への影響を検討した。450 mg/kg 群で明らかな炭末移行抑制が観察された。

末梢神経に対する作用：Bulbring および久我法によりラット摘出横隔膜神経筋に対するシメトリンの影響を検討した。 10^{-5} および 10^{-4} g/ml で筋収縮を軽度に増

強した。

血液系：ラットにシメトリンを0, 50, 150 および 450 mg/kg 経口投与した後、プロトロンビン時間およびトロンボプラスチン時間を測定した場合、血液凝固時間に影響は認められなかった。また、シメトリンを 10^{-6} , 10^{-5} および 10^{-4} g/ml の割合でウサギの血液に混和した場合、溶血作用は認められなかった。

(薬効開発研究会、1989年)

要 約

シ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2.5% 粒剤の急性毒性は比較的低いほか、眼に対する刺激性および皮膚感作性もなく、本化合物には顕著な薬理作用も認められなかった。また、皮膚に対する刺激性は軽度であった。一方、亜急性毒性、慢性毒性/発癌性試験における高用量群で、体重増加抑制、摂餌量の減少、肝重量の増加、血液学的検査値の変動などが認められ、一部の試験で肝の病理組織学的変化が認められたが、発癌性は認められなかった。繁殖毒性、催奇形性および変異原性も認められなかった。

シメトリンを有効成分とする農薬は、当初昭和44年に水稲用として登録され、その後、数多くの混合剤が登録されている。

なお、登録保留基準は米で0.05 ppm と設定された。

シメトリンは水稲用除草剤として草分け的な存在であり、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課
〒105 東京都港区浜松町 2-4-1 世界貿易センタービル