

## TCTPの毒性試験の概要

(株)エス・ディー・エス バイオテック 農薬対策室

### 薬剤の概要

TCTP75%水和剤（商品名：ダクター水中和剤）は昭和34年アメリカのダイヤモンド・シャムロック社(旧ダイヤモンドアルカリ社)によって開発された発芽前土壌処理用選択性除草剤である。

本剤は、メヒシバ、スズメノカタビラなどの一年生イネ科雑草及びスベリヒユなどの広葉雑草に高い除草効果を示し、残効性も長い。加えて、のしば、こうらいしば等に対しては接触害、根系吸収害もなく極めて安全性が高い。

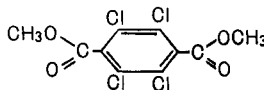
現在世界中約30ヶ国で一般蔬菜、豆類、アルファルファ、芝生、花卉・観葉植物などの雑草防除に幅広く使用されている。日本では昭和43年より委託試験が開始され、昭和46年芝生分野において農薬登録された。

TCTPの化学構造、物理化学的性状及び安定性は次のとおりである。

一般名：TCTP（別名：Chlorothal-dimethyl）

化学名：Dimethyl tetrachloroterephthalate

構造式：



分子式：C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：332

性状：灰白色結晶性粉末

蒸気圧：<0.01mm Hg/40℃

溶解性(25℃)：水 0.5ppm アセトン 10%  
ベンゼン 25% キシレン 14%

融点：145~148℃ (156℃)

紫外線・熱安定性：安定

耐酸・耐アルカリ性：強酸・強アルカリ下では不安定

ここでは本剤の登録のために実施された安全性評価に係わる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

種々の投与経路による急性毒性試験の結果は表1のとおりである。

表1：TCTPの急性毒性試験結果

検体	動物種	投与経路	性別	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	試験機関(報告年)	
原体	ラット	経口	雌雄	>20000	東京女子医科大学衛生学教室 昭和電工(株)生化学研究所(1975年)	
		腹腔内	雌雄	>20000		
		皮下	雌雄	>20000		
	マウス	経口	雌雄	>20000		
		腹腔内	雌雄	>20000		
		皮下	雌雄	>20000		
	ウサギ	経皮		>10000		Hazleton Laboratories(1958年)
	イヌ	経皮	雌雄	>10000		International Research and Development Corp.(1974年)
	75%水和剤	ラット	経口	雌雄		>5000
ウサギ		経皮	雌雄	>2000		

## 刺激性試験

### 1. ウサギにおける眼刺激性試験 (International Research and Development Corp., 1981年)

9匹の雄ウサギ (New Zealand White 種) の右眼に75%水和剤100mgを投与し、3匹については1分後に微温水で洗眼した。各動物の左眼を対照として、投与後7日まで角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。

その結果、非洗眼群では24時間後及び48時間後に全ての動物で角膜、虹彩または結膜の刺激性変化 (中等度) が認められたが、72時間後にはほぼ消失した。72時間後のフルオレスセインによる観察において認められた刺激性変化は角膜上皮の損傷及び剥離 (2例、最大面積15%) のみであり、この症状も96時間後には消失した。

洗眼群で認められた主な刺激性変化は24時間後に観察された結膜の発赤 (ごく軽度) であったが、この所見も72時間後には消失した。

以上の結果より、本剤はウサギの眼に対し、中等度の刺激性を有し、回復に4日を要するが、曝露直後に洗眼することによって刺激性が軽減すると判断された。

### 2. ウサギにおける皮膚刺激性試験 (International Research and Development Corp., 1981年)

雌雄各3匹のウサギ (New Zealand White 種) の背及び横腹部を剪毛し、それぞれに無傷皮膚、擦傷皮膚の2試験区を設けた。生理食塩水で湿潤した75%水和剤0.5gを無傷皮膚、擦傷皮膚の各試験区 (各々2ヶ所) に直接塗布し、ガーゼパッチを用いて24時間固定した。塗布終了後、処理部位から検体を拭き取り、紅斑、痂皮、浮腫の有無等を観察した。

その結果、1例の擦傷皮膚に軽度の紅斑が24時間後に認められたが、72時間後には消失した。他に刺激性変化は認められなかった。

Draizeの評価法により、本剤はウサギの皮膚に対し刺激性がないと判定された。

## 皮膚感作性試験

### モルモットにおける皮膚感作性試験

(Bio/dynamics Inc., 1984年)

1群雌雄各5匹のアルビノモルモット (Hartley 系)

の背部を剪毛し、背部中心線の右側に TCTP 原体0.1gを粉末状のまま処理し、0.9%食塩水0.3mlで湿潤した。この感作処理を1回6時間、1週間に3回の割合で合計9回行った。最終感作の14日後、背部中心線の左側に感作時と同様の処理を行い、誘発させた。なお、検体処理群と同数のモルモットを用いて陽性対照群及び刺激性対照群を設け、陽性対照物質として DNCB を用いた。

その結果、検体処理群では有意な皮膚刺激反応及び感作性反応は認められなかった。また、陽性対照群ではすべての動物が感作性反応を示し、刺激性対照群では用いた検体の濃度では明確な刺激性はないことを示した。

以上の結果より、TCTPには皮膚感作性はないものと判断された。

## 亜急性毒性試験

### ラットにおける3カ月間亜急性毒性試験 (東京女子医科大学衛生学教室、昭和電工(株)生化学研究所、1979年)

1群雌雄各16匹のラット (F344系) に TCTP 原体を0.100, 1000, 10000ppmの濃度で3カ月間混餌投与した。一般症状及び生死を観察し、体重、飼料摂取量、飲水量を測定した。投与終了時に血液学的検査、血液生化学検査、尿検査を行い、剖検後、臓器重量の測定、病理組織学的検査を行った。

試験期間中、死亡例はなく、100ppm及び1000ppm投与群の雌雄において投与に関連した変化は認められなかった。

10000ppm投与群では細胞腫脹による肥大が雌雄の肝臓に、尿細管変性の増悪が雄の腎臓に認められたが、血液生化学検査及び尿検査の結果に肝臓障害や腎臓障害を示す異常値は認められず、BUN値も正常であった。また、雌雄共に軽度な貧血が認められ、蛋白量及びコレステロール値がやや高かった。

以上の結果より、TCTPの最大無作用量は1000ppm (雄72.7mg/kg/day、雌80.4mg/kg/day) であると判断された。

## 催奇形性試験

### ウサギにおける催奇形性試験

(Hazleton Laboratories, 1964年)

1群6匹の雌アルビノウサギ (New Zealand種) に TCTP 原体を0, 1000, 10000ppmの濃度で妊娠8~16日の間混餌投与した。

妊娠28日もしくは29日に各群3匹の妊娠動物を帝王切開し、残りの妊娠動物は正常分娩させ、検体の催奇形性について検査した。

その結果、数日間の摂餌拒否が対照群を含めた全群において各1例ずつ、また一時的な下痢が10000ppm投与群の2例で認められたが、これらはいずれも本検体による影響とは考えられなかった。帝王切開で得られた胎仔及び正常分娩により得られた幼仔に奇形に係わる肉眼的異常は認められなかった。母獣当りの着床数、生存数、吸収数、胎仔及び幼仔重量における対照群との差は認められなかった。

以上の結果より、TCTPを妊娠ウサギに投与したときの母獣における最大無作用量は最高投与量の10000ppm以上であると推定された。また、肉眼的観察による限り、本剤の催奇形性はないものと判断された。

## 変異原性試験

### 1. 細菌を用いた DNA 修復試験

(残留農業研究所、1976年)

枯草菌 *Bacillus subtilis* 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 損傷の誘発性を検定した。

試験濃度は20, 100, 200, 500 $\mu$ g/diskとし、陰性対照としてカナマイシン、陽性対照としてマイトマイシン C を用いた。

その結果、TCTP では両株において生育阻止が全く認められず、TCTP の DNA 損傷誘発性は陰性であると判断された。

### 2. 細菌を用いた復帰変異性試験

(残留農業研究所、1976年)

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 5菌株 (TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100) 及びトリプトファン要求性の大腸菌

*Escherichia coli* 2菌株 (WP 2 *hcr*<sup>+</sup>、WP 2 *hcr*<sup>-</sup>) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により復帰変異性試験を行った。

試験濃度は代謝活性化法では100, 1000 $\mu$ g/plate、非代謝活性化法では100, 500, 2500 $\mu$ g/plate とし、陰性対照として DMSO、陽性対照として代謝活性化法では 2-aminoanthracene、非代謝活性化法では  $\beta$ -propiolactone、9-aminoacridine、2-nitrofluorene、2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide を用いた。

その結果、TCTP は代謝活性化系の存在下、非存在下にかかわらず、復帰変異コロニー数の増加を引き起こさなかった。したがって、TCTP は細菌に対し復帰変異誘発性を有しないものと判断された。

### 3. サルモネラ菌を用いたマウスにおける宿主経由試験 (残留農業研究所、1976年)

ICR 系雄マウスに TCTP を2000, 10000mg/kgの濃度でそれぞれ24時間間隔で2回強制経口投与した。2回目の投与直後にヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* G46株の菌液 (13.9 $\times$ 10<sup>8</sup>個/ml) 2mlをマウスに腹腔内投与した。菌液投与3時間後にマウスを屠殺し、1/15M リン酸緩衝液 (pH7.0) 2mlを腹腔内に注入し、腹腔内菌液を採取した。採取した菌液を希釈 (1/3 $\times$ 10<sup>6</sup>) し、37 $^{\circ}$ C で2日間培養した後、判定を行った。

なお、陰性対照として10%アラビアゴム、陽性対照として dimethylnitrosamine を用いた。また、G46株を用いて、*in vitro* における復帰変異試験も実施した。

その結果、本宿主経由試験において検体投与群は対照群と比較して復帰変異コロニー数の有意な増加は認められなかった。また、*in vitro* における復帰変異試験の結果も陰性であった。

以上の結果より、TCTP は宿主経由の細菌に対し復帰変異を誘発しないと判断された。

### 4. チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (Microbiological Associates, Inc., 1988年)

チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で染色体異常試験を行った。

試験濃度は代謝活性化法、非活性化法とも30、100、300、1000 $\mu$ g/mlとし、陰性対照として Acetone、陽性対照として代謝活性化法では Cyclophosphamide、非活性化法では Triethylenemelamine を用いた。

その結果、TCTP 処理区では代謝活性化系の存在下、非存在下にかかわらず、陰性対照群と比べ有意な染色体異常の増加は認められなかった。したがって、TCTP はチャイニーズハムスターに対し染色体異常誘発性を有しないものと判断された。

## 要 約

TCTP の安全性評価のために各種毒性試験を実施した。その結果、TCTP 原体の急性毒性はラットとマウスの雌雄で経口 LD<sub>50</sub>値が20000mg/kg以上、ウサギとイヌの経皮 LD<sub>50</sub>値が10000mg/kg以上と極めて弱く、普通物に相当した。

刺激性試験ではウサギの眼に対し中等度の刺激性が認められたが、曝露直後に洗眼することにより刺激性は軽減された。皮膚に対する刺激性はなく、皮膚感作性も陰性であった。

ラットを用いた亜急性毒性試験での最大無作用量は1000ppm (雄72.7mg/kg/day、雌80.4mg/kg/day) であった。

催奇形性試験において、ウサギでは催奇形性は認められなかった。

細菌を用いた DNA 修復試験、復帰変異性試験、宿主経路試験、チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた染色体異常試験の結果は、代謝活性化法を含み全て陰性であった。

本剤は発芽前土壌処理用選択性除草剤として昭和46年に農薬登録され、芝生分野において有用な資材の一つとなっている。

## 問合せ

株式会社エス・ディー・エス バイオテック

農薬対策室

〒105 東京都港区東新橋二丁目12番7号

TEL 03 (436) 3811