

アトラジンの毒性試験の概要

日本チバガイギー株式会社 アグロテック本部 開発部登録課

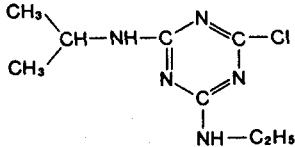
薬剤の概要

アトラジンは、スイス国ガイギー社により1950年代後半から1960年代初めにかけて開発がすすめられたクロトリアジン系除草剤で、イネ科、カヤツリグサ科及び各種の広葉雑草に対して安定した効果を示す。

日本では、昭和36年よりトウモロコシやサトウキビを主体とした開発試験がすすめられ、昭和41年にアトラジン水和剤（ゲザプリム50）が登録され、その後も使用しやすい製剤を追求し、昭和54年にゲザプリムフロアブルが登録された。また、非農耕地分野では、昭和60年よりテトラピオン等との混合剤が、トウモロコシ分野では、昭和62年にイネ科雑草に卓効を示すメトラクロールとの混和剤が登録された。

本剤の化学構造及び物理化学的性質を以下に示す。
 一般名：アトラジン atrazine
 化学名：2-chloro-4-ethylamino-6-isopropylamino-s-triazine

構造式：



分子式：C₈H₁₄ClN₅

分子量：215.69

外 観：白色粉末

比 重：1.187 (20℃)

融 点：175~177℃

蒸気圧：3.0×10⁻⁷mm Hg (20℃)

溶解度(g/l, 20℃)：水0.033、クロロホルム52、エチルアセテート28、メタノール18、ジエチルエーテル12、n-オクタノール10

分配係数：log Pow=2.34 (HPLC法により測定)

急性毒性試験

アトラジン原体及び80%水和剤のラット・マウスにおける各投与経路による急性毒性試験の概要を表に示す。

刺激性及び皮膚感作性試験

1. 眼一次刺激性試験

アトラジン原体及び50%水和剤の眼に対する一次刺激性試験を、それぞれヒマラヤ種ウサギ及びニュージーランドホワイ種ウサギの雌雄各3匹を用いて実施した。原体では、右眼を対照眼、左眼を処理眼として検体0.1gを点眼し、雌3匹は洗眼した。水和剤では、左眼を対照眼、右眼を処理眼として検体0.1gを点眼した。角膜、虹彩、結膜の変化をドレイズ法により評価した。原体では刺激性は認められなかったが、50%水和剤では軽度の刺激性が認められた。この変化は結膜におけるもので3日目までに消失した。

(原体：チバガイギー社、スイス国、1976年、50%水和剤：Safepfarm Labs.、英国、1989年)

2. 皮膚一次刺激性試験

アトラジン原体及び50%水和剤の皮膚に対する一次刺激性試験を、それぞれヒマラヤ種ウサギ及びニュージーランドホワイ種ウサギの雌雄各3匹を用いて実施した。原体では、検体0.5gをガーゼにしみ込ませ、剃毛後の非擦過皮膚及び擦過皮膚に貼付し、24時間後に除去した。貼付24及び72時間後に刺激性変化をドレイズ法により評価した。水和剤では、検体0.5gをガーゼに塗布し、剪毛した背部の皮膚に4時間貼付し、除去1、24、48及び72時間後に刺激性変化を上記と同様に評価した。水和剤では刺激性は認められなかったが、原体では軽度の刺激性が認められた。この変化は、擦過皮膚におけるもので72時間後でも認められた。

(原体：チバガイギー社、スイス国、1976年、50%水和剤：Safepfarm Labs.、英国、1989年)

3. 皮膚感作性試験

アトラジン50%水和剤の皮膚感作性試験をハートレー系雌モルモット30匹を用い、ビューラー法に準じて実施した。検体の50%水溶液0.2mlをパッチを用いて判

毛した動物の左側胸部に貼付し、6時間後に除去した。同様の操作を7日ごとに計3回実施して感作し、最終感作の14日後に剃毛した右側胸部に6時間閉塞貼付して誘発した。誘発開始24及び48時間後に皮膚反応を観察した。検体感作群では、いずれの観察群においても皮膚反応は認められず、アトラジン50%水和剤には皮膚感作性がないものと判断された。

(ボゾリサーチセンター、1989年)

慢性毒性及び発癌性試験

1. イヌを用いた慢性毒性試験

アトラジン原体を0、15、150及び1000ppmの濃度で飼料に混入し、純系ビーグルに52週間摂取させた。1000ppm群の雌雄で悪液質及び腹水貯留、体重、体重増加量及び摂餌量の減少、生理学的所見の変化、心電図の異常像出現、赤血球関連項目の軽度な変化、血清蛋白及びアルブミンの軽度の減少、雌における絶対心重量の軽度の減少、雄における相対肝重量の軽度の増加、左右心房の拡張及び心房筋の変性がみられた。本試験におけるアトラジンの最大無作用量は150ppm(雌雄ともに4.97mg/kg/日)と判断された。

(チバガイギー社、米国、1987年)

2. ラットを用いた慢性毒性/発癌性試験

アトラジン原体を0、10、70、500及び1000ppmの濃度で飼料に混入し、SD系ラットに24か月間摂取させた。500及び1000ppm群雌雄で体重増加抑制、1000ppm群の雌で赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少、70ppm以上の群の雌で担乳癌動物数の増加と500ppm以上の群の雌で担乳腺線維腺腫動物数の増加がみられた。乳腺腫瘍動物数の増加は、SD系ラットは乳腺腫瘍の自然発生率が高く、乳腺腫瘍に罹患しやすい素因を有する系統であること、アトラジン投与によりSD系雌ラットの血中中性ホルモンが変化すること等に起因すると考えられる。本試験におけるアトラジンの最大無作用量は10ppm(雄：0.4mg/kg/日、雌：0.5mg/kg/日)と判断された。

(American Biogenics Co., Experimental Pathology Lab., 米国、1986年)

3. マウスを用いた発癌性試験

アトラジン原体を0、10、300、1500及び3000ppmの濃

度で飼料に混入し、CD-1系マウスに91週間摂取させた。高用量群雌で生存率の低下、300ppm以上の群で体重及び体重増加率の減少、1500ppm以上の群で心房内血栓頻度の増加がみられた。また、1500ppm以上の群で摂餌・摂水量の低下、ヘモグロビン量、赤血球数及び/又はヘマトクリット値の低下、3000ppm群でいくつかの臓器の絶対及び/又は相対重量の変化がみられた。本試験におけるアトラジンの最大無作用量は10ppm(雄：1.2mg/kg/日、雌：1.6mg/kg/日)と判断された。

(チバガイギー社、米国、1987年)

繁殖性に及ぼす影響および催奇形性試験

1. ラットを用いた2世代繁殖試験

アトラジン原体を0、10、50及び500ppmの濃度で飼料に混入し、CRCD系ラットの2世代(F₀、F₁)にわたって摂取させた。F₀及びF₁親動物の500ppm群で摂餌量及び体重増加抑制がみられたが、妊娠率、交尾率、妊娠指数、受精率には変化がみられなかった。仔動物では、いずれの世代にも影響はみられなかった。最高投与量の500ppmにおいても繁殖性に及ぼす影響は認められず、本試験におけるアトラジンの最大無作用量は50ppm(雄：3.50mg/kg/日、雌：3.78mg/kg/日)と判断された。

(チバガイギー社、米国、1987年)

2. ラットを用いた催奇形性試験

SD系ラットを用い、アトラジン原体を0、5、25及び100mg/kg/日の投与量でラットの器官形成期である妊娠6～15日まで1日1回強制経口投与した。母動物では、100mg/kg群で高頻度に流産がみられ、摂餌量、体重及び体重増加量が減少した。胎仔動物では、100mg/kg群で舌骨、頭頂間骨、後頭骨、頭頂骨の不完全化骨が増加したが、母動物毒性に伴う二次的变化と考えられた。妊娠率、着床所見、胎仔性比、胎仔の外表皮及び内臓に投与に関連した影響はみられなかった。最高投与量である100mg/kg/日でも胎仔に対する催奇形性は認められず、母動物におけるアトラジンの最大無作用量は25mg/kg/日と判断された。

(チバガイギー社、米国、1989年)

3. ウサギを用いた催奇形性試験

ニュージーランドホワイト種ウサギを用い、アトラジン原体を0、1、5及び75mg/kg/日の投与量で、ウ

サギの器官形成期である妊娠7～19日まで1日1回強制経口投与した。母動物では、75mg/kg群で便の異常、臆出血、摂餌量の低下、体重増加抑制及び流産がみられ、着床所見として、吸収数(吸収胚数+吸収胎仔数)の増加及び生存胎仔数の減少がみられた。5mg/kg群では、摂餌量の低下及び流産がみられた。胎仔動物では、75mg/kg群で体重の低下及び化骨遅延率の増加がみられた。最高投与量である75mg/kg/日でも胎仔に対する催奇形性はみられず、母動物におけるアトラジンの最大無作用量は1mg/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. 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)及びトリプトファン要求性の大腸菌1株(WP2Hcr⁻)を用い、アトラジン原体を100～10000 μ g/ウェルの濃度で処理し、代謝活性化系の存在下、非存在下でエイムスらの方法により遺伝子突然変異を検定した。代謝活性化系の有無にかかわらず、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。アトラジ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)

2. 染色体異常誘発性試験

アトラジン原体の0、444及び1332mg/kgを0、2、3、5及び9日目にNMRI系雄マウスに経口投与した。最終投与の3日後にコルセミドを腹腔内投与し、3時間後に動物を屠殺して標本を作製した。第一次及び第二次精母細胞の分裂中期像について切断、交換、断片、微小断片及び非特定型異常を観察した。0及び444mg/kg群では、いずれの精母細胞にも異常はみられなかった。1332mg/kg群の1動物の第一次精母細胞の1標本に染色体断片が認められたが、偶発的なものと考えられた。アトラジ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、1981年)

3. 核異常試験

アトラジン原体の0、282、564及び1128mg/kgを雌雄のチャイニーズハムスターに1日1回、連続2日間強制経口投与した。最終投与24時間後に、大腿骨の骨髓

塗抹標本を作製した。単一ジョリー小体、赤血球の核片、赤芽球の小核、白血球芽球の小核及び倍数体細胞について調べた。いずれの投与群においても核異常細胞の増加は認められなかった。アトラジンには核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、1981年)

4. DNA修復試験

枯草菌の組換え修復機構保持株(H-17)及び欠損株(M-45)を用い、アトラジン原体を0～10000 μ l/ウェルの濃度で処理し、DNA損傷性を検定した。最高濃度である10000 μ l/ウェルにおいても両株には生育阻止の差は認められなかった。アトラジンには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)

生体機能に及ぼす影響に関する試験

1. 中枢神経系に対する作用：ICR系雄マウスにアトラジン原体の0、100、300及び1000mg/kgを経口投与し、行動及び自発運動量をアーウィンの方法に準じて検討した。300mg/kg以上の群で抑制が認められた。

2. 呼吸・循環器系に対する影響：日本白色種ウサギにアトラジン原体を0、0.1、0.3、1.0及び3.0mg/kgの濃度で静脈内投与した。0.3mg/kg以上の群で呼吸数の増加と血圧降下が、1.0mg/kg以上の群で呼吸振幅の減少、3.0mg/kg群で心拍数の軽度な増加が認められた。

3. 平滑筋に対する作用：アトラジン原体の 10^{-6} ～ 10^{-4} g/mlでモルモットの摘出回腸及びラットの摘出子宮を処理し、筋収縮に及ぼす影響を調べた。 10^{-5} g/ml以上の濃度でアセチルコリン、ヒスタミン及びオキシトシンによる収縮反応が抑制された。

4. 消化管機能に対する作用：ICR系雄マウスにアトラジン原体を0、100、300及び1000mg/kgの濃度で経口投与し、30分後に活性炭末懸濁液を経口投与した。20分後に開腹し、炭末の移行率(腸管輸送能)を求めた。1000mg/kgで極めて軽度の移行抑制が認められた。

5. 末梢神経系に対する作用：ブルプリング及び久我の方法に準じ、ウィスター系雄ラットの横隔膜神経筋に対するアトラジン原体(10^{-6} ～ 10^{-4} g/ml)の影響を検討した。最高濃度の 10^{-4} g/mlで筋収縮が軽度には増加された。

6. 血液系に対する作用：ウィスター系雄ラットにアトラジン原体を0、100、300及び1000mg/kgの濃度で

経口投与し、1時間後にプロトンピン時間及びトロンボプラスチン時間を測定した。血液凝固時間への影響は認められなかった。また、日本白色種雄ウサギより採取した末梢血の2.5%赤血球生食浮遊液とアトラジン原体の 10^{-6} ~ 10^{-4} g/mlを混和したが、溶血現象は認められなかった。

以上、アトラジンを大量適用した時のみ、中枢神経系、呼吸・循環器系、平滑筋、消化管機能及び末梢神経系に変化がみられ、経口投与時の最低作用量は300mg/kgであった。(薬効開発研究会、1989年)

要 約

アトラジンの安全性評価のために各種毒性試験を実施した。原体及び80%水和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、50%水和剤の眼に対する一次刺激性、原体の皮膚に対する一次刺激性は軽度であった。皮膚感作性はみられなかった。一方、慢性毒性及び発癌性試験における高用量群で、体重及び体重増加抑制、摂餌量の減少、赤血球関連項目の変化が認められた。慢性毒性試験のイヌでは、心房拡張及び心房筋変性が、ラットの雌では、担乳癌及び担乳腺線維腺腫動物数の増加が、マウスでは心房内血栓頻度の増加が認められた。また、変異原性、繁殖性に及ぼす影響並びに催奇形性は認められなかった。

アトラジンは、非ホルモン型吸収移行性の除草剤で、トウモロコシに対して本質的な選択性がある。他作物には物理的な選択性がある。通常の使用方法では危険性の低い薬剤であり、安全に使用できる。

急性毒性試験の概要

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	1820	臨床医科学研究所 (1975年)
			雌	2140	
		腹 腔	雄	405	
			雌	548	
		皮 下	雄	>2200	
			雌	>2200	
	マウス	経 口	雄	2200	臨床医科学研究所 (1975年)
			雌	1700	
		腹 腔	雄	425	
			雌	300	
80%水和剤	ラット	経 皮	雄	>2200	チバガイギー社 (スイス国、1988年)
			雌	>2200	
	吸 入	雄	>698 ^{a)}	チバガイギー社 (スイス国、1973年)	
		雌	>698 ^{a)}		

a) LC₅₀値 (mg/m³、4時間暴露)

問合せ

日本チバガイギー株式会社
 アグロテック本部開発部登録課
 〒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