

ターバシルの毒性試験の概要

デュボン ジャパン リミテッド
農業用製品事業 企画・開発部

薬剤の概要

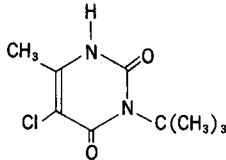
ターバシルは米国デュボン社により1960年代に開発された一連のウラシル系除草剤の1つである。本剤は一年生雑草に、発生前又は生育期の茎葉及び土壌処理で高い除草効果を示すこと、柑橘類に優れた選択性を示すことから柑橘用除草剤の混合母剤として特に有効である。

本剤の化学構造、物理化学的性質を以下に示す。

一般名：ターバシル (Terbacil)

化学名：3-tert-butyl-5-chloro-6-methyluracil

構造式：



分子式：C₉H₁₃ClN₂O₂

分子量：216.7

外 観：白色結晶状固体

比 重：1.34g/ml

融 点：175~177℃

蒸 気 圧：4.7x10⁻⁷mm Hg (29.5℃)

溶 解 度：(g/100g 溶媒；25℃) (ppm)

ジメチルホルムアミド 33.7

シクロヘキサン 22.0

メチルイソブチルケトン 13.8

ブチルアセテート 9.7

キシレン 6.5

水 710

分配係数 (n-オクタノール/水分配係数)：

Log Po/w：1.91 (25℃)

本剤の各種毒性試験結果を以下に示す。

急性毒性試験

検 体	動物種	投与経路	性	LD50 (mg/kg)	試 験 機 関	報告書 作成年
原 体	ラット	経 口	雄	2,390	慶応義塾大学医学部	1978
			雌	2,470		
		皮 下	雄	1,820		
			雌	1,630		
		腹腔内	雄	499		
			雌	475		
	経 皮	雄	>2,000	㈱臨床医科学研究所		
		雌	>2,000			
	マウス	吸 入	雄	4.4**	米国デュボン社	1982
			雌	(mg/l)	ハスケル研究所	
経 口		雄	2,070	慶応義塾大学医学部	1978	
		雌	2,060			
皮 下		雄	2,170			
		雌	1,970			
腹腔内	雄	568				
	雌	590				

** : LC50

80%水和剤	ラット	経口	雄 雌	>5,000 >5,000	米国デュボン社 ハスケル研究所	1965
	モルモット	経口	雄	700		1973
	ウサギ	経皮	雄	>5,000		1965

刺激性・感作性試験

試験名	動物種	結果	試験機関	
眼一次刺激性	ウサギ	軽度刺激性	米国デュボン社 ハスケル研究所	1964
皮膚一次刺激性	モルモット	陰性		//
皮膚感作性				1965

慢性毒性試験

1. ラットを用いた24ヶ月慢性毒性試験

ターバシルを0、50、250及び2,500~10,000ppm(投与開始後28~46週時にかけて漸次濃度を上げた)含有する固型飼料を1群雄雌各36匹のラットに24ヶ月間摂取させた。12ヶ月後に各群雌雄各6匹を中間屠殺した。

24ヶ月後に於ける死亡率は、いずれの群に於いても検体投与によると思われる症状は何ら認められなかった。また、死亡率に関して対照群と検体投与群の間に有意差は認められなかった。

2,500~10,000ppm投与群に於いて雌雄共に試験期間を通じて体重抑制が認められた。これは試験期間の初期及び雌に於いてより顕著に認められた。摂餌量、その他には検体投与による影響は認められなかった。

投与終了時に於ける血液学的検査では白血球数及び白血球百分率、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度及び赤血球数を測定し、血液生化学的検査ではアルカリフォスファターゼ、グルタミン酸オキザロ酢酸/グルタミン酸ピルビン酸トランスアミラーゼ活性を測定したが、いずれの検査時期及び検体投与群に於いても検体投与による異常は認められなかった。尿検査に於いても異常は認められなかった。

2,500~10,000ppm投与群に於いて試験終了時の生存動物の肝重量及び対体重比に極く軽微な増加が認められた。病理組織学的検査では、2,500~10,000ppm投与群の中間及び最終屠殺動物の肝に於いて小葉中心性肝細胞腫大及び空泡形成が認められた。その他には異常は認

められなかった。

以上の結果から、本試験でのターバシルの最大無作用量は50ppm(2.6mg/kg/day)と判断された。

(米国 IRDC、インターナショナル リサーチ アンド デイベロップメント コーポレーション、1967年)

2. イヌを用いた24ヶ月慢性毒性試験

ターバシルを0、50、250及び1,500~10,000ppm(投与開始後26~46週時にかけて漸次濃度を上げた)含有する固形飼料を1群雌雄各4匹のビーグル犬に24ヶ月間摂取させた。12ヶ月後に各群雌雄各1匹を中間屠殺した。

試験期間を通じて全群で死亡はなく、一般状態に於いても投与による影響は見られなかった。体重、摂餌量に於いても検体投与による影響は認められなかった。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査ではいずれの時期、投与群に於いても検体投与による異常は認められなかった。

臓器重量では、2,500~10,000ppm投与群に於いて中間屠殺及び最終屠殺動物とも肝の対体重比の軽微な増加が認められた。病理組織学的検査では、検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、本試験でのターバシルの最大無作用量は、250ppm(6.3mg/kg/day)と判断された。

(米国 IRDC、1967年)

3. マウスを用いた24ヶ月慢性毒性及び発癌性試験

ターバシルを0、50、1,250及び5,000/7,500ppm(52週

目に7,500ppmに増量)含有する固型飼料を1群雌雄各80匹のCD-1系マウスに24ヶ月間にわたって摂食させた。

24ヶ月後に於ける死亡率は、雄の各群で38.9、51.3、48.9、56.3%又雌で47.5、50.0、58.9、55.0%であり、5,000/7,500ppm投与群雄で有意な死亡率の上昇が認められた。

13週時及び26週時の5,000/7,500ppm投与群、26週時の50ppm投与群で有意な群平均体重の低下が生じたが、検体投与によるものとは考えられなかった。食餌量・食餌効率についても検体投与に伴う変化は認められなかった。

血液学的検査では検体投与による変化は認められなかった。7,500ppm投与群雌雄で肝重量及び対体重比の増加、7,500ppm投与群雌雄及び1,250ppm投与群雄で下垂体重量及び対体重比の有意な低下が認められた。

肉眼的病理検査では、検体投与による変化は認められなかった。病理組織学的検査では、7,500ppm投与群雌雄及び1,250ppm投与群雄に肝小葉中心の実質細胞の肥大、7,500ppm投与群雄に増殖性小結節の発生増加が認められた。腫瘍性病変の発生に関しては、本系統に於いて一般的に見られる型及び発生数であり、検体投与によると思われる影響は認められなかった。

以上の結果より、本剤の24ヶ月間飼料混入投与による慢性毒性試験に於けるターバシルの最大無作用量は50ppm(雄6.5mg/kg/日、雌8.0mg/kg/日)であると判断された。また、最高濃度(5,000/7,500ppm)に於いても発癌性は認められなかった。(米国 IRDC、1981年)

繁殖及び催奇形性試験

1. ラットを用いた繁殖試験

ターバシルを0、50、250ppm含有する固形飼料を、1群雌20匹、雄10匹のChR-CDラットにF0世代からF2世代まで3世代にわたって摂取させた。

各世代で2回の交配を行い、第2産仔を親動物として用い、繁殖に及ぼす影響を検討した。親動物では、F1及びF2の雄に於いて有意な体重増加抑制が認められたが、慢性毒性試験の結果を考慮すると、検体投与によると思われる有意性は疑わしい。摂餌量には、いずれの世代に於いても検体投与による変化は見られなかった。また交配能力、繁殖能力では各世代各交配で検体投与による影響は認められなかった。

仔動物の発育に於いても検体の投与による影響は認

められなかった。F3b離乳時に於ける病理組織学的検査でも何ら影響は認められなかった。

以上の結果より3世代にわたってターバシルを経餌投与した場合の最大無作用量は50ppm(慢性毒性試験に基づき2,6mg/kg/day)であると判断された。

(米国 IRDC、1967年)

2. ラットを用いた催奇形性試験

ターバシルを飼料中に250、1,250及び5,000ppmの投与レベルで混入しChR-CD系妊娠ラットに6~15日までの10日間摂食させた。

母動物の検体投与群に於いて摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められた。1,250及び5,000ppm投与群に於いて生存胎仔数及び5,000ppm投与群に於いて着床数の有意な減少が認められた。胎仔動物では、検体投与群にマイナーな内臓異常として腎盂拡張及び尿管水腫が認められた以外は検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果より本試験に於ける母動物に対する最大無作用量は250ppm、胎仔に対しても250ppmであった。又、本剤を妊娠ラットに投与したことによる催奇形性は認められなかった。

3. ウサギに於ける催奇形性試験

ターバシルを0、30、200及び600mg/kgの投与レベルでニュージーランドホワイト種ウサギ(各群妊娠ウサギ18匹)に妊娠後7日目から19日目までの13日間毎日1回強制経口投与した。妊娠29日目に帝王切開し、子宮及び肝重量を測定し、黄体数、着床数、生存及び死亡胎仔、吸収胚数及び位置を検査した。また生存胎仔の性別、体重・胎盤重量、外表、骨格及び内臓異常の検査を行った。

600mg/kg/day群で母動物に死亡の有意な増加、食欲欠如及び分泌物の増加、体重減少が認められた。また胎仔動物に対しては600mg/kg/day投与群で体重の低値が認められ、過剰肋骨、指骨及び恥骨の部分的骨化又は未骨化の発生頻度の有意な上昇が認められた。

以上の結果より本試験でのターバシルの最大無作用量は200mg/kg/dayであった。又最高投与量の600mg/kg/dayでも胎仔に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。(米国デュポン社 ハスケル研究所、1984年)

変異原性試験

薬理試験

1. DNA 修復性

Bacillus subtilis の組換修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い、DNA 損傷の誘発性を検定した。

ターバシルの濃度は20~2,000 μ g/diskとした。ターバシルはいずれの濃度に於いても両株に対し生育阻止を示さず、DNA 損傷誘発性はないと判断された。

(勸残留農薬研究所、1980年)

2. 遺伝子突然変異原性

ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *hcr* 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9) の存在下及び非存在下で Ames の方法を用いて変異原性を検定した。ターバシルの濃度は5~5,000 μ g/plate の範囲で試験を行った。

S-9mix の有無にかかわらず、いずれの菌株、いずれの濃度に於いても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下でのターバシルの復帰変異原性は陰性であると判断される。

(勸残留農薬研究所、1980年)

3. In Vivo 染色体異常誘発性

ターバシルを20,100及び500mg/kg体重の投与量で各群雌雄15匹のSD-CD系ラットに単回強制経口投与した。陽性対照として、シクロホスファミド(40mg/kg体重)を雌雄各5匹に単回強制経口投与した。各濃度群で6,24及び48時間に於ける骨髓細胞の分裂中期像を観察した。染色体の異常を、ギャップ(gap)、切断(break)、変換(exchange)及び細粉化細胞に分類し計測した。検体投与群に、染色体異常の発生頻度に関して濃度と相関した増加或いは対照と比較して有意な染色体異常の増加は認められなかった。

以上の結果から、ターバシルは染色体異常誘発性を有さないと判断された。

(米国デュポン社ハスケル研究所、1984年)

Slc:ICR マウス及びSlc:Wistar/YK ラットにターバシルを10~3,000mg/kgの濃度で経口或いは腹腔内投与し、中枢神経系、骨格筋、消化器系に対する作用を調べた。

その結果、300mg/kg以上の投与群のマウスを用いたロータ・ロッド法及び斜板法の試験に於いてそれぞれ運動協調性の低下及び筋弛緩作用が認められた。

ラットの骨格筋の試験では3,000mg/kg投与群で背腹筋の収縮が有意に抑制された。

マウスの消化器系の試験では、100mg/kg投与群で腸管輸送能の有意な抑制が認められた。

以上の結果より、ターバシルは運動協調性並びに筋緊張の低下を伴う中枢神経系への抑制作用を有すると考えられた。また、消化器系の試験で見られた腸管輸送能の抑制及び一般症状に散腫が認められていることから、自律神経系への作用も有すると考えられた。

(勸臨床医科学研究所、1990年)

要 約

各種毒性試験を実施し、ターバシルの安全性を評価した。

本剤のラット及びマウスに於ける急性毒性は弱く、普通物に相当した。眼刺激性は軽度であり、皮膚刺激性及び皮膚感作性は認められなかった。慢性毒性試験に於いて、高用量群で体重増加抑制、肝重量及び対体重比に極く軽微な増加が認められた。

本剤は昭和45年に80%水和剤が、柑橘用除草剤として登録を取得している。登録保留基準値は、果実に0.1ppmと設定されている。

問合せ

デュポン ジャパン リミテッド

農業用製品事業 企画・開発部

〒105 東京都港区虎ノ門2丁目10番1号

新日鉱ビル デュポンタワー