

チアジアジンの毒性試験の概要

三共株式会社 農薬開発普及部

薬剤の概要

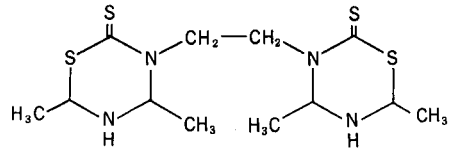
チアジアジン (thiadiazine、商品名：サニパー®) は、三共㈱が1962年から各種作物における病害防除効果試験を実施し、1964年に70%水和剤が農薬登録され、現在果樹(梨、柑橘、桃等)、花卉(バラ、チューリップ等)に使用されている。

本剤は広範囲の病害防除スペクトラムを有する保護殺菌剤で、耐性菌がでにくい特長があり、果樹及び花卉における基幹防除剤として使用されている。また、薬害が少なく、魚毒性が低いことも本剤の利点である。

本剤の化学構造及び物理的・化学的性状等は次に示すとおりである。

化学名：3,3'-ethylenebis(tetrahydro-4,6-dimethyl-2H-1,3,5-thiadiazine-2-thione)

構造式：



分子式：C₁₂H₂₂N₄S₄

分子量：350.6

外観：白色結晶

融点：140℃～141℃

溶解性：水及びDMSO、クロロホルム、エタノール等の有機溶媒に不溶。

以下、本剤の登録取得等に際して実施した安全性評価のための各種毒性試験を取りまとめて報告する。

急性毒性試験

マウス及びラットに対する種々の投与経路における急性毒性試験の結果は表1に示すとおりである。

表1 急性毒性試験結果

| 検体 | 動物種 | 投与経路 | 性別 | LD50 (mg/kg) | 実施機関 (年度) |
|----------|-----|------|------------|--------------|-----------------------|
| チアジアジン原体 | マウス | 経口 | ♂ | 14,200 | 東京歯科大学 (1971年) |
| | | | ♀ | 12,300 | |
| | | | ♂ | 9,000 | 日本大学・アニマルリサーチ (1982年) |
| | | | ♀ | 9,800 | |
| | ラット | 経口 | ♂ | 8,500 | 東京歯科大学 (1971年) |
| | | | ♀ | 9,000 | |
| | | | ♂ | 9,200 | 日本大学・アニマルリサーチ (1982年) |
| | | | ♀ | 10,000 | |
| 70%水和剤 | マウス | 経口 | ♂♀共に>5,000 | | アニマルリサーチ (1986年) |
| | | | ラット | 経口 | |
| | ラット | 経皮 | | | |
| | | | ラット | 経皮 | |

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

70%水和剤の眼に対する刺激性をウサギを用いて検討した。

片眼を処理眼、他眼を無処理対照として、検体100mgを投与し、刺激性の評価を角膜、虹彩及び結膜について行なった。

その結果、眼に対し軽度な刺激性が認められたが、投与3日目までには消失した。

(日本実験医学研究所、1986年)

2. 皮膚一次刺激性試験

70%水和剤の皮膚に対する刺激性をウサギを用いて検討した。

検体500mgを蒸留水で湿らせ、刈毛した動物の背部皮膚(2.5cm四方)に4時間塗布し、塗布部分における紅斑、痂皮及び浮腫等の刺激性変化の有無を観察した。

その結果、皮膚に対し非常に軽度な刺激性が認められたが、塗布4日目には消失した。

(日本実験医学研究所、1986年)

皮膚感作性試験

70%水和剤について、モルモットを用いた Maximization 法で皮膚感作性の評価を行なった。

その結果、感作性は陰性であると判定された。

(日本実験医学研究所、1986年)

亜急性毒性試験

1群雌雄各10匹の $B_6C_3F_1$ マウスにチアジアジンを0、300、600、1,200、2,400及び4,800ppm含有する飼料を13週間摂食させた。

その結果、一般状態及び死亡率には検体投与の影響は認められなかったが、雄の600ppm以上の投与群で体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の減少が認められた。なお、飲水量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査ではいずれの投与群にも異常は認められなかった。

以上の結果から、本試験におけるチアジアジンの最大無作用量は雄300ppm (55.54mg/kg/day) 及び雌4,800ppm (1,073.98mg/kg/day) と判断された。

(日本実験医学研究所、1978年)

慢性毒性試験

1. ラットを用いた24カ月間慢性毒性試験

1群雌雄各36匹のCD系ラットにチアジアジンを0、50、100、250及び1,250ppm含有する飼料を24カ月にわたって、随時摂食させた。投与後3カ月時に各群雌雄5又は6匹、9カ月時に各群雌雄4又は5匹を中間屠殺した。

その結果、一般状態、死亡率、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び臓器重量には検体投与の影響は認められなかったが、1,250ppm投与群雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、雌で食餌効率の低下が認められ、250ppm以上の投与群雌雄で甲状腺濾胞細胞過形成が認められた。

以上の結果から、本試験におけるチアジアジンの最大無作用量は100ppm (雄4.2mg/kg/day、雌5.2mg/kg/day) であると判断された。また、催腫瘍性は認められなかった。(Haskell Laboratory、1965年)

2. イヌに用いた24カ月間慢性毒性試験

1群雌雄各3匹のビーグル犬にチアジアジンを0、50、100、250及び1,250ppm含有する飼料を24カ月にわたって随時摂食させた。投与後10カ月時に1,250ppm投与群雌雄各1匹を中間屠殺した。なお、投与12カ月後から、1,250ppm投与群の検体濃度を2,500ppmに上昇させた。

その結果、一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量、尿検査及び臓器重量には検体投与の影響は認められなかったが、1,250ppm (→2,500ppm) 投与群雌雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値のわずかな低下、雄で軽度な甲状腺濾胞細胞過形成、雌でアルカリフォスファターゼ活性の上昇等が認められた。

以上の結果から、本試験におけるチアジアジンの最大無作用量は250ppm (雄6.56mg/kg/day、雌5.26mg/kg/day) と判断された。

(Haskell Laboratory、1965年)

発がん性試験

1群雌雄各60匹の $B_6C_3F_1$ マウスにチアジアジンを0、300、600、1,200及び2,400ppm含有する飼料を24カ月にわたって随時摂食させた。投与後12及び18カ月時に各群雌雄5匹ずつを中間屠殺した。

その結果、一般状態、死亡率、摂餌量、食餌効率、飲水量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、肉眼的病理検査および病理組織学的検査には検体投与の影響は認められなかったが、各投与群で体重増加抑制が認められた。

以上の結果から、チアジアジンは最高投与量2,400ppmにおいても催腫瘍性はないものと考えられた。

(日本実験医学研究所、1982年)

繁殖性試験

1 群雌雄各12匹のCD系ラットにチアジアジンを0、50及び100ppm含有する飼料を3世代にわたって摂食させ、繁殖性に及ぼす影響を検査した。

その結果、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められず、繁殖性の指標とした産出力指数、妊娠指数、生存力指数及び授乳指数にも検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、チアジアジンは最高濃度100ppmにおいても繁殖性に及ぼす影響はないものと判断された。

(Haskell Laboratory, 1965年)

催奇形性試験

1. ラットを用いた催奇形性試験

1 群24匹のWistar-Imamichi系妊娠ラットにチアジアジンを0、2、14及び100mg/kgの投与量で妊娠6日目から15日目までの10日間、毎日1回経口投与し、催奇形性を検査した。

その結果、親動物の100mg/kg投与群において、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたのみであり、これら以外に親動物や胎仔動物には異常は認められなかった。

以上の結果から、チアジアジンは最高投与量100mg/kg/dayでも胎仔に対して催奇形性を示さないと判断された。

(動物繁殖研究所, 1986年)

2. ウサギを用いた催奇形性試験

1 群16~19匹の日本白色種妊娠ウサギにチアジアジンを0、2、14および28mg/kgの投与量で妊娠6日目から18日目までの13日間、毎日1回経口投与し、催奇形性を検査した。

その結果、親動物の28mg/kg投与群において、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、さらに栄養状態の悪化に伴う流産の発生が認められた。しかし、これら以外には親動物及び胎仔動物とも検体投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。

以上の結果から、チアジアジンは最高投与量28mg/kg/dayでも胎仔に対して催奇形性を示さないと判断された。

(信州動物実験センター, 1986年)

変異原性試験

1. 復帰変異性試験

ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA100, TA1537, TA1538, TA98株)及びトリプトファン要求性の *Escherichia coli* (WP₂hcr⁻株)を用い、薬物代謝酵素系(S-9 Mix.)の存在下(代謝活性化系)及び非存在下(非代謝活性化系)でAmesらの方法により復帰変異性を検定した。

チアジアジンの試験濃度は0.1、0.5、1、5、10、50、100、500及び1,000μg/plateとし、陽性対照及び溶媒対照も設定した。

チアジアジンは、代謝活性化系及び非代謝活性化系のいずれにおいても、最高濃度1,000μg/plateでも復帰変異コロニー数の増加は認められず、復帰変異誘発性はないと判断された。(残留農薬研究所, 1979年)

2. DNA修復試験

*Bacillus subtilis*の組換え修復機構保持株(H-17)及び欠損株(M-45)を用い、DNA損傷の誘発性をRec-assay法により検定した。

チアジアジンの試験濃度は0.2、0.5、1、2、5、10及び20μg/diskとし、陰性対照、陽性対照及び溶媒対照も設定した。

チアジアジンはいずれの濃度においても両株間に生育阻止の差が認められず、DNA損傷誘発性は陰性であると判断された。(残留農薬研究所, 1979年)

3. 小核試験

1 群雌雄各15匹のCD-1系マウスにチアジアジンを0、2,000、4,000及び8,000mg/kgの投与量で1回経口投与し、小核誘発性を検定した。投与後24、48及び78時間に1 群雌雄各5匹を屠殺し、その大腿骨髓を採取し、骨髓塗抹標本を作製して多染性赤血球に対する小核の発生数を計測した。

その結果、いずれの投与群、検査時期においても検体投与の影響と考えられる異常は認められず、チアジアジンは小核誘発性はないと判断された。

(ハンティンドンリサーチセンター, 1987年)

要 約

チアジアジンの安全性評価のため、各種毒性試験を実施した。

チアジアジンの急性毒性はいずれの投与経路においても比較的低毒性であった。刺激性試験では、眼及び皮膚に対し軽度な刺激性が認められたが、皮膚感作性試験では陽性反応は認められなかった。マウスを用いた亜急性毒性試験、ラット・イヌを用いた慢性毒性試験、マウスを用いた発がん性試験、ラットを用いた繁殖性試験及びラット・ウサギを用いた催奇形性試験において、高用量投与群で体重増加抑制や摂餌量減少等が認められたが、催腫瘍性、繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性のいずれも認められなかった。さらに、変異原性試験として復帰変異性試験、DNA修復試験及び小核試験を実施したが、いずれにおいても変異原性は認められなかった。

以上の結果から、本剤は定められた使用基準を遵守することにより十分に安全性を確保できる有用な農薬の一つであると考えられる。

問合せ

三共株式会社 農薬開発普及部

〒104 東京都中央区銀座2丁目7番12号