

.....
技術情報

ベンチアゾールの毒性試験の概要

三共株式会社農薬開発部
 大塚化学株式会社開発部

(昭和62年2月20日受理)

薬剤の概要

ベンチアゾール (Benthiazole, 商品名: カピサイド®, プーサン®) は 1976 年アメリカ合衆国バクマン社により開発された薬剤で, 棉および小粒穀類の種子消毒剤あるいはグラジオラス, アイリス, スイセン, チューリップ等の球根消毒剤として使用されている。

本剤は広範囲の糸状菌, 細菌, ダニ, 線虫等に対して強い活性を示すが, その活性基はチオシアネートまたはそれより生成されるイソチオシアネートであり, これらがエネルギー代謝に関与する SH 酵素と反応し, それを不活性化して殺菌・殺虫効果を発揮すると考えられている。

わが国でも, 本剤は生育中の作物に施用した場合は強い薬害を示すが, 非常に広く強い殺菌スペクトルを有している点に着目して, おもに水稻の種子消毒剤としての効果・薬害試験を 1972 年より開始した。その結果, いもち病, ばか苗病, ごまはがれ病に有効であること, とくにごまはがれ病に対してはすぐれた効果を発揮することが確認され, 1981 年 3 月に水稻種子消毒剤として下記のとおり農薬登録された。

適用: 水稻ごまはがれ病

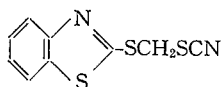
製剤および希釈倍数: 30% 乳剤, 500~1000 倍

使用方法: 催芽前種子浸漬 (6~12 時間)

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。

化学名: 2-(thiocyanomethylthio)benzothiazole

構造式:



分子式: $C_9H_6N_2S_3$

分子量: 238.35

外観: 黄褐色粘稠液体

蒸気圧: <0.01 mmHg (20°C)

沸点: $>120^\circ\text{C}$

比重: 1.39 (25°C)

引火点: 135°C

爆発性: なし

溶解度 (g/100g, 25°C): イソプロパノール 7, ヘキササン 1, ベンゼン 15, キシレン 15, 四塩化炭素 2, 水 0.0033, アセトン・DMF・シクロヘキササン 易溶

以下, 本剤の登録取得のために実施された安全性評価のための各種毒性試験をとりまとめて報告する。

急性毒性試験

ラット, マウスおよびウサギに対する種々の投与経路における急性毒性試験結果は表 1 に示すとおりである。

刺激性試験

1. 眼刺激性

ベンチアゾール乳剤 (60%, 30%) の眼に対する一次刺激性をウサギを用いて Scientific Associates Inc. (1968 年), Hazleton Laboratories Inc. (1969 年) および WARF Institute Inc. (1971 年) で実施した結果, いずれにおいても, 表 2 に示すごとく本製剤は刺激性を有すると判断された。

2. 皮膚刺激性

ベンチアゾール 60% 乳剤の皮膚に対する一次刺激性を 1 群 6 匹のニュージーランドアルピノウサギを用いて, Draize らの評価方法により検討した。供試製剤 0.5 ml/平方インチを剪毛した擦過皮膚と非擦過皮膚に投与し, 24 および 72 時間後に観察したところ, 重度の浮腫および痂皮, 軽度の紅斑が認められたので本製剤は刺激性を有すると判定された。

この試験は Scientific Associates Inc. により実施され, 1968 年に報告された。

表1 急性毒性試験結果

検体	動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)	実施機関 (年度)
原体	ラット	経口	♂ 2000	徳島大学薬学部 (1978)
			♀ 2200	
		皮下	♂ 1300	
	♀ 1450			
	腹腔	♂ 74		
		♀ 73		
	経皮	♂ >5000		
		♀ >5000		
	マウス	経口	♂ 760	
			♀ 700	
皮下		♂ 210		
	♀ 205			
腹腔	♂ 145			
	♀ 143			
ラット	経口	♂ 2132	WARF Institute Inc. (1974)	
		♀ 2030		
マウス	経口	♂ 445		
		♀ 562		
純品	ウサギ	経皮	♂混 10,000	Hazleton Laboratories Inc. (1970)
30% 乳剤	ウサギ	経皮	♂ 642~1284	WARF Institute Inc. (1971)
			♀	
60% 乳剤	ラット	経口	♂混 1590	Scientific Associates Inc. (1968)
			♀混 200~500	
	ウサギ	経皮	♂混 200~500	
			♀混 200~500	
ラット	吸入 (1hr)	♂ LC ₅₀ >0.17 mg/l	Scientific Associates Inc. (1968)	
		♀ LC ₅₀ >0.17 mg/l		
ウサギ	経皮	♂ >3160	Hazleton Laboratories Inc. (1968)	
		♀ >3160		

亜急性毒性試験

1. ラット (経口投与)

1群雌雄各15匹のCharles River アルビノラットにベンチアゾールを0, 20, 150, 500 ppmの濃度で3か月間経餌投与した。

その結果、一般状態・体重・飼料摂取量・血液学的検査・生化学的検査・尿検査・肉眼的病理検査・臓器重量および病理組織学的検査において最高投与量500 ppmでも、投与に起因する変化が認められなかったため、本試験条件下における本剤のラットに対する最大無作用量は雌雄とも500 ppm (50 mg/kg/日)以上と判断された。

この試験はIndustrial BIO-TEST Laboratoriesで実施され、1969年に報告された。

2. イヌ (経口投与)

1群雌雄各4頭のビーグル犬にベンチアゾールを0, 20, 150, 500 ppmの濃度で3か月間経餌投与した。

その結果、一般状態・体重・飼料摂取量・血液学的検査・生化学的検査・尿検査・肉眼的病理検査・臓器重量および病理組織学的検査において最高投与量500 ppmでも投与に起因する変化が認められなかったため、本試験条件下における本剤のイヌに対する最大無作用量は雌雄とも500 ppm (雄19.1 mg/kg/日, 雌20.9 mg/kg/日)以上と判断された。

この試験はIndustrial BIO-TEST Laboratoriesで実施され、1969年に報告された。

3. ウサギ (経皮投与)

1群雌雄各2~4匹のニュージーランドアルビノウサギにベンチアゾール60%乳剤5倍希釈液を0.03, 0.3,

表2 眼に対する一次刺激性

動物種	実施機関 (年度)		
	Scientific Associates Inc. (1968) ^{a)}	Hazleton Laboratories Inc. (1969) ^{b)}	WARF Institute Inc. (1971) ^{b)}
動物種	ニュージーランドアルビノウサギ	ニュージーランドアルビノウサギ	ニュージーランドアルビノウサギ
1群当り動物数	6匹	9匹	9匹
検体	60%乳剤	60%乳剤	30%乳剤
投与方法	点眼	点眼	点眼
投与量	無希釈 0.1 ml/eye	無希釈, 80倍, 0.1 ml/eye	無希釈 0.1 ml/eye
観察	1時間, 1, 2, 3日後	1, 2, 3, 4, 7, 10, 14日後	1, 2, 3日後
一般症状	眼瞼粘膜の軽~中程度の紅斑 眼瞼瞬膜の重度~著明な浮腫 粘膜の化膿性白濁 虹彩炎, 角膜の著明な混濁	結膜の白濁, 発赤, 浮腫, 虹彩炎, 角膜混濁	粘膜に腐食性の障害

^{a)} 評価は Lehman らの方法による。 ^{b)} 評価は Draize の方法による。

3 ml/kg/日の割合で21日間経皮投与した。

その結果、体重・飼料摂取量・血液学的検査・臓器重量・病理組織学的検査においては、投与に起因する変化は認められなかったが、肉眼的病理検査において0.3 ml/kg/日、3 ml/kg/日の投与群で角質化・剝離・細胞浸潤を伴う表皮の肥厚等の重度～著明な皮膚障害が認められた。さらに、最低投与量(0.03 ml/kg/日)でも軽度の皮膚障害が認められたので本製剤の最大無作用量は得られなかった。

この試験は WARF Institute Inc. で実施され、1971年に報告された。

変異原性試験

1. Rec-assay

本剤を2, 6.25, および8 mg/mlを含む検液を滴下(100~400 µg/well)し、*Bacillus subtilis* H-17(組み換え修復能保有株)と同M-45(同欠損株)をラット肝から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下および非存在下で培養後生じた生育阻止帯の長さを測定してDNA損傷の誘起性を検索した。また、陽性対照薬剤としては2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide(AF-2)を用いた。

その結果、本剤はS-9 Mix存在下では陰性であったが、S-9 Mix非存在下では疑陽性と判定された。

本試験は野村総合研究所で実施され、1978年に報告書が提出された。

2. 復帰変異性

本試験は*Escherichia coli*のトリプトファン要求株3株(B/r·WP2·try⁻; 用量5~400 µg/plate, B/r·WP2·hcr⁺·try⁻; 用量25~500 µg/plate, B/r·WP2·hcr⁻·try⁻; 用量25~100 µg/plate), *Salmonella typhimurium*のヒスチジン要求株5株(TA 98; 用量1~50 µg/plate, TA100; 用量1~50 µg/plate, TA1535; 用量0.5~

200 µg/plate, TA1537; 用量0.25~200 µg/plate, TA1538; 用量0.25~200 µg/plate)を用いてAmesらの方法により行なった。また、代謝活性化試験はS-9 Mixを添加して実施し、陽性対照薬剤としては前者には*N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine(MNNG)および2-fluorenylacamideを後者には2-fluorenylacamide, β-propiolactone(β-PL), 2-aminoanthracene(2-AA), 9-aminoacridine(9-AC), *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine(MNNG), 2-nitrofluorene(2NF)等を用いた。

その結果、前者の*Escherichia coli*を用いた試験においてS-9 Mix存在下で陽性と判定されたが、その他の試験ではいずれも陰性と判定された。

本試験は野村総合研究所で実施され、1978年および1979年に報告書が提出された。

要 約

ベンチアゾールの安全性評価を行なうため各種の毒性試験を実施した。本剤の急性毒性は、腹腔内投与を除き比較的low毒性であるが、眼および皮膚、とくに眼に対しては強い刺激性が認められた。また、ラットおよびイヌを用いた亜急性経餌毒性試験での最大無作用量は、それぞれラット—50 mg/kg/日、イヌ—雄19.1, 雌20.9 mg/kg/日であったが、ウサギを用いた亜急性経皮毒性試験では、全投与群で投与による皮膚障害が認められた。細菌を用いた変異原性試験においては、rec-assayでは疑陽性を、復帰変異試験では*E. coli*には陽性、*S. typhimurium*には陰性の結果を示した。本剤は1975年6月に水稻の種子消毒剤として農林水産省に登録申請し、1981年3月に農薬登録されている。

問合せ

三共株式会社農薬開発部

〒104 東京都中央区銀座 2-7-12