

農薬時報



発行所
農薬工業会
編集発行人
佐々木亨

東京都中央区日本橋室町1の5の8
日本橋倶楽部会館
電話 (03) 241・0215(代)
定価 一部 200円(送料共)

〔農薬技術情報第2号〕

メタスルホカルブの毒性試験の概要

日本化薬株式会社 化学品事業本部 農薬事業部技術部

薬剤の概要

メタスルホカルブはリゾープス菌、フザリウム菌、ピシウム菌およびトリコデルマ菌による稲育苗箱苗立枯病に対し優れた防除効果を示す新規土壌殺菌剤である。本剤は昭和51年に日本化薬㈱において創製され、上記稲苗立枯病防除剤として、また、水稻の健苗育成・ムレ苗防止効果も併せて昭和57年7月にメタスルホカルブ粉剤の農薬登録を申請され、昭和59年4月に登録された。

本剤の化学構造および物理化学的性質は、右に示すとおりである。

一般名：メタスルホカルブ methasulfocarb

化学名：S-(4-methylsulfonyloxyphenyl)-

N-methylthiocarbamate

化学構造：CS(=O)Oc1ccc(cc1)SC(=O)NC

分子式：C₉H₁₁NO₄S₂

分子量：261.33

性状：淡黄色結晶

融点：137.5~138.5°C

溶解性(g/l, 25°C)：水 0.48, エタノール 15.5,

四塩化炭素 0.30, 酢酸エチル 50.0,

アセトニトリル 130.0

表1 メタスルホカルブの急性毒性試験成績

動物種	投与経路	性	LD ₅₀ 値(mg/kg)	実験場所	報告書作成年
ラット	経口	♂	119	臨床医科学研究所	1981年
		♀	112		
ラット	皮下	♂	136	"	"
		♀	132		

ラット	腹腔内	♂	82	"	"
		♀	99		
ラット	経皮	♂	> 5,000	"	"
		♀	> 5,000		
ラット	吸入	♂	> 436mg/m ³	野村総合研究所	"
		♀	> 436mg/m ³		
ラット	経口	♂	111	日本化薬株	1980年
		♀	95		
ラット	経皮	♂	> 5,000	"	"
		♀	> 5,000		
マウス	経口	♂	342	"	"
		♀	264		
マウス	皮下	♂	480	"	1981年
		♀	344		
マウス	腹腔内	♂	126	"	"
		♀	109		
マウス	経皮	♂	> 5,000	"	1980年
		♀	> 5,000		

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

メタスルホカルブ原体および10%粉剤の眼に対する一次刺激性試験を7ヵ月令のニュージューラン

ド・ホワイト種雌ウサギ(1群9匹)を用いDraize法にて検討した。右眼に原体または粉剤を100mgそれぞれ投与し、左眼は無処理対照とした。なお、原体投与群、粉剤投与群ともおのおの各3匹について、検体投与30秒後に微温湯にて1分間洗眼す

る洗眼区を設けた。角膜、虹彩および結膜について投与1日、2日、3日、4日、7日、10日、13日、16日、19日後および21日後に観察した。

原体の場合、無洗眼条件では角膜の混濁、流涙および結膜炎、結膜および瞬膜の腐蝕性変化を長期間観察した。洗眼条件では無洗眼条件と同様な変化を観察したが、程度は軽く投与10日後には回復した。

10%粉剤の場合、無洗眼条件では角膜の混濁、虹彩および結膜の充血、流涙を長期間観察した。洗眼条件では程度も軽く回復も早かった。また、原体投与においてみられた結膜および瞬膜の腐蝕性変化は認められなかった。

以上の結果、メタスルホカルブ原体および10%粉剤は眼一次刺激性を有するものと判断した。

2. 皮膚一次刺激性試験

メタスルホカルブ原体および10%粉剤の皮膚に対する一次刺激性試験を7ヵ月令のニュージューランド・ホワイト種雌ウサギ(1群6匹)を用いDraize法にて検討した。刈毛した背部皮膚に2.54 cm × 2.54 cmの範囲の塗布部位を1匹あたり4ヶ所つくり、非擦過皮膚2ヶ所、擦過皮膚2ヶ所とした。原体または10%粉剤にアセトンを加えて50%溶液を調製し、1ヶ所あたり0.5 gずつ計2 gを1匹に塗布し、上からガーゼおよび油紙で閉塞被覆した。塗布24時間後に適用部位を微温湯で洗浄し、刺激性の有無および程度を観察した。さらに塗布72時間後に再度観察した。

原体または10%粉剤を塗布した擦過皮膚および非擦過皮膚とも、紅斑、痂皮および浮腫の形成を認めなかった。

以上の結果、メタスルホカルブ原体および10%粉剤は皮膚刺激性を有しないものと判断した。

(日本化薬㈱, 1981年)

亜急性毒性試験

1. ラットにおける3ヵ月間混餌投与試験

メタスルホカルブを0, 0.5, 10および200ppm含有する飼料を1群雌雄各20匹のF344系ラットに13週間摂取させた。メタスルホカルブは飼料中において不安定であるため、投与飼料は調製後ただちに1日分ずつ分包し冷凍庫に保管し、毎日冷凍保管してあるものと交換給餌した。

その結果、200ppm群雌雄において投与4日目頃より、振せん、眼球突出、眼脂、立毛等がみられ全身的衰弱を示したが、9日目より回復傾向となり3週間目には正常となった。対照群を含め全投与群とも死亡例を認めなかった。200ppm群雌雄において投与開始から体重増加抑制が認められ、投与7日目に体重減少し以後徐々に回復した。200ppm群雌雄において投与開始から7日目頃まで摂餌量の低下がみられたが以後回復した。赤血球数、ヘモグロビン量およびリンパ球数の減少を200ppm群雌雄で認め、ヘマトクリット値の減少を200ppm群雌で、白血球数の増加を200ppm群雌でそれぞれ認めた。200ppm群雌雄において総蛋白、トリグリセライドの減少と赤血球および血清コリンエステラーゼ活性の低下を認めた。200ppm群雌のアルカリホスファターゼの増加および200ppm群雌のコレステロールの増加をそれぞれ認めた。尿所見としては200ppm群雌雄のKおよび雌のNaが増加した。200ppm群雌雄において肝重量の増加を、200ppm群雌で脾重量の減少を認めた。病理組織学的検査ではメタスルホカルブ投与に起因すると思われる変化を認めなかった。

以上より、当試験におけるメタスルホカルブの

最大無作用量は10ppm(雄 0.66mg/kg/日, 雌 0.74 mg/kg/日)と判断した。

(株)日本実験医学研究所, 1982年)

2. ラットにおける3カ月間強制経口投与試験

メタスルホカルブを5%アラビアゴム水溶液に懸濁させ、投与量0, 0.025, 0.5および10mg/kg/日を1群雌雄各20匹のF344ラットに13週間毎日強制経口投与した。各濃度の投与液は毎日投与直前に調製した。

その結果、10mg/kg/日群雌において軽度の鎮静、踴躍および深大性呼吸を全期間にわたって観察した。対照群を含め全投与群とも死亡例を認めなかった。10mg/kg/日群雌において体重増加抑制がみられた。10mg/kg/日群雄の飼料摂取量は減少傾向が認められた。10mg/kg/日群雌雄において赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量およびリンパ球の減少を認めた。A/G比、総蛋白およびトリグリセライドの減少、尿素窒素の増加および赤血球、血清、脳コリンエステラーゼ活性の低下を10mg/kg/日群雌雄で、遊離脂肪酸の減少および血糖の増加を10mg/kg/日群雄でそれぞれ認めた。尿所見としては10mg/kg/日群雌において尿比重の増加を、同群雌のNa, Kおよび尿比重の増加を認めた。10mg/kg/日群雄で肝重量の増加、脾、前立腺および膀胱重量の減少を、10mg/kg/日群雌で肝、腎および子宮重量の増加、脾および膀胱重量の減少を認めた。病理組織学的検査ではメタスルホカルブ投与に起因すると思われる変化は認めなかった。

以上より、当試験におけるメタスルホカルブの最大無作用量は雌雄とも0.5mg/kg/日と判断した。

(株)日本実験医学研究所, 1982年)

発がん性試験

メタスルホカルブを5%アラビアゴム水溶液に懸濁させ、投与量0, 10mg/kg/日を1群雌雄各12匹のF344ラットに78週間強制経口投与する小規模予備試験を行った。なお、1週間5日投与で、投与液は投与直前に調製した。

その結果、10mg/kg/日群雌において投与12週以降、雌では投与50週以降に対照群に比べ体重増加抑制または減少傾向が認められたが、いずれも有意な差ではなかった。一般症状としては10mg/kg/日群雌雄において、試験初期に投与直後不安状態、自発運動の減少、うずくまり等を観察したが、6時間後には回復した。また、雌において軽度の立毛、鎮静、鼻孔周辺の汚染を認めた。いずれの症状も試験期間経過とともに軽減し、回復した。投与手技上の誤りのため検体投与群雌雄各1匹、対照群雄3匹、雌2匹が試験終了までに死亡した。血液学的検査では対照群との間で有意な差を認める項目はなかった。検体投与群において肝重量および対体重比の増加を認めた。検体投与群および対照群に認められた腫瘍性変化は、雄で精巢の間細胞腫、肝のFociおよびNodule、下垂体の腺腫、甲状腺のう胞腺腫、副腎の褐色細胞腫および皮膚の乳腺線維腫であり、雌では肝のFociおよび下垂体の腺腫を認めたが、供試F344ラットにおける正常発生頻度内の変化であり、検体投与群と対照群の間に差は認めなかった。

以上より、メタスルホカルブの10mg/kg/日投与においては発がん作用はないと判断した。

(日本化薬株), 1983年)

催奇形性試験

メタスルホカルブを5%アラビアゴム水溶液に懸濁させ、投与量0, 2.5, 5および10mg/kg/日を1群23~24匹のSlc:SD妊娠雌ラットの妊娠7日から妊娠17日までの器官形成期11日間に強制経口投与し、母体、胎仔および出生仔の生後発育に及ぼす影響について検討した。投与液は投与直前に調製した。

その結果、10mg/kg/日群の母体に軽度の体重増加抑制がみられた。しかし、胎仔に対する胚致死作用、発育抑制作用および催奇形性作用のいずれも認めなかった。出生仔に対しては10mg/kg/日群において母体の二次的な影響によると考えられる体重の低値が授乳期間中に認められた。

以上より、当試験におけるメタスルホカルブの最大無作用量は母体および出生仔に対しては0.5mg/kg/日であり、胎仔に対しては10mg/kg/日と判断した。

(株)生物科学技術研究所, 1982年)

変異原性試験

1. Rec-assay

Bacillus subtilisの組換え修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、rec-assay法でメタスルホカルブを20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000および5000 μ g/diskの濃度で処理した時のDNA損傷誘発性を検討した。

その結果、最高濃度である5000 μ g/diskにおいても両株に生育阻止帯を誘発しなかったことから、メタスルホカルブのDNA損傷誘発性は陰性と判断した。

2. 復帰変異試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌5株(TA100,

TA1535, TA98, TA1537, TA1538)およびトリプトファン要求性大腸菌1株(WP2hcr)を用い、ラット肝より調製した薬物代謝酵素系(S-9Mix)の存在下および非存在下で、Amesらの方法によりメタスルホカルブを0, 5, 10, 50, 100, 500, 1000および5000 μ g/plateの濃度で処理した時の遺伝子突然変異性を検討した。

その結果、S-9Mixの有無にかかわらず最高濃度である5000 μ g/plateにおいても、いずれの株にも対照群に比べて復帰変異コロニー数の増加を認めなかったことから、メタスルホカルブの復帰変異誘発性は陰性と判断した。

(財)残留農薬研究所, 1981年)

急性遅発性神経毒性試験

メタスルホカルブを5%アラビアゴム水溶液に懸濁させ、投与量133, 200, 300mg/kgを1群雌8羽の白色レグホンに1回経口投与し21日間観察する急性遅発性神経毒性予試験を行った。

その結果、300mg/kg投与群において投与2日後に2例死亡した以外は全て生存した。一般症状としては投与1~2時間後に鎮静、自発運動の低下を示し、1日後に回復したが、300mg/kg投与群の2例のみ1日後でも中毒症状が激しく2日後に死亡した。生存していた全てのニワトリは21日間の観察期間中に脚部麻痺、体重減少等は認めなかった。

以上より、メタスルホカルブは急性遅発性神経毒性を有しないものと判断した。

(日本化薬株, 1981年)

要 約

前述のような各種毒性試験を実施し、メタスルホカルブの安全性を評価した。

本剤の急性毒性は経口毒性において劇物相当であるが、実用場面における経皮毒性および吸入毒性は低いといえる。眼に対する刺激性はあるが、皮膚刺激性はまったくない。亜急性毒性試験における最高用量群で体重増加抑制、肝重量の増加、赤血球および血清コリンエステラーゼ活性の低下等がみられたが、特定の病理組織学的変化は認めず、最大無作用量は0.5mg/kg/日(強制経口投与試験、雌雄)であり、発がん性、催奇形性、変異原性および急性遅発性神経毒性も認めなかった。

メタスルホカルブは定められた使用方法、注意事項を遵守することにより、安全性を確保できる農薬であり、有用な農業資材の一つとして使用されている。

問合せ先

日本化薬株式会社 化学品事業本部 農薬事業部技術部

〒100 東京都千代田区丸の内1-2-1 東京海上ビル新館12階