

SAPの毒性試験の概要

アイ・シー・アイ・ジャパン株式会社 農薬事業部研究開発部登録課

薬剤の概要

SAPは、米国ストウアファー・ケミカル・カンパニー（現英国インペリアル・ケミカル・インダストリーズ：ICI社）が開発した有機リン系除草剤である。

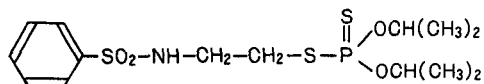
本剤はイネ科一年生雑草および畑地一年生雑草に優れた殺草効果を示し、また水稻、哺乳動物および水棲生物等に対する安全性が高い等の特長を有する。

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。

一般名：SAP (Bensulide ISO)

化学名：O,O-diisopropyl-S-[2-(benzenesulfonamide)ethyl dithiophosphate]

構造式：



分子式：C₁₄H₂₄NO₄PS₃

分子量：397.5

性状：琥珀色液体

融点：34.4℃

比重：1.25 (d²²)

屈折率：1.5438 (n_D³⁰)

溶解度：アセトン、メタノールに易溶。キシレンに中程度、ケロシンに300ppm。水に25ppm(いずれも20℃)。

急性毒性試験

急性毒性試験成績を表1に示す。

表1：SAPの急性毒性試験成績

検体	動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関	報告書作成年		
原体	ラット	経口	雄	1200	臨床医科研究所	1980		
			雌	845				
		吸入	雌雄	>2000			I C I 社	1989
			雌雄	>1.75(mg/l)				
	マウス	経口	雄	2600	臨床医科学研究所	1980		
			雌	2050				
50%乳剤	ラット	経口	雄	819	ウッドワード研究所	1965		
			雌	704				
	マウス	経口	雄	2925			I C I 社	1989
			雄	2918				

刺激性試験

眼一次刺激性試験

SAP原体0.1mlをウサギの左眼結膜囊内に投与し、角膜、虹彩および結膜にみられた変化を投与後4日間にわたり観察し、刺激性変化を評価した。右眼には投与

せず、これを対照とした。その結果、投与2時間後の観察で、結膜に軽度の刺激性変化がみられ、3日後まで持続した。

以上の結果から、SAP原体は、ウサギの眼に対して軽度の刺激性があるものと判断された。

(ICI社、1989年)

皮膚感作性試験

Buehler 法の変法を用いて、SAP 原体のモルモットに対する皮膚感作性を試験した。その結果、一般状態および体重に変化はみられず、陽性反応もみられなかった。陽性対照物質ジニトクロロゼンゼンを適用した動物には陽性反応がみられた。

以上の結果から、SAP 原体はモルモットに対し皮膚感作性を示さないものと判断された。

(ストウファー・ケミカル・カンパニー、1986年)

急性遅発性神経毒性試験

SAP 原体のニワトリにおける急性遅発性神経毒性をホワイトレグホン種を用いて評価した。用量設定のため、予め急性毒性試験および血漿コリンエステラーゼ活性測定試験を行った。その結果に基づいて0、724、1240、3100mg/kgの用量で、3週間の間隔をおいて2回経口投与した。陽性対照物質として TOCP を用いた。その結果、1240および3100mg/kg投与群に、投与8~29日後にかけて歩行行動の異常がみられた。しかしながら、これらの症状は一過性であり遅発性神経毒性による症状とは考えられなかった。また、病理組織学的にも有意な変化は認められなかった。一方、TOCP 投与群では臨床的にも病理学的にも遅発性神経毒性を示す症状がみられた。

以上の結果から、SAP 原体はニワトリに対して急性遅発性神経毒性はないものと判断された。

(ストウファー・ケミカル・カンパニー、1982年)

亜急性毒性試験

1. Wistar 系ラット 3 ヶ月亜急性毒性試験

SAP を0、10、25、100、250および1000ppm含有する飼料でラットを3ヶ月間飼育した。その結果、摂餌量および一般症状に変化はみられなかった。血液生化学的検査では、1000ppm投与群の雌雄および250ppm投与群の雌にコリンエステラーゼ活性の抑制がみられた。また、1000ppm投与群の雄に肝重量の増加がみられ、病理学的検査では1000および250ppm投与群の肝に軽度の胆管増生、肝細胞の変性、脾の充血および褐色色素の沈着がみられた。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は、100ppm(雄8.3mg/kg/day、雌8.1mg/kg/day)であると判断された。(奈良医大付属ガンセンター、1972年)

2. ICR 系マウス 3 ヶ月亜急性毒性試験

SAP を0、25、100、250、1000および2500ppm含有する飼料でマウスを3ヶ月間飼育した。その結果、2500ppm投与群の雌雄各1例に死亡、同群の雌雄、1000および250ppm投与群の雄に体重増加抑制がみられた。生化学的検査では2500および1000ppm投与群にコリンエステラーゼ活性の抑制が、また2500ppm投与群の雌雄および1000ppm投与群の雌に肝重量の増加がみられ、病理学的検査では肝に軽度の胆管増生、肝細胞の変性、脾の褐色色素沈着および充血がみられた。また2500ppm投与群の雄にはさらに腎間質に細胞浸潤がみられた。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は100ppm(雄18.2mg/kg/day、雌19.1mg/kg/day)であると判断された。(奈良医大付属ガンセンター、1972年)

慢性毒性(発癌性)試験

1. SD 系ラット慢性毒性試験

SAP を0、1、4および16mg/kg/dayの用量になるように飼料に混じ、ラットを104週間飼育した。その結果、いずれの投与群でも体重、摂餌量、一般状態、血液学的検査、尿検査、臓器重量および病理学的検査結果に検体投与による影響はみられなかったが、生化学的検査で16mg/kg/day投与群の雌雄に赤血球および血漿コリンエステラーゼ値の低下がみられた。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は4mg/kg/dayであると判断された。

(ヘイズルトン研究所、1979年)

2. CD 系マウス慢性毒性試験

SAP を0、10、30および100mg/kg/dayの用量になるように飼料に混じ、マウスを一生飼育した。その結果、いずれの投与群でも、体重、摂餌量、一般状態、臓器重量、血液学的検査、尿検査および血液生化学的検査結果に検体投与に起因する影響はみられなかった。病理学的検査では、肉眼所見として100mg/kg/day投与群の雌で12ヶ月目に肝の淡黄色塊、また組織学的には同群の雄で12ヶ月目に多発巣状性肝細胞肥大等がみられた。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は30 mg/kg/day であると判断された。

(インターナショナル・リサーチ・アンド・デベロップメント社、1979年)

催奇形性試験

1. ラットにおける試験

SAP を 0、5.5、23 および 95 mg/kg/day の用量で、ラットに妊娠 6 から 20 日目まで、毎日 1 回強制経口投与した。妊娠 21 日目に帝王切開し、黄体数、着床位置、着床数、吸収胚数および生存・死亡胎仔数を調べ、肉眼的病理検査および血漿・赤血球コリンエステラーゼの測定を行った。また、生存胎仔の体重を測定し、外形、骨格および内臓の異常を検査した。その結果、95 mg/kg 投与群の母動物に子宮受傷による死亡、振顫、平均体重の低下、妊娠 9～16 日目にかけての摂餌量の減少、肝重量の増加がみられた。また 95 および 23 mg/kg 投与群に血漿コリンエステラーゼ活性の低下がみられた。胎仔には検体投与に起因する変化はみられなかった。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は 5.5 mg/kg/day であると判断された。

(ストウファー・ケミカル・カンパニー、1985年)

2. ウサギにおける試験

SAP を 0、5、20 および 80 mg/kg/day の用量で、ウサギの妊娠 7 から 19 日目まで、毎日 1 回強制経口投与した。妊娠 29 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、着床痕数、吸収胎仔数および生存・死亡胎仔数を調べた。また、生存胎仔の体重を測定し、外形、骨格および内臓の異常を検査した。その結果、80 mg/kg/day 投与群の母動物に 3 例の流産、排便、排尿頻度の低下、発育抑制(投与期間中のみ)、摂餌量の低下がみられた。20 mg/kg/day 投与群の母動物に体重増加量の軽微な低下がみられた。胎仔には肋骨、胸骨異常、尾の欠損、手根骨部の湾曲および白内障等が散見されたが、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

以上の結果から、本試験における最大無作用量は 5 mg/kg/day であると判断された。

(ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社、1985年)

変異原性試験

1. 復帰変異試験

Salmonella typhimurium のヒスチジン要求株 (TA98、TA1537、TA1538、TA100、TA1535) および *Escherichia coli* のトリプトファン要求性 (WP2 hcruvr A) を用いてラット肝薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で、Ames 法に準じて変異原性を検定した。SAP の試験濃度は 1000～50000 μg /プレートとした。その結果、SAP は、いずれの菌株に対しても代謝活性化系の存在の有無にかかわらず、復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照物質として用いた N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、2-ニトロフルオレン、9-アミノアクリジンおよび 2-アミノアントラセンは、復帰変異コロニー数を顕著に増加させた。

以上の結果から、SAP の復帰変異誘発性は陰性であると判断された。(財団法人残留農薬研究所、1982年)

2. Rec-assay

Bacillus subtilis の組換え修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用いた Rec-assay 法で DNA 損傷誘発性を検定した。試験濃度は 100～20000 μg /ディスクとし、対照物質にはカナマイシンとマイトマイシン C を用いた。その結果、SAP は、いずれの濃度においても、両菌株に対しほとんど生育阻止を示さなかった。一方、陽性対照物質として用いたマイトマイシン C は、両菌株に対して明らかに異なった程度の生育阻止を示し、陰性物質として用いたカナマイシンは両菌株に同程度の生育阻止を示した。

以上の結果から、SAP の DNA 損傷性は陰性であると判断された。(財団法人残留農薬研究所、1982年)

3. 細胞遺伝学的試験

マウスリンパ腫細胞 (L5178Y 系) を用いて、ラット肝薬物代謝酵素系の存在下および非存在下で検体を暴露し、培養後に細胞の生存率を測定し染色体を検査した。SAP は、代謝活性化系非存在下では 0.001～0.014 $\mu\text{l}/\text{ml}$ 、存在下では 0.02～0.07 $\mu\text{l}/\text{ml}$ の濃度で処理した。その結果、SAP 処理群には、染色体異常の発現頻度に、濃度依存性のある、あるいは対照群と比較して統計学的に有意な増加はみられなかった。一方、陽性対照と

して用いたエチルメタンスルホネートあるいはN-ニトロジメチルアミンでは、染色体異常の発現頻度に増加がみられた。

以上の結果から、SAPの染色体異常誘発性は陰性であると判断された。

(ストウファー・ケミカル・カンパニー、1984年)

一般薬理試験

ICR系マウス、Wistar系ラット、ハートレー系モルモット、日本白色種ウサギにSAP原体を投与することにより、中枢神経系、呼吸・循環器系、末梢自律神経系、運動神経系、血液、腎機能およびコリンエステラーゼ活性に及ぼす影響を調べた。その結果、マウスで1000mg/kg以上の投与群に運動低下および死亡が、ウサギで60mg/kg以上の投与群に体温低下がみられた。また、イヌで30mg/kg以上の投与群に血圧・心拍数・血流量の低下がみられた。ウサギで100mg/kg投与群の子宮の律動振幅の増加、in vitroでウサギ赤血球に 1×10^{-4} g/ml以上の処理群で溶血がみられた。ウサギでは200mg/kg以上の投与群、ラットでは250mg/kg以上の投与群で血漿コリンエステラーゼ活性の低下がみられた。

(メクト研究所、1989年)

要 約

SAPの安全性評価のため、各種毒性試験を行った。その結果、本剤は急性毒性が低く、眼に対する刺激性も軽微なものであった。亜急性および慢性毒性試験では、高用量投与群にのみ臨床病理学的な変化がみられた。また、繁殖性に及ぼす影響および催奇形性はみられず、変異原性は陰性であった。

SAPは、メヒシバ、オヒシバ、カヤツリグサ等のイネ科の1年生雑草を対照にした除草剤(ロンパー乳剤)として昭和41年10月に登録を取得した。その後、食用分野に適用拡大登録され、米、野菜、豆類についてそれぞれ0.1ppm、いも類について0.5ppmの登録保留基準値が設定された。SAPは定められた使用基準を遵守すれば安全性の高い有用な薬剤であると考えられる。

問合せ

アイ・シー・アイ・ジャパン株式会社

農薬事業部研究開発部登録課

〒100東京都千代田区丸の内1-1-1 パレスビル8階