

ブラストサイジン S の毒性試験の概要

科研製薬株式会社 特薬部

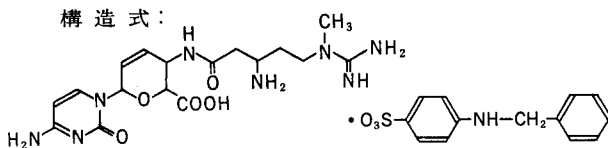
薬剤の概要

ブラストサイジン S は、土壤中より採取した放線菌 *Streptomyces griseochromogenes* Fukunaga の産生する抗稲いもち病物質で、1958年に東京大学と農林省農業技術研究所の共同研究によって発見された。1961年に有機水銀との混合剤として登録、上市された。その後単剤として1965年に2.0%乳剤、1967年に0.16%粉剤が登録され、非水銀の稲いもち病防除剤として広く使用されている。農薬原体としては水に不溶性のベンジルアミノベンゼンスルホン塩酸が使用されている。本剤の化学構造、物理化学的性質を以下に記す。

一般名：ブラストサイジン S (ベンジルアミノベンゼンスルホン塩酸) Blasticiden S (benzylaminobenzene sulfonate)

化学式：1-(4-amino-1,2-dihydro-2-oxopyrimidin-yl)-4-[(S)-3-amino-5-(1-methyl-guanidino)valeramido]-1,2,3,4-tetrahydro-β-D-erythrohex-2-enopyran-uronic acid-benzylaminobenzene sulfonate

構造式：



分子式：C₁₇H₂₆O₅N₈ · C₁₃H₁₂O₃NS

分子量：684

外観：微褐色結晶性粉末

融点：218~220℃ (分解)

溶解度(g/l)：水、N/10塩酸、アセトン、メタノール、DMSO いずれも0.1g/l以下、N/10水酸化ナトリウム50g/l

急性毒性

動物種	経路	性	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (実施年)
ラット	経口	雄	56.8	科研化学株* (1976年)
		雌	55.9	
	皮下	雄	5.26	
		雌	6.32	
	腹腔	雄	5.16	
		雌	7.18	
静脈	雄	1.91		
	雌	2.37		
マウス	経口	雄	51.9	科研化学株* (1976年)
		雌	60.1	
	皮下	雄	1.59	
		雌	2.95	
	腹腔	雄	1.76	
		雌	3.06	
静脈	雄	1.06		
	雌	1.91		
ラット	経皮	雄	>500	科研化学株* (1978年)
		雌	>500	

*現：科研製薬株

刺激性

1. 眼刺激性

ブラストサイジン S 原体の1~30μg を水に懸濁してウサギの片方の眼に適用した。

1 μg では角膜および結膜に変化を認めなかった。5 μg では軽度の眼瞼炎、結膜充血および角膜混濁が認められた。15 μg では中等度の変化で、それ以上の点眼量では薬量と眼障害程度との間に高い相関が認められた。なお、この変化は、酢酸カルシウムの添加により軽減が認められた。(日本農薬株、1978年)

2. 皮膚刺激性

4×4センチのリント布上にブラストサイジン S 0.16%粉剤の500mgをのせ、ウサギ背部皮膚の有傷および無

傷部位の各々に適用した。

無傷部位では観察期間を通じて紅斑および浮腫などの刺激反応は観察されなかったが、有傷部位では24時間後に紅斑が認められ、48時間より痂皮形成が認められたが、192時間までに消失した。本剤は弱い刺激性ありと判定した。(日本科学飼料協会、1983年)

皮膚感作性

ハートレイ系モルモットを用いて Maximization 法により皮膚感作性の評価を行った。プラストサイジン S 2%乳剤の0.5%液0.05mlを皮内注射し、7日後に0.2mlをろ紙を用いて48時間閉塞貼付した。閉塞貼付解除12日後に本剤0.5%液の0.05mlを24時間閉塞貼付により誘発した。

その結果、誘発解除24及び48時間後に紅斑がみられたが、本剤の皮膚一次刺激に基づいた変化であり、皮膚感作性はなかった。(科研製薬㈱、1987年)

亜急性毒性

1群雄1~2匹のイヌにプラストサイジン S 原体を0、0.5、5、50および500 μ g/kg体重になるように含有した飼料を4カ月間制限摂食させ、必要に応じて牛乳または無添加飼料を補給した。

その結果、5、50および500 μ g/kg群は、下痢及び臓器(胃・小腸・大腸・肝・腎・脾)の病理学的変化が認められ、500 μ g/kg群では顕著であった。0.5 μ g/kg群は対照群との間に差が認められなかった。

従って、無作用量は0.5 μ g/kg/dayであった。

(科研化学㈱、1972年)

慢性毒性・発がん性

1. ラットを用いた試験(12カ月)

1群雌雄各10匹のラットにプラストサイジン S 原体を0、1、10および100ppm含有した飼料を12カ月間摂食させた。

その結果、100ppm群では死亡例及び発育抑制が認められ、血液検査値(赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット)および血清生化学検査値(総蛋白、コレステロール、アルカリホスファターゼ、コリンエステラーゼ、Ca⁺⁺、K⁺)の変化が、また、病理学的検査において肝

細胞の混濁腫脹、肝細胞核腫大、胃粘膜萎縮が認められた。10ppm群では死亡は認められなかったが、血清生化学検査値(総蛋白、GOT、GPT、アルカリホスファターゼ)の変化が認められた。1ppm群は死亡が認められず、一般症状なども対照群と差が認められなかった。

従って、無作用量は雌雄とも1ppm(雄0.043mg/kg/day、雌0.048mg/kg/day)であった。

(科研化学㈱他、1976年)

2. ラットを用いた試験(24カ月)

1群雌雄各20匹のラットにプラストサイジン S 原体を0、1、10及び100ppm含有した飼料を24カ月間摂食させた。

その結果、100ppm群は軟便、食欲減退、行動不活発化がみられ、顕著な発育抑制と高い死亡率を示した。血液検査値(赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット)及び血清生化学検査値(糖、コレステロール、GOT、GPT、アルカリホスファターゼ)の低下が認められ、臓器重量対体重比の増加、副腎皮質空胞混濁化、肝細胞混濁腫脹、肝細胞核腫大、胃粘膜萎縮が認められた。10ppm群は一般症状、体重、飼料摂取量、死亡率に変化は認められなかったものの、血清生化学検査値(糖、GOT、GPT、アルカリホスファターゼ)の低下が認められた。また病理学的検査で副腎皮質空胞混濁化、肝細胞混濁腫脹、胃粘膜萎縮が認められた。1ppm群では対照群と差が認められなかった。

従って無作用量は雌雄とも1ppm(雄0.035mg/kg/day、雌0.041mg/kg/day)であった。

認められた腫瘍は下垂体腫瘍と乳腺腫瘍などの自然発生の良性腫瘍が主であり、対照群と投与群との間に明らかな差は認められず、プラストサイジン S 投与によると考えられる発がんまたは発がん助長などの影響は無いものと考えられた。(科研化学㈱他、1976年)

3. イヌを用いた試験(24カ月)

1群雌雄各4頭のイヌにプラストサイジン S 原体を0、0.5、7、100 μ g/kg体重になるように50mlの牛乳に混合して1日1回24カ月間摂食させ、飼料は1日2回定量を給与した。

その結果、100 μ g/kg群は嘔吐、軟便または下痢、食欲減退、発情微弱または無、開始時から12週目頃まで発育抑制がみられた。血清コレステロール、GOT、Ca⁺⁺の変化、病理学的検査では肝細胞萎縮、腎糸球体萎縮

傾向、脾の胚中心拡張活性化およびうっ血傾向、リンパ節の胚中心拡張活性化が認められた。7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群は夏期に雌で食欲減退が認められ、1例は無発情であった。血清コレステロール、アルカリホスファターゼの変化が認められた。0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群は対照群と差が認められなかった。

従って、無作用量は0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。

また、腫瘍はすべての群においてまったく認められなかった。(科研化学(株)他、1976年)

繁殖性・催奇形性

1. マウスを用いた繁殖及び催奇形性試験

プラストサイジン S 原体を0、0.1、1及び10ppm含有した飼料をマウスに摂食させ、生殖能力に及ぼす影響について2世代にわたって検討し、併せて胎仔毒性と催奇形性の有無を検討した。

試験期間中、すべての動物に投与による中毒症状や死亡はみられなかった。

親動物の観察では、10ppm群において雌雄ともに離乳後初期において一時的に体重増加の抑制と飼料摂取量の減少が認められたが、その後回復がみられた。生殖能力については、交尾率、妊娠率、出産率、哺育率および妊娠期間のいずれの指標にも各群に差は認められなかった。

仔動物の観察では、哺育仔の性比や生存率は各群に差はみられなかったが、出生直後及び離乳時の体重は雌雄ともに10ppm群で抑制される傾向がみられた。発育分化は F_1 ・ F_{11} 各世代とも10ppm群で精巣下降の遅延が、全投与群で膈開口の遅延が認められた。一般行動及び諸機能では投与群と対照群の間に有意の変化は認められなかった。 F_{116} 世代における生育後の血液及び生化学検査において10ppm群は対照群と比べ雄ではヘマクリット値及び総コレステロールの低下、雌ではコリンエステラーゼ及びGOTの低下が認められた。臓器重量では雄の10ppm群で精巣重量の増加が認められたが、病理学的検査においては異常は認められなかった。

妊娠末期の着床所見においてはいずれの投与群でも全く影響は認められなかった。生存胎仔の外形・内臓異常にも対照群との間に差は認められなかったが、骨格検査では各世代とも10ppm群で化骨遅延傾向が認められた。

以上の結果、10ppm群で各世代ともわずかながら体重

抑制が認められ、各投与群で生後発育分化の一部遅延が認められたものの、繁殖能はいずれの投与群でも何ら影響はみられなかった。また最高投与量である10ppm群でも何ら催奇形性は認められなかった。

(科研化学(株)他、1976年)

2. ラットを用いた催奇形性試験

プラストサイジン S 原体の0、0.025、0.25および2.5 mg/kgを雌のラットに妊娠7日から17日まで経口投与して、胎仔毒性と催奇形性の有無について検討した。

母動物に対する影響は、0.025、0.25mg/kg群では何れも変化はみられなかった。2.5mg/kg群では投与初期に軽度の体重減少傾向と飼料摂取量の減少が認められた。妊娠末期の胎仔観察において検体投与による考えられる変化は認められなかった。骨格検査では2.5mg/kg群で化骨進行度の軽度な遅延が認められたが、他の骨格観察及び内臓観察においてプラストサイジン S 投与による考えられる変化は認められなかった。

従って、親動物および胎仔の発生に対する無影響量は0.25mg/kgであり、胎生期における永続的な形態異常や機能障害の誘発は無いものと考えられた。

(科研製薬(株)、1988年)

変異原性

1. DNA 修復試験

Bacillus subtilis の組換修復機構野生株(H-17)と欠損株(W-45)を用い、Rec-assay法でDNAの損傷誘発性を検索した。検体は水溶性のプラストサイジン S 塩酸塩とベンジルアミノベンゼンスルホン酸ナトリウムを1:1(モル比)に混合して供試した。

プラストサイジン S は最高濃度(500 $\mu\text{g}/\text{ディスク}$)においても両株にほとんど生育阻止を認めなかった。

(残留農薬研究所、1976年)

2. 復帰変異性試験

Salmonella typhimurium のヒスチジン要求性株4株および*Escherichia coli* のトリプトファン要求性株2株を用い、Amesらの方法を用いてラット肝から調製した薬物代謝酵素系の存在下および非存在下で遺伝子突然変異性を検索した。検体はDNA修復試験と同じものを用いた。

プラストサイジン S はS-9 Mixの有無にかかわら

ず最高濃度(1,000 μ g/プレート)においても、対照に比べ復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

(残留農薬研究所、1976年)

3. 宿主経路による復帰変異性試験

ICR 系雄マウスを用いて、プラストサイジン S 原体を16.5、33.0mg/kgの濃度で1日1回2日間強制経口投与を行い、2回目の投与直後にヒスチジン要求性のサルモネラ菌 G-46株を腹腔内投与した。3時間後に腹腔内より菌液を回収して、復帰変異性を検定したところ、復帰変異菌数の増加は認められなかった。

(残留農薬研究所、1976年)

4. 染色体異常誘発試験

チャイニーズハムスターの肺線維芽細胞(CHL細胞)を用いてS-9 Mixの存在下および非存在下で染色体異常の検定を行った。プラストサイジン S 原体の濃度はS-9 Mixの存在下及び非存在下とも0.5~5 μ g/mlとした。

その結果、プラストサイジン S 原体はS-9 Mixの有無にかかわらず、いずれの濃度においても染色体異常の有意な増加は認められなかった。

(科研製薬(株)、1987年)

要 約

プラストサイジン S の安全性評価を行うための各種毒性試験を実施した。

その結果、本剤はやや高い急性毒性を示し、医薬用外劇物に指定されている。皮膚に対しては弱い刺激性があり、眼に対しては薬量に相関した強い刺激性が認められた。皮膚感作性試験では一次刺激性に基づいた紅斑は認められたものの感作性は無いと判断された。

ラットまたはイヌを用いた亜急性および慢性毒性試験では高用量群で軟便、下痢、食欲減退、行動不活発化がみられ顕著な発育抑制と高い死亡率を示し、消化器官等の病理変化が観察され、血液および血清生化学検査においても変化が認められた。しかし、発がん性または発がん助長などへの影響は認められなかった。

催奇形性試験では胎仔の化骨進行度の軽度な遅延が認められたが、形態異常や機能障害の誘発は無いものと考えられた。繁殖性試験では各世代とも一時的な体重増加の抑制や飼料摂取量の減少が観察された。また

仔動物の生後発育分化の一部遅延が認められたものの繁殖能には何ら影響はみられなかった。変異原性も全く認められなかった。

プラストサイジン S は定められた使用基準を遵守すれば安全性が確保され、昭和36年に登録以来長い間にわたり有用な農業資材の一つとして使用されている。

問合せ

科研製薬株式会社 特薬部

〒103 東京都中央区日本橋本町3-4-10

三井本町ビル