

ベンゾメート(シトラゾン)の毒性学的安全性

日本曹達株式会社 農医薬本部農薬開発部
Nippon Soda Co., Ltd.
Agro-Pharm Div., Product Development Dept.

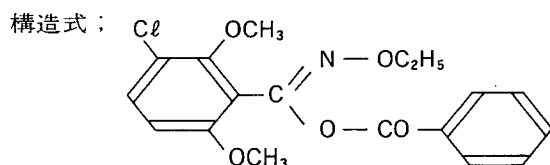
〔はじめに〕

ベンゾメート(シトラゾン)は、日本曹達(株)により発明・開発され昭和46年に農薬登録された、パノニカス属のハダニ類に対して優れた効果を示す殺ダニ剤である。

安全性研究において、種々の知見を得ているが、今回は毒性試験すなわち、急性毒性、刺激性、感作性、亜急性毒性、慢性毒性、繁殖性、催奇形性、変異原性に関する試験成績の概要を報告する。

〔名称・化学構造と性状〕

化学名；エチル＝O－ベンゾイル＝3－クロルー2，6－ジメトキシベンゾヒドロキシメート



分子式… $C_{18}H_{18}ClNO_5$

分子量…363.5

融点…72～73°C

蒸気圧… 3.4×10^{-6} mmHg (20°C)

種類名；ベンゾメート

商品名；シトラゾン

溶解度；水…30 ppm (20°C) (25°C)

アセトン…1,440 (g/l)

メタノール…63

クロロホルム…2,600

アセトニトリル…930

ヘキサン…8

キシレン…710

〔毒性試験〕

1. 急性毒性試験

下表に示す通り、顕著な中毒症状は認められなかった。

2. 刺激性試験

眼粘膜一次刺激性 9匹のウサギの右眼にベンゾメート20%乳剤0.1 mlを処理し、うち3匹は20～30秒後に洗眼し、7日間Draize法に従って観察した。洗浄、非洗浄両群とも刺激性は認められなかった。

皮膚一次刺激性 6匹のウサギの背部を刈毛し、健常皮膚と施傷皮膚を設定し、ベンゾメート20%乳剤を24時間塗布した。塗布後7日間Draize法に従って観察した。両皮膚区とも刺激性は認められなかった。〔試験機関；日本曹達(株)、平成元年報告〕

〔急性毒性試験成績〕

動物種	経路(性)	数	投薬量 (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (報告年)
マウス	経口(雄)	各6匹	2,000 ～15,000	12,000	日本曹達 株式会社 (昭和45年)
	経口(雌)	各6匹		14,500	
マウス	経皮(雄)	各6匹	2,000 ～15,000	>15,000	
	経皮(雌)	各6匹		>15,000	
マウス	腹腔(雄)	各6匹	1,760 ～9,000	2,670	
	腹腔(雌)	各6匹		1,760	
ラット	経口(雄)	各6匹	2,000 ～15,000	>15,000	
	経口(雌)	各6匹		>15,000	
ラット	経皮(雄)	各6匹	2,000 ～15,000	>15,000	
	経皮(雌)	各6匹		>15,000	
ラット	腹腔(雄)	各6匹	1,760 ～9,000	4,264	
	腹腔(雌)	各6匹		4,217	

3. 皮膚感作性試験

T-553を陽性対照剤とし、Draize法を用いて検討した。つまり、背部刈毛したモルモットに、ベンゾメート1%アラビアゴム懸濁液を週3回計10回皮内注射し、感作させた。感作部位と無処理部位に皮内注射し、48時間観察した。

その結果感作性はなかった。

〔試験機関；日本曹達（株）、昭和45年報告〕

4. 亜急性毒性

ラットにおける亜急性毒性 5週齢のWistar系ラット1群雌雄各12匹に、ベンゾメートを0、16、80、400、2,000、10,000 ppmの濃度で混入した粉末飼料を3ヵ月間摂取させた。

試験項目と試験結果は以下の通りである。

一般症状、死亡率、摂餌量、血液学的検査；投与による変化は認められなかった。

体重変化；10,000 ppm群に体重増加抑制が見られた。

血液生化学検査；10,000 ppm群で総コレステロール・BUNの増加と、ALPの低下が見られた。

尿検査；10,000 ppm群でpHとウロビリノーゲンが若干高かった。

病理学的検査；10,000 ppm群で肝臓・脾臓の重量増加が見られ、病理組織検査では肝臓の病理変化が見られた。

以上の結果から、ベンゾメートの最大無作用量は2,000 ppm（約150 mg/kg/day）と判断される。

〔試験機関；金沢大学、昭和45年報告〕

マウスにおける亜急性毒性 4週齢のICR系マウス1群雌雄各12匹に、ベンゾメートを0、16、80、400、2,000、10,000 ppmの濃度で混入した粉末飼料を3ヵ月間摂取させた。

試験項目と試験結果は以下の通りである。

一般症状、死亡率、血液学的検査；投与による変化は認められなかった。

体重変化；10,000 ppm群で体重増加抑制が見られた。

摂餌量；10,000 ppm群で摂餌量の若干少ない傾向が見られた。

病理学的検査；10,000 ppmで肝臓と脾臓の重量増加が見られ、病理組織検査では2,000 ppm以上群で肝臓に病理変化が見られた。

以上の結果から、ベンゾメートの最大無作用量は400 ppm（約60 mg/kg/day）と考えられる。

〔試験機関；金沢大学、昭和45年報告〕

5. 慢性毒性試験

ラットにおける慢性毒性／発癌性 Wistar系ラット1群雌雄各30匹に、ベンゾメートを0、25、100、400、1,600、10,000 ppmの濃度で混入した粉末飼料を24ヵ月間摂取させた。

試験項目と試験結果は以下の通りである。

一般症状、死亡率、尿検査；投与による変化は認められなかった。

体重変化；1,600 ppm以上の群で体重増加抑制が見られた。

摂餌量；10,000 ppm群で投与開始後一時的に、摂餌量・摂餌効率の低下が見られた。

血液学的検査；10,000 ppm群でヘモグロビン濃度・白血球数の増加と、ヘマトクリット値・赤血球数の減少が見られた。

血液生化学検査；投与量に相関した変化は認められなかった。

病理学的検査；病理組織検査では、1,600 ppm以上の群で肝細胞の褐色色素沈着が認められた。

以上の結果から、ベンゾメートの最大無作用量は、400 ppm（雄；20.6、雌；20.9 mg/kg/day）と判断され、また、ベンゾメートには、発癌性は認められなかった。

〔試験機関；奈良医科大学、昭和48年報告〕

マウスにおける慢性毒性／発癌性 ddy系マウス1群雌雄各60匹に、ベンゾメートを0、25、100、400、1,600、10,000 ppmの濃度で混入した粉末飼料を24ヵ月間摂取させた。

試験項目と試験結果は以下の通りである。

一般症状、死亡率、摂餌量、血液学的検査；投与による変化は認められなかった。

体重変化；10,000 ppm群で体重増加抑制が見られた。

病理学的検査；10,000 ppm群に肝重量および対体重比の増加が見られた。病理組織検査では、10,000 ppm群で肝臓に肝細胞の肥大等が見られた。

以上の結果から、ベンゾメートの最大無作用量は1,600 ppm（雄；252.9、雌236.1 mg/kg/day）と判断され、またベンゾメートには発癌性は認められなかった。

〔試験機関；奈良医科大学、昭和48年報告〕

6. 繁殖試験／催奇形性

三世代にわたってCD系ラットに、ベンゾメートを0、70、300、1,200 ppmの濃度で混入した粉末飼料を摂取させ、繁殖と催奇形性を試験した。試験結果は

以下の通りである。

親世代

一般症状、死亡率、体重変化、摂餌量、病理学的検査では、投与による一定した変化は認められなかった。

交尾率、受胎率、妊孕率、生存仔出産率等の繁殖能力に影響はなかった。

次世代

生存率、体重変化、離乳率等に投与による影響は見られなかった。

催奇形性

黄体数、着床数、生存胎仔数、生存胎仔体重等には影響は見られなかった。胎仔の外表・骨格および内臓検査では、投与による影響は見られなかった。

以上の結果から、ベンゾメートの最大無作用量は1,200 ppm (約90 mg/kg/day) と判断され、また、1,200 ppm群でも催奇形性はないと判断される。

〔試験機関；HRC (英国)、昭和50年報告〕

7. 催奇形性試験

マウスにおける催奇形性 ベンゾメートを、2.5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、ICR系妊娠マウス1群20匹に、妊娠0日から14日まで0、10、50、250、500 mg/kg/dayの投与レベルで強制経口投与し、妊娠18日目に屠殺した。

試験項目と試験結果は以下の通りである。

(母獣)

一般症状、体重変化、妊娠率、着床所見とも、投与による変化は見られなかった。

(胎仔)

性比、外表、内臓および骨格検査では、投与による変化は見られなかった。

以上の結果から、ベンゾメートの妊娠マウスでの最大無作用量は500 mg/kg/dayであり、500 mg/kg/dayまで投与しても胎仔に催奇形性は認められなかった。

〔試験機関；日本曹達 (株)、昭和45年報告〕

8. 変異原性試験

Rec-assay *B. subtilis* H 17、M 45株を用い、20~2,000 µg/discの濃度で試験した。陰性および陽性対照として、KanamycinおよびMitomycin Cをそれぞれ用いた。

その結果、ベンゾメートはDNA損傷性に対して陰性であった。

〔試験機関；(財)残留農薬研究所、昭和52年報告〕
Ames test *S. typhimurium* TA系5株と*E. Coli* WP 2 uvr A株を用いて、ラット肝臓の薬物代謝酵素系(S9)による代謝活性化を含む試験を、1~5,000 µg/plateの濃度で行った。

その結果、ベンゾメートは遺伝子突然変異性に対して陰性であった。

〔試験機関；スタンフォード研究所(米国)、昭和52年報告〕

染色体異常試験 CHL細胞を用いて、S9による代謝活性化を含む*in vitro*試験を10~160 µg/ml (直接法)、1,200~3,000 µg/ml (代謝活性化法)の濃度で実施した。陽性対照としてMitomycin Cおよびベンツピレンを用いた。

その結果、ベンゾメートは染色体異常誘発性に対して陰性であった。

〔試験機関；日本曹達 (株)、平成元年報告〕

9. 要約

ベンゾメートの安全性を評価するために各種毒性試験を行い、その結果から次のように考察される。

本剤のラットでの急性経口・急性経皮LD₅₀値は、15,000 mg/kg以上と毒性は弱く、顕著な中毒症状は認められなかった。眼粘膜一次刺激性、皮膚一次刺激性、皮膚感作性は認められなかった。

以上のように、本剤の安全性は高く、一般的な注意事項を遵守すれば、作業員・散布者の健康をそこねることはない判断される。

本剤を実験動物に長期間にわたって経口摂取させた場合の主たる毒性学的影響は、体重増加抑制および、薬物代謝を行う肝臓に対する影響であると考えられる。これを指標とした場合、長期毒性試験の最大無作用量は、ラット20.6 mg/kg/day (400 ppm)、マウス236.1 mg/kg/day (1,600 ppm) と判断され、ラット・マウスでは最高投与量でも発癌性は認められなかった。また、本剤には、次世代に及ぼす影響、催奇形性、突然変異性はないと判断される。

これら安全性試験に基づき、安全使用基準が定められている。昭和46年8月に農林水産省に農薬登録された。登録保留基準値は、果実5 ppmである。

〔問い合わせ先
日本曹達株式会社 農医薬本部農薬開発部〕