

CPCBS(サッピラン)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〕

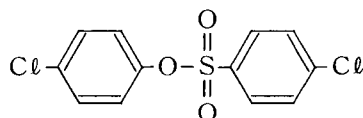
CPCBS(サッピラン)は、日本曹達(株)がDow Chemical社から昭和29年に技術導入し、生産・販売を開始した。ハダニの殺卵剤として優れた活性を有している。

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、薬理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：パラクロルフェニルパラクロルベンゼン
スルホネート

構造式：



分子式…… $C_{12}H_{10}Cl_2O_3S$

分子量……303.2

融点……86.5

比重……1.54/20°C

蒸気圧…… 2.5×10^{-8} mmHg (25°C)

種類名：CPCBS、クロルフェンソン
(ISO)

商品名：サッピラン

溶解度：水 …………… 0.2ppm (25°C)

(20°C) アセトン …………… 1,300 (g/l)

メタノール…………… 55

クロロホルム…………… 1,100

アセトニトリル…………… 460

ヘキサン…………… 30

キシレン…………… 780

〔毒性試験〕

1. 急性毒性試験

下表のように、急性毒性的観点からCPCBSの安全性は高い。

2. 刺激性試験

眼粘膜一次刺激性 12匹のウサギの右眼に、CPCBS25%乳剤の原液または1,000倍希釈液を0.1ml処理し、30秒後に原液処理のうち3匹を温水で洗浄し、原液処理の残りの6匹と希釈液処理の3匹は洗浄せずに、Draize法に従って7日間観察し、症状の残っている群は症状が消えるまで観察した。

その結果、原液非洗浄群は10日目には回復し、原液洗浄群は6日目には回復する刺激性が認められた。希釈液群では何ら異常は認められな

〈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10匹	2,500 ~10,000	>10,000	日本曹達 株式会社 (昭和48年)
	経口(雌)			>10,000	
マウス	経皮(雄)	各10匹	6,000 ~10,000	>10,000	
	経皮(雌)			>10,000	
マウス	腹腔(雄)	各10匹	1,000 ~3,000	1,754	
	腹腔(雌)			1,841	
ラット	経口(雄)	各10匹	2,500 ~10,000	8,800	
	経口(雌)			8,600	
ラット	経皮(雄)	各10匹	6,000 ~10,000	>10,000	
	経皮(雌)			>10,000	
ラット	腹腔(雄)	各10匹	1,372 ~4,900	約 3,000	
	腹腔(雌)			3,200	
ラット	吸入(雄)	各5匹	0.26(mg/l) 0.26(mg/l)	>0.26	日本曹達 株式会社 (昭和62年)
	吸入(雌)			>0.26	

った。

皮膚一次刺激性 6匹のウサギの背部を刈毛し、CPCBS25%乳剤の原液または1,000倍希釈液0.5mlをリント布にしみ込ませて4時間塗布し、Draize法に従って14日間観察した。

その結果、原液群は10日目に回復する刺激性が認められたが、希釈液群では何ら異常は認められなかった。

〔試験機関：日本曹達(株)、昭和61年報告〕

3. 皮膚感作性試験

DNCBを陽性対照とし、Maximization法を用いて検討した。つまり、背部刈毛したモルモットに、CPCBS 5%コーン油溶液0.05mlを2ヵ所ずつ皮内注射し、1週間後に注射部位を刈毛してCPCBS80%含有白色ワセリン液を塗布する2段階で感作させた。その後誘発塗布を行い、72時間観察した。

その結果、何ら異常は認められなかった。

〔試験機関：日本曹達(株)、昭和62年報告〕

4. 亜急性毒性試験

ラットにおける亜急性毒性 2~3ヵ月齢のラット1群雌雄各40匹に、CPCBSを0、100、300、3,000ppmの濃度に混入した粉末飼料を370日間摂取させた。

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；300ppm以上の群に体重増加抑制が見られた。

病理学的検査；100ppm以上の群に肝臓、300ppm以上の群に腎臓の湿重量増加が見られ、病理組織検査では肝臓の変性が見られた。

以上の結果から、CPCBSの最大無作用量は100ppm以下と判断される。

〔試験機関：Dow Chemical (米国)、昭和39年報告〕

犬における亜急性毒性 1群各4匹のビーグル犬に、粉末飼料に混入したCPCBSを0、5、15、50mg/kg/dayの割合で6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、体重変化、血液学的検査、

尿検査；投与による変化は認められなかった。病理学的検査；15mg/kg以上の群に肝重量の軽度な増加が見られたが、病理組織検査では投与による変化は認められなかった。

以上の結果から、CPCBSの最大無作用量は5mg/kg/dayと考えられる。

〔試験機関：Rochester大学 (米国)、昭和39年報告〕

5. 慢性毒性試験

ラットにおける慢性毒性/発癌性 1群雌雄各40匹のラットに、粉末飼料に混入したCPCBSを0、0.63、1.25、2.5、5、15、50mg/kg/dayの割合で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；15mg/kg以上の群で軽度な体重増加抑制が見られた。

病理学的検査；2.5mg/kg以上の群で肝重量の増加と15mg/kg以上の群で腎臓重量の増加が見られた。病理組織検査では、2.5mg/kg以上の群で肝臓および腎臓に病理変化が認められた。

以上の結果から、CPCBSの最大無作用量は、1.25mg/kg/dayと判断され、また、CPCBSには発癌性は認められなかった。

〔試験機関：Dow Chemical (米国)、昭和39年報告〕

マウスにおける慢性毒性/発癌性 6週齢のBDF₁系マウス1群雌雄各60匹に、CPCBSを0、15、60、240ppmの濃度に混入した粉末飼料を24ヵ月間摂取させた。別に中間屠殺(12ヵ月)用に1群雌雄12匹を用いた。

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、体重変化、摂餌量、摂水量、尿検査；投与による変化は認められなかった。血液学的検査；240ppm群で総白血球数の増加が見られた。

血液生化学検査；240ppm群でGOT・GPTの増加が見られた。

病理学的検査；240ppm群に肝重量の増加が見られた。病理組織検査では、肝臓を含め投与による変化は認められなかった。

以上の結果から、CPCBSの最大無作用量は60 ppm (約 9 mg/kg/day) と判断され、また、CPCBSには発癌性は認められなかった。

〔試験機関：奈良県立医科大学、昭和56年報告〕

6. 繁殖試験

ラットにおける累代繁殖／催奇形性 二世代にわたってSD系ラットに、CPCBSを、0、15、60、240ppmの濃度に混入した粉末飼料を摂取させた。試験結果は以下の通りである。

親世代

一般症状、死亡率、摂餌量、病理学的検査では投与による変化は認められなかったが、240 ppm群で体重増加抑制が見られた。

交尾率、妊孕率、生存仔出産率等の繁殖能力には影響がなかった。

次世代

生存率、体重変化、機能の発達、離乳率等に投与による影響は見られなかった。

催奇形性

着床数、生存胎仔数、生存胎仔体重、胎仔の外表面・骨格・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、CPCBSの最大無作用量は60 ppmと判断され、また、240ppm群でも催奇形性はないと判断される。

〔試験機関：奈良県立医科大学／(株)生物医学研究所、昭和55年報告〕

7. 催奇形性試験

ウサギにおける催奇形性 CPCBSを10%アラビアゴム水溶液に懸濁し、妊娠ウサギ1群15匹に、妊娠6日目から18日目まで、0、10、50、250mg/kg/dayの投与レベルで強制経口投与し、妊娠28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、死亡率に変化は見られなかったが、50mg/kg/day以上の投与で体重増加抑制が見られた。また、250mg/kg群では肝肥大と肝重量の増加、肝の脂肪変性の増加が見られた。

黄体数、着床数、生存胎仔数には影響が見られなかった。

(胎仔)

胎仔体重、胎盤重量、性比等には影響は見られなかった。外表、内臓および骨格検査では投与による影響はなかった。

以上の結果から、CPCBSの妊娠ウサギでの最大無作用量は10mg/kg/dayであり、250mg/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62年報告〕

8. 変異原性試験

Rec-assay *B. subtilis* H17、M45株を用い、20～2,000 μ g/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、CPCBSはDNA損傷性に対して陰性であった。

Ames test *S. typhimurium* TA 5株と*E. Coli* WP2hcr株を用いて、ラット肝臓の薬物代謝酵素系(S 9)による代謝活性化を含む試験を、10～5,000 μ g/plateの濃度で行った。

その結果、CPCBSは遺伝子突然変異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53年報告〕

染色体異常 *in vitro*でCHL細胞を用いて、直接法(24と48時間処理)および代謝活性化法(6時間処理)による試験を行った。陽性対照として直接法ではMitomycin C、活性化法ではBenzopyreneを用いた。CPCBSの濃度は、24時間処理3.63～58、48時間処理12～96、6時間処理67.5～540 μ g/lとした。

その結果、CPCBS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)、昭和62年報告〕

9. 薬理

CPCBSの一般薬理試験として、一般症状、循環器系、摘出臓器などに及ぼす影響を検討した。循環器系では、血圧・心拍数および呼吸の変化を観察した。摘出臓器では腸管の収縮に対する作用を観察した。

その結果、CPCBSは中枢抑制的な作用および筋弛緩作用を示し、LD₅₀の約半量では血圧を持続的に低下させると考えられる。また、弱いな

がアセチルコリンおよびヒスタミンに対してやや特異的に拮抗^{キツヨク}すると考えられた。

〔試験機関：日本曹達(株)、昭和62年報告〕

10. 要約

CPCBS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LD₅₀値は8,600 mg/kg、急性経皮LD₅₀値は10,000mg/kg以上、急性吸入LC₅₀値は0.26mg/l以上といずれも毒性は弱かった。薬理試験においては、弱いアセチルコリンおよびヒスタミン拮抗性が見られた。皮膚と眼粘膜に対する一次刺激性が認められたが、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1.25mg/kg/day、マウス9 mg/kg/day (60ppm)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、平成2年5月現在の登録保留基準は果実0.8ppm、野菜0.5ppm、茶10ppm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