

# メスルフェンホスの毒性試験の概要

日本特殊農薬製造株式会社  
開発本部技術部開発 I 課

## 緒言

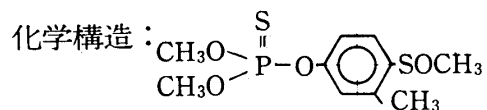
メスルフェンホスはマツノザイセンチュウ (*Bursaphelenchus xylophilus*) による松枯病の防除剤として広く使用されている<sup>®</sup>ネマノーン注入剤の有効成分である。本剤は樹幹注入法によって松の樹体内の各部位に浸透させ、マダラカミキリによって伝播したマツノザイセンチュウを死滅させる。昭和52年から日本国内の林業試験場で試験番号7751として薬効試験が開始され、松枯病に対する高い防除効果と治療効果が確認された。昭和57年、松枯れを防ぐ新しいタイプの最初の樹幹注入剤として農薬登録された。ここでは、その登録取得のために実施した安全性評価のための各種の毒性試験の概要について報告する。本剤の物理化学的性質は以下に示した。

一般名：メスルフェンホス

mesulfenfos

化学名：O,O-dimethyl O-4-me-

thylsulfinyl-*m*-tolyl  
phosphorothioate



分子式：C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>PS<sub>2</sub>

分子量：294.32

外 観：白色結晶

融 点：56.5～58.5℃

溶解度(g/l, 20℃)：メタノール、アセトン、クロロホルム、シクロヘキサノン>1200、キシレン600-700、ジエチルエーテル120-140、水2.0-2.2

安定性：通常の条件で安定、アルカリに不安定。

## 急性毒性試験

第1表にメスルフェンホスのマウスとラットにおける経口、皮下、腹腔内及び経皮の各投与経路による急性毒性値を示した。

経口、腹腔内及び皮下投与では、マウス、ラットともアセチルコリンエス

第1表 メスルフェンホスの急性毒性<sup>a)</sup>

動物種	投与経路	性別	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
マウス	経口	♂	290
		♀	280
	皮下	♂	220
		♀	290
腹腔内	♂	180	
	♀	190	
ラット	経口	♂	390
		♀	500
	皮下	♂	320
		♀	490
腹腔内	♂	240	
	♀	260	
経皮	♂	>5000	
	♀	>5000	

a) 試験機関：昭和大学歯学部  
報告書作成年：1980年

テラーゼ活性阻害による行動の不活発、下顎運動の亢進、四肢あるいは全身性の振せん、流涎、呼吸困難等が認められた。ラットでは、これらの中毒症状は雄に強く発現して性差がやや認められた。経皮投与でも行動の不活発や振せんが観察されたが、死亡はみられなかった。

## 刺激性試験

試験機関：日本特殊農薬製造(株)農薬研究所

報告書作成年：1980年

### 1. 皮膚一次刺激性

6匹の雌ウサギの背部皮膚を刈毛し、右側皮膚を正常皮膚、左側皮膚を損傷皮膚としてメスルフェンホス100mgを

塗布後24時間暴露した。正常皮膚の1例と損傷皮膚の5例に非常に軽度の発赤と浮腫が認められ、メスルフェンホスは軽度の刺激性を有すると判断された。

## 2. 眼粘膜刺激性

1群5匹の雌ウサギの左眼に100mgのメスルフェンホスを点眼し、無洗眼群と1分後に洗眼した洗眼群で角膜、虹彩および結膜について、右眼を対照眼として検体の刺激性の評価を行った。その結果、洗眼の有無にかかわらず、結膜に発赤、腫脹、分泌物を伴った刺激性が観察された。無洗眼群では、さらに角膜混濁、虹彩血管の充血やアセチルコリンエステラーゼ活性阻害による中毒症状がみられた。以上の結果から、検体は中程度の眼刺激性を有するが、洗眼でその刺激性は軽減されることが明らかとなった。

## 亜急性毒性試験

### 1. 4週間亜急性毒性と回復性

試験機関：日本特殊農薬製造(株)農薬研究所

報告書作成年：1981年

メスルフェンホスを0、3、10、30、100および300ppm含有する飼料を1群雌雄各20匹のSD系ラットに4週間摂食させた。また、投与終了後、各試験群の雌雄各10匹に検体を含まない飼料を4週間摂食させ、毒性作用の回復性も併せて検討した。その結果、100ppm以下

の群では中毒症状は認められなかった。300ppm群には全身性の震えが認められたが、この症状は投与終了後速やかに消失した。100ppmと300ppmの両群に、体重増加の抑制と飼料摂取量の低下が認められた。血液学的検査では、検体投与による影響は認められなかったが、血液生化学的検査では、10ppm以上の群でLDH活性およびGOT活性の有意な低下、また、雄にのみALP活性の増加が認められたが、いずれも4週間の回復期で明らかな回復傾向を示した。脳と赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害は10ppm以上の群で、また、血漿コリンエステラーゼ活性の阻害は3ppm群の雌と10ppm以上の群でみられたが、投与終了後には回復した。以上の結果から、本試験における最大無作用量は雄で3ppm(0.21mg/kg/日)と判断されたが、雌では得られなかった。またメスルフェンホス投与による毒性作用は、明らかに回復性の作用であることが確認された。

## 2. 3ヵ月亜急性毒性

試験機関：ボゾリサーチセンター  
報告書作成年：1981年

メスルフェンホスを0、1、5、25および125ppm含有する飼料を1群雌雄各20匹のCRJ-CD系ラットに3ヵ月間給餌した。その結果、125ppm群では体毛光沢の消失、軽度な立毛および体重増加の抑制がみられた。投与1、2および3ヵ月後に実施した血液学的検

査、血液生化学的検査および尿検査ではいずれの投与群とも検体投与による影響は認められなかった。コリンエステラーゼ活性の中間検査と投与終了後の最終検査では、用量相関的な赤血球、血漿および脳のコリンエステラーゼ活性の阻害が認められた。剖検所見および病理組織学的検査では、いずれの投与群とも検体投与による形態学的変化は認められず、また、検体投与群と対照群間の臓器重量の有意な差も認められなかった。以上の結果から、本試験における最大無作用量は1ppm(雄:0.04mg/kg/日、雌:0.05mg/kg/日)と判断された。

## 変異原性試験

試験機関：食品薬品安全センター  
報告書作成年：1980年

メスルフェンホスの変異原性の有無を検討するために、Rec-assayおよび復帰変異試験で検定した。

### 1. Rec-assay

*Bacillus subtilis*の組換え修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用いて、DNA損傷の誘発性を検定した。陽性対照として用いたAF-2では、両菌株間に生育阻止の差が認められたが、メスルフェンホスの0.5-10mg/discでは生育阻止は認められず、Rec-assay陰性と判定された。

### 2. 復帰変異試験

*Salmonella typhimurium*のヒスチ

ジン要求株 5 種、*Escherichia coli*. のトリプトファン要求株 1 種を用いて、ラット肝薬物代謝酵素 (S-9Mix) の存在下または非存在下で遺伝子突然変異性を 5 種の陽性対照薬剤を用いて検定した。メスルフェンホスでは、代謝活性化を含め、最高濃度の 5mg/plate においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。これに対して、陽性対照では、全菌株に顕著な復帰変異コロニー数が増加し、従ってメスルフェンホスは、復帰変異誘発性はないと判断された。

## 要 約

ラットとマウスの急性毒性試験の結果から、メスルフェンホスは普通物に分類された。本剤の毒性作用は、中枢神経と末梢神経のアセチルコリンエステラーゼの阻害によるものであり、短時間のうちに死亡した。急性中毒症状としては、行動の不活発と全身性の振せんが主に観察された。また、ラットでのみ性差が認められ、毒性作用は雄で強く発現した。

ウサギの眼に対して中程度の刺激性が認められたが、洗眼処理で軽減された。また、ウサギの皮膚に対する刺激性は非常に軽度であった。

4 週間亜急性毒性試験ではコリンエステラーゼ活性の阻害が認められ、高薬量群では飼料摂取量の低下と体重増加の抑制が認められた。しかし、投薬

終了後には回復傾向を示した。

3 ヶ月亜急性毒性試験では、体毛光沢の消失、立毛および体重増加の抑制が高投薬量群にみられた。また、用量相関性の赤血球、血漿および脳コリンエステラーゼ活性の阻害が認められたが、病理学的検査と血液生化学的検査では、検体投与による影響は認められなかった。

変異原性は、Rec-assay と復帰変異試験のいずれにおいても陰性であり、DNA 損傷の誘発性はなかった。

各種毒性試験成績から、メスルフェンホスの安全性が評価され、本剤を有効成分とする<sup>®</sup>ネマノーン 50% 注入剤が昭和 57 年 3 月に農薬登録された。メスルフェンホスは定められた使用基準を遵守すれば、安全性が確保されるものであり、松枯病の単木処理防除剤として上市以来好評を得ている。

## 問合せ

日本特殊農薬製造株式会社開発本部  
技術部開発 I 課

〒103 東京都中央区日本橋本町 2-7-1 (イトーピア日本橋本町ビル)

