

ピラゾホスの毒性試験の概要

ヘキストジャパン株式会社 農薬本部

薬剤の概要

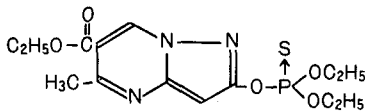
チオリン酸エステル化合物ピラゾホスは1984年に桑およびまさきに農業登録された殺菌剤の有効成分である。ヘキストAG(西ドイツ)によって1965年に合成され、うどんこ病に対してすぐれた効果を有することが確認されている。使用者および消費者への安全性を評価するために実施した種々の動物試験によって、本化合物の毒性学的な特徴が明らかにされた。

ピラゾホスの化学構造および物理化学的性状は以下の通り。

一般名：ピラゾホス

化学名：エチル=2-ジエトキシチオホスホリルオキシ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボキシラート

構造式：



分子量：373.36

外観：無色結晶

融点：51~52℃

溶解度(25℃)：

水	4.2mg/l	ヘキサン	11g/l
トルエン	>980g/l	アセトン	1212g/l
酢酸エチル	898g/l	エタノール	95g/l

急性毒性試験

結果を以下の表に示す。

表1

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	信頼限界
ラット	経口	雄	297	273~323
		雌	237	221~254
	皮下	雄	202	198~207
		雌	193	189~199
	腹腔内	雄	172	167~178
		雌	135	131~139
マウス	経口	雄	413	381~448
		雌	321	286~361
	皮下	雄	339	323~356
		雌	348	332~364
	腹腔内	雄	167	154~181
		雌	146	135~158

表に示したように、ラットおよびマウスの間には顕著な種の違いはみられていないが、雌が雄よりも僅かながら、感受性が高いという軽微な性差がみられた。死亡動物は投与経路にかかわらず、投与後10分から4日間の間にみられた。臨床中毒症状は10分から20分後にまず、副交感神経の興奮による運動失調、縮瞳、流涎、流涙、下痢、振戦、咽頭狭窄音がみられた。急性経口、皮下および腹腔内投与の結果を比較すると、ラット、マウスにおいては経口投与したピラゾホスは腸管から十分に吸収され、皮下あるいは腹腔内に投与された場合と同様に生体内に取り込まれた。

(野村総合研究所)

局所刺激性試験

1. ウサギを用いた眼一次刺激性試験

ピラゾホス原体の1%、5%、10%溶液0.1mlを結膜嚢内に1回点眼し、刺激性の有無を観察した。5%および10%溶液で軽度な結膜発赤をもたらしたが、いずれも24時間後には回復した。(ヘキストAG)

2. ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

2-1. 皮下投与

ウサギの除毛した脇腹にピラゾホス原体の0.001%、0.01%、0.1%、1%、5%および10%溶液0.02mlを皮下注射した。

5%および10%溶液では投与中央部に壊死巣が、1%溶液では軽度の紅斑が観察されただけであった。

2-2. 皮膚処理

ウサギの除毛した非擦過の脇腹にピラゾホス原体の1%、5%および10%溶液0.5mlを5日間連続塗布した。5%および10%溶液では軽度の紅斑がみられ、最終塗布の3日後でも僅かに痂皮形成がみられた。1%溶液では皮膚刺激反応はみられなかった。(ヘキスト AG)

急性遅発性神経毒性試験

ピラゾホス原体を胡麻油に溶解し、予め求めた LD₅₀ 値である150mg/kgをニワトリに単回経口投与した。その後解毒剤 (Atropine および Toxogonin) とともに検体の投与を21日毎に3回反復投与を行った。

初回投与の後では平衡感覚の失調、痙攣、横臥、嘔吐等の中毒症状を示し、3時間後に2例が死亡した。その後、2日目まで平衡感覚の失調および飼料摂取量の低下がみられたが、3日以降は回復し、顕著な中毒症状はみられなかった。また21日後に解毒剤と併せて行った2回目の投与後では前屈みまたは横になっている数例の他には顕著な中毒症状はみられなかった。それ以降の反復投与後においても同様の臨床所見を示した。病理組織学的検査においても脊髄および抹消神経には何ら病変は認められなかった。

以上の結果から、ピラゾホス原体は何ら遅発性神経毒性をもたないと考えられる。(ヘキスト AG)

亜急性毒性試験

ラットを用いた亜急性毒性試験

雌雄各36匹のラットからなる4群に被験物資を0、2.5、50および1000mg/kg飼料(ppm)の用量で13週間にわたる投与を混入飼料法によって行った。投与群の1/3の動物を投与終了後屠殺し、2週間および4週間の休薬期間後に各々1/3の動物を屠殺した。

1000ppmを投与した全動物は流涙、軟便、下痢、尿道口の汚れ等明らかな中毒症状を示したが、4週間の休薬期間後に回復した。雄では8週目まで体重増加の抑

制がみられ、雌では投与期間中継続して抑制がみられた。これは原則的には他に影響がみられていないことから下痢に起因すると考えられた。飲水量は雌で一時的な減少がみられた。1000ppm群の雌雄で赤血球数、ヘマトクリット値およびヘモグロビン量が減少し、また、網状赤血球数の割合が増加していた。この軽度の貧血の徴候は可逆的なものであり、骨髄における形態学的な関連性はみられなかった。副腎、肝臓および脾臓の重量が最高用量群の動物で増加した。しかしながら、これらの変化は脾臓を除いて休薬期間中にすべて回復した。脾臓に大単核球の増生および副腎の皮質束状層の脂肪滴の増加が最高用量群で各々みられ、より軽度ではあるが、50ppm群でも大単核球の増生がみられた。これらの所見は2週間の休薬期間後には消失していた。コリンエステラーゼ活性については、雌雄の50および1000ppm群の血漿および血球の活性に顕著な低下(血漿: 50~98%、血球: 40~70%)が認められた。雌雄の1000ppm群および雌の50ppm群の脳の活性に顕著な低下(20~80%)が認められた。血漿の活性低下は2週間の休薬期間中に消失したが、血球と脳の活性低下は4週間の休薬期間中に完全には消失しなかった。2.5ppm群では、対照群との間に顕著な差は認められなかった。しかしながら、脳および神経組織に、脳のコリンエステラーゼ活性の低下による病理組織学的病変はみられなかった。

これらの結果から、2.5ppm(雌雄0.21mg/kg体重)を最大無作用量とした。(野村総合研究所)

催奇形性試験

ウサギを用いた催奇形性試験

被験物質をデンプン液に懸濁し、妊娠後6から18日目の器官形成期にわたり、15匹の雌のヒマラヤ種ウサギからなる各群に0、10、32および100mg/kg体重の用量で1日1回強制経口投与を行った。妊娠29日目に母獣を屠殺し、帝王切開により胎子を分娩させた。仔動物は哺育器に24時間収容し、生存性の有無を調べるとともに形態学的に検査を行った。

その結果、胎仔の感受性の高い時期に10および32mg/kg体重を経口投与したが、母獣の一般状態を悪化させないことがわかった。100mg/kg体重を投与した母獣は飼料摂取量および飲水量の僅かな減少を示し、体重増加の抑制を引き起こした。しかし、妊娠率、黄体数、着床数、吸収胚数、死亡胎仔数、生存胎仔数には薬物

の投与に起因した変化は認められず、さらに生存胎仔に対する影響も何らみられなかった。対照群を含めた他の3用量で胚の子宮内での発達あるいは胎仔の生存能力には何ら影響を及ぼさなかった。

これらの結果から、母獣に対する最大無作用量は32mg/kg体重、胚/胎仔に対する最大無作用量は100mg/kg体重以上であり、胎仔毒性ならびに催奇形性は最高投与量においても認められなかった。(ヘキスト AG)

変異原性試験

1. 細菌を用いた DNA 修復試験

Bacillus subtilis の組換修復機構保持株 (H-17) および欠損株 (M-45) を用いた rec-assay 法によりピラゾホスの20~200 μ g/diskの濃度でDNA修復試験を実施した。

最高濃度においてさえも両株に成育阻止を認めなかった。

以上の結果からピラゾホスはDNA損傷誘発性はないものと判断された。(残留農薬研究所)

2. 細菌を用いた復帰変異試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*; TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98, TA 100) およびトリプトファン要求性大腸菌 (*Escherichia coli*; WP 2 hcr) を用いてラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下でAmesらの方法で復帰変異試験を行った。本試験では10~5000 μ g/プレートの濃度のピラゾホス原体を用いた。ピラゾホスはS-9 Mixの有無に関わらず、いずれの菌株、濃度でも復帰変異コロニーの数の増加はみられず、復帰変異誘発性は陰性であった。

(残留農薬研究所)

3. 染色体異常誘発性試験

培養ヒトリンパ球を用いて、薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で染色体異常誘発性を調べた。細胞毒性を指標とした予備試験の結果に基づき、S-9 Mix 非存在下の場合、20~50 μ g/ml、存在下の場合25~100 μ g/mlとした。陽性対照としてはシクロフォスファミド (S-9 Mix 存在下) およびマイトマイシン-C (S-9 Mix 非存在下) を用いた。

両条件下においても染色体異常を示す細胞数は統計

学的に有意な増加ではなかった。それゆえ、本試験条件下では被験物質はヒトリンパ球において染色体異常を誘発する可能性は有していないと判断された。(Litton Bionetics)

以上の試験結果から、ピラゾホスの急性毒性は劇物相当であり、皮膚および眼に対する刺激性は比較的軽微であった。また、ニワトリにおける遅発性神経毒性は陰性であった。13週間の亜急性毒性試験ではピラゾホスの毒性は間接的なコリン作動性の作用機序によることが特徴づけられた。一方、変異原性および催奇形性はいずれも陰性であった。従って、ピラゾホスは使用方法を適切に考慮するならば高い効果をもつ殺菌剤として使用することが可能であると考えられる。

問合せ

ヘキストジャパン株式会社 農薬本部

〒107 東京都港区赤坂 8-10-16