

DMTPの毒性試験の概要

日本チバガイギー株式会社 アグロテック本部 開発部登録課

薬剤の概要

DMTPは、ガイギー社(スイス)により創製、開発された有機りん系殺虫剤である。

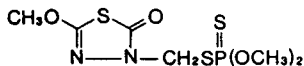
昭和40年より、(社)日本植物防疫協会を通じ全国各地の農業試験場で試験が行われた結果、カイガラムシ類やロウムシ類をはじめ各種害虫に対する優れた効果が確認され、みかん及びりんご用にスプラサイド乳剤40が、また落葉果樹用にスプラサイド水和剤が開発された。その後、侵入害虫であるオンシツコナジラミ、ミナミキイロアザミウマなどの各種害虫を対象として野菜類、花木類などの各種作物に適用が拡大された。また、カミキリムシ防除専用剤としてスプラサイドM、みかんの訪花害虫防除専用剤としてスプラナック水和剤、ハウス専用剤としてフローダスト剤が開発、登録された。

本剤の安全性評価は1972年及び1975年にFAO/WHOによって実施されており、その安全性が確認されている。本稿では、それ以外に実施した各種毒性試験についてその概要を述べる。

本剤の化学構造及び物理化学的性質は以下に示すとおりである。

一般名：メチダチオン、Methidathion、DMTP
 化学名：O、O-dimethyl-S-[5-methoxy-1,3,4-thiadiazol-2(3H)onyl-(3)-methyl]-dithiophosphate

化学構造：



分子量：302.34

外観：白色結晶

比重：1.495 (20℃)

融点：39~40℃

蒸気圧： 1.0×10^{-6} mm Hg (20℃)

分配係数：log P=2.52 (n-オクタノール/水)

溶解度：水：240ppm(20℃)、アセトン、キシレン、

シクロヘキサノン、ジオクチルフタレイト、メチルエチルケトン、トリクロロエタン等に易溶。

急性毒性試験

DMTP及びその製剤のラット、マウスにおける各投与経路による急性毒性試験の結果を表に示した。

検体	動物種	投与経路	性	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (報告年)
原体	ラット	経口	雄	48	臨床医学研究所 (1979年)
			雌	40	
	マウス	経口	雄	68	臨床医学研究所 (1979年)
			雌	58	
40%乳剤	ラット	経皮	雌雄	415	チバガイギー社 (スイス、1974年)
		吸入 (4時間)	雌雄	350 mg/m ³	チバガイギー社 (スイス、1973年)
40%水和剤	ラット	経口	雌雄	80	チバガイギー社 (スイス、1973年)
		経皮	雌雄	680	チバガイギー社 (スイス、1972年)
	マウス	経口	雌雄	250	チバガイギー社 (スイス、1971年)

刺激性及び皮膚感作性試験

1. 眼一次刺激性試験

DMTP40%乳剤の眼に対する一次刺激性試験をニュージーランドホワイ種雌雄ウサギ9匹を用いて実施した。右眼を対照眼、左眼を処理眼として検体0.1mlを点眼し、3匹は30秒後に洗眼した。点眼1、2、3、4及び7日後に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従い評価を行った。

その結果、洗眼、非洗眼群ともに角膜及び結膜にお

いて軽度の刺激性が認められた。

(チバガイギー社、スイス、1979年)

2. 皮膚一次刺激性試験

DMTP40%乳剤の皮膚に対する一次刺激性試験をニュージーランドホワイト種雌雄ウサギ6匹を用いて実施した。検体0.5mlを剃毛後の非擦過皮膚及び擦過皮膚に24時間適用した。貼付24、48、72時間及び4、7日後に刺激性変化を観察し、Draize法に従い評価を行った。

その結果、擦過の有無にかかわらず軽度の刺激性が認められ、48時間までに消失した。また、投与後48時間以内に流涎、呼吸困難、部分的振せん、下痢及び鎮静が認められた。(チバガイギー社、スイス、1979年)

3. 皮膚感作性試験

DMTPの皮膚感作性試験をHartley系雄モルモット20匹を用いて実施した。感作として刈毛した左背部皮膚に試験開始1、4、6、8、11、13、15、18、20、22日に各6時間10%検体溶液0.5mlを適用し、誘発として試験開始36日に感作時と同一部位及び右背部に同様に適用した。各投与の24時間後、第1日の感作時及び誘発時ではさらに48時間後にDraize法に従い皮膚反応を評価した。

その結果、いずれの検体投与群においても皮膚反応は認められず、皮膚感作性は陰性であると判断された。

(スティルミッド社、米国、1984年)

また、DMTP40%乳剤及び36%水和剤の皮膚感作性試験をBuehler法に従い、Dunkin-Hartley系雌モルモット20匹を用いて実施した。感作時の検体濃度を乳剤で75%、水和剤で25%、誘発時の濃度を各々10%、25%とした。

その結果、いずれの検体投与群においても皮膚反応は認められず、皮膚感作性は陰性であると判断された。

(セーフファーム・ラボラトリーズ社、英国、1989年)

急性遅発性神経毒性試験

1. ニワトリにおける急性遅発性神経毒性試験

DMTPの急性遅発性神経毒性試験を白色レグホン種雌ニワトリ15羽を用いて実施した。DMTPの43.75、87.5、175及び350mg/kgを21日間隔で2回経口投与し、42日間神経症状を観察後、頸部及び腰部脊髄標本並びに近位、中央位及び遠位坐骨神経標本を作製して病理

組織学的に検査した。

その結果、観察期間中、各投与群で瘻れん、うずくまり等の中毒症状が認められたが、遅発性神経毒性症状は認められず、病理組織学的検査からも神経障害は認められなかった。(チバガイギー社、スイス、1977年)

慢性毒性試験

1. ラットにおける104週間慢性毒性/発癌性試験

DMTPを0、4、40及び100ppm含有した飼料をSD系ラットに104週間摂取させた。なお、投与52週及び93週時に各群雌雄の一部を中間屠殺した。

その結果、40ppm以上の投与群雌雄で体重減少、中毒症状の発現(自発行動亢進、接触過敏、振せん、線維性攣縮)、総蛋白の低下、赤血球、血清及び脳コリンエステラーゼ活性の低下、肝の絶対重量と相対重量の減少ならびに100ppm群の雄及び/あるいは雌での赤血球指標値の低下、100ppm群雌のGOT増加が認められた。なお、DMTP投与に関連した腫瘍の発生は認められなかった。以上より、本試験における最大無作用量は、4ppm(雄:0.16mg/kg/日、雌:0.22mg/kg/日)と判断された。

(チバガイギー社、米国、1986年)

2. マウスにおける23か月慢性毒性/発癌性試験

DMTPを0、3、10、50及び100ppm含有した飼料をCD-1系マウスに23か月間摂取させた。なお、3、6、12、13及び18か月時に各群の動物の一部を中間屠殺した。

その結果、100ppm群雄で死亡率の増加、GPTの上昇、同群雌雄で赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性の低下とALPの上昇、50ppm群雌で赤血球コリンエステラーゼ活性の低下、50ppm以上の投与群雌雄でGOTの上昇、雄で肝の絶対重量と相対重量の増加がみられた。

50ppm以上の投与群雄で肝細胞腫瘍の増加がみられたが、本試験実施機関の本系統マウスでは自然発生の頻度の高いものであった。また、50ppm以上の投与群雄と100ppm群雌で胆のう及び肝の非腫瘍性病変が増加した。以上より、本試験における最大無作用量は10ppm(雄:1.42mg/kg/日、雌:1.70mg/kg/日)と判断された。

(インターナショナルリサーチ&ディベロップメント社、米国、1986年)

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

SD系ラットの妊娠6～15日の器官形成期にDMTPを0、1.0、2.5及び5.0mg/kgの用量で1日1回強制経口投与し、胎仔毒性及び催奇形性の有無を検討した。

その結果、母動物の2.5mg/kg以上の投与群で体重増加量及び飼料摂取量の減少が、5.0mg/kg群の約半数の動物で投与4日目より各投与後に振せんが認められた。胎仔の5.0mg/kg群で第5胸骨核化骨不全の増加が認められ、母動物の毒性症状に基づく発育遅延であると考えられた。これら以外、着床所見等あるいは胎仔の外表面及び内臓に検体投与に関連した影響は認められなかった。以上より、母動物における最大無作用量は1.0mg/kg/日であり、最高投与量の5.0mg/kg/日の用量でも胎仔に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

(チバガイギー社、スイス、1976年)

2. ウサギにおける催奇形性試験

チンチラ種ウサギの妊娠6～18日の器官形成期に、DMTPを0、0.5、1.5、3.0mg/kgの用量で1日1回強制経口投与し、胎仔毒性及び催奇形性の有無を検討した。

その結果、母動物の一般状態、妊娠率及び着床所見等並びに胎仔の観察において検体投与に関連した変化を認めなかった。以上より、DMTPは3.0mg/kg/日で胚毒性及び催奇形性を及ぼさないと判断された。

(チバガイギー社、スイス、1981年)

変異原性試験

1. 復帰変異性試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌5株(TA100、TA1535、TA98、TA1537、TA1538)を用い、ラット肝より調製した代謝活性化系(S-9 mix)の存在下及び非存在下でAmesらの方法によりDMTPを10～5000 μ g/プレートの濃度で処理した時の遺伝子突然変異性を検定した。

その結果、TA1538株でS-9 mix存在下の50 μ g/プレート処理群でのみ復帰変異コロニー数の増加が認められたが用量相関性はなく、検体による影響とは考えられなかった。

(スタンフォードリサーチ、米国、1977年)

また、TA100、TA1535、TA98、TA1537及びTA1538並びにトリプトファン要求性の大腸菌1株(WP2 uvrA)を用いて同様の試験を行った。

その結果、検体処理ではTA1535株における10 μ g/プレートのS-9 mix非存在下で疑陽性を示したものの、用量相関性及び再現性が認められず、実験上のばらつきと考えられた。(野村総合研究所、1979年)

2. 宿主経路による復帰変異性試験

Swiss webster系雄マウス及びヒスチジン要求性のサルモネラ菌(TA1538、TA1535)を用いた。急性曝露法-DMTPをDMSOに溶解し、0、10、20、40mg/kgの用量を1回経口投与し、同時に指標菌株の一夜培養液をマウスに腹腔内投与した。4時間後に指標菌株を腹腔内より回収し、復帰変異原性を調べた。亜急性曝露法-DMTPをDMSOに溶解し、0、5、10、20mg/kgの用量をマウスに1日1回5日間連続経口投与した。投与最終日に急性曝露法と同様の操作を実施し、復帰変異性を調べた。

その結果、検体処理群では急性経口投与における最高用量40mg/kg、亜急性経口投与における最高用量20mg/kgの濃度でも復帰変異菌数の増加は認められなかった。

(スタンフォードリサーチ、米国、1977年)

3. Rec-assay

枯草菌の組換え修復機構保持株(H-17)及び欠損株(M-45)を用い、DMTPを250～10000 μ g/ウェルの濃度で処理した時のDNA損傷の誘発性をRec-assay法に従い検定した。

その結果、最高薬量である10000 μ g/ウェルにおいても両株に生育阻止の差を認めなかった。従って、DMTPにはDNA損傷の誘発性はないものと判断された。

(野村総合研究所、1979年)

4. 染色体異常試験

チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用い、染色体異常誘起性を検定した。S-9 mix非存在下の3時間処理ではDMTP濃度を87.5～350 μ g/ml、S-9 mix存在下の3時間処理及びS-9 mix非存在下の24時間処理では検体濃度を43.75～175 μ g/mlとした。3時間処理では、処理後細胞を洗い、検体無添加の培地で新たに21時間培養した。各濃度200個の分裂中期像を観察し、

染色体の異常を特定型として切断、交換、多動原体染色体、断片及び微小染色体、非特定型としてギャップ、染色体崩壊などに分類した。

その結果、S-9 mix 非存在下の24時間処理でギャップを有する細胞数が軽度が増加したが、この濃度では有糸分裂活性が約73%抑制されており、実験上の意義はないと考えられた。従って、DMTPには染色体異常誘起性はないものと判断された。

(チバガイギー社、スイス、1990年)

5. 核異常試験

雌雄チャイニーズ・ハムスターにDMTPの0、17、34、68mg/kgを1日1回2日連続で強制経口投与した。投与終了24時間後に動物を屠殺し、両大腿骨から骨髓塗抹標本を作製し、単一ジョリー小体、赤血球の核片、赤芽球の小核、白血球芽球の小核及び倍数体細胞について検査した。

その結果、いずれの投与群にも核の異常を示す骨髓細胞の増加は認められなかった。従って、DMTPには骨髓細胞に対する核異常誘起性はないものと判断された。

(チバガイギー社、スイス、1980年)

解毒及び治療試験

1. ラットにおける解毒及び治療試験

Tif: RAIf系雌雄ラットを用い、DMTP46mg/kgを1回また34mg/kgを1日1回5日間連続、それぞれ強制経口投与し、硫酸アトロピン、塩化オビドキシム及びピラリドキシム(PAM)の筋肉内投与の効果を判定した。

その結果、硫酸アトロピン及び塩化オビドキシムの単独あるいは併用投与で治療効果がみられた。

(チバガイギー社、スイス、1977年)

要 約

DMTPの安全性評価のため、各種毒性試験を行った。その結果、原体、乳剤及び水和剤で急性毒性が劇物相当、乳剤で眼及び皮膚に対し、軽度の刺激性を有し、原体、乳剤及び水和剤で皮膚に対し感作性のないこと、また、急性遅発性神経毒性のないことが示された。慢性毒性試験では体重減少及び中毒症状の発現並びに血清、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性の低下、肝の相対及び絶対重量の変動等が認められ、マウスでは

肝に病理組織学的所見の発現が認められた。一方、催奇形性及び変異原性は認められず、硫酸アトロピンで治療効果がみられた。

DMTP剤は昭和43年にみかん、りんごを対象として40%乳剤が、昭和47年にりんご、なし、もも、かきを対象として36%水和剤が農薬登録された。その殺虫活性は、そのスペクトラムの広さと防除困難とされていたカイガラムシ類、ロウムシ類に対し高い防除効果を示すことで特筆される。DMTP剤は定められた使用基準を遵守することにより安全性が確保されるものであり、有用な農業資材の一つとして上市以来、好評を得ている。

問合せ

日本チバガイギー株式会社

アグロテック本部 開発部 登録課

〒105 東京都港区浜松町2丁目4番1号

世界貿易センタービル 34階