

## ピリダフェンチオンの毒性試験の概要

三井東圧化学株式会社 精密化学品事業部

### 薬剤の概要

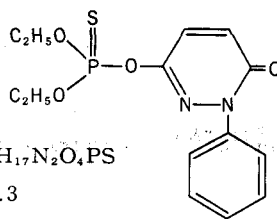
ピリダフェンチオンは昭和43年、三井東圧化学(株)により見いだされた低毒性の有機リン系殺虫剤である。本剤は微生物等による生物学的分解はうけやすいものの、物理的・化学的には、一般の有機リン剤に比べ比較的安定であり、残効性の長い殺虫剤である。昭和44年より(財)日本植物防疫協会を通して、全国規模の公式委託試験を開始し、水稻のニカメイチュウ、ウンカ、ヨコバイ類、果樹および野菜の鱗翅目害虫等に有効であることが確認され、昭和48年1月に商品名オフナックとして登録が認可された。

本化合物の化学構造及び物理化学的性質を以下に記す。

一般名：ピリダフェンチオン、Pyridaphention

化学名：0,0-diethyl-0-(3-oxo-2-phenyl-2H-pyridazine-6-yl)phosphorothioate

構造式：



分子式：C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>PS

分子量：340.3

性状：淡黄色結晶性固体

比重：1.325 (20℃)

融点：55℃

蒸気圧：1.1×10<sup>-8</sup>mm Hg(20℃)

溶解度 (g/100g)：アセトン377 (21℃)、メタノール266 (21℃)、エーテル101 (25℃)、n-ヘキサン1.25 (25℃)、石油エーテル0.58 (25℃)、水100ppm (20℃)

分配係数：3.2 (n-オクタノール：水=2：3)

### 急性毒性

種々の投与経路による急性毒性試験の結果は次のとおりである。

供試動物	投与方法	性別	LD <sub>50</sub> または最大無作用量 (mg/kg)	試験機関	
マウス	経口	♂	458.7	九州大学	
		♀	554.9		
	皮下	♂	370	日本環境衛生センター	
		♀	558		
	腹腔	♂	271		
		♀	310		
ラット	経口	♂	769.4	九州大学	
		♀	850		
		♂	667	日本環境衛生センター	
		♀	660		
		♂	992		残留農薬研究所
		♀	813		
	皮下	♂	480		
		♀	305		

	腹腔	♂	105	北里大学
		♀	117	
	経皮	♂	2,300	
		♀	2,100	
吸入	♂	>1,133.3	東京歯科大学	
ウサギ	経口	♂♀	4,800	Huntingdon Research Centre
	腹腔	♂♀	6,400	
	経皮	♂♀	>2,000	
イヌ	経口		>12,000	Centre
	経皮		>10,000	

## 刺激性試験

### 1. 眼粘膜一次刺激性試験

ニュージーランド白色種ウサギ9匹(洗眼群3匹、非洗眼群6匹)の片眼に、ピリダフェンチオン乳剤(40%)0.1mlを投与し、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を14日間観察した。

その結果、全例の角膜、結膜および1例の虹彩に刺激性が認められ、14日までに消失した。また、洗眼群ではこれらの症状が軽度を経過し、7日までに消失した。

以上の結果から、乳剤は中程度で回復性の眼刺激性を有するものと判断された。また、洗眼により、軽減効果が認められた。(Huntingdon Research Centre)

その他の製剤についても0.1mlあるいは0.1gを投与して、同様に試験した結果、粉剤DL(2%)、水和剤(50%)に中程度の刺激性が認められ、フロアブル(40%)、粒剤(5%)では陰性であった。また、いずれも洗眼による軽減効果が確認された。

(Wil Research Laboratories、臨床医科学研究所、Huntingdon Research Centre)

### 2. 皮膚一次刺激性試験

ニュージーランド白色種ウサギ6匹の背部を剃毛し、0.5mlの乳剤(40%)を塗布し、4時間閉塞貼付した後、残存検体を水で除去した。検体除去後30分、2、3、4日に刺激性変化を観察した。

その結果、全例に非常に軽度の紅斑と浮腫が認められ、翌日～4日目までに回復した。

以上の結果から、乳剤は軽度の一時的な刺激性を有すると思われた。(Huntingdon Research Centre)

その他の製剤についても0.5mlあるいは0.5gを投与し

て、同様に試験した結果、水和剤(50%)、フロアブル(40%)に軽度の刺激性がみられ、粉剤DL(2%)、粒剤(5%)では刺激性は認められなかった。

(Wil Research Laboratories、臨床医科学研究所、Huntingdon Research Centre)

## 皮膚感作性

Hartley系モルモット1群10～20匹の背部を剃毛し、Buehlerの局所塗布法による感作処置、惹起処理を行った。判定は24～72時間に行った。各製剤の濃度は、感作処理では、粉剤DL(2%)および水和剤(50%)が0.4g、乳剤(40%)およびフロアブル(40%)が0.5ml、粒剤(5%)が50%希釈液の0.5mlを用いた。惹起では、粉剤および乳剤は希釈しないでそれぞれ0.4gあるいは0.5mlを、水和剤、フロアブルおよび粒剤は50%希釈液の0.5mlを用いた。

その結果、いずれの製剤でも惹起後72時間までの観察で皮膚感作性は認められなかった。

(Wil Research Laboratories、臨床医科学研究所、Huntingdon Research Centre)

## 急性遅発性神経毒性

ピリダフェンチオン原体の0、33、40、64、102、164 mg/kgを1群雌6匹の成鶏に1回強制経口投与し、神経症状の発現について観察した。投与後21日目に25～40 mg/kg投与群の生存例に、27mg/kg(LD<sub>50</sub>)の検体を再投与し、更に21日間観察した。なお保護剤としてアトロピン又はPAMを使用した。

その結果、42日間の観察期間中に神経症状は観察されなかったことから、ピリダフェンチオンは急性遅発

性神経毒性を示さないものと判断された。

(Huntingdon Research Centre)

## 亜急性毒性試験

### 1. マウスを用いた混餌投与試験

ピリダフェンチオン原体を0、1、3、10、30及び90ppm含有する飼料を、1群雌雄各10匹のICR系マウスに13週間投与した。

その結果、血漿コリンエステラーゼ活性値の低下が雌の10ppm及び雄の3ppm以上の投与群でみられた以外、検体投与によると考えられる所見はみられなかった。

以上の結果から、最小中毒量は、雄が3ppm(0.437mg/kg/day)、雌が10ppm(1.63mg/kg/day)、最大無作用量は、雄が1ppm(0.146mg/kg/day)、雌が3ppm(0.586mg/kg/day)と判断された。

(理化学研究所)

### 2. ラットを用いた混餌投与試験

ピリダフェンチオン原体を0、1、3、10、30及び90ppm含有する飼料を、1群雌雄各10匹のウィスターイマミチ系ラットに13週間投与した。

その結果、コリンエステラーゼ活性値の低下が血漿では雌雄とも10ppm以上の投与群に、血球では雌の10ppm及び雄の3ppm以上の投与群に、脳では雌の90ppm群においてのみ認められたが、その他の検査では検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果から、最小中毒量は、雄が3ppm(0.214mg/kg/day)、雌が10ppm(0.713mg/kg/day)、最大無作用量は、雄が1ppm(0.068mg/kg/day)、雌が3ppm(0.213mg/kg/day)と判断された。

(理化学研究所)

### 3. ラットを用いた吸入毒性試験

ジエチレングリコールに溶解した検体を0、189.7及び280.7mg/m<sup>3</sup>の気中濃度で1日1時間26回(37日間)Wistar系ラット1群雄10匹に吸入させた。

その結果、両群とも流涎及び軽度の鼻出血、高濃度群ではさらに眼球の白濁、眼球突出などの症状がみられたが、死亡は認められなかった。体重では両群とも増加抑制がみられた。

血漿、血球及び脳のコリンエステラーゼ活性値は、両群で低下した。血液検査では異常は認められなかった。剖検所見として高濃度群に肺気腫様変化、肝臓の

充血がみられ、肝臓、肺、脾臓及び腎臓重量の低下、副腎及び脳重量の増加、低濃度群においては肝臓重量の低下、脳重量の増加が認められた。

以上の結果より、本試験で無作用量は求められなかったが、高濃度群で血漿および血球コリンエステラーゼ活性値が、20%まで低下したにもかかわらず死亡例が認められなかったことからピリダフェンチオンは有機リン剤の中でも比較的生体に対する影響の軽い薬剤と考えられた。

(東京歯科大学)

## 慢性毒性、発がん性

### 1. ラットを用いた試験

ピリダフェンチオン原体を0、1、5、50及び500ppm含有する飼料を、1群雌雄各60匹のCD系(SD)ラットに104週間投与した。26及び52週に雌雄各5匹について中間屠殺を行った。

その結果、50及び500ppm投与群の雌雄において赤血球、血漿コリンエステラーゼ活性値の低下、500ppm群の雌では脳コリンエステラーゼ活性値の低下が26及び104週にみられた。その他の検査においては、検体投与によると思われる変化は認められなかった。

以上の結果から、確実中毒量は雌雄とも500ppm(雄：17.74mg/kg/day、雌：21.87mg/kg/day)、最大無作用量は雌雄とも5ppm(雄：0.17mg/kg/day、雌：0.22mg/kg/day)と判断された。(Huntingdon Research Centre)

### 2. イヌを用いた試験

ピリダフェンチオン原体を0、1、5、50及び500ppm含有する飼料を、1群雌雄各4匹のビーグル犬に24カ月間投与した。

その結果、50ppm投与群では血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性値の低下が認められ、500ppm投与群ではさらに血清コレステロールの増加がみられた。その他の検査では検体投与によると思われる変化は認められなかった。

以上の結果から、確実中毒量は500ppm(15.89mg/kg/day)、最小中毒量は50ppm(1.53mg/kg/day)であり、最大無作用量は5ppm(0.15mg/kg/day)と判断された。

(Huntingdon Research Centre)

## 繁殖および催奇形性試験

### 1. ラットによる繁殖性試験

ピリダフェンチオン原体を0、5、50及び500ppm含有する飼料で、1群雄10匹、雌20匹のCD (SD) 系ラットを4世代にわたって飼育し、繁殖性に及ぼす影響について検討した。F0、F1およびF2世代の交配は各々2回行い、次世代への断続は第2産仔の一部を用いた。

その結果、500ppm投与群ではF0の第2産仔およびF1とF2の第1産仔の生存仔数の低下、F0の第2産仔およびF2の第1産仔の出産時体重の低下、F1の第2産仔およびF2の第1産仔の哺育中体重の低下が認められた。F3世代の第2産仔の一部を用いて行った臓器重量の測定では雄の副腎重量および雌の下垂体重量の低下が認められた。5および50ppm投与群では検体投与によると思われる影響はみられなかった。

以上の結果より、最大無作用量は50ppmと判断された。  
(Huntingdon Research Centre)

### 2. ラットにおける催奇形性試験

ピリダフェンチオン原体の0.75、150および300mg/kg/dayを1群雌20匹のCD系ラットに妊娠6日から15日までの器官形成期に毎日1回強制経口投与した。妊娠20日目に全動物を帝王切開し、黄体数、着床数、吸収胚数、生存仔数を調べ、生存胎仔の性比、体重、外形・骨格・内臓異常を検査した。

その結果、母動物に対しては150mg/kg/day以上の投与群で体重増加抑制がみられ、胎仔に対しては、300mg/kg/day群で外側位の肋骨を有する骨格変位がやや増加した。

以上の結果から、最大無作用量は150mg/kg/dayと判断された。  
(Huntingdon Research Centre)

### 3. ラットにおける催奇形性試験

ピリダフェンチオン原体の0、3、20および100mg/kg/dayを1群雌30匹のSLC-SD系ラットに妊娠7日から13日までの器官形成期に毎日1回強制経口投与した。妊娠20日目に20匹の母動物を帝王切開し、黄体数、着床数、生存仔数、吸収胚数を調べ、生存胎仔の体重、体長、尾長、外形、骨格異常を検査した。また残りの母動物10匹は自然分娩させ、妊娠期間、分娩率および出生死亡仔数を調査し、生存仔は機能検査、外形異常

を検査し、5週目に屠殺して骨格・内臓異常および臓器重量を測定した。

その結果、母動物において試験期間中に体重増加抑制がみられたが、胎仔および出生仔における異常は認められなかったため催奇形性はないものと判断された。  
(生物科学技術研究所)

### 4. マウスにおける催奇形性試験

ピリダフェンチオン原体の0、3、12及び50mg/kg/dayを1群雌30匹のSLC-ICR系マウスに妊娠7日～13日の器官形成期に毎日1回強制経口投与した。妊娠18日目に1群20匹の母動物を帝王切開し、黄体数、着床数、生存仔数、吸収胚数を調べ、生存仔の出生時体重、体長、尾長、性比、外形および骨格異常を検査した。また、残りの母動物10匹は自然分娩させ、妊娠期間、分娩率および出生死亡仔数を調査し、新生仔の体重推移、発育分化、機能検査、外形異常を調査し、5週令時に内臓・骨格異常および臓器重量を測定した。

その結果、母動物、胎仔動物および新生仔動物における変化は観察されなかったため最高投与量の50mg/kg/dayでも催奇形性はないものと判断された。

また、同濃度のピリダフェンチオンをマウスの妊娠期間(妊娠0～7日、1群雌20匹)、周産期・授乳期(妊娠15～分娩21日、1群雌30匹)に投与した試験でも、催奇形性は認められなかった。

(生物科学技術研究所)

### 5. ウサギにおける催奇形性試験

ピリダフェンチオン原体の0、3、20および100mg/kg/dayを1群雌10匹の日本白色種ウサギに妊娠7日～18日の器官形成期に毎日1回強制経口投与した。妊娠29日目に帝王切開し、肉眼的病理検査、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎仔数を調査し、胎盤重量を測定した。生存胎仔については体重、性別を調べ、外形、骨格異常を検査した。

その結果、100mg/kg投与群の母動物で検体投与期間中に回復性の体重増加抑制を認めたが、胎仔動物における検査では異常を認めなかったため、催奇形性はないものと判断された。  
(生物科学技術研究所)

## 変異原性試験

### 1. DNA修復試験

枯草菌の組換え修復機構保持株(H17)と欠損株(M45)を用いてラットの肝臓から調製した薬物代謝活性酵素系(S-9 Mix)の存在下および非存在下でDNA損傷の誘発性を検討した。ピリダフェンチオン原体の濃度は100~10,000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ とした。

その結果、代謝活性化の有無にかかわらず10,000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ の最高濃度においても両株に全く生育阻止帯を誘起しなかったことから、DNA損傷の誘発性がないものと判断された。(残留農薬研究所)

## 2. 復帰変異試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌5株(TA100、TA1535、TA98、TA1537、TA1538)およびトリプトファン要求性大腸菌1株(WP2uvrA)を用い、代謝活性化の存在下および非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。ピリダフェンチオンの濃度は、10~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ とした。

その結果、代謝活性化の有無にかかわらず5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の最高濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められず、ピリダフェンチオンは復帰変異誘発性を有しないものと判断された。(残留農薬研究所)

## 3. 染色体異常試験

チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(CHL)を用いて、代謝活性化の存在下および非存在下で染色体異常誘発性を検討した。ピリダフェンチオンの濃度は非活性化法では10~80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の4濃度、代謝活性化法では30~240 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の4濃度とし、標本作製は前者が24及び48時間に、後者は24時間に行った。

染色体分析としては、各濃度200個の分裂中期像を観察し、倍数性細胞および染色体異常の出現頻度を算出した。

その結果、非活性化法および活性化法とも、いずれの観察時期においても倍数性細胞出現数および染色体構造異常出現頻度はいずれも5%以下であり、染色体異常誘発性は陰性であると判断された。

(食品農医薬品安全性評価センター)

## 薬理試験

ピリダフェンチオンの生体機能に及ぼす影響について以下の試験を行った。

### 1. 血中コリンエステラーゼ活性(ウサギ、経口投与)

2. 体温(ウサギ、経口投与および静脈注射)
3. Pentobarbital睡眠への影響(マウス、腹腔注射)
4. 心電図(ウサギ、経口投与)
5. 血圧及び呼吸(ウサギ、経口投与)
6. 摘出心臓への影響(ウサギ)
7. 摘出血管への影響(ウサギ)
8. 摘出腸管運動への影響(ウサギ、モルモット)
9. 骨格筋(トノサマガエル)
10. 皮膚刺激作用(ウサギ)

その結果、100mg/kg以上の経口投与群で血漿コリンエステラーゼ活性値の低下、250mg/kg以上の投与群で血球コリンエステラーゼ活性値の低下、体温下降がみられ、500mg/kg以上の投与群で徐脈、冠動脈不全、血圧下降が観察された。また30mg/kgの腹腔内投与で睡眠時間の延長、摘出臓器を用いた試験では、高濃度で心運動の抑制、血管の滴数の増加、腸管の弛緩作用、骨格筋の収縮抑制作用がみられ、低濃度で腸管の収縮が認められた。また皮膚刺激性は認められなかった。

以上の結果より、有機リン剤の特徴であるコリンエステラーゼ阻害に起因する所見がみられたが、いずれも250~500mg/kgの大量投与であることから、ピリダフェンチオンは比較的安全度の高い薬剤であると判断された。(東京歯科大学)

## 解 毒

### 1. ウサギを用いた試験

ピリダフェンチオン原体の400mg/kgを1群雄3匹の白色ウサギに経口投与し、2-Pyridine aldoxime methiodide(PAM)の100mg/kgを投与直後に1回あるいは1日おきに3回静脈注射した。投与後14日まで血球・血漿コリンエステラーゼ活性値を測定し、投与前と試験終了時に体重を測定した。

その結果、コリンエステラーゼ活性値の低下においては、PAMの1回および3回投与で改善がみられ、コリンエステラーゼ活性値の回復も促進された。特にPAMの3回投与では投与後2日目よりほぼ正常に回復した。また、体重増加量もPAM投与群で明らかに改善された。

以上の結果より、ピリダフェンチオンの毒性に対してPAMは有効であると考えられた。(東京歯科大学)

### 2. ラットを用いた試験

ピリダフェンチオン原体を600mg/kg腹腔注射あるいは800および1000mg/kgを経口投与し、30分後にPAMの100あるいは200mg/kgまたはatropine 10あるいは20mg/kgを腹腔注射した。一週間の死亡率および検体投与4時間目の赤血球、血漿コリンエステラーゼ活性値を測定した。

その結果、死亡率においては600mg/kgの腹腔注射で全例が死亡したのに対し、PAMの200mg/kgおよびatropineの10mg/kgでは60%に抑制した。ただしatropineの20mg/kg投与では改善されなかった。また、800mg/kgおよび1000mg/kgの経口投与でも同様に全例が死亡したのに対し、PAMの200mg/kgでそれぞれ50、80%に、atropineの10mg/kg投与で70、80%に抑制した。

赤血球、血漿コリンエステラーゼ活性値の低下に対しては、atropineでは改善がみられなかったが、PAM200mg/kg投与では著明に改善された。

以上の結果から、ピリダフェンチオンに対してPAMは極めて有効であると判断された。(東京歯科大学)

### 3. 表面麻酔作用に対する解毒

ピリダフェンチオン原体の50および100mgを点眼し、1分後に生食あるいはPAM(10mg/kg)を50ml用いて洗眼した後、角膜反射の有無について24時間まで観察した。

その結果、50および100mgの点眼では、点眼5分後から角膜反射が消失し、130~180分後に回復したのに対し生食あるいはPAMの洗眼により角膜反射の消失はなかったため、1分以内に洗眼すれば表面麻酔作用はみられないものと考えられた。(東京歯科大学)

## 要 約

ピリダフェンチオンについて各種毒性試験を実施し、安全性評価を行った。

その結果、本剤の急性毒性は比較的弱く、急性遅発性神経毒性は認められなかった。眼粘膜一次刺激性試験では乳剤、水和剤、粉剤に中程度の刺激性が観察され、フロアブル、粒剤は陰性であった。また、洗眼による軽減効果がみられた。皮膚一次刺激性試験では乳剤、水和剤およびフロアブルで軽度の刺激性が観察され、粉剤および粒剤では刺激性はみられなかった。皮膚感作性は認められなかった。亜急性吸入毒性試験では、流涎、鼻出血、体重増加抑制、肝、肺、脾および

腎重量の低下、副腎および脳重量の増加、血漿・血球・脳コリンエステラーゼ活性値の低下がみられた。亜急性毒性試験、慢性および発癌性試験ではコリンエステラーゼ活性値の低下がみられた以外に影響はみられなかった。また、催腫瘍性は認められなかった。繁殖性に及ぼす影響、催奇形性、変異原性は認められなかった。薬理試験では有機リン剤特有のコリンエステラーゼ阻害に起因すると思われる所見が比較的高濃度でみられた。また、解毒試験ではPAMにより血中コリンエステラーゼの低下、死亡率および体重減少の顕著な改善がみられ、有効であることが確認された。眼における表面麻酔作用は1分以内の洗眼もしくはPAMの投与で著明に抑制された。

ピリダフェンチオンを有効成分とする農薬は昭和48年1月に農薬登録され、上市以来、有用な殺虫剤として好評を得ている。

### 問合せ

三井東圧化学株式会社 精密化学品事業部

〒100 東京都千代田区霞が関三丁目2番5号