

技術情報

プロフェノホスの毒性試験の概要

日本チバガイギー株式会社農薬本部営業開発部開発普及室登録課

(昭和62年8月20日受理)

薬剤の概要

プロフェノホスは、鱗翅目、半翅目、アザミウマ目等広範囲の害虫に活性を示す有機リン系殺虫剤である。その作用機構としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害があげられるが、既存の有機リン系殺虫剤に抵抗性を示す害虫にも有効なこと等から、異質の作用性をもあわせもつものと考えられている。

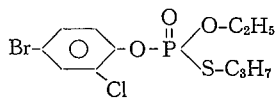
本剤は、昭和52年から全国の農業試験場において茶の鱗翅目害虫等の防除試験を開始し、茶のハマキムシ類、チャノキイロアザミウマおよびチャノミドリヒメヨコバイならびにてんさいのヨトウムシに対して実用的な防除効果のあることが確認された。

本化合物の化学構造および物理化学的性質は以下に示すとおりである。

一般名: プロフェノホス profenofos

化学名: *O*-4-bromo-2-chlorophenyl *O*-ethyl *S*-propyl phosphorothioate

化学構造:



分子量: 373.63

性状: 淡黄色液体

比重: 1.455 (20°C)

沸点: 110°C (0.001 mmHg)

溶解度: 水 0.02 g/l (20°C) なお、メタノール、アセトン、エーテル、酢酸エステル、ベンゼン、ヘキサン、塩化メチレン、*n*-オクタノール、クロロホルムに易溶。

分配係数: log *P*=4.75 (*n*-オクタノール/水)

急性毒性試験

検体	動物	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 報告書作成年
		経口	雄	510	
			雌	520	

		経皮	雄	>4000	
ラット	皮下	雄	雌	3200 3500	
	腹腔内	雄	雌	520 640	臨床医科学 研究所 (1980年)
原体	経口	雄	雌	315 315	
	皮下	雄	雌	2000 2350	
マウス	腹腔内	雄	雌	117 116	
	経口	雄	雌	1460 1380	臨床医科学 研究所 (1983年)
40% 乳剤	ラット	経皮	雄	>4000	
		雌		>4000	
	吸入 (4時間 曝露)	雄雌		4447 mg/m ³	チバガイギー 社(スイス) (1977年)
	マウス	経口	雄	700	臨床医科学 研究所 (1983年)
			雌	690	

刺激性および皮膚感作性試験

1. ウサギにおける眼一次刺激性試験 (チバガイギー社・スイス, 1978年)

右眼を対照眼, 左眼を処理眼としてプロフェノホス40%乳剤0.1mlを点眼し, 角膜, 虹彩および結膜について7日間観察し, 刺激性の評価を行なった。

その結果, プロフェノホス40%乳剤は中度の刺激性を有するものと判断された。

2. ウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (チバガイギー社・スイス, 1978年)

2.5cm×2.5cmのガーゼにプロフェノホス40%乳剤0.5mlを染みこませ, 非擦過皮膚および擦過皮膚に貼付

し、貼付部分の変化（紅斑・痂皮・浮腫）の有無を観察した。

その結果、プロフェノホス 40% 乳剤は重度の刺激性を有するものと判断された。

3. モルモットにおける皮膚感作性試験（チバガイギー社・スイス，1974年）

Maurer らの Optimization test 法に準じ、プロフェノホスを皮内投与して感作および誘発を行なった。感作第1週における各皮内投与 24 時間後および皮内誘発 24 時間後に皮膚反応を観察し、それぞれの惹起反応量 (μ l) を算出して比較した。

その結果、陽性と判定された動物数により表わされる陽性反応率は陽性対照 DNCB の 20/20 に対し、プロフェノホスでは 0/20 であった。

以上より、プロフェノホスには皮膚感作性がないものと判断された。

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（チバガイギー社・スイス，1974年）

プロフェノホスの 21.7, 46.4 および 60 mg/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、神経組織を病理組織学的に検査した。

その結果、観察期間中、遅発性神経毒性症状は認められず、坐骨神経および脊髄に病理学的な異常は認められなかった。

以上より、プロフェノホスには急性遅発性神経毒性がないものと判断された。

亜急性毒性試験

1. ラットにおける 3 か月亜急性毒性試験（ヘーゼルトン Lab. 社・米国，1977年）

プロフェノホスを 0, 0.3, 3, 30 および 300 ppm 含有した飼料でラットを 13 週間飼育した。

その結果、300 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制および摂餌量の低下が認められた。また、30 ppm 以上の投与群雌雄で血漿コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。

以上より、本試験におけるプロフェノホスの最大無作用量は雌雄とも 3 ppm (雄 0.212 mg/kg/日, 雌 0.254 mg/kg/日) と判断された。

2. イヌにおける 6 か月亜急性毒性試験（チバガイギー社・スイス，1981年）

プロフェノホスを 0, 0.2, 2, 100 および 500 ppm 含有した飼料でイヌを 26 週間飼育した。

その結果、ほぼ全測定時期（4, 9, 13, 18, 22 および 26 週時）に 2 ppm 以上の投与群雌雄で血漿コリンエステラーゼ活性の低下、100 ppm 以上の投与群雌雄で赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が認められ、100 ppm 以上の投与群雄で肝および血漿カルボキシエステラーゼ活性の低下が散発的に認められた。

以上より、本試験におけるプロフェノホスの最大無作用量は雌雄とも 0.2 ppm (0.0072 mg/kg/日) と判断された。

慢性毒性/発癌性試験

1. ラットにおける 2 か年慢性毒性試験（ヘーゼルトン Lab. 社・米国，1981年）

プロフェノホスを 0, 0.3, 10 および 100 ppm 含有した飼料でラットを 24 か月間飼育した。

その結果、ほぼ全測定時期（13, 26, 52, 78 および 105 週時）に 10 ppm 以上の投与群雌雄で血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。また、100 ppm 投与群雌雄で全試験期間を通して体重増加抑制が認められた。なお、プロフェノホス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、本試験におけるプロフェノホスの最大無作用量は 0.3 ppm (雄: 0.017 mg/kg/日, 雌: 0.020 mg/kg/日) と判断された。

2. マウスにおける 24 か月慢性毒性試験（食品農医薬品安全性評価センター，大雄会医学研究所，1983年）

プロフェノホスを 0, 0.2, 20 および 200 ppm 含有した飼料でマウスを 24 か月間飼育した。

その結果、全測定時期（52, 78 および 104 週時）に 20 ppm 以上の投与群雌雄で血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が認められ、雄で脾重量対体重比の増加が、雌で脳コリンエステラーゼ活性の低下、尿酸の減少、腎重量の減少が認められた。さらに 200 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、摂餌量の低下、肝重量の減少が認められ、雄で網赤血球数の増加、尿酸の減少、脳コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。なお、プロフェノホス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、本試験におけるプロフェノホスの最大無作用量は 0.2 ppm (雄 0.033 mg/kg/日, 雌 0.038 mg/kg/日) と判断された。

3. マウスにおける発癌性試験（ヘーゼルトン Lab. 社・米国，1981年）

プロフェノホスを 0, 1, 30 および 100 ppm 含有した

飼料でマウスを 85 週間(雄)または 97 週間(雌)飼育した。

その結果, 30 ppm および 100 ppm 投与群雌雄で血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。なお, プロフェノホス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, 本試験におけるプロフェノホスの最大無作用量は 1 ppm (雄: 0.14 mg/kg/日, 雌: 0.19 mg/kg/日)と判断された。

繁殖性試験

1. ラットにおける 3 世代繁殖性試験

プロフェノホスを 0, 0.2, 1 および 20 ppm 含有した飼料でラットを 3 世代にわたり飼育した。

その結果, 親動物では F_0 , F_1 , F_2 世代の 20 ppm 投与群で赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が認められた以外, 妊娠率, 交尾率, 分娩率のいずれにもプロフェノホス投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

仔動物では, いずれの世代においても外表異常, 発育異常, 新生仔数, 哺育仔の生存率および体重にプロフェノホス投与による影響は認められなかった。

以上より, プロフェノホスには最高投与量である 20 ppm においても繁殖性に及ぼす影響は認められず, 本試験における最大無作用量は 1.0 ppm と判断された。

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験 (臨床医科学研究所, 1982 年)

プロフェノホスの 0, 18, 35 および 70 mg/kg をラットの妊娠 7 日から 17 日までの器官形成期に毎日 1 回強制経口投与し, 胎仔毒性および催奇形性の有無を検討した。

その結果, 母動物の 70 mg/kg 投与群で心, 肝, 脾および腎重量の増加が認められた。それ以外には, 着床数, 吸収胚数, 生存胎仔数, 性比, 胎仔の体重および体長ならびに胎仔の外表, 内臓および骨格異常検査結果にもプロフェノホス投与に関連した変化は認められなかった。

以上より, プロフェノホスには最高投与量である 70 mg/kg/日でも胎仔毒性および催奇形性はないものと判断された。

2. ウサギにおける催奇形性試験 (サイエンスアプリケーションズ社・米国, 1983 年)

プロフェノホスの 0, 30, 60, 90 および 175 mg/kg

をウサギの妊娠 6 日から 18 日までの器官形成期に毎日 1 回強制経口投与し, 胎仔毒性および催奇形性の有無を検討した。

その結果, 母動物にプロフェノホス投与によると考えられる死亡が 60 mg/kg 投与群で 2 例, 175 mg/kg 投与群で 9 例認められたが, 明らかな中毒症状は認められなかった。また, 胎仔にプロフェノホス投与に関連した変化は認められなかった。

以上より, プロフェノホスには最高投与量である 175 mg/kg/日でも胎仔毒性および催奇形性はないものと判断された。

変異原性試験

1. Rec-assay (野村総合研究所, 1979 年)

枯草菌の組換え修復機構保持株 (H-17) および欠損株 (M-45) を用い, 賀田らの rec-assay 法でプロフェノホス純品を 0~25,000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ の濃度で処理した時の DNA 損傷の誘発性を検定した。

その結果, 最高濃度 (25,000 $\mu\text{g}/\text{disk}$) において両株に生育阻止をほとんど認めなかった。一方, 陽性対照の AF-2 では両株に著明な生育阻止の差が生じた。

以上より, プロフェノホスには DNA 損傷の誘発性はないものと判断された。

2. 復帰変異試験 (野村総合研究所, 1979 年)

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 5 株 (TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (WP2 *hcr*⁻) を用い, 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 らの方法により遺伝子突然変異性を検定した。

その結果, 最高濃度 (5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$) において, S-9 Mix の有無にかかわらず, いずれの株においても対照に比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方, 陽性対照の AF-2, ENNG, 9-AC, 2-NF および 2-AA では復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上より, プロフェノホスには代謝活性化を含む条件下で復帰変異誘発性はないものと判断された。

3. 優性致死試験 (チバガイギー社・スイス, 1974 年)

プロフェノホスを雄マウスに 0, 35 および 100 mg/kg となるように 1 回強制経口投与し, 無投与の雌と 6 週間交配した後, 雌動物を妊娠 14 日に剖検した。なお, 交配は, 雄 1 匹に対し雌 3 匹とし, 1 週ごとに新しい雌と入れ替えた。

その結果, 交配率, 妊娠率, 着床数, 生存胎仔数および死亡胎仔数のいずれにもプロフェノホス投与による影響は認められなかった。

以上より、プロフェノホスには優性致死作用はないものと判断された。

生体機能に及ぼす影響および解毒試験

1. 一般薬理試験 (東邦大学および薬効開発研究会, 1980年)

中枢神経系: プロフェノホスを雄マウスに 0, 10, 40 および 160 mg/kg 強制経口投与し, 一般症状および自発運動量への影響を検討した。40 mg/kg 投与群でわずかな, 160 mg/kg 投与群で明らかな自発運動の抑制を認めた。

末梢神経系: Bülbiring および久我法によりラット摘出横隔膜神経筋に対するプロフェノホスの影響を検討した。最高濃度の 10^{-4} g/ml においても神経刺激による収縮に影響を及ぼさず, *d*-tubocurarine および physostigmine の作用にも影響を及ぼさなかった。また, プロフェノホス 0, 10, 40 および 160 mg/kg を雄マウスに強制経口投与し, 瞳孔への影響を検討したが影響は認められなかった。

呼吸・循環器系: ウサギにプロフェノホスを静脈注射した場合, 1 mg/kg 以上で呼吸数の増加が認められ, 20 mg/kg 以上で血圧降下, 心拍数の抑制および呼吸振幅の増大が認められた。ウサギの摘出心においては 10^{-4} g 以上で血管灌流量の減少, 10^{-3} g で心収縮力の抑制が認められた。モルモットの摘出心房においては 10^{-4} g/ml で投与後すぐに収縮幅の減少傾向が認められ, 1.5 分以降は対照群との間に有意差が認められた。

平滑筋: プロフェノホスの 10^{-8} ~ 10^{-4} g/ml ではモルモットの摘出回腸およびラットの摘出子宮の収縮に及ぼす影響は認められなかったが, 10^{-5} g/ml 以上の濃度でアセチルコリン, ヒスタミンおよびオキシトシンの収縮作用を有意に抑制した。

血液系: プロフェノホスの 0, 1, 10 および 20 mg/kg をウサギに静脈注射した場合, 出血時間および凝固時間に影響は認められなかったが, プロフェノホスを 0.01 μ g/ml~1 mg/ml の割合でウサギ血液に添加した場合, 0.01 mg/ml 以上で溶血現象が認められた。

2. ラットにおける解毒試験 (チバガイギー社・スイス, 1976年)

プロフェノホスの LD₅₀ 量 (430 mg/kg) をラットに経口投与し, PAM, オビドキシムクロライドおよび硫酸アトロピンの解毒効果を調べた。

その結果, プロフェノホス LD₅₀ 量の経口投与に対するオビドキシムクロライドの単独または硫酸アトロピンとの配合による筋肉内投与に軽度の解毒効果が認められた。

要 約

プロフェノホスの安全性評価のため各種毒性試験を行った。

その結果, 40% 乳剤の急性毒性は比較的強く毒物・劇物には該当しない。急性遅発性神経毒性および顕著な薬理作用も認められなかった。また, 40% 乳剤の眼刺激性は中度, 皮膚刺激性は重度であった。

一方, 亜急性毒性, 慢性毒性および発癌性試験における高用量群で体重増加抑制, 肝および腎重量の低下, 脾重量の増加ならびにコリンエステラーゼ活性の低下等が認められたが, プロフェノホスによる特異的な病変は認められず, 発癌性も認められなかった。また, 変異原性および催奇形性等も認められなかった。

昭和59年12月に農林水産省に登録を申請し, 各種の審査を経て昭和61年4月に茶およびてんさいを対象に農業登録され, その後, 昭和61年12月にばれいしょに適用拡大された。

プロフェノホスは, 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, 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農業本部営業開発部開発普及室登録課

〒105 東京都港区浜松町2-4-1 世界貿易センタービル 34階