

技術情報

ピラゾキシフェンの毒性試験の概要

石原産業株式会社農薬事業部開発企画室

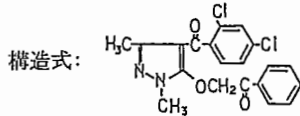
(昭和62年11月20日受理)

薬剤の概要

ピラゾキシフェンは、昭和52年石原産業(株)により見いだされた新規のピラゾール系化合物で、昭和54年から実施された適用試験の結果、移殖および湛水直播水稲用除草剤として、水稲に対する薬害がなく、一年生および多年生水田雑草の同時防除に卓効を有す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を以下に記す。

一般名: ピラゾキシフェン pyrazoxyfen
 化学名: 2-[4-(2,4-dichlorobenzoyl)-1,3-dimethylpyrazol-5-yloxy]acetophenone



分子式: $C_{20}H_{16}O_3N_2Cl_2$
 分子量: 403.27
 性状: 無色結晶性固体
 比重: 1.37
 融点: 111~112°C
 蒸気圧: 3.6×10^{-7} mmHg (25°C)
 溶解度 (g/l, 25°C): トルエン 200, キシレン 116, ベンゼン 325, n-ヘキサン 0.9, クロロホルム 1.068, アセトン 233, メタノール 20, エタノール 13.6, 水 0.0009
 分配係数 (log K_{ow}): 3.69

急性毒性試験

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (報告書作成年)
マウス	経口	♂	>8450	(財)残留農薬研究所
		♀	>8450	
	皮下	♂	>8450	
		♀	>8450	

ラット	腹腔内	♂	904	(1981年)
		♀	659	
ラット	経口	♂	1690	(財)残留農薬研究所 (1982年)
		♀	1644	
	皮下	♂	4920	
		♀	5047	
ラット	腹腔内	♂	308	(1982年)
		♀	333	
ラット	経皮	♂	>5000	(1984年)
		♀	>5000	
ラット	吸入	♂	>0.28 (mg/l)	バイオ ダイナミック インコーポレーテッド (1984年)
		♀	>0.28 (mg/l)	

刺激性試験

1. 眼一次刺激性

日本白色種雌ウサギ9匹(非洗眼群6, 洗眼群3)の各1側眼に検体100mgを処理し、処理後1, 3時間および1, 2, 3, 4, 7日目に角膜, 虹彩および結膜における異常の有無を観察した。

その結果、角膜および虹彩には変化がみられず、結膜に軽度の発赤, 浮腫および分泌物が処理当日に認められ、これらの変化は洗眼群で処理後1日以内に、非洗眼群で3日以内に消失した。

(財)残留農薬研究所, 1984年

2. 皮膚一次刺激性

日本白色種雌ウサギ6匹の背部を刈毛・剃毛し、擦過, 非擦過皮膚各1区画(1インチ平方)に検体0.5gを塗布, 被覆し, 24時間後に塗布部位を水で洗い, 1, 2, 3および4日後に刺激性変化を観察した。

その結果、いずれの試験部位とも刺激性変化はみられなかった。

(財)残留農薬研究所, 1984年

亜急性毒性試験

1. マウスによる試験

ピラゾキシフェンを 0, 2, 10, 50, 250, 1250 および 3000 ppm 含有する飼料を, 1 群雌雄各 5 匹の ICR 系マウスに 4 週間投与した。

その結果, 一般状態, 体重変化および摂餌量とも対照群と検体投与群との間に差はなく, 血液および血液生化学的検査でも検体投与に関連した変化はなかった。投与終了後全動物を剖検した結果, 3000 ppm 群の肝臓および脾臓重量増加または増加傾向がみられた。病理組織学的検査の結果, 1250 ppm 以上の群で小葉中心性肝細胞腫大および脂肪化が認められ, また 3000 ppm 群雄では腎尿管上皮腫大が認められた。

以上の結果から本試験における最大無作用量は 250 ppm (雄 44.9, 雌 56.4 mg/kg/day) と判断された。

((財)畜産生物科学安全研究所および
(財)残留農薬研究所, 1984 年)

2. ラットによる試験

上記マウスによる試験と同一濃度の飼料を, 1 群雌雄各 10 匹の SD 系ラットに 4 週間与えた。

その結果, 一般状態および摂餌量に異常はみられなかったが, 1250 ppm 群の雄および 250 ppm 以上の群の雌に体重増加の抑制がみられた。血液学的検査では 1250 ppm 群の雌に総白血球数の低下が, 血液生化学的検査では 1250 ppm 群雌で総タンパクの低下, 同群雌雄で総グロブリンの低下とアルブミン/グロブリン比の上昇および同群雌で尿素窒素の低下が認められた。投与 4 週間後に全動物を剖検した結果, 肉眼的異常はみられなかったが, 250 ppm 以上の群に肝臓重量の上昇がみられた。

以上の結果から本試験における最大無作用量は 50 ppm (雄 4.52, 雌 5.83 mg/kg/day) と判断された。

(ヘーゼルトン・ラボラトリーズ・アメリカ
および(財)残留農薬研究所, 1980 年)

慢性毒性・発がん性試験

1. マウスによる試験

ピラゾキシフェンを 0, 3, 30, 300 および 3000 ppm 含有する飼料を, 1 群雌雄各 80 匹の ICR 系マウスに 104~106 週間 (うち 10 匹/性/群を 52 週後に中間屠殺) 与えた。

その結果, 一般状態に異常はみられなかった。摂餌量および飲水量は 3000 ppm 群で低下を示し, 300 ppm 以上の群で体重増加の抑制がみられた。尿検査では 300 ppm 以上の群で pH の低下があり, 3000 ppm 群の雌雄

および 300 ppm 群の雌でウロビリノーゲン陽性個体の増加がみられた。血液学的検査では検体投与による変化はなかった。血液生化学的検査では 3000 ppm 群でアルカリフォスファターゼおよび血清 GOT (雄のみ) の上昇, 総コレステロールおよび糖の低下ならびに尿素窒素の上昇 (雌のみ) がみられた。

剖検所見として 30 ppm 以上の群で肝臓の暗色調化が認められた。臓器重量では, 肝臓重量の増加が 300 ppm 以上の雌で, また肝/体重比の増加が 300 ppm 以上の雌および 30 ppm 以上の雌においてみられた。病理組織学的検査の結果, 30 ppm 以上の雌および 300 ppm 以上の雌で小葉中心性肝細胞腫大が, 30 ppm 以上の群で前胃粘膜上皮角化亢進がみられた。なお, 腫瘍性病変は検体投与と関連がなかった。

以上の結果から, 本試験におけるピラゾキシフェンの ICR 系マウスに対する最大無作用量は 3 ppm (雄 0.34, 雌 0.36 mg/kg/day) と判定された。

((財)畜産生物科学安全研究所および
(財)残留農薬研究所, 1983 年)

2. ラットによる試験

ピラゾキシフェンを 0, 3, 30, 300 および 1000 ppm 含有する飼料を, 1 群雌雄各 60 匹の SD 系ラットに 104 週間 (うち 10 匹/性/群を 52 週後に中間屠殺) 与えた。

その結果, 一般状態の変化として 1000 ppm 群で眼の白濁がみられ, 病理組織学的検査の結果角膜炎と判明したが, これは粉末飼料中の検体の付着に起因するものと判断された。摂餌量および飲水量が 1000 ppm 群で減少傾向を示し, 同濃度群で体重増加の抑制がみられた。血液学的検査では 300 ppm 以上の群の雌で白血球数の減少, 1000 ppm 群の雌雄で血小板数の減少が認められた。血液生化学的検査では, 血清 GOT の低下が 1000 ppm 群雌に, 乳酸脱水素酵素の低下が 300 ppm 以上の群の雌に, クレアチニンの低下が 300 ppm 群以上の群の雌にみられた。

剖検の結果, 臓器重量では検体投与による影響はみられなかった。病理組織学的検査の結果, 雌の 30 ppm 以上の群で胆管増生および胆管線維化がみられた。腫瘍性変化は検体投与と無関係であった。

以上の結果から, 本試験によるピラゾキシフェンのラットにおける最大無作用量は, 雄 30 ppm (1.30 mg/kg/day), 雌 3 ppm (0.165 mg/kg/day) であった。

((財)残留農薬研究所およびヘーゼルトン・
ラボラトリーズ・アメリカ, 1983 年)

繁殖および催奇形性試験

1. ラットによる繁殖性試験

ピラゾキシフェンを 0, 10, 30 および 100 ppm 含有する飼料で、1 群雌雄各 30 匹の SD 系ラットを 2 世代にわたって飼育した。各世代ごとに 2 回の交配を行ない、次世代への継続は第 2 回交配における同産群の一部を用い、繁殖性に及ぼす影響を検討した。

試験の結果、親動物では体重、摂餌量または臓器重量等において用量相関性のある変化はみられず、F₂ 世代の 100 ppm 群雌にみられた肝細胞腫大が検体投与に起因する変化と考えられた。

繁殖成績に関するパラメータでは用量相関性のある変化はなかった。また、仔動物の発育にも影響はみられなかった。

以上の結果から、ピラゾキシフェンは全投与群においてラットの繁殖性および仔動物に影響を与えず、本試験における最大無作用量は 100 ppm と判断された。

((財)畜産生物科学安全研究所および
(財)残留農薬研究所, 1983 年)

2. ラットによる催奇形性試験

ピラゾキシフェンの 0, 1, 5 および 25 mg/kg を、SD 系妊娠ラット (1 群 25 匹) に、妊娠 6~15 日の間、毎日 1 回強制経口投与し、催奇形性を検討した。

その結果、母体については体重増加の抑制が 5 mg/kg/day 以上で認められたが、妊娠中の挙動、着床数、生存胎仔数および剖検所見等には検体投与に起因する変化はみられなかった。胎仔については体重の減少と化骨度の低下が 5 mg/kg/day 以上でみられたが、検体投与に起因する外表、内臓および骨格の異常は認められなかった。

本試験の結果からピラゾキシフェンは催奇形性がないものと判断された。

((財)畜産生物科学安全研究所および
(財)残留農薬研究所, 1983 年)

変異原性試験

1. DNA 修復試験

Bacillus subtilis の組換え修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、rec-assay 法で DNA 損傷誘発性を検定した。ピラゾキシフェン濃度は 50~5000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ とし

た。

試験の結果、ピラゾキシフェンは最高濃度においても両株に生育阻止帯を示さなかったことから、DNA 損傷誘発性はないと判断された。

((財)残留農薬研究所, 1984 年)

2. 復帰変異性試験

ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA 1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100) およびトリプトファン要求性の *Escherichia coli* (WP 2hcr) を用い、ラット肝臓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 らの方法により復帰変異誘起性を検定した。ピラゾキシフェン濃度は 10~10,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ とした。

試験の結果、ピラゾキシフェンは S-9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株に対しても、最高濃度において復帰変異コロニー数の増加をみなかった。したがって、ピラゾキシフェンは復帰変異誘起性をもたないと判断された。

((財)残留農薬研究所, 1984 年)

要 約

各種毒性試験を実施し、ピラゾキシフェンの安全性を評価した。本剤の急性毒性は弱く普通物相当であり、刺激性は、眼に対してごく軽度のみみられたが、皮膚ではみられなかった。慢性毒性・発がん性試験の結果、主な中毒の変化として中または高投与群における体重増加の抑制、肝重量の増加および肝細胞腫大 (マウス) または、胆管増生、腺維化 (ラット) がみられた。腫瘍性病変は検体投与と関連がなかった。また、繁殖性に対する影響および催奇形性は認められなかった。

ピラゾキシフェンを有効成分とする農薬は、昭和 60 年 2 月 21 日農薬登録され、登録保留基準を 0.1 ppm (コメ) に設定された。

ピラゾキシフェンは、定められた安全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

石原産業株式会社農薬事業部開発企画室
〒102 東京都千代田区富士見 2-10-30