

は 480 ppm (雄 33.3 mg/kg/日, 雌 36.6 mg/kg/日) であると判断された。

なお, 本試験は臨床医科学研究所で実施され, 1982年に報告書が作成された。

慢性毒性試験

1. ラットにおける2か年慢性毒性試験

ピロキロンを 0, 25, 600 および 3000 ppm 含有した飼料でラットを 120 週間飼育した。一部のラットを投与 26 および 52 週時に中間屠殺した。

その結果, 3000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制, 肝重量の増加および肝機能に関する一部の生化学的検査値の上昇 (52 週時雄; 総ビリルビン, 中性脂肪, β -リポタンパク, 雌; 総コレステロール / 120 週時雄; 総ビリルビン, 総コレステロール) が認められた。また, ピロキロン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, 本試験におけるピロキサンの最大無作用量は 600 ppm (雄 22.2 mg/kg/日, 雌 25.3 mg/kg/日) と判断された。

なお, 本試験は大雄会医科学研究所で実施され, 1982年に報告書が作成された。

2. マウスにおける2か年慢性毒性試験

ピロキロンを 0, 30, 300 および 3000 ppm 含有した飼料でマウスを 107 週間飼育した。一部のマウスを投与 52 週時に中間屠殺した。

その結果, 300 ppm 以上の投与群雌雄で肝小葉中心帯における肝細胞の腫大を示す例の増加が認められた。さらに, 3000 ppm 投与群雌雄で四肢, 皮下色調の黄色化, 肝重量およびその体重比の増加, 肝の腫大が認められ, 雌で肝細胞の核内封入体様の変化を示す例の増加が認められた。また, ピロキロン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, 本試験におけるピロキサンの最大無作用量は 30 ppm (雄 2.96 mg/kg/日, 雌 3.38 mg/kg/日) であると判断された。

なお, 本試験はハンチンドンリサーチセンター(英国)で実施され, 1982年に報告書が作成された。

繁殖性試験

ピロキロンを 0, 25, 600 および 3000 ppm 含有した飼料でラットを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, 第2回目の交配で得た仔動物の一部を次世代の親動物として用い, 繁殖性に及ぼす影響について検討した。

その結果, 親動物では F_0 において 600 ppm 以上の投

与群雌雄で肝の体重比重量の増加, 600 ppm 以上の投与群雌および 3000 ppm 投与群雌で副腎重量およびその脳重量比の増加が認められ, F_1 において 3000 ppm 投与群雌雄で肝重量体重比の増加, 雌で腎重量体重比の増加が認められた。

仔動物では F_{1n} において 3000 ppm 投与群で生後4日の生存率の低下および生後0日の雌の体重増加が認められ, F_{2n} において 600 ppm 以上の投与群で出産仔数の減少傾向が認められたが投与による影響とは断定しがたいものであった。

胎子の観察では, 3000 ppm 投与群で化骨遅延がみられたのみであり, 胎子に対し発育抑制作用があるものの催奇形性作用はないものと考えられた。

以上より, ピロキロンには最高投与量である 3000 ppm においても繁殖性に及ぼす影響はなく, 本試験における最大無作用量は 25 ppm と判断された。

なお, 本試験は野村総合研究所で実施され, 1982年に報告書が作成された。

催奇形性試験

ピロキサンの 0, 3, 10 および 20 mg/kg/日 をウサギの妊娠6日から18日までの器官形成期に強制経口投与し, 胎子毒性および催奇形性の有無を検討した。

その結果, 母動物および胎子にピロキロン投与に関連した変化は認められなかった。

以上より, ピロキロンには最高投与量である 20 mg/kg/日でも胎子毒性および催奇形性はないものと判断された。

なお, 本試験はチバガイギー社(スイス国)で実施され, 1981年に報告書が作成された。

変異原性試験

ピロキサンの変異原性の有無を検討するため, rec-assay および復帰変異性試験を行なった。

Rec-assay: 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 法でピロキロンを 0~2000 μ g/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, 最高濃度の 2000 μ g/disk においても両株にまったく生育阻止は認められなかった。

以上より, ピロキロンには DNA 損傷の誘発性はないものと判断された。

なお, 本試験は残留農薬研究所で実施され, 1982年に報告書が作成された。

復帰変異性試験-1: ヒスチジン要求性のサルモネラ

菌5株 (TA1535, TA100, TA1537, TA1538, TA98) およびトリプトファン要求性の大腸菌1株 (WP2uvrA) を用い、ラットの肝より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 らの方法によりピロキロンを 0~10,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 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、S-9 Mix の有無にかかわらず最高濃度の 10,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ においても、いずれの株にも対照群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。

以上より、ピロキロンには復帰変異誘発性はないものと判断された。

なお、本試験は残留農薬研究所で実施され、1982年に報告書が作成された。

復帰変異性試験-2: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌4株 (TA1535, TA100, TA1537, TA98) を用い、ラットの肝より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 らの方法によりピロキロンを 0~2025 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 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、S-9 Mix の有無にかかわらず最高濃度の 2025 $\mu\text{g}/\text{plate}$ においてもいずれの株にも対照群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。

以上より、ピロキロンには復帰変異誘発性はないものと判断された。

なお、本試験はチバガイギー社 (スイス国) で実施され、1978年に報告書が作成された。

薬理試験

ピロキシロンの呼吸、血圧および心臓に及ぼす影響について検討した。ウサギを urethane 麻酔下で背位に固定し、呼吸は気管カニューレに装着したサーミスタ式呼吸ピックアップまたは胸部に固定したストレインゲージにより、血圧は左大腿動脈カニューレに接続したトランスデューサーにより、心電図は四肢第II誘導により測定した。なお、ピロキシロンは腹腔内投与とした。

その結果、ピロキシロンの 200 mg/kg 投与で約 45 分後に血圧下降および心拍数減少が認められ、さらに投与約 1 時間後に 300 mg/kg を追加投与したところ、その 30 分後に呼吸停止が起こり死亡した。400~500 mg/kg 投与

では血圧の下降および心拍数の減少がみられ投与 30~50 分後に呼吸停止が起こり死亡した。また、600 mg/kg 投与の約 30 分後に約 1 時間人工呼吸を行なったところ、人工呼吸を停止した後でも 2 時間以上自発呼吸が継続し、その後はピロキシロンの影響はないものと判断された。ただし、人工呼吸を行なわなかった場合は、投与後 1 時間以内に呼吸が停止した。

以上より、ピロキシロン投与による死亡は、呼吸抑制に起因するものと考えられた。

なお、本試験は臨床医学研究所で実施され、1983年に報告書が作成された。

要約

ピロキシロンの安全性評価を行なうため各種毒性試験を実施した。

その結果、本化合物の急性毒性は投与経路にかかわらず低い。とくに、実際場面における急性経皮毒性はないといえる。また、眼および皮膚に対する刺激性はそれぞれきわめて軽度および軽度であった。一方、亜急性および慢性毒性試験における高用量投与群で体重増加抑制、一部の生化学的検査値の上昇、肝あるいは腎重量の増加、肝の腫大、核内封入体様の変化を伴う肝細胞腫大等の変化がみられたが、発癌性は認められなかった。また、繁殖性に及ぼす影響、催奇形性および変異原性も認められなかった。

昭和 58 年 12 月に農林水産省にピロキシロン剤の登録を申請し、各種の審査を経て水稻の適用病害および使用基準が定められ、昭和 60 年 2 月に登録を取得した。登録保留基準値は 0.2 ppm (コメ) と設定された。

ピロキシロンは、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薬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