

技術情報

ピリフェノックスの毒性試験の概要

日本化薬株式会社化学品事業本部農薬事業部技術部

(平成3年2月20日受理)

薬剤の概要

ピリフェノックス (ポジグロール®) は、1976年スイスのドクター・アール・マーズ社によって創製された殺菌剤である。本剤は果樹の黒星病、うどんこ病、赤星病対象に、また、てんさいの褐斑病対象に、バラの黒星病、うどんこ病対象に優れた防除効果を示すエルゴステロール生合成阻害剤である。本剤は1980年よりヨーロッパにおいて各種毒性試験および環境中での動態に関する試験、ならびに主要作物の病害を対象として各種圃場試験が開始された。日本においては1983年より日本植物防疫協会を通じて委託試験を開始し、広範囲の病害に低濃度で卓効を示すとの評価を得て、1989(平成元)年にポジグロール水和剤5が農薬登録され上市されている。

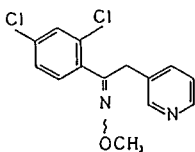
本剤の化学構造および物理的・化学的性質は以下に示すとおりである。

一般名: ピリフェノックス (ISO 一般名)

化学名: 2', 4'-dichloro-2-(3-pyridyl) acetophenone

(EZ)-O-methyloxime

化学構造:



分子式: $C_{14}H_{12}Cl_2N_2O$

分子量: 295.17

性状: 淡黄色粘稠液体

比重(d_{20}): 1.28 (kg/l)

沸点: $>150^{\circ}C$ (0.1 mmHg)

蒸気圧: 1.4×10^{-5} mmHg ($25^{\circ}C$)

溶解度 (g/l, $25^{\circ}C$): アセトン, クロロホルム, メタノール, エーテル, ジメチルホルムアミド, 酢酸エチル, トルエン >200 , ヘキサン <10 , 水 0.115

分配係数 (n-オクタノール/水): $\log P=2.51$

急性毒性試験

ピリフェノックス原体および製剤のラットとマウスにおける経口、経皮および吸入の各投与経路における急性毒性試験の結果を下表に示した。本剤のラットとマウスに対する急性毒性は弱く、また、性差も認められなかった。

検体	動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ または LC ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (報告年)	
原体	ラット	経口	♂	1803	日本ロシュ研究所 (1987)	
			♀	1705		
			♀	>2000		
	マウス	経口	♂	>2048 ^{a)}		リサーチ・アンド・コンサルティング (1982)
			♀	>2048 ^{a)}		
			♀	>2048 ^{a)}		
5%水和剤	ラット	経口	♂	2828	日本ロシュ研究所 (1987)	
			♀	2705		
			♀	>5000 ^{b)}		
	マウス	経口	♂	>5000 ^{b)}		臨床医学研究所 (1986)
			♀	>5000 ^{b)}		
			♀	>5000 ^{b)}		

^{a)} mg/m³, ^{b)} 製剤としての値。

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

ピリフェノックス5%水和剤および使用濃度(500倍希釈)液の眼に対する一次刺激性試験を日本白色種雄ウサギ(1群9匹)を用いてそれぞれ検討した。右眼に5%

水和剤を0.1 mg, または使用時濃度希釈液を0.1 ml それぞれ投与し, 左眼は無処理対照とした。なお, 供試動物9匹中3匹は検体投与2分後に洗眼し, 残り6匹は非洗眼とした。検体投与1日, 2日および3日後に角膜, 虹彩および結膜について刺激性反応を観察した。ただし, その後も影響が残っている動物は治癒まで観察した。

5% 水和剤の場合, 洗眼条件では角膜のび慢性混濁, 虹彩の充血および結膜の腫脹が認められたが7日後までに回復した。非洗眼条件では角膜のび慢性混濁, 虹彩の充血, 結膜の発赤と腫脹が認められたが, これら反応は15日後までに回復した。

使用時濃度希釈液の場合, 洗眼条件において結膜の充血と軽度な腫脹が認められたが3日後までに回復した。非洗眼条件では変化を認めなかった。

以上の結果, ピリフェノックス5% 水和剤は眼に対して刺激性を有するものの, 使用時濃度希釈液では刺激性はないと判定した。(臨床医科学研究所, 1986年)

2. 皮膚一次刺激性試験

ピリフェノックス5% 水和剤の皮膚に対する一次刺激性試験を日本白色種雄ウサギ(1群6匹)を用いて検討した。剪毛背部皮膚に2×3 cmの範囲の塗布部位を1匹あたり2か所つくり, 1か所に検体0.5 gを蒸留水で湿らせ塗布した2×3 cmのリント布を適用し, 他の1か所にはリント布のみを適用した。塗布24時間後に適用部位より検体を除去し刺激性の有無およびその程度を1時間, 1日, 2日および3日後に観察した。

検体除去1日後に非常に軽度な紅斑が3匹に認められたが3日後までに回復した。

以上の結果, ピリフェノックス5% 水和剤は皮膚に対して非常に軽微な刺激性を有すると判定した。

(臨床医科学研究所, 1986年)

皮膚感作性試験

ピリフェノックス5% 水和剤のモルモットにおける皮膚感作性をMaximisation testにて検討した。検体濃度30%または50% FCA懸濁液を皮内注射し, 8日後に検体の50%懸濁液を吸収させた濾紙で注射部位を覆い感作した。21日後に10%または50%懸濁液で局所塗布し誘発した。

誘発部位の皮膚には検体適用による明らかな反応は認められなかった。

以上の結果, ピリフェノックス5% 水和剤のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判定した。

(ライフ・サイエンス・リサーチ, 1987年)

亜急性毒性試験

1. ラットにおける3か月間亜急性経口毒性試験

ピリフェノックスを含有する飼料, 0, 80, 250 および750 mg/kg/日の用量で1群雌雄各90匹のFüllinsdorf白色ラットに13週間摂取させた。さらに0および750 mg/kg/日投与群には雌雄各10匹の6週間回復群を設けた。

その結果, 試験全期間を通じて検体投与に関連したと思われる中毒症状は認められなかった。750 mg/kg投与群雌雄において体重増加抑制が認められた。摂餌量は750 mg/kg投与群雌雄および250 mg/kg投与群雌雄で有意に減少したが, 回復群では著しい改善を示した。血液学的検査では750 mg/kg投与群雌雄および250 mg/kg投与群雌雄において赤血球数の減少が認められ, また750 mg/kg投与群雌雄でヘモグロビン量の減少および白血球百分率の変化, 雌でヘマトクリット値の減少および血小板数の減少が認められた。血液生化学的検査では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。尿検査では750 mg/kg投与群雌雄の尿量が少なく, 雌では尿蛋白のわずかな上昇が認められた。眼検査では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。臓器重量の測定では検体投与群雌雄において肝臓および腎臓の調整重量の増加が認められた。肉眼的病理検査では750 mg/kg投与群雌雄において肝小葉の明瞭化と限局性退色が認められた。病理組織学的検査では肝臓の小葉中心細胞の肥大と細胞内グリコーゲン消失, 門脈周囲ならびに小葉中間帯の肝細胞脂肪変性, 腎臓の皮質尿細管の好塩基性変性および拡張が認められた。

以上の結果, ピリフェノックスのラットにおける3か月間混餌投与亜急性経口毒性試験での検体投与に関連したと考えられる変化は, 750 mg/kg投与群雌雄における体重増加抑制, 80 mg/kg以上の投与群雌雄での肝臓重量の増加, 肝臓の病理組織学的変化であり, 最大無作用量は求められなかった。

(エフ・ホフマン・ラ・ロシュ研究所,
チューリッヒ大学, 1984年)

2. マウスにおける3か月間亜急性経口毒性試験

ピリフェノックスを0, 50, 500 および5000 ppm含有する飼料を1群雌雄各12匹のCD-1系マウスに13週間摂取させた。

その結果, 試験全期間を通じて検体投与に関連したと思われる中毒症状は認められなかった。5000 ppm投与群雌雄および500 ppm投与群雌雄において食餌効率の減少をともなった体重増加抑制が認められた。血液学的検査では5000 ppm投与群雌雄と500 ppmおよび50 ppm

投与群雄において貧血（ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数の減少等）が認められた。血液生化学的検査では5000 ppm 投与群雌においてGOT, GPT, カルシウムの増加と雌のグルコースの増加が認められた。尿検査および眼検査では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。臓器重量の測定では5000 ppm 投与群雌雄において肝臓と副腎の絶対重量および相対重量の増加、雌の腎臓の相対重量の増加が認められた。肉眼的病理検査では5000 ppm 投与群雌雄で肝臓の暗調化および腫大、雄の副腎の腫大が認められた。病理組織学的検査では5000 ppm 投与群雌雄において肝臓の小葉中心肝細胞の腫大、副腎の皮質細胞腫大、また、腎臓の遠位尿細管上皮細胞腫大が認められた。

以上の結果、ピリフェノックスの Maus における3か月間混餌投与と亜急性経口毒性試験での検体投与に関連したと考えられる変化は、5000 ppm 投与群雌雄での体重増加抑制、貧血、GOT, GPT およびカルシウムの増加、肝臓の暗調化と腫大、肝臓と副腎の重量増加および肝臓小葉中心性肝細胞の腫大、副腎皮質細胞腫大、腎臓遠位尿細管上皮細胞腫大、500 ppm および50 ppm 投与群雄での貧血であり、当試験における最大無作用量は雌で500 ppm (87.7 mg/kg/日) であり、雄では求められなかった。(残留農業研究所, 1988年)

慢性毒性・発癌性試験

1. ラットにおける104週間慢性毒性・発癌性試験

ピリフェノックスを0, 100, 300 および900 ppm 含有する飼料を1群雌雄各80匹のCD系ラットに104週間摂取させた。

その結果、試験全期間を通じて検体投与に関連したと思われる中毒症状および死亡動物の増加は認められなかった。900 ppm 投与群雌において投与初期より体重増加抑制が認められた。摂餌量は900 ppm 投与群雌において投与10~20週の間低下した。飲水量は900 ppm 投与群雌において投与60週以降に増加した。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査および眼検査では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。臓器重量の測定では900 ppm 投与群雌において肝臓の調整重量の増加が認められた。肉眼的病理検査では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。病理組織学的検査では900 ppm 投与群において肝臓の小葉中心性肝細胞の肥大が認められた。腫瘍性変化としては900 ppm 投与群雄で甲状腺腺腫の発生率がやや増加した。

以上の結果、ピリフェノックスのラットにおける104

週間混餌投与慢性毒性・発癌性併合試験での検体投与に関連したと考えられる変化は、900 ppm 投与群雌における体重増加抑制、摂餌量の低下、飲水量の増加、肝臓重量の増加、また、雌雄での肝臓の小葉中心性肝細胞肥大であり、当試験における最大無作用量は300 ppm (雄13.0 mg/kg/日、雌17.3 mg/kg/日) と判定した。

(ヘーゼルトン・ラボラトリーズ, 1988年)

2. マウスにおける80週間慢性毒性・発癌性試験

ピリフェノックスを0, 20, 80 および320 ppm 含有する飼料を1群雌雄各84匹のCD-1系のマウスに80週間摂取させた。

その結果、試験全期間を通じて検体投与に関連したと思われる中毒症状および死亡動物の増加は認められなかった。体重変化、摂餌量、飲水量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査および眼検査では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。臓器重量の測定では320 ppm 投与群雄の肝臓調整重量の増加が認められた。肉眼的病理検査および病理組織学的検査では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。ピリフェノックス投与に関連した腫瘍の発生は認められなかった。

以上の結果、ピリフェノックスの Maus における80週間混餌投与慢性毒性・発癌性併合試験での検体投与に関連したと考えられる変化は、320 ppm 投与群雄の肝臓重量の増加であり、当試験における最大無作用量は80 ppm (雄10.6 mg/kg/日、雌12.7 mg/kg/日) と判定した。

(ヘーゼルトン・ラボラトリーズ, 1987年)

3. イヌにおける1年間慢性毒性試験

ピリフェノックスをゼラチンカプセル内に封入し0, 10, 50 および250 mg/kg/日の用量を1群雌雄各4頭のビーグル犬に1年間毎日経口投与した。

その結果、検体投与群および対照群とも死亡例は認められなかった。250 mg/kg/日投与群雌雄および50 mg/kg/日投与群雌において嘔吐、下痢および流涎が認められた。250 mg/kg/日および50 mg/kg/日投与群雌において体重増加抑制が認められた。総摂餌量は250 mg/kg/日投与群において減少した。血液学的検査では250 mg/kg/日および50 mg/kg/日投与群において多形核好中球および単球のわずかな増加が認められた。血液生化学的検査では250 mg/kg/日および50 mg/kg/日投与群においてGPT, ALP, GLDH, GGT, 総ビリルビンの増加、総蛋白、アルブミン、A/G比の低下が認められた。尿検査および眼検査では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。臓器重量の測定では250 mg/kg/日投与群雌雄において副腎の絶対重量および相対重量の

増加、肝臓相対重量の増加、雄の下垂体の絶対重量および相対重量の増加と、50 mg/kg/日投与群雄での副腎相対重量の増加が認められた。肉眼的病理検査では250 mg/kg/日投与群での肝臓割面の結合組織増加、表面の凹凸、また、胃の点状出血が認められた。病理組織学的検査では250 mg/kg/日および50 mg/kg/日投与群において肝臓の胆管増生、播種性脂肪浸潤、門脈周囲の結合組織の増生が認められた。

以上の結果、ピリフェノックスのイヌにおける1年間経口投与慢性毒性試験での検体投与に関連したと考えられる変化は、250 mg/kg/日および50 mg/kg/日投与群における体重増加抑制、肝臓の結合組織の増生、胆管増生、播種性脂肪浸潤であり、当試験における最大無作用量は10 mg/kg/日と判定した。

(エフ・ホフマン・ラ・ロシュ研究所、
チューリッヒ大学、1986年)

ラット繁殖性試験

ピリフェノックスを0, 100, 300 および 900 ppm 含有する飼料を1群雌雄各30匹のSD系ラットに摂取させ、繁殖性に及ぼす影響について継続する3世代(P, F₁ および F₂) にわたって試験した。なお、次世代への継続は第2回交配の第2産仔同群の一部を用いた。

その結果、各世代の親動物および仔動物とも検体投与に関連したと思われる中毒症状および死亡例は認められなかった。親動物では900 ppm 投与群のP世代、F₁ 世代雌雄および300 ppm 投与群のF₁ 世代雄において体重増加抑制が認められた。また、離乳時の900 ppm および300 ppm 投与群仔動物において体重増加抑制が認められた。摂餌量は900 ppm 投与群P世代雌で低下した。飲水量では900 ppm 投与群P, F₁ 世代雌、300 ppm 投与群F₁ 世代雌において増加が認められた。各世代の繁殖能力として交尾率、受精率、妊娠率、出産率、妊娠期間、新生仔数、性比および生存指数について検査したが、検体投与に関連したと思われる影響はまったく認められなかった。臓器重量の測定では900 ppm 投与群P, F₁ および F₂ 世代雌雄とも肝臓重量の増加、甲状腺重量の増加が認められた。病理組織学的検査では900 ppm 投与群P, F₁ および F₂ 世代雌雄において肝臓の中心静脈周囲肝細胞の肥大が、また、900 ppm 投与群P および F₁ 世代雄において肝細胞の脂肪空胞化が認められた。

以上の結果、ピリフェノックスのラットにおける繁殖性試験での検体投与に関連したと考えられる変化は900 ppm 投与群における体重増加抑制、肝臓重量の増加、肝臓の病理組織学的変化、仔動物の体重増加抑制と、300

ppm 投与群における親および仔動物の体重増加抑制であり、当試験における最大無作用量は100 ppm(雌雄で8 mg/kg/日)と判定した。また、繁殖性に及ぼす影響については900 ppm(雌雄で73.3 mg/kg/日)が無作用量であると判定した。

(ライフ・サイエンス・リサーチ、1987年)

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

ピリフェノックスを溶媒に懸濁し、投与量0, 160, 400 および 1000 mg/kg を1群36匹のFüllinsdorf白色ラットの妊娠7日から妊娠16日までの10日間、毎日1回経口投与し、母体および胎児に及ぼす影響について検査した(本試験)。なお、0 および 400 mg/kg 用量で同一条件の追加試験を1群15匹で行なった。

その結果、母親動物に対する影響としては、1000 mg/kg 投与群において投与期間中、わずかな体重増加抑制が、400 mg/kg 以上の投与群において投与直後に中毒症状が認められた。1000 mg/kg 投与群では胚全吸収雌動物が増加し、軽度な胚毒性作用が認められた。胎児に対する影響としては投与用量に相関して化骨遅延を有する胎児、また、第14肋骨痕を有する胎児の発生頻度の増加が認められたので追加試験を実施した。

追加試験では自然分娩させ、生後2日または3日の仔動物について骨格検査を行なった。

その結果、400 mg/kg 投与用量で出生以後の骨の発育に対し影響を及ぼさないことがわかり、本試験の結果は検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

以上の結果、ピリフェノックスのラットにおける催奇形性試験での検体投与に関連したと考えられる変化は、1000 mg/kg 投与群母親動物の体重増加抑制、胚全吸収雌動物の増加であった。一方、胎児に対する影響としては母親動物に対して明らかな影響の認められた1000 mg/kg においても何ら影響は認められず、奇形および変異の誘発も見られなかった。ピリフェノックスのラット胎児に対する催奇形性は陰性であると判定した。

(エフ・ホフマン・ラ・ロシュ研究所、
チューリッヒ大学、1984年)

2. ウサギにおける催奇形性試験

ピリフェノックスを溶媒に懸濁させ、投与量0, 15, 50 および 150 mg/kg を1群20匹のSwiss hareウサギの妊娠7日から妊娠19日までの13日間、毎日1回経口投与し、母体および胎児に及ぼす影響について検査した。

その結果、母親動物に対する影響としては、150 mg/kg 投与群において投与期間中、体重増加抑制が認めら

れた。検体投与に関連したと思われる中毒症状および死亡例は認められなかった。着床所見では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。胎仔に対する影響としては、性比、胎仔体重、胎仔体長、24時間生存率および奇形学的検査について検査したが、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

以上の結果、ピリフェノックスのウサギにおける催奇形性試験での検体投与に関連したと考えられる変化は、150 mg/kg 投与群母親動物の体重増加抑制であった。一方、胎仔に対する影響としては母親動物に対して明らかな影響の認められた 150 mg/kg においても何ら影響は認められず、奇形および変異の誘発も見られなかった。ピリフェノックスのウサギ胎仔に対する胎仔毒性および催奇形性は陰性であると判定した。

(エフ・ホフマン・ラ・ロシュ研究所,
チューリッヒ大学, 1984年)

変異原性試験

1. 復帰変異試験

ヒスタジン要求性のサルモネラ菌4株 (*Salmonella typhimurium* TA 1535, TA 1537, TA 100 および TA 98) と、トリプトファン要求性大腸菌1株 (*Escherichia coli* WP 2 *uvrA*) を用い、ラット肝臓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 0, 31.25, 62.5, 125, 250, 500, 1000 および 2000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の濃度で処理したときの遺伝子突然変異性を検討した。

その結果、S-9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても対照群に比し復帰変異コロニー数の増加を認めなかった。

以上の結果、ピリフェノックスの復帰変異誘発性は陰性と判定した。(日本ロシュ研究所, 1987年)

2. 染色体異常誘発性試験

ヒト血液から分離し *in vitro* で培養したヒトリンパ球を用い、非代謝活性化の場合は 0, 12.0, 60.0 および 120.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で、代謝活性化の場合は 0, 10.5, 52.5 および 105.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で処理したときの染色体異常の有無について検査した。

その結果、対照群における染色体異常発生数が皆無で

あったため、代謝活性化の有無にかかわらず、ギャップを含めると染色体異常はわずかに増加したが、ギャップを除外すると対照群と比し差は認められなかった。

以上の結果、ピリフェノックスの染色体異常誘発性は、代謝活性化の有無にかかわらず陰性と判定した。

(ハンティンドン・リサーチ・センター, 1983年)

3. DNA 損傷誘発性試験

Bacillus subtilis の組換え修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用いて、rec-assay 法によりピリフェノックスを 0, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250, 500 および 1000 $\mu\text{g}/\text{デスク}$ の濃度で処理した時の DNA 損傷誘発性を検査した。

その結果、最高濃度である 1000 $\mu\text{g}/\text{デスク}$ においても両株間に生育阻止円長の差は認められなかった。

以上の結果、ピリフェノックスの DNA 損傷誘発性は陰性であると判定した。(日本ロシュ研究所, 1987年)

要 約

ピリフェノックス原体および5%水和剤の急性毒性は弱く、普通物相当である。5%水和剤は眼に対して刺激性を有するが、使用時濃度(500倍)希釈液では陰性であった。皮膚に対しては非常に軽微な刺激性を有するが、皮膚感作性は陰性であった。亜急性毒性試験ならびに慢性毒性・発癌性試験では、ラットの高用量投与群で体重増加抑制、肝臓重量増加、肝小葉中心肝細胞肥大等の変化が認められた。マウスでは高用量投与群で体重増加抑制、肝臓重量増加が、イヌでは体重増加抑制、肝臓の病理組織学的変化が認められた。繁殖性に及ぼす影響、催奇形性および変異原性については特記すべき所見を認めなかった。

ピリフェノックスは農薬登録されている各製剤に貼付したラベルに記載した使用方法および注意事項を遵守すれば、使用場面においても、残留毒性面においても安全な農薬である。

問合せ

日本化薬株式会社化学品事業本部農薬事業部技術部
〒100 東京都千代田区丸の内 1-2-1 東京海上ビル新館
12階