

技術情報

ダイアジノンの毒性試験の概要

日本化薬株式会社化学品事業本部農薬事業部技術部

(昭和63年11月20日受理)

薬剤の概要

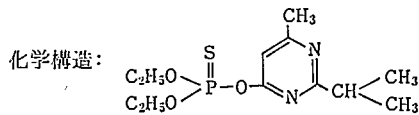
ダイアジノンは、1951年 J. R. Geigy S. A. (現在の Ciba-Geigy A. G.) 社が創製し、日本においては昭和31年に日本化薬(株)が技術導入契約を締結し、原体の製造を開始した。昭和35年2月に果樹・野菜用殺虫剤としてダイアジノン水和剤34の農薬登録を取得して以来、各種有効成分濃度のくん煙紙、粉剤、粒剤、油剤、乳剤および各種混合製剤として、広範囲な作物の主要害虫に対し、幅広く、かつ優れた防除効果を示す有機燐系殺虫剤として今日まで使用されてきている。また、防疫用殺虫剤としても防除効果が認められており、本剤の各製剤は世界各地で農業用および防疫用殺虫剤として使用されている。

ダイアジノンの毒性についてはすでに多数の研究報告があり、総合的な安全性についてもいくつかの総説が書かれている。また、FAO/WHOの専門家合同会議あるいは米国環境保護庁(EPA)等においても安全性評価が行なわれている。本技術情報は日本化薬(株)が所有する試験成績を中心に、本剤の毒性を概説するものである。

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: ダイアジノン diazinon (ISO 一般名)

化学名: O,O-diethyl O-(2-isopropyl-6-methyl-4-pyrimidinyl)phosphorothioate



分子式: C₁₂H₂₁N₂O₃PS

分子量: 304.3

性状: 無色透明(原体は淡黄色)な液体

比重(d₂₀): 1.116~1.118

沸点: 83~84°C/0.002 mmHg

蒸気圧: 1.4 × 10⁻⁴ mmHg (20°C)

2.8 × 10⁻⁴ mmHg (25°C)

溶解度 (g/l, 25°C): アセトン, メタノール, エタノール, クロロホルム, アセトニトリル, 二塩化メタン, ヘキサン, ベンゼン, キシレン, 二塩化炭素 >2000
水 0.055

分配係数 (n-オクタノール/水): log P=3.42

急性毒性

ダイアジノン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表に示した。

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	♂	521	日本化薬 (1978)
			♀	485	
	経皮	♂	1666		
		♀	876		
マウス	経口	♂	3100 ^{a)}	Huntingdon Research Centre (1987)	
		♀	3100 ^{a)}		
40% 乳剤	ラット	経口	♂	177	臨床医科学研究所 (1986)
			♀	178	
	経皮	♂	0.564 ^{b)c)}		
		♀	0.765 ^{b)c)}		
マウス	経口	♂	>5 ^{b)c)}	日本化薬 (1978)	
		♀	>5 ^{b)c)}		
5% 粒剤	ラット	経口	♂	246 ^{c)}	臨床医科学研究所 (1985)
			♀	320 ^{c)}	
	経皮	♂	4021 ^{c)}		
		♀	5304 ^{c)}		
マウス	経口	♂	>2000 ^{c)}	臨床医科学研究所 (1986)	
		♀	>2000 ^{c)}		
マウス	経口	♂	2051 ^{c)}	臨床医科学研究所 (1986)	
		♀	3586 ^{c)}		

a): mg/m³, b): ml/kg, c): 製剤としての量

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

ダイアジノン原体の眼に対する一次刺激性試験を若齢雌ウサギ（非洗眼群3匹，洗眼群5匹）を用い，Draize法によって評価検討した。ダイアジノン原体を5%アラビアゴム水溶液で10倍希釈懸濁液を調製し，この希釈液0.1mlを片方の眼の下眼輪結膜のう内に投与した。洗眼群は投与5分後に水で洗眼処理を行なった。検体投与1，24，48，72時間後および7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。その結果，洗眼群および非洗眼群ともに一過性のきわめて軽度な結膜の充血が認められたが，2日後までに回復し，ダイアジノン原体の眼粘膜一次刺激性は陰性と判定した。

（日本化薬，1979年）

ダイアジノン34%水和剤，40%乳剤の原液および700倍希釈液の眼に対する一次刺激性試験を日本白色種雌ウサギ（非洗眼群6匹，洗眼群3匹）を用いてそれぞれ評価検討した。右眼に34%水和剤は100mg，40%乳剤は原液および700倍希釈液の0.1mlをそれぞれ投与し，左眼は無処置対照とした。洗眼群は投与3分後に生理食塩水で洗眼を行なった。検体投与1，24，48，72時間後，およびその後34%水和剤は7日後まで，40%乳剤の原液は21日後まで，角膜，虹彩および結膜について刺激性反応を観察した。

34%水和剤の場合，投与1時間後より刺激性反応が認められ，洗眼群では5日後まで，非洗眼群では7日後までに回復したが，わずかな刺激性を有すると判定した。しかし，この刺激性は洗眼によって軽減された。

40%乳剤の原液の場合，投与1時間後より強い刺激性が認められ，洗眼群および非洗眼群とも観察期間終了時の21日後においても刺激性反応が観察されたため，非常に強い刺激性を有すると判定した。

40%乳剤の700倍希釈液の場合，非洗眼群および洗眼群とも，いずれの観察時においても刺激性反応を認めず，使用時濃度液（700倍希釈液）の眼粘膜一次刺激性は陰性と判断した。（臨床医科学研究所，1985年）

2. 皮膚一次刺激性試験

ダイアジノン原体の皮膚に対する一次刺激性試験を若齢雌ウサギ（1群6匹）を用い，Draize法によって評価検討した。剪毛背部皮膚に2.5cm×2.5cmの範囲の塗布部位を1匹当たり2箇所作り，非擦過皮膚，擦過皮膚とした。ダイアジノン原体をアセトンで10%に希釈し，塗布部位1箇所当たり0.1mlずつ塗布し，被覆固定した。塗布4時間後に適用部位に残った検体を除去し，刺激性

反応の有無およびその程度を観察した。さらに24および48時間後に再度観察した。その結果，非擦過皮膚および擦過皮膚ともに軽度の紅斑が認められたが，48時間後には回復し，ダイアジノン原体は皮膚に対して非常に弱い刺激性を有すると判定した。（日本化薬，1979年）

ダイアジノン5%粒剤，34%水和剤および40%乳剤の皮膚に対する一次刺激性試験を日本白色種雌ウサギ（1群6匹）を用いてそれぞれ評価検討した。剪毛背部皮膚に2cm×3cmの範囲の塗布部位を1匹当たり2箇所作り，その1箇所検体を塗布した。5%粒剤は乳鉢で十分に粉碎したものを，34%水和剤はそのまま，それぞれ0.5gずつ塗布し，40%乳剤はそのまま0.5ml塗布した。塗布4時間後に適用部位に残った検体を除去し，除去1，24，48および72時間後に塗布部分皮膚の刺激性反応の有無およびその程度を観察した。

5%粒剤および34%水和剤の場合，いずれの観察時においても刺激性反応は認められず，ダイアジノン5%粒剤および34%水和剤の皮膚に対する刺激性は陰性と判定した。

40%乳剤の場合，検体除去1時間後に紅斑が，24時間後に非常に軽度な浮腫が認められた。浮腫は5日後までに消失し，紅斑は観察期間終了時の14日後においても軽度に残存した。ダイアジノン40%乳剤は皮膚に対して軽度の刺激性を有すると判定した。

（臨床医科学研究所，1985，1986年）

皮膚感作性試験

ダイアジノン原体，34%水和剤および40%乳剤のモルモットにおける皮膚感作性をMaximisation testによって評価検討した。原体は10%液で皮内注射を行ない，8日後に100%液の局所塗布で感作した。34%水和剤は30%液の皮内注射，50%液の局所塗布で感作し，40%乳剤は100%液の皮内注射，100%液の局所塗布で感作した。22日後に原体は100%液，34%水和剤は10%および30%液，40%乳剤は100%液で誘発した。なお，40%乳剤は29日後に10%の低用量での誘発と，36日後の100%液での感作，43日後の10%および50%液の誘発によって再確認を行なった。

その結果，ダイアジノン原体および34%水和剤は誘発部位に紅斑が認められ，モルモットに対し感作性を有すると判定した。40%乳剤は刺激作用による紅斑は認められたが，有意な皮膚感作性反応は認められず，陰性と判定した。

（Life Science Research，1987年）

急性遅発性神経毒性試験

ダイアジノン原体のニワトリにおける急性遅発性神経毒性を Sterling Ranger 系ハイブリットニワトリを用いて評価検討した。あらかじめニワトリに対するダイアジノンの急性経口 LD₅₀ 近似値を求め、この値を基に投与量を 0 および 20 mg/kg とし、試験 1 日後と 22 日後にそれぞれ 1 回経口投与した。なお、保護剤として PAM-2 と硫酸アトロピンを筋肉内投与した。

その結果、ダイアジノン投与群において検体を投与した試験 1 日後および 22 日後にコリン作働性反応による活動性の低下、末梢血管の拡張、ふらつき、翼の下垂、関節をついた休息姿勢および流涎が認められたが、これら症状は 2～3 日以内に完全に回復し、42 日間の観察期間中、急性遅発性神経毒性症状は認められなかった。また、病理組織学的検査においても有意な変化を認めなかったことから、ダイアジノン原体のニワトリにおける急性遅発性神経毒性は陰性と判定した。

(Life Science Research, 1987 年)

亜急性毒性試験

1. ラットにおける 24 週間亜急性経口毒性試験

ダイアジノン原体を 0, 5, 25, 125 および 500 ppm 含有する飼料を 1 群雌雄各 30 匹の Wistar 系ラットに最長 24 週間摂取させた。

その結果、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。また、検体投与群および対照群とも死亡動物は見られなかった。4 週間投与の 500 ppm 群雌において、軽度の体重増加抑制が認められたが、12 週間および 24 週間投与では、検体濃度間に明瞭な差を認めなかった。血液学的検査、尿検査では検体投与に関連すると思われる変化を認めなかった。血液生化学的検査では 500 および 125 ppm 群雌雄において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。臓器重量および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を認めなかった。病理組織学的検査では 24 週間投与の 500 ppm 群雌において、ごく軽度な腎の細胞浸潤が認められた。

以上の結果から、本試験において検体投与に関連したと考えられる変化は、500 および 125 ppm 群雌雄での血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性の低下、500 ppm 群雌における腎の細胞浸潤であり、最大無作用量は 125 ppm (雌雄 6.25 mg/kg/日: WHO 換算方式) と判定した。

(奈良県立医科大学, 1972 年)

2. イヌにおける 8 か月間亜急性経口毒性試験

ダイアジノン原体をコーン油に溶解してゼラチンカプセル内に封入し、0, 2.5, 5, 10 および 20 mg/kg/日の投与量を 1 群雌雄各 3 頭のビーグル犬に 8 か月間毎日経口投与した。

その結果、20 mg/kg/日群ではコリン作働性神経興奮症状が認められ、投与 2 週間後より瀕死状態となり屠殺した。試験終了時まで生存した動物は雌 2 頭のみであった。10 mg/kg/日群の 1 頭は投与 45 日後に強いコリン作働性神経興奮症状を示したが、その後回復した。その他の検体投与群では試験期間を通じて検体投与に関連したと思われる異常または死亡動物を認めなかった。血液学的検査では 20 mg/kg/日群雌 1 頭に赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の減少が認められた。血液生化学的検査では 20 および 10 mg/kg/日群のそれぞれ各 1 頭においてアルカリホスファターゼ、GOT、乳酸脱水素酵素および OCT の上昇が認められた。また、20 mg/kg/日群の 1 頭および 10 mg/kg/日群の 4 頭においてアミラーゼの上昇が認められた。肉眼的病理検査では 20 mg/kg/日群において腸管壁の浮腫性肥厚が認められた。病理組織学的検査では 20 および 10 mg/kg/日群において重度の肝硬変または肝細胞の萎縮、精細胞の萎縮または精子形成の阻害および慢性腎症が認められた。

以上の結果から、本試験において検体投与に関連したと考えられる変化は、20 mg/kg/日群におけるコリン作働性神経興奮症状、腸管壁の浮腫性肥厚、20 および 10 mg/kg/日群での肝硬変または肝細胞の萎縮、精細胞の萎縮または精子形成の阻害および慢性腎症であり、最大無作用量は 5 mg/kg/日と判定した。(Earl, F.L., et al.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 18, 285-295 (1971))

3. ウサギにおける 21 日間亜急性経皮毒性試験

ダイアジノン原体を流動パラフィンに溶解し、0, 1, 10 および 100 mg/kg/日の投与量を 1 群雌雄各 10 匹 (非擦過群雌雄各 5 匹、擦過群雌雄各 5 匹) のニュージランド・ホワイト種ウサギの剪毛背部皮膚に 21 日間、毎日 1 回 6 時間塗布した。塗布時間終了後に塗布部位を洗浄し、検体を除去した。

その結果、試験全期間を通じて検体塗布に関連したと思われる塗布部皮膚の異常、中毒症状および死亡動物は認められなかった。100 mg/kg/日投与擦過群雌の体重が対照群に比較して低下した。摂餌量、血液学的検査、臓器重量および肉眼的病理検査では、いずれの投与群にも検体塗布に関連したと思われる変化を認めなかった。血液生化学的検査では 100 mg/kg/日群雌雄において赤血球および脳コリンエステラーゼ活性の低下が認められ

た。また、10 mg/kg/日投与擦過群雄の赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。病理組織学的検査では対照群を含む多くの動物で皮膚の過角化、上皮の肥厚および上皮の慢性炎症が認められた。

以上の結果から、本試験において検体投与に関連したと考えられる変化は、100 mg/kg/日群雌雄における赤血球および脳コリンエステラーゼ活性の低下、また、10 mg/kg/日投与擦過群雄の赤血球コリンエステラーゼ活性の低下であり、最大無作用量は1 mg/kg/日と判定した。(Huntingdon Research Centre, 1980年)

慢性毒性・発癌性試験

1. ラットにおける2か年間慢性毒性・発癌性試験

ダイアジノン原体を0, 0.1, 1.5 および 22.5 mg/kg/日の投与量になるように飼料に混合し、この飼料を1群雌雄各75匹のF344ラットに120週間摂取させた。なお、低濃度追加試験として、同一条件で0および0.025 mg/kg/日の投与量を1群雌60匹で108週間摂取させた。

その結果、22.5 mg/kg/日群雌において投与15週以降、尿道周囲の湿潤と汚染着色、眼窩周囲の汚染着色および肛門周囲の汚染着色が認められ、下痢の発症も高頻度に認められた。体重変化、摂餌量、食餌効率、飲水量、血液学的検査、尿検査および眼検査では、いずれの投与群にも検体投与に関連したと思われる変化を認めなかった。血液生化学的検査では22.5 mg/kg/日群雌雄での血漿、赤血球および脳コリンエステラーゼ活性の明らかな低下、1.5 mg/kg/日群雌雄での血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性の低下、0.1 mg/kg/日群雌雄での血漿コリンエステラーゼ活性のわずかな低下が認められた。

臓器重量では22.5 および 1.5 mg/kg/日群雌において甲状腺重量と対体重比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を認めなかった。また、投与に関連した腫瘍の発生も認めなかった。

以上の結果から、本試験において検体投与に関連したと思われる変化は、22.5 mg/kg/日群雌における尿道周囲の湿潤と汚染着色、眼窩周囲の汚染着色および肛門周囲の汚染着色、下痢の発症頻度増加、雌雄での血漿、赤血球および脳コリンエステラーゼ活性の明らかな低下、1.5 mg/kg/日群雌雄での血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性の低下、0.1 mg/kg/日群雌雄での血漿コリンエステラーゼ活性のわずかな低下、22.5 および 1.5 mg/kg/日群雄での甲状腺重量と対体重比の増加であった。最大無作用量は毒性学的に有意とされているコリンエステラーゼ活性20%阻害投与量として、回帰式より雄

0.07 mg/kg/日、雌0.03 mg/kg/日と判定した。また、発癌性はないと判定した。

(Life Science Research, 1987年)

2. イヌにおける1か年慢性毒性試験

ダイアジノン25%水和剤をカプセル内に封入し、0, 4.6, 9.3 および 23.1 mg/kg/日の投与量を1群2匹の雑種犬に27または47週間(1週6回)経口投与した。

その結果、23.1 mg/kg/日群では投与2週後より、9.3 mg/kg/日群では投与5週後より強度な食欲減退および体重減少が認められたため、検体投与を一時中止した。12週後より投与用量を暫時増量する方法で投与を再開した。血液学的検査、尿検査、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を認めなかった。血液生化学的検査ではすべての検体投与群において血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性の有意な阻害が認められた。また、脳コリンエステラーゼ活性の阻害も認められた。

以上の結果から、本試験において検体投与に関連したと考えられる変化は、23.1 および 9.3 mg/kg/日群における強度な食欲減退および体重減少、すべての検体投与群における血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性の有意な阻害、また、脳コリンエステラーゼ活性の阻害であり、最大無作用量は4.6 mg/kg/日以下と判定した。

(Hazleton Laboratories, 1954, 1956年)

3. マウスにおける24か月間発癌性試験

ダイアジノン原体を0, 100, 200, 300 (雄)または400 ppm (雌)含有する飼料を1群雌雄各60匹のB₆C₃F₁マウスに24か月間摂取させた。

その結果、雄300 ppm および雌400 ppm 群において体重増加抑制が認められた。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。検体投与と各群の死亡率は対照群と比較して特に差異を認めなかった。摂餌量、飲水量、血液学的検査、臓器重量、臓器重量対体重比、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を認めなかった。また、投与に関連した腫瘍の発生も認めなかった。

以上の結果から、本試験において検体投与に関連したと思われる変化は、雄300 ppm および雌400 ppm 群における体重増加抑制であった。また、発癌性はないと判定した。(Litton Bionetics, 1983年)

ラット繁殖試験

ダイアジノン原体を0, 0.1, 1 および 10 mg/kg/日の投与量になるように飼料に混合し、この飼料を各群雄13匹、雌26匹のF344ラットに摂取させ、繁殖に及ぼす

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。

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なかった。P と F₁ の検体投与群雌親動物では、哺育期間中の体重が対照群に比較して有意差のない低下傾向を示した。この変化は検体投与に関連していると思われるが、検体投与量には相関しないものであった。摂餌量、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を認めなかった。各世代の繁殖能力として、交配率、妊娠指数、雄の繁殖能力指数、妊娠期間、哺育指数、産仔数、生存率、生存仔体重および性比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なかった。

以上の結果から、本試験において検体投与に関連したと考えられる変化は、検体投与群雌親動物の哺育期間中における投与量に相関しない体重の低下傾向であった。一方、繁殖能力に関する各検査項目には検体投与に関連した変化はなく、最大無作用量は 10 mg/kg/日と判定した。(Hazleton Laboratories America, 1982年)

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

ダイアジノン原体を 0.2% Tween 80 水溶液に懸濁し、投与量 0, 0.53, 1.45 および 4 mg/kg を 1 群 30 匹 (胎仔観察用 1 群 20 匹, 出生後観察用 1 群 10 匹) の Wistar 系ラットの妊娠 7 日から妊娠 17 日までの器官形成期 11 日間、毎日 1 回経口投与し、母親動物および胎仔に及ぼす影響について評価検討した。また、出生後観察用として自然出産させ、出生仔の生後発育、生存率、行動・学習機能、繁殖機能および病理組織学的検査についても評価検討した。

その結果、母親動物および仔動物に対して以下のような影響が認められた。4 mg/kg 群において母親動物の妊娠期間中の総摂餌量が減少した。試験期間を通じて母親動物に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なかった。母親動物の体重変化、飲水量および着床所見 (死亡・吸収胚数, 黄体数, 着床数, 生存胎仔数) については、検体投与に関連したと思われる変化を認めなかった。帝王切開成績では 4 および 0.53 mg/kg 群雌胎仔の体重が増加した。胎仔の性比、胎盤重量、外表異常、骨格異常および内臓異常では検体投与に関連したと思われる変化を認めなかった。分娩・出産仔所見として妊娠期間、分娩仔数、生存仔数、生存仔体重、性比、外表異常、着床痕数および分娩率について検査したが、

検体投与に関連した変化は認められなかった。仔動物の生後発育所見では 4 mg/kg 群において耳介展開率および切歯萌出率が遅延した。また、1.45 mg/kg 群では切歯萌出率および眼瞼開裂率が遅延した。仔動物の生存率、体重および行動・学習機能では検体投与に関連したと思われる変化を認めなかった。仔動物の繁殖機能検査では検体投与に関連したと思われる変化を認めなかった。

以上の結果から、本試験において検体投与に関連したと考えられる変化は、4 mg/kg 群において妊娠期間中の総摂餌量の減少であった。一方、胎仔に対する影響としては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。ダイアジノン原体のラット胎仔に対する胎仔毒性および催奇形性は陰性と判定した。

(動物繁殖研究所, 1979年)

2. ウサギにおける催奇形性試験

ダイアジノン原体を 5% アラビアゴム水溶液に懸濁し、0, 2.5, 10 および 40 mg/kg を 1 群 16~17 匹のニューゼーランド・ホワイト種ウサギの妊娠 6 日から 18 日までの 13 日間、毎日 1 回経口投与し、母親動物および胎仔に及ぼす影響について評価検討した。

その結果、母親動物に対して、40 mg/kg 投与群において検体投与後にふらつき、振せん、異常行動および異常姿勢が認められた。また、検体投与期間中明らかな体重減少および摂餌量の減少が認められた。妊娠率、解剖所見および着床所見 (黄体数, 着床数, 生存胎仔数, 死亡・吸収胚数) には検体投与に関連したと思われる変化を認めなかった。帝王切開成績では 40 および 10 mg/kg 群の胎仔体重が有意に低下した。胎仔の性比、外表異常、内臓異常および骨格異常には検体投与に関連したと思われる変化を認めなかった。

以上の結果から、本試験において検体投与に関連したと考えられる変化としては、40 mg/kg 群母親動物における中毒症状 (ふらつき, 振せん, 異常行動, 異常姿勢) および体重減少であった。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 40 mg/kg 群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。ダイアジノン原体のウサギ胎仔に対する胎仔毒性および催奇形性は陰性と判定した。(Huntingdon Research Centre, 1987年)

変異原性試験

1. 復帰変異試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 5 株 (*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98 お

および TA100) と、トリプトファン要求性大腸菌 1 株 (*Escherichia coli* WP2 *hcr*⁻) を用い、ラット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、ダイアジノン原体を 0, 10, 100, 1000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 、または 0, 200, 1000, 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の濃度で処理したときの遺伝子突然変異性を評価検討した。

その結果、S-9 Mix の有無にかかわらず、最高濃度である 1000 あるいは 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 、また、いずれの株においても、対照群に比べ復帰変異コロニー数の増加を認めなかったことから、ダイアジノン原体の復帰変異誘発性は陰性と判定した。(残留農薬研究所, 1976年)

2. 宿主経由復帰変異原性試験

ダイアジノン原体を 1% Tween 80 水溶液に懸濁し、0, 30 および 70 mg/kg を 24 時間間隔で 2 回、1 群 5~6 匹の ICR 系雄マウスに経口投与した。2 回目の検体投与直後、対数期のヒスタジン要求性サルモネラ菌 (*S. typhimurium* G46) をマウスの腹腔内に注入した。処置 3 時間後に菌液を回収し、培養後、遺伝子突然変異性を評価検討した。

その結果、いずれの検体投与群においても復帰変異コロニー数の増加を認めなかったことから、ダイアジノン原体の宿主経由条件下による復帰変異誘発性は陰性と判定した。(残留農薬研究所, 1976年)

3. 染色体異常誘発性試験

細胞分裂を誘発したヒトリンパ球を用い、ラット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染色体異常誘発性を評価検討した。ダイアジノン原体の処理濃度は、細胞毒性を指標とした予備試験から 5, 10 および 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とした。

その結果、細胞毒性の認められた 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ においても染色体異常出現率の増加を認めなかったことから、ダイアジノン原体の染色体異常誘発性は陰性と判定した。

(Life Science Research, 1986年)

4. 細菌における 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 法によりダイアジノン原体を 1, 5, 10, 25, 50 および 100 $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ の濃度で処理したときの DNA 損傷誘発性を評価検討した。

その結果、最高濃度である 100 $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ においても両菌株間に明らかな生育阻止帯の差が生じなかったこ

とから、ダイアジノン原体の DNA 損傷誘発性は陰性と判定した。(残留農薬研究所, 1976年)

5. 大腸菌における DNA 損傷誘発性試験

Escherichia coli の組換え修復機構保持株 (WP-2) と欠損株 (WP-67, CM-871) を用い、ラット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 DNA 損傷誘発性を評価検討した。ダイアジノン原体の処理濃度は抗菌性を指標とした予備試験から 100, 316, 1000, 3160 および 10,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とした。

その結果、CM-871 株においてきわめて弱い DNA 損傷性が認められた。(Life Science Research, 1986年)

要 約

ダイアジノンの急性毒性は比較的弱い。眼および皮膚に対する一次刺激性は、40% 乳剤の原液は溶剤に起因すると考えられる強い眼の刺激性を有するが、使用時濃度 (700 倍) 希釈液では陰性であった。原体および試験した他の製剤の刺激性は軽度もしくは陰性であった。皮膚感作性は原体および 34% 水和剤は陽性であるが 40% 乳剤は陰性であった。ニワトリにおける急性遅発性神経毒性は陰性であった。亜急性毒性試験ならびに慢性毒性・発癌性試験では、コリンエステラーゼ活性阻害のほかは、とくに影響を認めなかった。また、発癌性も認めなかった。繁殖に及ぼす影響、催奇形性および変異原性もとくに問題はない。

ダイアジノンは、FAO/WHO の合同専門家会議において、哺乳動物に対する最大無作用量 (ラット: 0.1 mg/kg/日; イヌ: 0.02 mg/kg/日, サル: 0.05 mg/kg/日, ヒト: 0.02 mg/kg/日) から ADI (1 日当りの摂取許容量) を 0.002 mg/kg/日と定められており、多くの国がこの ADI に基づき、自国民の食品摂取量から残留基準値 (トレランス) を設定している。ダイアジノンは劇物としての注意事項および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上の注意事項を守り、安全使用基準の範囲内で使用すれば、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