

## 技術情報

## ピロキロンの毒性試験の概要

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61年8月20日受理)

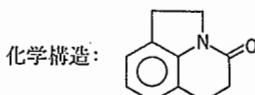
## 薬剤の概要

ピロキロンは、いもち病に対し優れた防除効果を示すピロリジン誘導体の新規水田用殺菌剤で日本国内において昭和50年から各種適用性試験を開始した。その結果、本剤は浸透移行性を有し、水面施用および育苗箱施用において、とくに優れた防除効果を示すことが確認された。

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: ピロキロン pyroquilon

化学名: 1,2,5,6-tetrahydropyrido[3,2,1-ij]quinolin-4-one



分子量: 173.22

性状: 白色結晶

融点: 112°C

蒸気圧:  $1.2 \times 10^{-5}$  mmHg (20°C)

溶解度 (g/l, 20°C): 水 4, メタノール 240, 塩化メチレン 580, ベンゼン 200, ヘキサン 3, アセトン 125, イソプロパノール 85, オクタノール 70

## 急性毒性試験

動物	投与経路	性別	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	試験機関 (報告書作成年)
ラット	経口	雄	1090	臨床医科学 研究所 (1981年)
		雌	850	
	皮下	雄	600	
		雌	435	
	腹腔内	雄	197	
		雌	197	
	経皮	雄	>5000	
		雌	>5000	
マウス	経口	雄	780	
		雌	740	

皮下	雄	800
	雌	940
腹腔内	雄	392
	雌	360

## 刺激性試験

ピロキロンの眼および皮膚に対する刺激性についてウサギを用いて検討した。なお、本試験はチバガイギー社(スイス国)で実施され、1975年に報告書が作成された。

## 1. 眼刺激性

ピロキロン 0.1 g を左眼に点眼し、投与 1, 2, 3, 4 および 7 日後に角膜、虹彩および結膜を観察し、刺激性の評価を実施した。なお、右眼は無処理対照とした。

その結果、ピロキロンはきわめて軽度の刺激性を有するものと判断された。

## 2. 皮膚刺激性

ピロキロン 0.5 g を水でペースト状にし、2.5 cm × 2.5 cm のガーゼにしみこませ、非擦過皮膚および擦過皮膚に貼付し貼付部位の変化(紅斑・痂皮・浮腫)の有無を貼付 24 および 72 時間後に観察した。なお、ガーゼは貼付 24 時間後に除去した。

その結果、ピロキロンは軽度の刺激性を有するものと判断された。

## 亜急性毒性試験

ピロキロンを 0, 96, 480, 2400 および 12,000 ppm 含有した飼料でラットを 13 週間飼育した。

その結果、2400 ppm 以上の投与群雌雄で総コレステロールの増加、肝重量およびその体重比の増加が認められ、雄で総タンパクの増加が認められた。さらに、12,000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、摂餌量の減少、BUN、カルシウムの増加、ALP の低下が認められ、雄で GOT、GPT の低下、腎重量およびその体重比の増加が認められ、雌で総タンパクの増加が認められた。

以上より、本試験におけるピロキロンの最大無作用量

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,  $\beta$ -リボタンパク, 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ロ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帶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, 雄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ロ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 回目の交配を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 投与群雄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  $F_{1a}$  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、 $F_{2a}$  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。

胎仔の観察では、3000 ppm 投与群で化骨遅延がみられたのみであり、胎仔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

ピロキロンの 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、母動物および胎仔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/日でも胎仔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(イスラエル)で実施され、1981年に報告書が作成された。

#### 変異原性試験

ピロキロ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  $\mu\text{g}/\text{disk}$  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、最高濃度の 2000  $\mu\text{g}/\text{disk}$  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 µg/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 µg/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 µg/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 µg/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テューサーにより、心電図は四肢第II誘導により測定した。なお、ピロキロンは腹腔内投与とした。

その結果、ピロキロンの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分後に呼吸停止がおこり死亡した。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分後に呼吸停止がおこり死亡した。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つた場合は、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、本試験は臨床医科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