新殺鼠剤 Pyriminyl のマウス・ラットに 対する室内効力評価

伊藤 靖忠* 宮下 衛**¹⁾

高岡 正敏*** 田中 生男*

* (財) 日本環境衛生センター環境生物部 (〒 210 川崎市川崎区四谷上町 10-6)

** 東京大学医科学研究所寄生虫研究部 (〒 108 東京都港区白金台 4-6-1)

*** 東京医科歯科大学医学部医動物学教室 (〒 113 東京都文京区湯島 1-5-45)

(受領: 1977年6月3日)

Laboratory evaluation on the effectiveness of a new acute
rodenticide, Pyriminyl to albino rats and mice

Yasutada ITO,* Mamoru MIYASHITA,** Masatoshi TAKAOKA***
and Ikuo TANAKA*

* *Department of Environmental Biology, Japan Environmental Sanitation Center,
10-6, Yotsuyakami-cho, Kawasaki 210*** *Department of Parasitology, The Institute of Medical Science, University of
Tokyo, Shirogane-dai, Minato-ku, Tokyo 108**** *Department of Medical Zoology, Tokyo Medical and Dental University, Yu-
shima, Bunkyo-ku, Tokyo 113*

1950年代の初期に抗凝血性殺鼠剤としてのワルファリンがネズミ駆除に用いられて以来、数多くの抗凝血性殺鼠剤が開発・使用され、大きな役割を果たしてきた。しかし、1958年、スコットランドの農村地域で最初にワルファリン抵抗性のドブネズミが発見され (Boyle, 1960)、その後、デンマーク (Lund, 1964)、アメリカ合衆国 (Jackson *et al.*, 1971) から同様の抵抗性個体の出現が報告された。

この抵抗性の出現のため、急性の殺鼠剤に対する関心が欧米を中心にして再度高まりつつあるが、従来から使用されている薬剤では、効力が不十分であったり、喫食性の悪さや非標的動物に対する危害など実用的な面で問題のあるものが多く、新しい急性毒剤の開発が望まれている。このような状況のもとで、1972年、Pyriminyl (コード名 RH-787, 商品名 Vacor) がアメリカの Rohm and Haas 社によって開発された。この Pyriminyl は急性毒剤で、広い範囲のネズミ類に高い効力を示し、また、優れた選択毒性をもつといわれる (Peardon, 1974)。

今回、著者らはこの Pyriminyl の工業原体と 2% 含有製剤を入手し、マウス・ラットに対する効力を室内において検討したので、その結果について報告する。

実験材料と方法

1. 供試薬剤

Pyriminyl

a) 工業原体 (純度97~99%)

b) 本剤を 2% 含有する製剤 (長さ約 2 cm, 直径約 4 mm の円筒状)

化学名: *N*-3-pyridylmethyl-*N'*-*p*-nitrophenylurea実験式: $C_{13}H_{12}N_4O_3$

構造式:

分子量: 272.26

原体は淡黄色、無臭の粉末で、融点は223~224°C。溶解の際分解を伴う。水にはきわめて溶けにくく、25°C

¹⁾ 現所属: 鹿児島大学医学部公衆衛生学教室
(〒 890 鹿児島市宇宿町 1208-1)

でピリジンとジメチルフォルマミドにわずかに溶けるが、アセトン、メタノール、イソプロパノール、エチルアセテート、アセトニトリル、クロロベンゼン、トルエンには溶けない。作用機構はネズミの体内でのニコチン酸アミドの代謝阻害であるといわれている (Rohm and Haas 社, *Technical Bulletin*, 1974による)。

2. 供試動物

マウス *Mus musculus* (albino), dd 系, 雄・雌

ラット *Rattus norvegicus* (albino), Wistar 系, 雄・雌

3. 実験方法

実験は日本環境衛生センター環境生物部と東京大学医科学研究所寄生虫研究部の2カ所で行った。前者での結果を exp. A, 後者での結果を exp. B として以下に示す。

(1) 原体の強制経口投与による急性効力試験

粉末原体を1.5% CMC (Carboxymethyl Cellulose Sodium Salt) 水溶液に懸濁させ、4~7濃度段階の投与液をつくり、これをマウス・ラットの体重10g あたり0.1ml の割合で金属カテーテルを用いて直接胃内に投与した。処理後、固型飼料と水を与え、7日間飼育し、その生死・症状を観察した。なお、実験開始時の供試動物の体重は、マウスが16~30g, ラットが115~210g であった。

(2) 2%含有製剤の室内効力および喫食性試験

(イ) 室内効力試験：マウス・ラット各雄を個別に飼育ケージに入れ、2%製剤を1日あたり、マウスでは5g または10g, ラットでは5g または20g ずつ腰高シャーレ (内径9cm, 高さ6cm) に入れて与え自由に喫食させた。なお、毒餌は毎日新しいものと交換し、喫食量および死亡状況を観察した。

(ロ) 喫食性試験：効力試験と同様、マウス・ラット各雄を飼育ケージに入れ、1日あたり上記製剤と押麦をマウスでは各10g, ラットでは各20g 与え、その喫食量と死亡状況を観察した。死亡しなかった個体については、毒餌と対照餌の位置を交換して3日間同様の処理を行った。なお、両餌は毎日新しいものと取り換え、その喫食量および死亡状況を観察した。

すべての実験は室温 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ の実験室内で行った。また、水は常時与えた。

実験結果

1. 原体の強制経口投与による急性効力試験

マウスでの結果を Table 1 に、また、ラットの結果を Table 2 に示した。なお、LD₅₀ 値の算出にあたって、exp. A では Litchfield-Wilcoxon 法を、exp. B では

Table 1 Acute toxicity of Pyriminyl against mice

Sex	No. of mice tested	Oral dosage (mg/kg)	Mortality (%)	LD ₅₀ (mg/kg)
♂	exp. A	10	0	90 (74-109)
		10	0	
		10	20	
		10	70	
		10	60	
	exp. B	12	33.3	68.8 (58.8-80.5)
		12	66.7	
		12	83.3	
		13	92.3	
	♀	10	10	68 (55-84)
		10	10	
		10	40	
		10	50	
		10	70	
	exp. B	6	23.7	56.5 (46.5-68.7)
		6	30.8	
		12	40	
		12	52	
		12	68	
		6	88	83.3
		6	114	
		6	100	100

() : 95% confidence limits for LD₅₀

Table 2 Acute toxicity of Pyriminyl against rats

Sex	No. of rats tested	Oral dosage (mg/kg)	Mortality (%)	LD ₅₀ (mg/kg)
♂	exp. A	10	10	26 (20-33)
		10	15	
		10	19	
		10	24	
		10	30	
	exp. B	6	13.0	24.4 (20.7-28.6)
		6	16.9	
		6	22.0	
		12	28.6	
		6	37.1	
		6	48.3	100
		6	100	
		6	100	
♀	exp. A	10	5.3	12.2 (9.8-15.3)
		10	6.8	
		10	8.9	
		10	11.5	
		10	15.0	
	exp. B	6	16.9	27.9 (24.5-31.7)
		6	22.0	
		12	28.6	
		6	37.1	
		6	100	100

() : 95% confidence limits for LD₅₀

Table 3 Amount of Pyriminyl 2% bait consumed by male mice

	Individual No.	Body weight before exp. (g)	Consumption of poison bait (g)	Consumption of active ingredient (mg/kg)
exp. A	1	22.5	0.6	533
	2	23.5	0.65	533
	3	22.5	0.3	267
	4	24.0	0.55	458
	5	23.0	0.3	260
	6	21.5	0.35	325
	7	21.0	0.7	666
	8	22.5	0.4	355
	9	20.5	0.7	683
	10	22.0	0.5	454
	mean	22.3	0.51	455
exp. B	1	22	0.16	145
	2	23	0.24	209
	3	23	0.24	209
	4	23	0.34	296
	5	21	0.14	133
	mean	22.4	0.22	198

All mice died within 24 hours. The each amount of poison baits given was 10 g individually in exp. A and 5 g in exp. B.

Bliss (1935) の Probit 法を用いた。

結果を LD₅₀ 値 (mg/kg) で比較してみると, exp. A と exp. B の間に 若干の違いがみられるが, マウス雄でそれぞれ 90, 68.8, 雌で 68, 56.5, ラット雄で 26, 24.4, 雌で 12.2, 27.9 となった。これらの値は従来から使用されている急性毒剤のうちの硫酸タリウムや燐化亜鉛に近い毒性値を示すものである。さらに, ラットに対してはマウスよりも高い毒力を示し, また, 雌に対しては雄よりも, 若干毒力が高いという傾向もみられた。

原体投与後のマウス・ラットの中毒症状についてみると, 両者とも投与後 2 時間目までは特に異状はみられなかったが, 約 6 時間後には, 高薬量区で眼底からの出血および後肢の麻痺がみられ, 以後, 四肢の麻痺がひどく歩行不能となり衰弱が進行して, 多くの個体は 1 日後までに死亡した。

2. 2%含有製剤の室内効力および喫食性試験

(1) 室内効力試験

マウス・ラット各雄に対する結果を Table 3, 4 に示した。これらの試験で, 供試動物は毒餌投与後すぐに喫食を開始し, 3 時間後にはほとんどの個体に, 運動失調あるいは外部からの刺激に対して正常に反応できない

Table 4 Amount of Pyriminyl 2% bait consumed by male rats

	Individual No.	Body weight before exp. (g)	Consumption of poison bait (g)	Consumption of active ingredient (mg/kg)
exp. A	1	140	1.0	143
	2	130	0.8	123
	3	125	0.75	120
	4	135	1.25	185
	5	140	1.1	157
	6	130	2.15	331
	7	125	0.8	128
	8	130	0.7	108
	9	130	0.75	115
	10	125	0.95	152
	mean	131	1.03	156
exp. B	1	294	1.04	71
	2	325	0.56	34
	3	345	0.52	30
	4	302	1.05	70
	5	321	1.11	69
	6	326	0.47	29
	7	295	0.43	29
	8	335	1.07*	59
	mean	318	0.78	48.9

In exp. A, 20 g of poison baits was given individually and all rats died within 18 hours. In exp. B, 5 g of poison baits was given individually and No. 1, 2 died after 1 day, No. 3-5 died after 2 days, No. 6 died after 4 days, and No. 7, 8 died after 5 day.

* The rat consumed 0.99 g of baits on the first day and 0.08 g on the third day. The others consumed baits only on the first day.

といった中毒症状がみられた。exp. A の結果をみると, マウス・ラットの体重 1 kg あたりの平均摂取薬量はそれぞれ 455, 156 mg/kg で, 全個体とも 18 時間後までに死亡した。この摂取薬量は強制投与の LD₅₀ 値と比較すると, 非常に大きな値となっているが, これは致死量を摂取した場合でも中毒症状発現までに少なくとも 1 時間がかかることから, それまでに供試動物が致死量を上回る薬量を取り込んだ結果と考えられる。

次に, exp. B のマウスでは, 投与後 1 日目までに全個体が死亡し, 平均摂取薬量は 198 mg/kg であった。ラットでは供試した 8 個体のうち, 1 個体で 3 日目に毒餌の再喫食がみられたが, 他のラットは 2 日目で降喫食することはなく, 平均摂取薬量は 48.9 mg/kg であった。

Table 5 Amount of Pyriminyl 2% bait and rolled barley consumed by mice on the choice test

Individual No.	Body weight before exp. (g)	Consumption (g)				Consumption of active ingredient (mg/kg)
		1st day		2nd day		
		Pyriminyl	r. b.*	Pyriminyl	r. b.*	
1	25.0	0.47	0.5	—	—	376
2	22.5	0.45	0.45	—	—	400
3	25.5	0.23	0.63	—	—	180
4	23.5	0.30	0.80	—	—	255
5	21.5	0.26	0.34	—	—	242
6**	20.5	0.17	3.47	0.25	2.11	166
7	23.0	0.41	0.52	—	—	356
8	21.5	0.25	0.56	—	—	232
9	20.5	0.28	0.55	—	—	273
10	23.0	0.41	0.53	—	—	356
mean	22.7	0.32	0.84			284

* rolled barley

** No. 6 died after 2 days and the others died after 1 day.

The each amount of poison baits and rolled barley given was 10 g per day.

Table 6 Amount of Pyriminyl 2% bait and rolled barley consumed by rats on the choice test

Individual No.	Body weight before exp. (g)	Consumption (g)						Consumption of active ingredient (mg/kg)
		1st day		2nd day		3rd day		
		Pyriminyl	r. b.*	Pyriminyl	r. b.*	Pyriminyl	r. b.*	
1	165	0.25	3.06	0.22	3.32	0.29	8.28	92
2	140	0.33	3.72	0.3	2.13	0.26	7.22	127
3	140	0.49	1.48	—	—	—	—	70
4	150	0.09	1.16	—	—	—	—	12
5	150	0.72	1.25	—	—	—	—	96
6	150	0.38	3.11	0.53	2.27	—	—	121
7	150	0.70	3.75	—	—	—	—	93
8	140	0.57	1.36	—	—	—	—	81
9	155	0.08	3.86	0.33	5.03	0.08	1.81	63
10	145	0.01	5.72	0.45	6.22	0.35	7.03	112
mean	149	0.36	2.85	0.37	3.79	0.25	6.09	87

* rolled barley

No. 1 survived until 5 days later, and No. 2 died after 10 days. The others died within 1-3 days.

The each amount of poison baits and rolled barley given was 20 g per day.

死亡については、1～5日後までの間にわたって全個体の死亡が確認され、4日目以降に死亡した個体のうち2個体においては眼底からの出血および後肢の麻痺がみられた。

(2) 喫食性試験

exp. Aの結果をTable 5～7に示した。まず、押麦を対照餌とした2%毒餌の喫食性試験(Table 5, 6)において、マウス・ラットとも押麦の喫食量の方が毒餌

のそれよりも上回ったが、マウスでの差はそれほどでなく、10個体中9個体が1日後、残り1個体が2日後に死亡し、さきの効力試験とほぼ同様の死亡経過を示した。しかし、ラットでは両餌の喫食量の差が大きく、致死日数も遅延する傾向がみられ、10個体中の半数は1日後までに死亡したが、残りの個体中4個体は2～10日後の間で死亡した。残りの1匹については5日後までしか観察していないが、この時点では死亡していなかった。この

Table 7 Amount of Pyriminyl 1% bait and powdered non-poison bait consumed by rats on the choice test

Individual No. and sex	Body weight before exp. (g)	Consumption (g)				Consumption of active ingredient (mg/kg)
		1st day		2nd day		
		Pyriminyl	p. b.*	Pyriminyl	p. b.*	
1 ♂	450	2.5	0.1	—	—	55.5
2 ♂	410	1.6	0.3	—	—	39.0
3 ♂	453	0.8	0.1	—	—	17.6
4 ♂	390	4.0	0	—	—	102.5
5 ♂	345	2.0	0.1	—	—	57.9
6 ♀**	235	0.4	4.2	0.1	0	21.2
7 ♀	210	0.1	1.3	—	—	4.7
8 ♀	215	1.1	0.5	—	—	51.1
9 ♀	230	0.2	0.7	—	—	8.6
10 ♀	230	1.7	0	—	—	73.9
mean	317	1.44	0.73			11.29

Pyriminyl was 1% powdered formulations.

* powdered non-poison baits

** No. 6 died after 2 days, and the others died after 1 day. The each amount of Pyriminyl and p. b. given was 20 g per day.

ラットでの毒餌喫食量の低下が何に起因するのか明らかではないが、1日後までに死亡しなかった個体のその後の毒餌喫食量をみると、いずれもわずかではあるが喫食を続けている。このことから、少なくとも完全な忌避による喫食性の低下ではないであろう。また、No. 2の個体は3日間で127 mg/kg という致死量をはるかに越えると思われる薬量を摂取したにもかかわらず9日後まで死亡しなかった。

次に、2%製剤を粉状とし、これを粉末飼料で希釈して1%毒餌を作り、対照餌として粉末飼料を用いて行った喫食性試験 (Table 7) では、両餌の喫食量に差はなく、供試したラット10個体中9個体が1日後、残り1個体が2日後に死亡するという結果が得られた。

考 察

Peardon (1974) は新しい急性の殺鼠剤 Pyriminyl (RH-787) について、一連の室内効力試験を行い、本薬剤が多くのネズミ類 (ドブネズミ *Rattus norvegicus*, クマネズミ *Rattus rattus*, コトンラット *Sigmodon hispidus*, ハツカナズミ *Mus musculus*) に高い効力を示し、他方、家畜やペットに対しては毒性が低く優れた選択毒性をもつと報告している。

今回著者らが得た試験結果のうち、原体を強制経口投与した試験での LD₅₀ 値は、マウス・ラット各雄に対しての LD₅₀ 値がそれぞれ84, 12.3 mg/kg という Pear-

don (1974) の結果とほぼ一致した。これらの結果は Pyriminyl のマウス・ラットに対する高い効力を示し、特にマウスよりもラットに、また、雄よりも雌に対して効力の高いことを示している。この値は従来の急性毒剤と比較した場合、ラットでは硫酸タリウム、マウスでは燐化亜鉛で報告されている値 (鈴木, 1967; Gratz, 1973) と近似し、殺鼠剤として十分な毒力をそなえていることを示すものであろう。また、Peardon の報告からみれば非標的動物に対して低毒性であるので、本薬剤は家鼠用殺鼠剤としての大きな利点をもつといえよう。

次に、ラットでみられたような致死日数が遅延する傾向、すなわち、喫食後2~5日までの間で死亡する個体があるという現象は、実的な面で若干の懸念を抱かせるが、現象的には中毒症状がこの期間継続していたと観察されたし、取り込み量が多くなればもっと短縮するものであろう。とすれば本剤でも他の急性毒剤と同じように喫食性が重要な factor となろうが、少なくともマウスでの喫食性は低いものではなかった。一方、ラットを用いた喫食性試験では、対照餌に対して毒餌の喫食性が劣るという結果が得られているが、日数が遅延しながらも死亡個体が現われるという事実は、少しずつでも毒餌が喫食されていることと関連して、本剤が極端に喫食性の低い薬剤ではないことを示すものであろう。つまり、含有量や剤型面の検討によって、より高い効果が得られる毒餌を作ることができると考えられ、このことは含有

量を1%に下げた毒餌によって高い致死効力が得られた予備的な実験 (Table 7) から裏付けされている。また、毎日毒餌を少量ずつ喫食し、3日間で致死量をはるかに越えると思われる薬量を摂取しながらも、中毒症状や衰弱がそれほど進行しなかった例がみられたことから、本剤はクマリン系薬剤のような累積性をもつ薬剤ではないように思われる。

ま と め

新しい急性の殺鼠剤 Pyriminyl のマウス・ラットに対する室内効力について検討した。強制経口投与によると、原体のマウス・ラットに対する LD₅₀ 値 (mg/kg) は、マウス雄で68.8~90, 雌で56.5~68, ラット雄で24.4~26, 雌で12.2~27.9であった。これらの値は既存の急性毒剤、硫酸タリウムや燐化亜鉛と同等の毒力と思われた。2%製剤を用いて自由に喫食させた試験では、マウスでは1日後までに、ラットでは5日後までに供試した全個体が死亡した。また、2%製剤と無毒の対照餌とを並置して行った選択試験において、マウスでは喫食性に差は認められなかったが、ラットでは毒餌の喫食性が若干低かった。しかし、1%粉状製剤を作り、ラットに対して行った予備的な選択試験では喫食性の低下もみられず、2日後までに100%の死亡率が得られた。

本研究を行うにあたり、御指導いただいた日本環境衛生センター環境生物部長 緒方一喜博士、ならびに国立公害研究所副所長 (前東京大学医科学研究所寄生虫研究部長) 佐々 学博士にお礼申し上げる。また、供試薬剤を御提供いただいた東京有機化学工業 (株) に謝意を表す。

引 用 文 献

- Biss, C. I. (1935) : The calculation of the dosage-mortality curve. *Ann. Appl. Biol.*, **22** : 134-167.
 Boyle, C. M. (1960) : Case of apparent resistance of *Rattus norvegicus* Berkenhout to anticoagu-

lant poisons. *Nature*, **188** : 517.

Gratz, N. G. (1973) : A critical review of currently used single-dose rodenticides. *Bull. WHO*, **48** : 469-477.

Jackson, W. B., P. J. Spear and C. G. Wright (1971) : Resistance of Norway rats to anticoagulant rodenticides confirmed in the United States. *Pest Contr.*, **39**(9) : 13-14.

Lund, M. (1964) : Resistance to Warfarin in the common rat. *Nature*, **203** : 778.

鈴木猛 (1967) : ねずみ駆除ハンドブック (ねずみ駆除協議会編), 日本環境衛生センター, 川崎, 127 pp.

Peardon, D. L. (1974) : RH-787, a new selective rodenticide. *Pest Contr.*, **42**(9) : 14-27.

Summary

The effectiveness of a new acute rodenticide, Pyriminyl (RH-787) to rats and mice was investigated. As a result, the LD₅₀ values of technical were 24.4-26 mg/kg in male rats, 12.2-27.9 mg/kg in female rats, 68.8-90 mg/kg in male mice, and 56-68 mg/kg in female mice. These values resemble closely that of thallium sulfate and zinc phosphide which are being used practically at present.

In the experiments conducted using only 2% baits, all mice died in 1 day later and all rats died within 5 days. Secondly in the experiments of the choice test between 2% baits and rolled barley, no difference of acceptance was observed on mice, but rats showed a little low acceptance to poison baits. In the preliminary experiments using 1% powdered baits and powdered non-poison baits, however, no avoidance to poison baits was observed on rats and all died within 2 days.

From the above described, Pyriminyl might be anticipated as a promising acute rodenticide in future by adding further more information concerning formulation and concentration.