

技術情報

フルトラニルの毒性試験の概要

日本農薬株式会社開発部登録センター

(昭和62年11月20日受理)

薬剤の概要

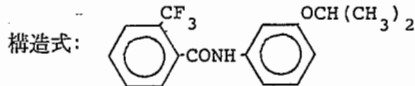
フルトラニルは、昭和51年に日本農薬(株)によって合成され、イネの紋枯病防除剤として選抜・開発されたベンズアニライド系の薬剤である。昭和52年からイネの紋枯病、また昭和54年からはバレイシヨの黒あざ病、ムギ類の雪腐小粒菌核病、ナツの赤星病および野菜類の苗立枯病に対する防除効果について委託試験が実施され、これらの病害に有効であることが確認されている。

本剤は浸透移行性を有し、優れた予防および治療効果を示す。また効果の持続期間も長く、対象作物に対する薬害も認められない。

本剤の化学構造、物理化学的性質を以下に記す。

一般名: フルトラニル flutolanil

化学名: α, α, α -trifluoro-3'-isopropoxy-*o*-toluanilide



分子式: $C_{17}H_{16}NO_2F_3$

分子量: 323.3

性状: 白色結晶

比重: 1.31

融点: 104~105°C

蒸気圧: 1.33×10^{-5} mmHg (20°C)

溶解度 (g/l, 25°C): アセトン 656, クロロホルム 471, メタノール 460, 水 (20°C) 0.0096

分配係数 ($\log P_{o/w}$): 3.7

急性毒性試験

Fischer系ラットおよびICR系マウスにフルトラニル原体を、経口、経皮、皮下あるいは腹腔内投与して、急性毒性を検討した。

結果を次表に示す。

動物種	投与経路	性	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関	報告書 作成年
ラット	経口	雄	>10,000	(財)残留農薬研究所	1982
		雌	>10,000	"	"
	経皮	雄	>5000	"	"
		雌	>5000	"	"
	皮下	雄	>10,000	"	"
		雌	>10,000	"	"
腹腔内	雄	>10,000	"	"	
	雌	>10,000	"	"	
マウス	経口	雄	>10,000	(財)残留農薬研究所	1982
		雌	>10,000	"	"
	皮下	雄	>10,000	"	"
		雌	>10,000	"	"
	腹腔内	雄	>10,000	"	"
		雌	>10,000	"	"

一次刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

日本在来種白色雄ウサギ(3匹)の眼にフルトラニル原体粉末を10mg/眼の割合で適用して、眼に対する一次刺激性をDraizeの方法により4日後まで観察した。

その結果、いずれの観察時期においてもフルトラニルによる刺激性は認められなかった。

(日本農薬(株)安全性研究所, 1979年)

2. 皮膚一次刺激性試験

Hartley系雄モルモットを1群4匹用い、脱毛した背部皮膚(約2cm²)に、フルトラニル原体を20あるいは50%含む親水軟膏0.5gを24時間閉塞貼付した。その後、皮膚の変化について72時間後まで観察した。

その結果、50%適用群で適用終了24時間後以降観察終了時まで軽微な紅斑が認められた。

(日本農薬(株)安全性研究所, 1979年)

亜急性毒性試験

1. ラットを用いた試験

フルトラニル原体を 0, 400, 2000, 10,000 あるいは 50,000 ppm 含有する飼料を、1 群雌雄各 10 匹の SD 系ラットに 1 か月間摂食させた。

その結果、フルトラニルによると思われる症状や行動の異常はいずれの群においても認められなかった。

50,000 ppm 群の雌雄で、試験期間を通じて軽度の体重増加抑制がみられたが、飼料摂取量には変化がなかった。

投与終了時の血液学的検査では、50,000 ppm 群の雄で平均赤血球ヘモグロビン濃度の軽度の減少、雌で好中球の増加およびリンパ球の減少が認められた。血漿生化学的検査においては、総タンパク質濃度の増加が全投与群の雄および 10,000 ppm 以上の群の雌で、またグルコース濃度の減少が全投与群の雌で認められた。これらの変化は、2000 ppm 以下の群ではいずれも対照群と比較して 10% 以下であり、毒性学的に有意な変化とは考えられなかった。また尿検査においてはフルトラニル投与によると思われる変化は認められなかった。

50,000 ppm 群の雌雄で肝重量、10,000 ppm 以上の群の雌雄で肝体重比の増加が認められた。他の臓器重量には影響はみられなかった。

病理組織学的検査において、10,000 ppm 以上の群の雌雄で肝の中心静脈周辺部に空胞化を伴う軽度の肝細胞肥大が観察された。この変化は、フルトラニル投与に伴う肝の機能亢進像と考えられた。

以上の結果から本試験でのフルトラニルの最大無作用量は、2000 ppm (雄 180.2 mg/kg/day, 雌 215.3 mg/kg/day) と判断された。

(日本農薬(株)安全性研究所, 1977年)

慢性毒性試験

1. ラットを用いた試験

フルトラニル原体を 0, 40, 200, 2000 あるいは 10,000 ppm 含有する固型飼料を 1 群雌雄各 66 匹の SD 系ラットに 24 か月間摂食させた。3 か月後にこのうち各群雌雄各 6 匹を、12 か月後に各 10 匹を中間屠殺に供した。残りのラットは 24 か月後に最終屠殺に供した。

24 か月後における死亡率は、雄の各群で 48~62%、雌の各群で 48~60% で、投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。またフルトラニル投与によると思われる中毒症状も観察されなかった。

10,000 ppm 群の雌で投与開始から 12 週間後まで体重増加抑制がみられたが、その後回復した。飼料摂取量お

よび飼料効率には、フルトラニル投与によると思われる影響は認められなかった。

投与 18 か月目の血液学的検査において、2000 および 10,000 ppm 群の雌のヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度および平均赤血球ヘモグロビン量の軽度な減少が認められ、貧血症状が示唆された。そのほかにはフルトラニルによると思われる変化は認められなかった。

血清生化学的検査において、24 か月目に 10,000 ppm 群の雌で総コレステロール濃度の減少が認められた。また各投与群で GOT および GPT 活性、総ビリルビン濃度等の減少、尿素窒素および総タンパク濃度、A/G 比の増加あるいは減少が一過性にみられたが、用量依存性がなく毒性学的に意味のある変化とは思われなかった。

尿検査においても、フルトラニル投与によると思われる影響は認められなかった。

10,000 ppm 群の雌で肝重量の増加がいずれの計画屠殺時においても、また肝体重比の増加が 3 および 12 か月目に認められた。雄の肝および腎の体重比についても同様に増加が認められた。

病理組織学的検査において、10,000 ppm 群の雌で 3 および 24 か月目に肝の空胞変性の発生頻度が、また 12 か月目に腎ネフローゼの発生頻度がそれぞれ増加した。さらに 2000 ppm 以上の群の雌で脾の細胞成分の減少が、雌で脾の細網細胞の増生がいずれも 24 か月時に認められた。その他の組織ではフルトラニル投与によると思われる非腫瘍性病変は認められなかった。

腫瘍性病変については、対照群を含む全群の雌雄で下垂体の嫌色素性腺腫および嫌色素性腺癌が、雌で乳腺の線維腺腫が観察されたが、いずれの発生頻度においても用量依存性がなく、フルトラニルによる変化とは考えられなかった。

以上の結果から、本試験でのフルトラニルの最大無作用量は 200 ppm (雄 8.7 mg/kg/day, 雌 10.0 mg/kg/day) と判断された。

((株)三菱化成安全科学研究所, 1982年)

2. ビーグル犬を用いた試験

フルトラニル原体をゼラチンカプセルに封入し、0, 50, 250 あるいは 1250 mg/kg/day の割合で 1 群雌雄各 6 頭のビーグル犬に 1 日 1 回、104 週にわたって経口投与した。

投与期間を通じて、いずれの群においても動物の死亡は認められなかった。250 および 1250 mg/kg/day 群で 15 か月以降に嘔吐、流涎および軟便等の症状が認められた。その他の症状はみられなかった。

1250 mg/kg/day 群の雌雄で、投与約 1 年半以降に体重

および飼料摂取量の減少が認められた。

体温、脈拍数、心電図、眼科学的検査、精子および雌の性周期に関する検査において、フルトラニル投与によると思われる影響は認められなかった。

血液学的検査、血清生化学的検査、BSP および PSP 排泄試験、尿検査および糞便潜血検査では、いずれの項目においてもフルトラニルによると思われる影響は認められなかった。

最終屠殺時の剖検において、1250 mg/kg/day 群の雌雄に十二指腸、空腸および回腸の充血が観察された。

1250 mg/kg/day 群の雌雄で多くの臓器において体重減少に伴った体重比の増加あるいは増加傾向が認められた。しかしラットでみられた肝重量の変化は、イヌでは明らかではなかった。

病理組織学的検査においては、脾のヘモジデリン沈着、卵巣ろ胞嚢胞、胸腺萎縮および脂肪腫等の加齢性病変が対照群を含む全群でみられたが、フルトラニル投与によると思われる病変は観察されなかった。

以上の結果から、本試験でのフルトラニルの最大無作用量は雌雄とも 50 mg/kg/day と判断された。

((株)新日本化学, 1982年)

繁殖および催奇形性試験

1. ラットを用いた繁殖および催奇形性試験

フルトラニル原体を 0, 1000 あるいは 10,000 ppm 含有する固型飼料を、1 群雌雄各 25 匹の Wistar-Imamichi 系ラットに、F₀ 世代から F₂ 世代まで 2 世代にわたって摂食させた。各世代で 2 回の交配を行ない、第 2 産仔の一部を次世代の親動物として用い、繁殖に及ぼす影響を検討した。また両世代とも第 2 回目の交配において各群 10 腹を開腹し、胎仔に対する催奇形性を調べた。

親動物においては、いずれの世代においてもフルトラニルによると思われる死亡は認められず、一般状態にも異常はなかった。F₀ 世代の 10,000 ppm 群の雌雄で投与開始 1 週間後から、一過性の飼料摂取量の減少に伴うと思われる体重増加抑制がみられた。また F₁ および F₂ 世代の 1000 および 10,000 ppm 群の雌雄で、投与開始時から体重の低下がみられたが、その後回復した。これは、後述するように授乳期における仔動物の体重低下によると考えられた。その他飼料効率および飲水量にはいずれの世代においてもフルトラニル投与によると思われる変化はみられなかった。

F₂ 世代の 10,000 ppm 群雌雄で、肝の重量および体重比の増加がみられたが、肉眼的な異常所見は認められなかった。

また、交配成績、分娩成績、着床所見等、生殖能力への影響は認められなかった。

仔動物においては、各世代とも 1000 および 10,000 ppm 群の雌雄で哺育期間中における母動物の飼料摂取量の減少に原因すると思われる軽度の体重増加抑制がみられた。また 1000 および 10,000 ppm 群の F_{1a} 仔動物において哺育 4 日後の生存率が低下したが、これは少数の母動物に限られたものでフルトラニル投与の影響とは考えられなかった。

胎仔の外表、骨格および内臓検査では、F_{2b} 胎仔において、1000 および 10,000 ppm 群で中足骨化骨数の減少がみられ、10,000 ppm 群では仙尾椎化骨数の減少、第 2 胸骨核化骨不全および腎盂拡張の発生頻度がやや増加する傾向が認められたが、いずれも試験実施機関のバックグラウンドデータの範囲内の変化でありフルトラニル投与による変化とは考えられなかった。

以上の結果から、フルトラニルは親動物および仔動物の体重増加抑制がみられる投与量 (10,000 ppm) においても繁殖に影響を及ぼさず、催奇形性も示さないと判断された。

((財)動物繁殖研究所, 1982年)

変異原性試験

1. DNA 修復試験

Bacillus subtilis の組換え修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い、rec-assay 法で DNA 損傷誘発性を検定した。フルトラニルの濃度は 20~10,000 μg/disk とした。

フルトラニルは、最高濃度 (10,000 μg/disk) においても両株に生育阻止帯を示さなかったことから、DNA 損傷誘発性はないと判断された。

((財)残留農薬研究所, 1980年)

2. 復帰変異試験

ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA 98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) およびトリプトファン要求性の *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*) を用い、薬物代謝酵素系 (ラット肝から調製した S-9 Mix) の存在および非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。フルトラニルの濃度は、10~25,000 μg/plate とした。

フルトラニルは、いずれの菌株に対しても S-9 Mix の有無にかかわらず、最高濃度 (25,000 μg/plate) においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

以上の結果から、フルトラニルは復帰変異原性を有さないと判断された。

((財)残留農薬研究所, 1980年)

要 約

各種毒性試験を実施し、フルトラニルの安全性を評価した。

その結果、本剤のラットおよびマウスにおける急性経口LD₅₀値は10,000 mg/kg以上であり、低毒性化合物と判断された。皮膚に対してごく軽微な刺激性を示したが、眼に対しては刺激性を示さなかった。ラットの亜急性および慢性毒性試験においては、高用量群で体重増加抑制、肝重量あるいは肝体重比の増加、肝の空胞変性あるいは肝細胞肥大が観察された。またイヌの慢性毒性試験では、嘔吐、軟便等の症状、体重増加抑制、腸管の充血等が認められた。しかし、いずれの試験においてもフルトラニル投与に起因すると考えられる重篤な慢性毒性や催腫瘍性は認められず、変異原性も陰性であった。繁殖や次世代にも悪影響を及ぼすことはなく、催奇形性も

認められなかった。

本剤は、昭和60年に、イネ、バレイショ、ムギ類、ナシ、野菜の対象病害に対して登録を取得し、その後昭和62年にテンサイの葉腐病・根腐病、フキおよびコンニャクの白絹病にその適用が拡大された。登録保留基準値は、コメ: 1 ppm, ムギ・雑穀: 2 ppm, 果実: 5 ppm, 野菜: 2 ppm, イモ類: 0.2 ppm, テンサイ: 1 ppm と設定されている。

フルトラニルは、低毒性で安全性が高い薬剤であり、定められた使用基準を遵守すれば農業資材の一つとして有用であると考えられる。

問合せ

日本農薬株式会社開発部登録センター
〒103 東京都中央区日本橋1-2-5 栄太楼ビル