

技術情報

## イナベンフィドの毒性試験の概要

中外製薬株式会社農薬開発部

(昭和63年2月20日受理)

### 薬剤の概要

イナベンフィドは、中外製薬株式会社によって創製された植物成長調整剤である。現在登録のある使用方法としては、本田期に粒剤を湛水施用する稲の倒伏軽減剤としての用途と、播種時に水和剤を床土灌注する箱育苗の徒長防止等の用途がある。

本剤は、昭和56年より(財)日本植物調節剤研究協会を通じて委託試験を実施した結果、実用化の判定を受け、両製剤とも昭和61年10月に農薬登録されている。

本剤は水稲などのイネ科植物に選択性が高く、作用機構としてはジベレリンの生合成阻害が考えられている。また、根に対して悪影響を与えないことが明らかとなっている。

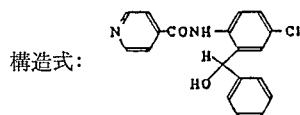
本剤の化学構造および物理化学的性質は、以下に示すとおりである。

一般名: イナベンフィド inabenfide (ISO)

商品名: セリタード (SERITARD)

開発略号: CGR-811

化学名: 4'-chloro-2'-( $\alpha$ -hydroxybenzyl)isonicotinamide



分子式:  $C_{19}H_{15}ClN_2O_2$

分子量: 338.79

性状: 無色～淡黄褐色結晶, 無臭

融点: 210～212°C

溶解度(g/l, 30°C): 水 0.001, メタノール 2.35, エタノール 1.61, 酢酸エチル 1.43, アセトン 3.60, DMF 6.72

分配係数: 約 1345 ( $n$ -オクタノール/水)

### 急性毒性試験

イナベンフィドの各種急性毒性試験を実施し、以下に

示すと通りの結果となった。

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	♂♀	>15,000	(株)ボゾリサーチセンター (1982年)
		♂♀	> 5000	
		♂♀	> 5000	
		♂♀	> 5000	
マウス	経口	♂♀	>15,000	(株)野村総合研究所 (1982年)
		♂♀	> 5000	
		♂♀	> 5000	
		♂♀	> 5000	
ラット	吸入 (4時間)	♂♀	LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> ) > 457	(株)野村総合研究所 (1982年)

### 刺激性試験

イナベンフィドの眼ならびに皮膚に対する刺激性について日本白色種ウサギを用いて検討した。

(試験機関: (株)シー・エス・ケー実験動物研究所)  
(報告書作成年: 1983年)

#### 1. 眼一次刺激性試験

右眼を対照眼, 左眼を処理眼としてイナベンフィド 100 mg を点眼し, 角膜, 虹彩および結膜について7日後まで観察した。

その結果, イナベンフィドには刺激性はないものと判断された。

#### 2. 皮膚一次刺激性試験

ウサギの背部を刈毛し, それぞれ無傷皮膚, 擦過傷皮膚の2試験区を設けた。イナベンフィド 0.5 g を生理食塩水で湿らせて24時間閉塞塗布を行ない, 塗布部分の刺激性の変化(紅斑, 痂皮, 浮腫)の有無について塗布終了後から72時間後まで観察した。

その結果, イナベンフィドには刺激性はないものと判断された。

### 皮膚感作性試験

イナベンフィドの皮膚感作性についてハートレー系モルモットを用いて検討した。

(試験機関: 中外製薬(株)開発研究所)  
(報告書作成年: 1983年)

Maximisation Test 法に準じ、イナベンフィドを皮下投与およびその6日後の閉塞塗布により2回の感作を行ない、さらにその14日後に閉塞塗布により誘発を行なった。誘発24時間および48時間後に Chung らの基準により適用部位の紅斑および浮腫の有無等を観察した。

イナベンフィド処置群において、感作処置群、無感作対照群ともに皮膚反応はまったく認められなかった。

以上により、イナベンフィドに皮膚感作性はないものと判断された。

### 亜急性毒性試験

#### 1. ラットにおける6か月亜急性毒性試験

(試験機関: (株)三菱化成安全科学研究所)  
(報告書作成年: 1983年)

Fischer 系ラットにイナベンフィドを0, 20, 400, 8000 ppm 含有した飼料を6か月間摂食させた。

その結果、雌雄の8000 ppm 投与群で軽度な体重増加抑制が認められた。また、同投与群の雌雄で血小板の軽度な増加が認められたが、その変動はわずかで、病理組織学的検査においても骨髄、脾臓に異常はなく、生体の反応変化と考えられた。また、雌の8000 ppm 投与群に認められた腎臓重量増加については病理組織学的に異常は認められなかったが、被検物質が何らかの作用を示しているものとも考えられた。

以上により、本試験におけるイナベンフィドの最大無作用量は400 ppm (雄19.9 mg/kg/日, 雌21.8 mg/kg/日) であると判断された。

#### 2. イヌにおける6か月亜急性毒性試験

(試験機関: (株)シー・エス・ケー実験動物研究所)  
(報告書作成年: 1983年)

ビーグル犬にイナベンフィドを0, 0.25, 0.5, 1% 含有した飼料を6か月間摂食させた。これらの混餌投与群のほかに錠剤(イナベンフィド250 mg/kg/日)の強制経口投与群を設けた。

その結果、雌雄の1% 投与群で、病理学的変化を裏付けるような臨床、血液、生化学的な異常は認められなかったが、イナベンフィドによると思われる肝重量の増加、摂取量および尿量の増加が認められた。

以上により、本試験におけるイナベンフィドの最大無

作用量は0.5% (雄112 mg/kg/日, 雌120 mg/kg/日) であると判断された。

### 慢性毒性試験

#### 1. ラットにおける24か月慢性毒性・発癌性試験

(試験機関: (株)三菱化成安全科学研究所)  
(報告書作成年: 1985年)

Fischer 系ラットにイナベンフィドを0, 20, 400, 8000 ppm 含有した飼料を24か月間摂食させた。一部のラットは投与開始12か月後に中間屠殺した。

その結果、雌雄の8000 ppm 投与群で体重増加抑制が認められた。また、同群の雌で中間屠殺ならびに最終屠殺でヘモグロビン濃度の減少が認められたが、対照群との差はごくわずかであり、造血器官である骨髄、脾臓等にはこれに関連する組織変化はなく、ごく軽度の貧血と考えられた。しかし、同時期における雌の8000 ppm 投与群の肝臓および腎臓の臓器重量の増加ならびに腎症の発現頻度についてはイナベンフィドによる影響と考えられた。なお、イナベンフィド投与に関係した腫瘍の発生は認められなかった。

以上により、本試験におけるイナベンフィドの最大無作用量は400 ppm (雄13.8 mg/kg/日, 雌16.1 mg/kg/日) であると判断された。

#### 2. イヌにおける24か月慢性毒性試験

(試験機関: (株)シー・エス・ケー実験動物研究所)  
(報告書作成年: 1985年)

ビーグル犬にイナベンフィドを0, 0.25, 0.5, 1% 含有した飼料を24か月間摂食させた。これらの混餌投与群のほかに錠剤(イナベンフィド250 mg/kg/日)の強制経口投与群を設けた。

その結果、雌雄の1% 投与群で肝重量の増加が認められ、軽度の肝細胞の腫大が雌1例に認められた。また、同群および強制経口投与群の雌雄で飲水量および尿量の増加が認められた例があった。

なお、腫瘍の発生はまったく認められなかった。

以上により、本試験におけるイナベンフィドの最大無作用量は0.5% (雄雌とも, 105 mg/kg/日) であると判断された。

### 次世代に及ぼす影響試験

#### 1. ラットにおける3世代繁殖性および催奇形性試験

(試験機関: (株)ポゾリサーチセンター)  
(報告書作成年: 1984年)

SD 系ラットにイナベンフィドを0, 100, 500, 2500 ppm 含有した飼料を3世代 ( $F_0$ ,  $F_1$ ,  $F_2$ ) にわたり摂食

させた。F<sub>0</sub>, F<sub>1</sub>の各世代で2回の交配を行ないそこで得た第2産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。また、各世代同様にして得た親動物の一部について開腹し、胎仔に対する催奇形性を検討した。

その結果、2500 ppm 投与群の各世代で体重増加抑制が認められた。しかし、各投与群の各世代において親動物の交尾能力、繁殖能力、哺育状態ならびに臓器への影響は認められず、仔動物でも性比、外表異常、体重および生存率等に影響は認められなかった。

また、催奇形性（胎児の骨格異常、内臓異常）も認められなかった。

以上により、本試験におけるイナベンフィドの最大無作用量は500 ppmであり、繁殖性に及ぼす影響ならびに催奇形性はないものと判断された。

### 催奇形性試験

#### 1. ウサギにおける催奇形性試験

(試験機関: (株)化合物安全性研究所)

(報告書作成年: 1983年)

日本白色種ウサギの妊娠6日から妊娠18日までの13日間、イナベンフィドを0, 50, 200, 800 mg/kgで毎日1回強制経口投与し、胎仔毒性および催奇形性の有無について検討した。

その結果、母動物および胎仔に対する影響は認められなかった。

以上により、イナベンフィドは最高投与量である800 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。

### 変異原性試験

#### 1. Rec-assay

(試験機関: (財)残留農業研究所)

(報告書作成年: 1982年)

枯草菌の組換え修復機構保持株(H-17)および欠損株(M-45)を用い、イナベンフィドを0~2000 μg/diskの濃度でDNA損傷の誘発性を検定した。

その結果、最高濃度の2000 μg/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。

以上により、イナベンフィドにはDNA損傷の誘発性はないものと判断された。

#### 2. 復帰変異性試験

(試験機関: (財)残留農業研究所)

(報告書作成年: 1982年)

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌5株(TA100,

TA1535, TA98, TA1537, TA1538)およびトリプトファン要求性の大腸菌1株(WP 2hcr)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らの方法によりイナベンフィドを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、代謝活性化系存在の有無にかかわらず、最高濃度の10,000 μg/plateにおいても対照群に比べ、いずれの株にも復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上により、イナベンフィドには復帰変異誘発性はないものと判断された。

### 3. 染色体異常誘発性試験

(試験機関: 中外製薬(株)開発研究所)

(報告書作成年: 1985年, 1986年)

チャイニーズハムスター肺由来の株化培養細胞(DON)を用いた。試験前に濃度設定のために実施した細胞増殖抑制試験から、本試験では最高濃度を、直接法で200 μg/ml, S-9 Mixを用いた代謝活性化法では100 μg/mlとした。染色体の構造異常をギャップ、切断、交換などに分類し計測した。

その結果、直接法あるいは代謝活性化法で細胞増殖抑制濃度付近でも染色体異常率の増加は認められなかった。

以上により、イナベンフィドの染色体異常誘発性はないものと判断された。

### 生体の機能に及ぼす影響試験

イナベンフィドを生体に投与した時の急性毒性反応の解析として一般薬理試験を行なった。(マウスはICR系ウサギは日本白色種, モルモットはハートレー系を用いた。)

(試験機関: (財)残留農業研究所)

(報告書作成年: 1985年)

#### 1. 中枢神経系に対する作用

一般症状への影響(マウス, ウサギ), バルビタール睡眠時間に及ぼす影響(マウス), ペンチレンテトラゾール, ストリキニーネ, ピクロトキシン痙攣に及ぼす影響(マウス), 脳波への影響(ウサギ), および体温への影響(ウサギ)を検討した結果、イナベンフィドはバルビタール睡眠時間に用量反応的な延長作用を示した以外、5000 mg/kgまでの経口投与で影響は認められなかった。

#### 2. 呼吸, 循環, 骨格筋に対する作用

ウサギにイナベンフィド5000 mg/kgを経口投与し

て、投与後4時間まで呼吸数、心拍数、血圧、心電図、および前脛骨筋収縮を調べた結果、いずれにも異常は認められなかった。

### 3. 血液系に対する作用

ウサギにイナベンフィド 5000 mg/kg を経口投与して、投与後12時間に血液凝固能（プロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間）および溶血作用（血漿ヘモグロビン濃度、膀胱尿潜血反応）を調べた結果、いずれにも異常は認められなかった。

### 4. 自律神経系等に対する作用

ウサギの瞳孔径および角膜反射に及ぼす影響（5000 mg/kg 経口投与）、モルモット輸精管の自発運動およびノルアドレナリン誘発収縮に及ぼす影響、ならびにモルモット回腸の自発運動およびアセチルコリン、ヒスタミン誘発収縮に及ぼす影響（いずれも  $1 \times 10^{-7}$  g/ml ~  $1 \times 10^{-5}$  g/ml）を検討した結果、回腸に対して軽微な緊張緩和と自発運動の抑制ならびにアセチルコリンおよびヒスタミンによる収縮の抑制（ $1 \times 10^{-5}$  g/ml）を示した以外、影響は認められなかった。

以上により、イナベンフィドは急性の中毒を発現する可能性は少ないと判断された。

## 要 約

イナベンフィドの安全評価を行なうため各種毒性試験を実施した。

その結果、イナベンフィドの急性毒性はきわめて低く、眼および皮膚に対する刺激性ならびに皮膚感作性は認められなかった。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や一部の臓器重量の増加等の変化がみられたが、特定の病変は認められず、発癌性も認められなかった。また、変異原性、繁殖性および催奇形性も認められなかった。

イナベンフィドの登録保留基準は 0.05 ppm（コメ）と設定された。本剤は、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実用に供せられている。

## 問合せ

中外製薬株式会社農業開発部

〒160 東京都新宿区西新宿 1-21-1 明宝ビル