

# テブフェンピラドの毒性試験の概要

三菱化学株式会社炭素アグリカンパニー生物化学品部

(平成7年8月20日受理)

## 薬剤の概要

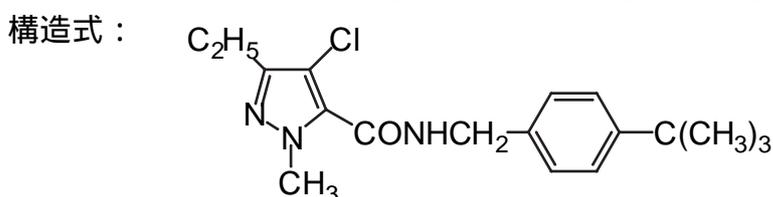
テブフェンピラドは三菱化学株式会社(旧三菱化成株式会社)により昭和62年に発明された殺ダニ剤である。三菱化学株式会社は昭和63年より日本植物防疫協会を通じて委託試験を開始した。

本剤は果樹、野菜、茶のハダニ類に優れた効果があり、既存の殺ダニ剤に抵抗性を示すハダニ類に対しても高い効果を示した。

本剤の化学構造および物理的・化学的性状等は以下に示すとおりである。

一般名：テブフェンピラド (tebufenpyrad)

化学名：*N*-(4-*tert*-Butylbenzyl)-4-chloro-3-ethyl-1-methylpyrazole-5-carboxamide



分子式： $C_{18}H_{24}ClN_3O$

分子量：333.9

外観：白色結晶

比重：1.0214 (真比重)

融点：61～62

蒸気圧： $1.0 \times 10^{-5}$  Pa未満 (25 )

分配係数 (*n*-オクタンール/水)： $\log P_{ow}=5.04$

溶解度 (25 )：水2.8mg/l, *n*-ヘキサン>100g/l, クロロホルム>100g/l, アセトニトリル>100g/l, アセトン>100g/l, メタノール>100g/l, ジメチルスルホキシド>100g/l, テトラヒドロフラン>100g/l, 酢酸エチル>100g/l

安定性：熱、酸およびアルカリには安定であるが、光では比較的速やかに分解する。

以下、本剤の登録取得に際して実施した安全性評価のための各種毒性試験をとりまとめて報告する。

## 急性毒性試験

ラットおよびマウスに対する種々の投与経路における原体の急性毒性試験結果は以下に示すとおりである。

動物種 (系統)	投与 経路		LD <sub>50</sub> (mg/kg)	試験機関	報告年
ラット (CD系)	経口	雄	595	Life Science Research	1990
		雌	997		
	経皮	雄	>2000		
		雌	>2000		
	吸入 (LC <sub>50</sub> ) (4時間)	雄	2660 mg/m <sup>3</sup>	Life Science Research	1991
		雌	>3090 mg/m <sup>3</sup>		
マウス (CD-1系)	経口	雄	224	Life Science Research	1990
		雌	210		

急性経口毒性試験において，中毒症状として腹臥，運動失調，呼吸緩徐等がみとめられた。

急性吸入毒性試験は粉じん発生装置を用いて検体のダストを発生させた。空気力学的質量中位後は5.5～7.0μmであった。中毒症状は暴露開始30分後に生じ，呼吸数の減少，流涎等がみとめられた。

### 刺激性および皮膚感作性試験

#### 1. 眼一次刺激性試験

テブフェンピラド原体0.1gをニュージーランドホワイト種ウサギ（1群6匹）の下部眼瞼結膜のう内に投与した。洗眼群はもうけなかった。

投与1，24，48および72時間後に角膜，虹彩および結膜の刺激性変化をDraize法に従って観察し，評価した。

その結果，角膜および結膜に刺激性変化がみられたが，投与72時間後に消失した。テブフェンピラド原体は眼に対して軽度の刺激性があるものと判断された。

（Life Science Research，1990年）

#### 2. 皮膚一次刺激性試験

テブフェンピラド原体0.5gをニュージーランドホワイト種ウサギ（1群6匹）の刈毛した背部皮膚に塗布した。

塗布終了1，24，48および72時間後に塗布部位の刺激性変化（紅斑，痂加，浮腫）の有無等をDraize法に従い観察した。

その結果，塗布した皮膚には刺激性変化はみとめられず，テブフェンピラド原体は皮膚に対する刺激性はないものと判断された。

（Life Science Research，1990年）

#### 3. 皮膚感作性試験

テブフェンピラド原体の皮膚感作性試験をダンキンハートレー系モルモット（1群雄10匹）を用いてBuehler法に従って実施した。

感作は動物の左腹側部を刈毛し，検体の50%オリーブ油懸濁液を6時間閉塞貼付し（第1同感作暴露），第1回感作暴露終了後7および14日後に第2回および第3回の感作暴露

をした。

誘発は最終感作の14日後に動物の右腹側部を刈毛し、検体の10および50%オリーブ油懸濁液を6時間閉塞貼付した。

誘発貼付除去24および48時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を観察した。

その結果、いずれの観察時間においても皮膚反応がまったくみられなかったため、テブフェンピラド原体の皮膚感作性は陰性であると判断された。

(Life Science Research, 1991年)

### 亜急性毒性試験

#### 1. ラットにおける13週間亜急性毒性試験

1群雌雄各10匹(回復試験1群雌雄各5匹)のF-344系ラットにテブフェンピラドを0, 10, 100および400ppm含有した飼料を13週間摂食させた。回復試験として13週間投与終了後さらに4週間検体を含まない基礎飼料を摂食させた。

その結果、検体の投与による影響として400ppm投与群の雌雄に体重増加の抑制、100ppm以上または400ppm投与群の雌雄にアルカリフォスファターゼおよび総タンパクの増加、400ppm投与群の雌に軽度の肝細胞肥大の増加および10ppm以上の投与群の雌雄に肝臓重量の増加を特徴とする肝臓の適応性変化がみとめられたが、休薬により投与期間中にみとめられたすべての変化は消失した。

以上の結果より、テブフェンピラドの無毒性量は100ppm(雄6.81mg/kg/日, 雌7.27mg/kg/日)と判断された。

(Life Science Research, 1991年)

#### 2. マウスにおける13週間亜急性毒性試験

1群雌雄各12匹(回復試験1群雌雄各8匹)のCD-1系マウスにテブフェンピラドを0, 30, 300および1200ppm含有した飼料を13週間摂食させた。回復試験として13週間投与終了後さらに4週間検体を含まない基礎飼料を摂食させた。

その結果、検体の投与による影響として1200ppm投与群に体重増加の抑制および300ppm投与群では肝臓重量の軽度の増加がみとめられたが、休薬により投与期間中にみとめられたすべての変化は消失した。

以上の結果より、テブフェンピラドの無毒性量は300ppm(雄40.87mg/kg/日, 雌56.2mg/kg/日)と判断された。

(Life Science Research, 1991年)

#### 3. イヌにおける13週間亜急性毒性試験

1群雌雄各5匹のビーグル犬にテブフェンピラドを0, 2, 10および20mg/kgの投与量で、1日1回、13週間にわたり強制経口投与した。

その結果、検体の投与による影響として10および20mg/kgの投与量で体重の減少および増加抑制、ならびに飼料嘔吐、下痢・軟便の発生増加がみとめられた。

以上の結果より、テブフェンピラドの最大無作用量は雌雄とも2mg/kg/日と判断された。

(残留農薬研究所, 1992年)

### 慢性毒性・発癌性試験

#### 1. ラットにおける24か月慢性毒性・発癌性試験

1群雌雄各65匹のF-344系ラットにテブフェンピラドを0, 5, 20, 150および300ppm含

有した飼料を24か月摂食させた。

また、投与12か月後に中間屠殺を行なった。

その結果、検体投与による影響として150ppm以上の投与群に体重増加抑制、肝臓重量の増加および肝細胞肥大の増加がみとめられた。

テブフェンピラド投与に関連する腫瘍発生時期の早期化および悪性腫瘍の増加はみとめられなかった。

以上の結果より、テブフェンピラドの最大無作用量は20ppm（雄0.82mg/kg/日、雌1.01mg/kg/日）と判断された。（Life Science Research, 1992年）

## 2. マウスにおける18か月発癌性試験

1群雌雄各64匹のCD-1系マウスにテブフェンピラドを0, 30, 500および1000ppm含有した飼料を18か月摂食させた。

また、投与12か月後に中間屠殺を行なった。

その結果、検体投与による影響として500ppm以上の投与群に体重増加抑制および飼料要求率の増加がみとめられた。

以上の結果より、テブフェンピラドの最大無作用量は30ppm（雄3.6mg/kg/日、雌4.2mg/kg/日）と判断された。

また、発癌性はないものと判断された。（Life Science Research, 1992年）

## 3. イヌにおける12か月慢性毒性試験

1群雌雄各5匹のビーグル犬にテブフェンピラドを0, 1, 6および20mg/kgの投与量で、1日1回、12か月間にわたり強制経口投与した。

その結果、検体の投与による影響として20mg/kgの投与量に体重増加抑制、ならびに6および20mg/kg群に飼料嘔吐、下痢・軟便の発生増加、慢性胃炎がみとめられた。

以上の結果より、テブフェンピラドの最大無作用量は雌雄とも1mg/kg/日と判断された。（残留農薬研究所, 1992年）

## 繁殖性試験

### 1. ラットにおける2世代繁殖性試験

1群雌雄各25匹のCDラットにテブフェンピラドを0, 20, 100および200PPm含有した飼料を2世代（ $F_0$ ,  $F_1$ ）にわたって摂食させ、繁殖性に及ぼす影響を調べた。

その結果、妊娠率、交尾率、出産率のいずれにもテブフェンピラド投与による影響はみとめられなかった。なお、200ppm投与群の雄の親動物において体重増加抑制および摂餌量の減少ならびに仔動物の体重増加抑制がみとめられた。

以上の結果より、テブフェンピラドは最高投与量である200ppm（雄16.68mg/kg/日、雌15.7mg/kg/日）においても繁殖性に及ぼす影響はみとめられず、最大無作用量は100ppm（雄8.32mg/kg/日、雌7.36mg/kg/日）と判断された。（Life Science Research, 1992年）

## 催奇形性試験

### 1. ラットにおける催奇形性試験

1群22匹のSD系妊娠ラットにテブフェンピラドを0, 15, 50および150mg/kgの投与量で、妊娠6～15日（器官形成期）の10日間、毎日1回強制経口投与し、母体および胎仔に

及ぼす影響を調べた。

その結果、検体投与による影響として50mg/kgの投与量で摂餌量の減少および摂水量の増加がみとめられた。

以上の結果より、テブフェンピラドの母体における最大無作用量は15mg/kg/日であり、最高投与量である150mg/kg/日においても胎仔に対する催奇形性はみとめられなかった。

( Life Science Research , 1992年 )

## 2. ウサギにおける催奇形性試験

1 群20匹のニュージーランドホワイト種妊娠ウサギにテブフェンピラドを0, 5, 15および40mg/kgの投与量で、妊娠6 ~ 18日( 器官形成期 ) の13日間、毎日1回強制経口投与し、母体および胎仔に及ぼす影響を調べた。

その結果、親動物の40mg/kg投与群において体重の減少および増加抑制がみとめられた。

以上の結果より、テブフェンピラドの母体における最大無作用量は15mg/kg/日であり、最高投与量である40mg/kg/日においても胎仔に対する催奇形性はみとめられなかった。

( Argus Research Laboratories , 1991年 )

## 変異原性試験

### 1. 復帰変異原性試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 ( TA98 , TA100 , TA102 , TA1535 , TA1537 株 ) およびトリプトファン要求性大腸菌 ( WP2uvrA 株 ) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 ( S-9Mix ) の存在下および非存在下でAmesらの方法で、テブフェンピラドを50 ~ 5000  $\mu$ g/プレートで処理したときの遺伝子突然変異性を検定した。

その結果、テブフェンピラドはS-9Mixの有無にかかわらず、最高濃度 ( 5000  $\mu$ g/プレート ) においても復帰変異コロニー数の増加がみとめられなかった。

以上の結果から、テブフェンピラドの復帰変異性はないものと判断された。

( Life Science Research , 1990年 )

### 2. マウスにおける小核試験

1 群雌雄各5匹のCD-1系マウスにテブフェンピラドを0, 75, 150および300mg/kgの投与量で強制経口投与し、投与24時間後に骨髓標本を作製し、各動物当り約1000個の多染性赤血球を観察し、小核を有する細胞数を計数した。また、骨髓細胞に対する毒性の指標として、多染性赤血球と正染性赤血球の比を用いた。

その結果、テブフェンピラドによる多染性赤血球中の小核の出現頻度の増加はなかった。

以上の結果より、テブフェンピラドはマウスにおける小核試験において小核を誘発せず *in vivo* の染色体異常誘発性は陰性であると判断された。( Life Science Research , 1990年 )

### 3. DNA修復試験

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、テブフェンピラドを200 ~ 10,000  $\mu$ g/diskの投与量でDNA損傷の誘発性を検定した。

その結果、最高投与量である10,000  $\mu$ g/diskにおいても両株に生育阻止はみとめられなかった。

以上の結果から、テブフェンピラドのDNA損傷の誘発性はないものと判断された。

( 残留農薬研究所 , 1991年 )

## 生体の機能に及ぼす影響試験

### 1. 薬理試験

ICR系マウス，日本白色種ウサギ，ハートレー系モルモットおよびF-344系ラットを用いて中枢神経系，末梢神経系，自律神経系，呼吸・循環器系，消化器，骨格筋，および血液に対する影響を調べた。

その結果，検体投与による影響として中枢，末梢および自律神経系への影響，呼吸抑制作用がみとめられた。  
(残留農薬研究所，1992年)

### 2. 薬理試験（解毒剤の検討）

1群雄各3匹の日本白色種ウサギに100%致死量である100mg/kgの投与量でテブフェンピラドを強制経口投与後，呼吸数が50%に減少した時点でジモルホラミン（3および6mg/kg）を静脈内投与した。

その結果，ジモルホラミンは呼吸興奮作用により一時的な呼吸機能の改善効果がみとめられた。  
(残留農薬研究所，1992年)

## 要 約

テブフェンピラドの安全性評価を行なうための各種毒性試験を実施した。

テブフェンピラドのラットに対する急性毒性は低かったが，マウスに対する急性経口毒性値は劇物相当であった。

テブフェンピラドは皮膚刺激性はなく，眼刺激性は軽度であり，また皮膚感作性もみとめられなかった。

亜急性毒性，慢性毒性および発癌性試験において，ラット高用量に肝重量の増加および肝細胞肥大がみとめられた。

繁殖性に及ぼす影響，催奇形性および変異原性はみとめられなかった。

テブフェンピラドは平成5年4月に農薬登録を取得し，登録保留基準は果実（イチゴを除く）0.5ppm，茶2ppm，キュウリ0.5ppm，ナス0.5ppm，イチゴ1ppmと設定された。

テブフェンピラドは定められた使用基準を遵守すれば，安全性が高い薬剤であり，農業資材の一つとして有用であると考えられる。

## 問合せ

三菱化学株式会社炭素アグリカンパニー生物化学品部

〒100 東京都千代田区丸の内2-5-2