日本農薬学会誌 11, 655-657 (1986)

技術情報

ブプロフェジンの毒性試験の概要

日本農薬株式会社開発部登録センター

(昭和61年8月20日受理)

薬剤の概要

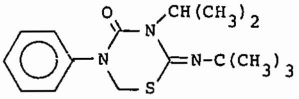
ブプロフェジンは，昭和52年に日本農薬(株)において合成され，特異的な IGR (Insect Growth Regulator) 作用が見いだされた新規化合物である．昭和53年から効果試験が実施され，イネ，ムギ類，チャのウンカ，ヨコバイ類，トマト，キュウリ，ナスのオンシツコナジラミ，ミカン，チャのカイガラムシ等に実用場面でも有効であることが確認された。本剤は長期にわたって，これら害虫に対して密度抑制効果を示し，対象作物に対する薬害もなく，有用昆虫，天敵に対しても影響が少ない．

本剤の化学構造，物理化学的性質を以下に記す．

一般名: ブプロフェジン buprofezin

化学名: 2-*tert*-butylimino-3-isopropyl-5-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-1,3,5-thiadiazin-4-one

構造式:



分子式: $C_{16}H_{23}N_3OS$

分子量: 305.44

性状: 白色結晶

比重: 1.18

融点: 104.5～105.5°C

蒸気圧: 9.4×10^{-6} mmHg (25°C)

溶解度 (g/*l*, 25°C): クロロホルム 520, アセトン 240, *n*-ヘキサン 20, 水 0.0009

分配係数 ($\log P_{o/w}$): 4.3

急性毒性試験

動物種	投与経路	性	LD50 (mg/kg)	試験機関	報告書作成年
ラット	経口	雄	2198	(財)残留農	1981
		雌	2355	薬研究所	〃
	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	1981
		雌	>10,000	薬研究所	〃
	皮下	雄	>10,000	〃	〃
		雌	>10,000	〃	〃
	腹腔内	雄	>10,000	〃	〃
		雌	>10,000	〃	〃

一次刺激性

1. 眼一次刺激性試験

ハートレー系雄モルモット（4匹）あるいは日本白色種雄ウサギ（3匹）の眼にそれぞれ2あるいは5 mg/眼のブプロフェジンを適用して眼瞼，結膜および角膜の異常の有無を観察した．

その結果，モルモットおよびウサギのいずれにおいても適用1および4時間後に流涙および軽度の結膜の充血が認められ，これらの症状は24時間後には消失した．

(日本農薬(株)安全性研究所 1979年)

2. 皮膚一次刺激性試験

ハートレー系雄モルモット（4匹）を用い，刈毛した背部皮膚（約 2 cm²）にブプロフェジン原体を20あるいは50% 含む親水軟膏をそれぞれ 0.3 g ずつ閉塞貼付した．24時間後適用部位を水で洗浄し，刺激性の程度を経時的に観察した．

その結果，いずれの濃度においても軽微な紅斑がみられたが，48時間後には消失した．

(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

ブプロフェジンを 0, 80, 400, 2000 あるいは 10,000 ppm 含有する飼料を1群10匹の SD 系雌雄ラットに1か月間摂食させた．

その結果，10,000 ppm 群の雌雄で体重増加抑制および飼料摂取量の低下が認められた．

投与終了時の血液学的検査では，10,000 ppm 群の雌雄でヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値が低下した．

血漿生化学的検査では，2000 ppm 以上の群の雌雄で，GOT 活性の低下および総タンパク質濃度の増加が 10,000 ppm 群の雌雄で血糖値の低下が認められ，同群雌でコリンエステラーゼ活性の低下が認められた．

尿検査では，10,000 ppm 群でタンパク質濃度が減少傾向にあった．

雌雄の 2000 ppm 以上の群で肝の重量および体重比が増加した．

病理組織学的検査では，2000 ppm 以上の群で，肝の小葉中間部に肝細胞肥大が観察された．

以上の結果から本試験でのブプロフェジンの最大無作用量は，400 ppm（雄 36.9 mg/kg/day，雌 37.8 mg/kg/day）と判断された．

（日本農薬(株)安全性研究所 1978年）

慢性毒性試験

1. ラットを用いた試験

0，5，20，200 あるいは 2000 ppm のブプロフェジンを含有する固型飼料を，1群各55匹の SD 系雌雄ラットに24か月間摂食させた．このうち各群雌雄各5匹を6か月後に，各10匹を12か月後に計画屠殺に供した．残りのラットは24か月後の最終屠殺に供した．

24か月間の死亡率は，雄の各群で 40～65％，雌の各群で 53～68％ であり，対照群と投与群との間に差はなかった．

2000 ppm 群の雄で13か月目以後，体重増加抑制が認められた．一般状態，飼料摂取量にはブプロフェジン投与によると思われる影響は観察されなかった．

血液学的検査，血清生化学的検査，BSP 排泄試験および尿検査においては，いずれの項目においても薬剤投与によると思われる変化は認められなかった．

各計画屠殺時には，2000 ppm 群の雌雄で肝，甲状腺の重量および体重比の増加がみられた．

病理組織学的検査では，2000 ppm 群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が観察され，最終屠殺動物では，肝細胞増生結節の発生頻度が対照群よりやや高かった．また同群および 200 ppm 群で，甲状腺濾胞上皮の増生が数例にみられた．その他の非腫瘍性病変および腫瘍性病変の発生頻度については，対照群と投与群との間で有意な差は認められなかった．

また，肝の電顕検査では，肥大の見られた肝細胞に滑面小胞体の増生が観察されたがその他の小器官には異常はなかった．

以上の結果から，本試験でのブプロフェジンの最大無作用量は 20 ppm（雄 0.90 mg/kg/day，雌 1.12 mg/kg/day）と判断された．

（(財)実験動物中央研究所 1982年）

2. ビーグル犬を用いた試験

ブプロフェジンをゼラチンカプセルに封入し，0，2，20 あるいは 200 mg/kg/day の割合で1群各6匹の雌雄ビーグル犬に1日1回107週間経口投与した．

試験期間を通じて全群で死亡はなく，一般状態においても，ブプロフェジンによると思われる影響は認められなかった．200 mg/kg/day 群の雌で投与1年後以降に体重増加抑制が認められた．同群の雄では飼料摂取量が全期間を通じてわずかに低下した．外部検査および眼科学的検査においてブプロフェジンによると思われる異常は認められなかった．

血液学的検査および骨髄検査では，ブプロフェジン投与によると思われる変化は認められなかった．血清（血漿）生化学的検査では，20 および 200 mg/kg/day 群の雌雄で ALP 活性が上昇し，200 mg/kg/day 群では52週目以降 GPT 活性が上昇した．103週後に行なった BSP 排泄試験では，20 および 200 mg/kg/day 群の雌において BSP の滞留がわずかに認められた．

尿検査では，ブプロフェジン投与によると思われる変化はなかった．

臓器重量では，20 および 200 mg/kg/day 群の雌で肝の重量および体重比が，200 mg/kg/day 群の雄で肝体重比が増加した．

病理組織学的検査では，20 および 200 mg/kg/day 群の雌雄の肝において，小葉周辺性肝細胞肥大および胆管過形成が認められた．このほか，変性性および炎症性の病変が散見されたが対照群と同程度であった．

以上の結果から本試験でのブプロフェジンの最大無作用量は，雌雄とも 2 mg/kg/day と判断された．

（ライフ・サイエンス・リサーチ 1982年）

繁殖および催奇形性

1. ラットを用いた繁殖試験

ブプロフェジンを 0，10，100 あるいは 1000 ppm 含有する固型飼料を，1群各30匹の雌雄 Wistar-Imamichi 系ラットに，F_0 世代から F_1 世代まで2世代にわたって摂取させた．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，繁殖性に及ぼす影響を

検討した．また第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．

親動物では，1000 ppm 群で F_0 の雌雄，F_1 および F_2 の雄で体重増加抑制がみられたが，一般状態，死亡および飼料摂取量に薬剤投与によると思われる変化は認められず，肉眼的病理検査でも異常は認められなかった．また，妊娠率，妊孕率，着床所見等，生殖能力への影響も認められなかった．

仔動物においては，各世代とも 1000 ppm 群で体重増加抑制が認められた．F_{1a} の10 および 1000 ppm 群において4日目までの哺育仔生存率が低下したが，いずれも母動物の哺育不十分による死亡であり，薬剤投与による影響とは考えられなかった．また，いずれの世代においても，胎仔の外形，骨格および内臓検査において薬剤によると思われる異常は認められなかった．

以上の結果から，ブプロフェジンは最高濃度群（1000 ppm）においても繁殖性に影響せず，催奇形性も示さないと判断された．

（(財)動物繁殖研究所，(財)残留農薬研究所 1982年）

変異原性試験

1. DNA 修復試験

Bacillus subtilis の組換修復機構保持株 (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．ブプロフェジン濃度は 20～5000 μg/disk とした．

ブプロフェジンは最高濃度 (5000 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. 復帰変異原性試験

ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538) およびトリプトファン要求性の *Escherichia coli* (WP2*hcr*) を用い，ラット肝から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 らの方法により変異原性を検定した．ブプロフェジン濃度は 10～5000 μg/plate とした．

ブプロフェジンは S-9 Mix の有無にかかわらず，いずれの菌株に対しても最高濃度(5000 μg/plate) において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，ブプロフェジン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，ブプロフェジンの安全性評価を行なった．

本剤のラット，マウスにおける急性毒性は弱く，普通物に相当した．眼および皮膚に対する一次刺激性もきわめて軽度であった．亜急性および慢性毒性試験においては，高薬量群で体重増加抑制，中・高薬量群で肝の重量あるいは体重比の増加，肝細胞肥大が認められた．これらの変化は化合物を代謝分解するための肝機能亢進像と解釈される．また本剤は変異原性を有さず，ラット慢性毒性試験においても本剤によると思われる腫瘍発生は認められなかった．さらに，催奇形性も認められず，胎仔や次世代にも悪影響を及ぼすことはないと考えられる．

本剤は，昭和58年12月に，イネ，ムギ類，キュウリ，ナス，トマト，カンキツ，チャの対象害虫に対して登録を取得し，登録保留基準値は，コメ；0.3 ppm，ムギ・雑穀；0.3 ppm，果実（ナツミカンの外果皮を除く）；0.3 ppm，ナツミカンの外果皮；2 ppm，ヤサイ；1 ppm，チャ；5 ppm と設定された．

ブプロフェジン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

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