

.....  
**技術情報**  
 .....

## フェノキシカルブの毒性試験の概要

日本チバガイギー株式会社アグロテック事業部開発部

(平成3年8月20日受理)

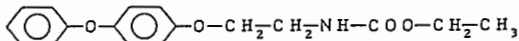
### 薬剤の概要

フェノキシカルブ (インセガー®) は、スイス国ドクター・アール・マーズ社により創製された昆虫成長制御作用を有する殺虫剤である。本剤は IGR 剤 (昆虫成長制御剤) の中では幼若ホルモン剤に分類され昆虫の変態阻害および殺卵作用などによりすぐれた効果を発揮し、ヨーロッパおよび日本における圃場試験から、本剤は果樹・茶などのりん翅目害虫 (ハマキムシ類, シンクタイム類, ハモグリガ類等) およびカイガラムシ類等に高い防除効果を示すことが明らかになった。本剤の化学構造, 物理化学的性質を以下に示す。

一般名: フェノキシカルブ, fenoxycarb (ISO 申請中)

化学名: エチル=2-(4-フェノキシフェノキシ)エチルカルバマート

構造式:



分子式:  $C_{17}H_{19}NO_4$

分子量: 301.34

外観: 白色結晶

融点: 53~54°C

溶解度: 対水 (25°C) 5.66 ppm. 有機溶媒 (20°C, g/l) アセトン  $2.3 \times 10^3$ , クロロホルム  $2.5 \times 10^3$ ; ジエチルエーテル  $8.7 \times 10^3$ , エタノール  $1.4 \times 10^3$ , ヘキサン 4.9

分配係数:  $\log P$  (n-オクタノール/水) = 4.30

蒸気圧 (20°C):  $7.8 \times 10^{-9}$  Pa ( $5.9 \times 10^{-8}$  mmHg)

安定性: 室温で安定

### 急性毒性試験

ラットおよびマウスを用いた急性毒性試験から得られた  $LD_{50}$  (mg/kg) および  $LC_{50}$  (mg/m<sup>3</sup>) 値を以下に示す。

### 1. 原体

動物種	投与経路	性	LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	試験機関 (報告書作成年)
ラット	経口	♂ ♀	>5000 >5000	日本ロシュ研究所 (1987)
	経皮	♂ ♀	>2000 >2000	
マウス	吸入 <sup>a)</sup>	♂	> 480 mg/m <sup>3</sup>	ハンティンドン・リサーチセンター (1981)
		♀	> 480 mg/m <sup>3</sup>	
マウス	経口	♂ ♀	>5000 >5000	日本ロシュ研究所 (1987)

<sup>a)</sup>  $LC_{50}$  値

### 2. 製剤 (25%水和剤)

動物種	投与経路	性	LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	試験機関 (報告書作成年)
ラット	経口	♂ ♀	>5000 >5000	リサーチ・アンド・コンサルティング (1983)
	経皮	♂ ♀	>2000 >2000	
	吸入 <sup>a)</sup>	♂ ♀	>3481 mg/m <sup>3</sup> >3481 mg/m <sup>3</sup>	
マウス	経口	♂ ♀	>5000 >5000	日本ロシュ研究所 (1987)

<sup>a)</sup>  $LC_{50}$  値

### 製剤を用いたウサギにおける眼および皮膚刺激性試験

フェノキシカルブ 25% 水和剤をウサギの眼に点眼 (0.1 g/眼) あるいは皮膚に塗布 (0.5 g/動物) したところ, 軽度の刺激性が認められた。しかし, 使用時濃度 (1000 倍希釈液, 250 ppm) の処理 (0.1 ml/眼または 0.5 ml/動物)

では刺激性は認められなかった。

(日本実験医学研究所, 1988年)

#### モルモットにおける皮膚感作性試験 (OET法)

ヒマラヤ白斑モルモットの皮膚を剪毛し、フェノキシカルブ 25%水和剤の1%および10%蒸留水溶液を3週間連続塗布して皮膚反応を観察した(感作)。塗布21日および35日後に反対側の皮膚を1%および10%蒸留水溶液にて惹起し、塗布24および48時間後に皮膚反応を観察した。

その結果、フェノキシカルブ 25%水和剤の反復適用による刺激性および感作性の誘発は認められなかった。

(チューリッヒ大学, エフ・ホフマン・ラ・ロシュ,  
1983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

Füllinsdorf 白色ラットにフェノキシカルブを飼料に混入して0, 80, 250 および 800 mg/kg あて13週間毎日連続投与した。

全試験期間中800 mg/kg 群雌雄において、また7週から13週にかけて250 mg/kg 群雄に体重増加抑制が認められた。800 mg/kg 群雌雄および250 mg/kg 群雄にRBC, Hb および Ht 値の低下が認められた。800 mg/kg および250 mg/kg 群雌雄において、GLDH, ALP, ビルビリン, 総蛋白およびA/G比が上昇した。すべての投与群雌雄において調整肝重量が増加した。800 mg/kg 群雌雄および250 mg/kg 群雄で調整甲状腺重量の増加などの変化が認められた。病理組織学的変化としては、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大および細胞内グリコーゲンの涵濁が投与用量に相関して認められた。また800 mg/kg 群雄で腎変化として、鉄受容性顆粒の増加および核の軽度の肥大を伴った曲尿管の病巣、および硝子様円柱を内包する尿管の拡張を伴う病巣が認められた。4週間の回復期間後に、高用量群において、これら投与に関連した影響の大部分は明らかに正常に復した。

以上の結果より、最大無作用量は80 mg/kg/日に近いと判断した。

(チューリッヒ大学, エフ・ホフマン・ラ・ロシュ,  
1983年)

##### 2. マウスにおける13週間亜急性毒性試験

CD-1 マウスにフェノキシカルブを0, 200, 1000 および5000 ppmの濃度で飼料に混入して13週間毎日連続投与した。

試験期間を通じて、フェノキシカルブ投与に関連した

臨床症状、死亡例および体重増加の抑制は認められなかった。5000 ppm 群雄においてHbの低下および血小板の増加が認められた。5000 ppm 群雌雄においてALPの増加が認められた。1000 ppm以上の群では相対肝重量の増加が、5000 ppm 群雄においては副腎絶対/相対重量の減少が認められた。5000 ppm 群雌雄において肝臓の変色が認められた。5000 ppm 群雌雄に小葉中心性肝細胞肥大が、雄に小葉周辺帯肝細胞空胞化が認められた。

以上の結果より、最大無作用量は200 ppm (雄35.13 mg/kg/日, 雌48.56 mg/kg/日)と判断した。

(日本実験医学研究所, 1989年)

#### 慢性毒性試験

##### 1. ラットにおける104週間慢性毒性/発癌性試験

CDラットにフェノキシカルブを0, 200, 600 および1800 ppmの濃度で飼料に混入して104週間毎日経口投与した。投与52週目に中間屠殺し剖検に供した。

いずれの投与群においてもフェノキシカルブ投与に関連した臨床症状および死亡例の増加は認められなかった。1800 ppm 群雌雄においてわずかな体重増加の抑制とともに摂餌量の低下も認められた。600 ppm以上の投与群雌雄において認められた散発的なGOT, GPT およびALPの上昇は正常範囲内であった。中間屠殺時の1800 ppm 群雌雄および投与終了時の600 ppm 群雌において調整肝重量の増加が認められた。600 ppm以上の投与群雌雄において、小葉中心性肝細胞肥大、限局性壊死巣および線維化巣が認められた。フェノキシカルブ投与に起因した腫瘍性所見は認められなかった。

以上の結果より、最大無作用量は200 ppm (雄10.0 mg/kg/日, 雌12.7 mg/kg/日)と判断した。

(ヘーゼルトン・ラボラトリーズ, 1986年)

##### 2. マウスにおける80週間慢性毒性/発癌性試験

CD-1 マウスにフェノキシカルブを雄には0, 30, 110 および420 ppm, 雌には0, 20, 80 および320 ppmの濃度で飼料に混入して80週間毎日経口投与した。26および52週に各群雌雄各10匹を剖検に供した。同数の動物を回復群とした。

いずれの投与群においてもフェノキシカルブ投与に関連した臨床症状および死亡例の増加、体重増加の抑制および血液学的検査異常値は認められなかった。高用量投与群雌雄においてGOTおよびALPの上昇が認められた。尿検査の結果、中間用量群および高用量群雌雄において比重の低下が認められた。52週目に高用量群雌雄において有意な絶対肝重量の増加が認められた。雄において肺泡/細気管支腫瘍がわずかに増加したが生物学的有意性は認

められなかった。

以上の結果より、最大無作用量は雄で 30 ppm (5.3 mg/kg/日)、雌で 80 ppm (16.9 mg/kg/日) と判断した。

(インベスタ・リサーチ・インターナショナル、  
1987 年)

### 3. イヌにおける 1 年間慢性毒性試験

ビーグル犬にフェノキシカルブを 0, 25, 80 および 260 mg/kg の用量でゼラチンカプセルに充填して 52 週間毎日経口投与した。

いずれの投与群においてもフェノキシカルブ投与に関連した臨床症状および死亡例は認められなかった。260 mg/kg 群雌雄において体重増加のわずかな抑制が認められた。対照群に比し 260 mg/kg 群雄の総摂餌量は低かった。80 mg/kg 群雄および 260 mg/kg 群雌雄において血漿中の無機リン酸塩濃度が低下した。260 mg/kg 群雌雄において絶対肝重量の増加が、雄において絶対副腎重量の減少が認められた。いずれの投与群においても肉眼的病理所見および病理組織学的所見ではフェノキシカルブ投与に関連した症状は認められなかった。

以上の結果より、最大無作用量は雌雄ともに 25 mg/kg/日と判断した。

(エフ・ホフマン・ラ・ロシュ、1988 年)

### 繁殖性および催奇形性試験

#### 1. ラットにおける繁殖性試験

CrI: CD (SD) ラットにフェノキシカルブを 0, 200, 600 および 1800 ppm の濃度で飼料に混入して 2 世代にわたり経口投与し、被験物質の繁殖性に及ぼす影響を調べた。

いずれの投与群においてもフェノキシカルブ投与に関連した臨床症状および死亡例は認められなかった。P および F<sub>1</sub> 世代の 1800 ppm 群雌雄の親動物において体重増加抑制が認められた。1800 ppm 群仔動物において体重増加抑制が認められた。P 世代 1800 ppm 群において摂餌量が減少した。交尾率、受胎率、妊娠率、出産率、新生仔数、性比および生存仔数への検体投与による影響は認められなかった。臓器重量の測定の結果、600 ppm 以上の投与群雌雄の肝重量の増加および P 世代の 1800 ppm 群雌雄の性腺重量の増加が認められた。P, F<sub>1</sub> および F<sub>2</sub> 世代 1800 ppm 群雌雄において肝細胞の肥大が有意に増加した。

以上の結果より、最大無作用量は 200 ppm (雄 14.1 mg/kg/日、雌 16.6 mg/kg/日) で、最高投与量でも繁殖能に対する影響はないと判断した。

(ヘーゼルトン・ラボラトリーズ、1986 年)

#### 2. ラットにおける催奇形性試験

Füllinsdorf 白色妊娠ラットにフェノキシカルブを 0, 50, 150 および 500 mg/kg の用量で妊娠 7 日目から 16 日目まで毎日強制的に経口投与し、母体および胎仔に対する影響を調べた。

母体に対する影響としては、投与期間中 150 および 500 mg/kg 群に軽度の神経過敏が認められた。胎仔に対する影響は認められなかった。150 mg/kg 群で仔動物の生存率が低下したが検体投与による影響とは考えられなかった。

以上の結果より、フェノキシカルブの胎仔毒性および催奇形性は陰性と判断した。

(チューリッヒ大学、エフ・ホフマン・ラ・ロシュ、  
1983 年)

#### 3. ウサギにおける催奇形性試験

スイス野ウサギにフェノキシカルブを 0, 30, 100 および 300 mg/kg の用量で妊娠 7 日目から 19 日目まで毎日強制的に経口投与した。追加試験として、0 および 200 mg/kg の用量で同様な試験を行なった。

母体に対する影響としては、投与期間中 200 および 300 mg/kg 群において体重増加抑制が認められた。フェノキシカルブ投与に関連する臨床症状、死亡例および着床状態の変化は認められなかった。胎仔に対する影響としては、300 mg/kg 投与群で主に開眼、二分脊椎あるいは尾欠損および形成不全尾などの形態学的奇形が散見されたが、追加試験の 200 mg/kg 群においては、吸収胎子が唯一の所見であった。

以上の結果より、フェノキシカルブの胎仔毒性および催奇形性は陰性と判断した。

(チューリッヒ大学、エフ・ホフマン・ラ・ロシュ、  
1984 年)

### 変異原性試験

#### 1. 復帰変異原性試験

ヒスタジン要求性サルモネラ菌 4 株 (TA 1535, 1537, 100, 98) およびトリプトファン要求性大腸菌 (WP 2 uvr A) を用いて、薬物代謝酵素系の存在下および非存在下にて Ames らの方法に従い、0, 313, 625, 1250, 2500 および 5000 μg/プレートの濃度でフェノキシカルブの復帰変異原性試験を行なった。

その結果、代謝活性化の有無にかかわらず、最高濃度においてもいずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上の結果より、フェノキシカルブの復帰変異誘発性は陰性と判断した。(化学品検査協会、1988 年)

## 2. 染色体異常誘発性試験

フェノキシカルブの染色体異常誘発性を調べるために、*in vitro*にて培養したヒトリンパ球を用い、代謝活性化の場合は0, 1.0, 5.0 および 10.0  $\mu\text{g/ml}$ 、非代謝活性化の場合は0, 0.4, 2.0 および 4.0  $\mu\text{g/ml}$ の濃度で試験を行なった。

その結果、代謝活性化の有無にかかわらず、対照に比し、フェノキシカルブ処理をした培養液では、実質的な染色体異常の誘発は認められなかった。

以上の結果より、*in vitro*の細胞毒性試験においては、フェノキシカルブの染色体異常誘発性は陰性であると判断した。

(チューリッヒ大学, エフ・ホフマン・ラ・ロシュ,  
1982年)

## 3. DNA 損傷誘発性試験

フェノキシカルブのDNA損傷能を調べるため、0, 625, 1250, 2500, 5000 および 10,000  $\mu\text{g/ディスク}$ の濃度で *Bacillus subtilis* の組換え修復機構保持株 H-17 および欠損株 M-45 を用いた Rec-assay を行なった。

その結果、フェノキシカルブは最高濃度の 10,000  $\mu\text{g/ディスク}$ においても各菌株に対し阻止円の形成は認められなかった。

以上の結果より、フェノキシカルブのDNA損傷誘発性は陰性と判断した。

(化学品検査協会, 1988年)

## 要 約

フェノキシカルブの安全性評価のために、原体および製剤(25%水和剤)を用いた各種の毒性試験を実施した。その結果、本剤は急性毒性がきわめて低いほか、皮膚および眼に対する刺激性もほとんどなく、また皮膚感作性も認められなかった。亜急性および慢性毒性/発癌性試験では、体重増加抑制や肝臓重量の増加などが認められ、また、一部試験で肝臓の病理組織学的変化が認められたが、発癌性は認められなかった。繁殖毒性および催奇形性も認められなかった。細胞毒性を示す濃度においても変異原性は認められなかった。

フェノキシカルブを25%含有するインセガー水和剤は、農林水産省により1990年11月7日に農薬登録され、また、本剤の登録保留基準値は、果実2 ppm、かんきつ果皮20 ppm、茶1 ppmと設定されている。本剤は定められた使用基準を遵守することにより、安全性を確保できる農薬であり、農業資材の一つとして有用であると考えられる。

## 問合せ

日本チバガイギー株式会社アグロテック事業部開発部  
登録課

〒105 東京都港区浜松町 2-4-1

世界貿易センタービル 34F