

技術情報

フェンピロキシメートの毒性試験の概要

日本農薬株式会社登録薬事部

(平成4年5月20日受理)

薬剤の概要

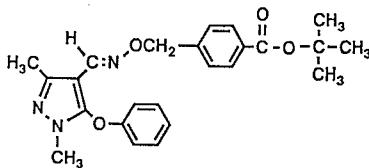
フェンピロキシメート(ダニトロン®)は1985年に日本農薬(株)において発見され、殺ダニ剤として選抜・開発された新規の構造を有する化合物である。1987年から(社)日本植物防疫協会を通じて効果試験が実施され、柑橘・リンゴ等の果樹、チャ、スイカ・メロン等の果菜および花卉のハダニ類に対して実用化されている。本剤は *Tetranychus* 属、*Panonychus* 属のいずれのハダニにも高活性を示し、多くの既存殺ダニ剤抵抗性系統に対しても有効である。また対象作物に対する薬害はなく、有用生物および天敵に対する影響も少ない。

本剤の化学構造、物理化学的性質を以下に示す。

一般名: フェンピロキシメート fenpyroximate (ISO)

化学名: *tert*-butyl (*E*)- α -(1,3-dimethyl-5-phenoxypyrazol-4-ylmethyleneamino-oxy)-*p*-toluate (IUPAC)

構造式:



分子式: $C_{24}H_{27}N_3O_4$

分子量: 421.50

性状: 白色結晶粉末

比重: 1.249

融点: 101.1~102.4°C

蒸気圧: 5.6×10^{-8} mmHg (25°C)

溶解度: クロロホルム 1218 g/l (25°C), アセトン 154 g/l (25°C), *n*-ヘキサン 4 g/l (25°C), 水 0.015 mg/l (20°C)

分配係数 (*n*-オクタノール/水): $\log P=5.01$ (20°C)

急性毒性試験

SD系ラットおよびICR系マウスにフェンピロキシメート原体あるいはフェンピロキシメートの5%フロアブル製剤を経口、経皮あるいは吸入により投与した場合の急性毒性を検討した。

結果を表1に示す。原体は劇物、製剤は普通物に指定されている。

一次刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

New Zealand White ウサギ雄あるいは雌を用いて原体、5%フロアブル製剤および5%フロアブル製剤の1000倍希釈液の眼一次刺激性試験をそれぞれ(財)残留農薬研究所(1988年)、Bio/dynamics(1989年)および(財)残留農薬研究所(1990年)で常法に従って実施した。

その結果、原体および製剤では、結膜の発赤、浮腫および分泌物の増加が観察され、製剤では角膜混濁、虹彩の変化、結膜壊死および角膜潰瘍を示す動物も認められたが、これらの症状はすべて回復した。洗眼効果は認められなかった。原体および製剤のいずれも、ウサギの眼に対する一次刺激性は軽度と判定された。製剤希釈液ではウサギの眼に対する一次刺激性は認められなかった。

2. 皮膚一次刺激性試験

New Zealand White ウサギ雄あるいは雌を用いて原体、5%フロアブル製剤および5%フロアブル製剤の1000倍希釈液の皮膚一次刺激性試験をそれぞれ(財)残留農薬研究所(1988年)、Bio/dynamics(1989年)および(財)残留農薬研究所(1990年)で常法に従って実施した。

その結果、製剤適用終了30分後から、軽微~軽度の紅斑が観察され、この変化は7日後までに回復した。原体および製剤希釈液ではウサギの皮膚に対する一次刺激性は認められなかった。

表 1

検 体	動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関	報告年
原 体		経口	雄	480	Bio/dynamics	1989年
			雌	245		
	ラット	経皮	雄	>2000	Bio/dynamics	1989年
			雌	>2000		
		吸入	雄	0.33*	Bio/dynamics	1989年
	雌	0.36*				
マウス	経口	雄	520	Bio/dynamics	1989年	
雌	440					
5% フロアブル製剤	ラット	経口	雄	9000	Bio/dynamics	1989年
			雌	8000		
		経皮	雄	>2000	Bio/dynamics	1989年
	雌		>2000			
	マウス	吸入	雄	4.8*	Bio/dynamics	1989年
			雌	2.8*		
経口		雄	>10,000	Bio/dynamics	1989年	
雌	8200					

* LC₅₀ (mg/l), 4時間全身暴露.

3. 皮膚感作性試験—Maximization 法 (原体)

Hartley 系モルモット雌をフェンピロキシメートの感作および刺激性対照群に各 25 匹, さらに陽性対照物質 (2,4-dinitrochlorobenzene, DNCB) の感作および刺激性対照群に各 10 匹用い, Maximization 法による感作性試験を実施した. 一次感作では, 5% のフェンピロキシメートの調製液を皮内注射し, 二次感作ではフェンピロキシメートを 25% 含む白色ワセリンを 48 時間閉塞貼付した. 惹起ではフェンピロキシメートを 25% 含む白色ワセリンを腹側部の皮膚に 24 時間閉塞貼付した. 惹起貼付除去後 72 時間にわたって皮膚の変化を観察した.

その結果, フェンピロキシメートによる惹起部位に軽度~中等度の紅斑が出現し, 中等度の感作性が認められた. (財)残留農薬研究所, 1988年)

4. 皮膚感作性試験—Buehler 法 (原体)

Hartley 系モルモット雌をフェンピロキシメートの感作および刺激性対照群に各 20 匹, さらに陽性対照物質 (DNCB) の感作および刺激性対照群に各 10 匹用い, Buehler 法による感作性試験を実施した. 感作では, 50% のフェンピロキシメートの水での調製液 0.5 ml を 6 時間閉塞貼付し, この処理を 7 日ごとに 3 回繰り返した. 惹起では, 初回感作後 29 日目に 25% あるいは 50% のフェンピロキシメート水調製液を腹部にそれぞ

れ 1 か所ずつ 6 時間閉塞貼付した. 惹起貼付除去後 72 時間にわたって皮膚の変化を観察した.

その結果, フェンピロキシメートはモルモットの皮膚に対して感作性を示さなかった.

(Toxicol Laboratories, 1990年)

5. 皮膚感作性試験—Maximization 法 (5% フロアブル製剤)

Hartley 系モルモット雌を用いて, フェンピロキシメートの 5% フロアブル製剤の感作性試験を Maximization 法による原体での試験と同様の方法で実施した. なお, 感作および刺激性対照群に各 20 および 10 匹, さらに陽性対照物質 (DNCB) の感作および刺激性対照群に各 10 匹用い, 二次感作および惹起時にはフロアブル製剤を飽和させた濾紙を貼付した.

その結果, 本製剤はモルモットの皮膚に対して感作性を示さなかった. (Bio/dynamics, 1989年)

遅発性神経毒性試験

1. 急性遅発性神経毒性試験

後述のラットを用いた亜急性毒性試験で, 血漿コリンエステラーゼ活性にフェンピロキシメート投与による影響が認められたため, 本試験を実施した. ニワトリ (Sterling Ranger) の雌 12 匹にフェンピロキシメート原体を 5000 mg/kg の用量で強制経口投与した. tri-

ortho-cresyl-phosphate (TOCP) を 600 mg/kg の用量で投与した陽性対照群および溶媒対照群には各 6 匹を用いた。投与後 21 日間、一般状態および死亡を観察した。さらに、22 日目に全群に 2 回目の投与を行ない、その後 21 日間観察した。

フェンピロキシメート投与に起因すると考えられる死亡、遅発性神経毒性と考えられる症状および神経組織の組織学的異常は観察されなかった。

以上の結果、フェンピロキシメートは、ニワトリに対して急性遅発性神経毒性を示さないと判断された。

(Life Science Research, 1989 年)

亜急性毒性試験

1. ラットを用いた試験

フェンピロキシメート原体を 0, 20, 100 あるいは 500 ppm 含有する飼料を 1 群雌雄各 10 匹の SD 系ラットに 13 週間摂食させた。

500 ppm 群で痂皮形成および表皮剝離を伴う脱毛が観察された。500 ppm 群雄で 2 例および 20 ppm 群雌で 1 例が採血時に死亡した。100 および 500 ppm 群雌雄で、試験期間を通じて体重増加抑制がみられた。500 ppm 群雌雄の飼料摂取量が試験期間を通じて減少した。

眼科学的検査ではフェンピロキシメート投与によると考えられる毒性学的変化は認められなかった。投与最終週の血液学的検査では、500 ppm 群雌雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度および赤血球容積率の増加、同群雌で血小板数の増加が認められた。100 および 500 ppm 群雄で好中球あるいはリンパ球数の減少に起因する白血球数の減少がみられた。血液化学的検査では、500 ppm 群雌雄および 100 ppm 群雌で総タンパク濃度の減少、500 ppm 群雌でアルカリフォスファターゼ活性の上昇がみられた。また、すべてのフェンピロキシメート投与群の雌で血漿アセチルおよびブチリルコリンエステラーゼ活性の低下がみられたが、赤血球のコリンエステラーゼ活性ではフェンピロキシメート投与の影響は認められず、雄では活性の低下がみられていないため、毒性学的に有意な変化とは考えられなかった。尿検査では、500 ppm 群雄で尿量の減少および pH の低下がみられ、同群雌で尿比重が減少した。

500 ppm 群のほとんどの臓器で、体重増加抑制に起因すると考えられる絶対重量の減少および相対重量の増加が認められた。病理組織学的検査において、100 および 500 ppm 群雌雄で肝細胞の軽微肥大が観察された。この所見は、フェンピロキシメート投与に対する肝の適応性変化と考えられた。

以上の結果から、本試験でのフェンピロキシメートの最大無作用量は 20 ppm (雄 1.30 mg/kg/day, 雌 1.65 mg/kg/day) と判断された。

(Life Science Research, 1989 年)

2. ビーグル犬を用いた試験

フェンピロキシメート原体をゼラチンカプセルに充填し、0, 2, 10 あるいは 50 mg/kg/day の用量で 1 群雌雄各 4 匹のビーグル犬に 1 日 1 回、13 週間にわたって経口投与した。

10 および 50 mg/kg/day 群で下痢が試験期間を通じて、嘔吐が 1 週目に観察された。2 mg/kg/day 群雌 (5 週目のみ)、10 mg/kg/day 群雌および 50 mg/kg/day 群雌雄で鈍麻が観察された。50 mg/kg/day 群雌の 2 匹は極度に衰弱したため、4 および 5 週目に切迫屠殺した。2 mg/kg/day 群雌 (1 例のみ)、10 mg/kg/day 群雌および 50 mg/kg/day 群雌雄で、試験期間を通じて体重増加抑制がみられた。雌におけるすべてのフェンピロキシメート投与群で、飼料摂取量の減少がみられた。生存動物の摂水量にフェンピロキシメート投与の影響は認められなかった。

心電図検査において、すべてのフェンピロキシメート投与群、とくに 10 および 50 mg/kg/day 群の数匹に心拍数の軽度減少が観察され、獣医学的検査では 50 mg/kg/day 群雌での心拍数の減少が認められた。眼科学的検査ではフェンピロキシメート投与によると考えられる毒性学的変化は認められなかった。投与開始前、6 および 12 週目の血液学的検査では、50 mg/kg/day 群雌で、すべてのタイプの細胞が減少する白血球数の減少、活性部分トロンボプラスチン時間の延長および 12 週目のみ血小板数の増加が認められた。血液化学的検査では、10 および 50 mg/kg/day 群雄でグルコース濃度の低下がみられた。2 および 50 mg/kg/day 群雌で尿素濃度の上昇がみられたが、10 mg/kg/day 群ではこのような変化は認められなかった。尿検査においてはフェンピロキシメート投与による影響は認められなかった。

50 mg/kg/day 群雌雄の肝で相対重量の増加が認められ、同群雄でストレスによると考えられる副腎重量の増加がみられた。切迫屠殺動物の剖検で、1 例に内臓の蒼白化および胆嚢の肥大が観察された。フェンピロキシメート投与によると考えられる病理組織学的変化としては、50 mg/kg/day 群の切迫屠殺された雌 2 匹において肝細胞内グリコーゲン顆粒の減少および腎髄質細胞の細胞質に微細空胞化がみられた。投与終了時まで生存した同群雌 2 匹のうち 1 例にも腎髄質の微細空胞化が認められた。

以上の結果から、本試験でのフェンピロキシメートの最小影響量は 2 mg/kg/day と判断された。

(Life Science Research, 1989年)

慢性毒性および発癌性試験

1. ビーグル犬を用いた慢性毒性試験

フェンピロキシメート原体をゼラチンカプセルに充填し、0, 0.5, 1.5, 5.0 あるいは 15 mg/kg/day の用量で 1 群雌雄各 4 匹のビーグル犬に 1 日 1 回、52 週間にわたって経口投与した。

フェンピロキシメート投与に関連すると考えられる症状として、下痢が 5.0 mg/kg/day 群雄および 15 mg/kg/day 群雌雄に、流涎がすべてのフェンピロキシメート投与群の数匹に、また嘔吐が 1.5 mg/kg/day 群およびそれ以上の投与群で単発的に認められた。死亡例は認められなかった。15 mg/kg/day 群雌雄で、最初の 13 週間に体重増加抑制がみられ、同群の一部の動物に散発的な食欲不振が認められた。摂水量にはフェンピロキシメート投与の影響は認められなかった。

獣医学的検査において、フェンピロキシメート投与群の数匹に唾液過多および痩衰が認められた。心電図検査では 15 mg/kg/day 群雄に ST 間隔の延長を伴った心拍数の減少が認められた。眼科学的検査では、フェンピロキシメート投与による影響は認められなかった。投与開始前、12, 24 および 50 週目の血液学的検査では、フェンピロキシメート投与による影響は認められなかった。血液化学的検査では、すべての投与群で総コレステロール濃度の低下がみられたが、肝機能を示す指標に異常は認められないことから、毒性学的に有意な変化とは考えられなかった。尿検査においてはフェンピロキシメート投与による影響は認められなかった。

すべてのフェンピロキシメート投与群雄で前立腺重量の増加傾向が認められたが、用量依存性が乏しいことから、毒性学的に有意な変化とは考えられなかった。剖検および病理組織学的検査において、フェンピロキシメート投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験でのフェンピロキシメートの最大無作用量は 1.5 mg/kg/day と判断された。

(Life Science Research, 1989年)

2. ラットを用いた慢性毒性/発癌性併合試験

フェンピロキシメート原体を 0, 10, 25, 75 あるいは 150 ppm 含有する飼料を SD 系ラットに 104 週間摂食させた。1 群雌雄各 80 匹とし、そのうちの 10 匹を 52 週目の中間検査に用いた。

一般状態の変化、行動の異常および死亡率にフェンピ

ロキシメート投与の影響は認められなかった。75 および 150 ppm 群雌雄で、体重増加抑制がみられ、150 ppm 群雌雄および 75 ppm 群雌の飼料摂取量が減少した。

眼科学的検査ではフェンピロキシメート投与によると考えられる変化は認められなかった。24, 49, 76 および 102 週目の血液学的検査では、フェンピロキシメート投与によると考えられる変化は認められなかった。血液化学的検査では、150 ppm 群雄では 24, 49 および 76 週目、雌では 24 週目にグルコース濃度の減少が認められた。23, 49, 77 および 101 週目の尿検査では、150 ppm 群雄で pH の低下および比重の増加を伴う尿量の減少がみられた。

75 および 150 ppm 群雌において、肝の絶対および相対重量が低下し、25 ppm 群雌の肝相対重量も低下した。150 ppm 群では、多くの臓器重量の変化がみられたが、これらは体重増加抑制に起因する変化と考えられた。

投与期間中に死亡または屠殺した個体の剖検所見では、150 ppm 群雄で腹部脂肪の腫瘍、下垂体腫瘍および脳底部表面の陥没が多く認められた。最終計画屠殺動物では、150 ppm 群雄の下垂体腫瘍および同群雌での子宮の腫瘍および腫脹の発生頻度が増加した。また、75 および 150 ppm 群雌雄における皮膚腫瘍、さらに 25 ppm 群雌における肝の変性部のそれぞれの発生頻度が減少した。非腫瘍性の病理組織学的変化としては、途中死亡または屠殺した 150 ppm 群雌の腸間膜リンパ節に多核性マクロファージの出現および卵巣間質の増生変化、前胃の潰瘍性変化および下垂体腫瘍による脳の圧痕が、また最終計画屠殺動物では 150 ppm 群雄に脾小葉の変性の頻度がわずかに上昇した。腫瘍性病変ではフェンピロキシメート投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果から、本試験でのフェンピロキシメートの最大無作用量は 25 ppm (雄 0.97 mg/kg/day, 雌 1.21 mg/kg/day) と判断された。また、最高用量の 150 ppm においても発癌性は認められなかった。

(Life Science Research, 1989年)

3. マウスを用いた発癌性試験

フェンピロキシメート原体を 0, 25, 100, 400 あるいは 800 ppm 含有する飼料を 1 群雌雄各 50 匹の ICR 系マウスに 78 週間摂食させた。

フェンピロキシメート投与に起因すると考えられる一般状態の変化、行動の異常および死亡率の上昇は認められなかった。400 および 800 ppm 群雌雄で、試験期間

を通じて体重増加抑制がみられ、飼料摂取量が減少した。

52 および 78 週目の血液学的検査および投与終了時の血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性測定では、フェンピロキシメート投与によると考えられる変化は認められなかった。400 および 800 ppm 群において重量変化を示す臓器が認められたが、これらは体重増加抑制に起因するもので、毒性学的には有意ではないと考えられた。

剖検では、800 ppm 群雄で消瘦の発生頻度の増加がみられた。病理組織学的検査における非腫瘍性病変としては 400 ppm 以上の群の雌で卵巣萎縮の発生頻度が増加したが、対照群で観察される組織像と同様の老齢マウスの生殖腺の退縮像であることから、毒性学的意義はないと考えられた。フェンピロキシメート投与に起因する腫瘍性病変の増加は認められなかった。またフェンピロキシメート投与によっていくつかの腫瘍性病変の発生頻度が減少したが、毒性学的意義のない変化あるいは偶発的变化と判断された。

以上の結果から、本試験でのフェンピロキシメートの最大無作用量は 100 ppm (雄 9.47 mg/kg/day, 雌 10.22 mg/kg/day) と判断された。また、最高用量の 800 ppm においても発癌性は認められなかった。

(財)残留農薬研究所, 1990 年)

繁殖および催奇形性試験

1. ラットを用いた繁殖試験

フェンピロキシメート原体を 0, 10, 30 あるいは 100 ppm 含有する飼料を、1 群雌雄各 24 匹の SD 系ラットに F₀ 世代から F₂ 世代までの 2 世代にわたって摂食させた。各世代で 1 回の交配を行ない、新生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調べた。

親動物においては、いずれの世代においてもフェンピロキシメートによると思われる死亡および一般状態の異常は観察されなかった。100 ppm 群の親動物では、F₀ および F₁ 世代雄が飼料摂取量の減少を伴う体重増加抑制を示し、同群の F₀ 世代雌の生育および妊娠期間の体重増加抑制が認められた。F₁ 世代の 100 ppm 群雄では精巣および精巣上体重量の軽度増加がみられたが、病理組織学的な異常は観察されなかった。交配成績、分娩成績等、生殖能力に対するフェンピロキシメート投与の影響は認められなかった。

仔動物においては、F₁ および F₂ 世代とも、新生仔の出生時体重に全群で差は認められなかったが、100 ppm 群で哺育期間中の体重増加抑制がみられた。身体の発育

にフェンピロキシメート投与による影響は認められなかった。

以上の結果、フェンピロキシメートは親および仔動物の体重増加抑制がみられる飼料中濃度 (100 ppm) においても繁殖に影響を及ぼさず、本試験での最大無作用量は 30 ppm (雄 1.99~2.33 mg/kg/day, 雌 2.44~2.82 mg/kg/day) と判断された。

(Life Science Research, 1989 年)

2. ラットを用いた催奇形性試験

フェンピロキシメート原体を 0, 1, 5 あるいは 25 mg/kg/day の用量で、1 群各 22 匹の交尾を確認した SD 系ラット雌に妊娠 6 日目から 15 日目までの 10 日間、1 日 1 回強制経口投与した。親動物においては、フェンピロキシメートによると思われる死亡および一般状態の異常は観察されなかった。25 mg/kg/day 群では投与初期に飼料摂取量の減少を伴う体重増加抑制および投与期間を通じた摂水量の増加がみられた。黄体数、着床数、生存胎仔数にフェンピロキシメート投与の影響は認められず、剖検においても異常所見は観察されなかった。

胎仔においては、体重、性比および胎盤重量、さらに剖検および内臓検査において、フェンピロキシメート投与による変化は認められなかった。骨格検査では 25 mg/kg/day 群において 14 肋骨 (骨格変異) の発現頻度に軽度の増加が認められたが、骨格奇形の発生にフェンピロキシメートの影響は認められなかった。

以上の結果、フェンピロキシメートの最大無作用量は 5 mg/kg/day と判断された。また、本試験での最高用量の 25 mg/kg/day においても催奇形性は認められなかった。

(Life Science Research, 1989 年)

3. ウサギを用いた催奇形性試験

フェンピロキシメート原体を 0, 1, 2.5 あるいは 5 mg/kg/day の用量で、1 群各 15 匹の受精した New Zealand White ウサギ雌に妊娠 6 日目から 19 日目までの 14 日間、1 日 1 回強制経口投与した。

親動物においては、5 mg/kg/day 群で明らかな糞便排泄量の減少が認められた。その他に特異な症状は観察されず、フェンピロキシメート投与に関連した死亡は認められなかった。2.5 および 5 mg/kg/day 群では投与初期に体重が減少したが、その後回復した。5 mg/kg/day 群の摂水量は投与初期に減少し、後期に増加した。2.5 および 5 mg/kg/day 群の各 1 匹において全胎仔が死亡し、5 mg/kg/day 群の 1 匹に流産がみられた。

胎仔においては、5 mg/kg/day 群で髪状網膜の発現頻度が増加したが、背景データの範囲内の変化であった。剖検、骨格検査および胎仔頭部の粗大切片法による

検査でフェンピロキシメートによると考えられる影響は認められなかった。

以上の結果、フェンピロキシメートは本試験での最高用量の 5 mg/kg/day においても催奇形性は認められず、親動物および胎仔に対する最大無作用量はそれぞれ 1 および 2.5 mg/kg/day と判断された。

(Life Science Research, 1989年)

変異原性試験

1. 復帰変異試験 (Ames test)

ヒスタジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA 98, TA100, TA1535, TA1537 および 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 (ラットの肝から調製した 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討した。フェンピロキシメートの抗菌性より、処理濃度は 50~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ とした。

フェンピロキシメート処理に対し、薬物代謝酵素系の有無にかかわらず、いずれの菌株も復帰変異コロニー数が増加せず、フェンピロキシメートには復帰変異原性はないと判断された。(Life Science Research, 1989年)

2. ハムスターの V79 細胞を用いた変異原性試験

チャイニーズハムスター肺細胞の樹立株である V79 細胞を用いて、薬物代謝酵素系 (ラットの肝から調製した S-9 Mix) の存在および非存在下でフェンピロキシメートを処理し、6-チオグアニジン耐性を獲得した細胞の変異コロニー数を計測して、変異原性を検討した。フェンピロキシメートの溶媒に対する溶解度より、処理濃度は 3~330 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とした。

本試験において、フェンピロキシメートによる細胞毒性は認められず、フェンピロキシメート処理による変異コロニー数の増加は薬物代謝酵素系の有無にかかわらず認められず、フェンピロキシメートには細胞に対する変異原性はないと判断された。

(Life Science Research, 1989年)

3. 染色体異常試験

ヒトリンパ球を用いて、薬物代謝酵素系 (ラットの肝から調製した S-9 Mix) の存在および非存在下で、染色体異常誘発性を検討した。フェンピロキシメートの細胞分裂抑制を示す濃度をもとに、処理濃度を 1.25~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とした。

本試験において、薬物代謝酵素系の有無にかかわらず、フェンピロキシメートによる染色体の特定の型の異常は認められず、フェンピロキシメートには染色体異常誘発性はないと判断された。

(Life Science Research, 1989年)

4. マウスを用いた小核試験

フェンピロキシメート原体を 0, 80, 400 あるいは 2000 mg/kg の用量で、各用量の各処理時期ごとに雌雄 5 匹ずつの CD-1 系マウスに 1 回強制経口投与し、24, 48 および 72 時間後の小核誘発性を検討した。陽性対照として、chlorambucil を 30 mg/kg の用量で投与した群を設けた。

フェンピロキシメートを 2000 mg/kg の用量で投与した場合、骨髄における細胞増殖抑制が認められた。いずれのフェンピロキシメート処理によっても小核を有する多染性赤血球数の発現頻度は増加せず、フェンピロキシメートに小核誘発性はないと判断された。

(Life Science Research, 1989年)

5. DNA 修復試験 (Rec-assay)

Bacillus subtilis の組換え修復機構保持株 (H-17) および欠損株 (M-45) を用いて、薬物代謝酵素系 (ラットの肝から調製した S-9 Mix) の存在および非存在下で DNA 損傷誘発性を検討した。フェンピロキシメートの溶解度より、処理濃度は 10~500 $\mu\text{g}/\text{disk}$ とした。

フェンピロキシメートは、薬物代謝酵素系 S-9 Mix の有無にかかわらず、いずれの処理濃度においても、両菌株にまったく生育阻止帯を示さず、フェンピロキシメートに DNA 損傷誘発性はないと判断された。

(財)残留農薬研究所, 1988年)

6. 不定期 DNA 合成試験

Fischer 344 雄ラットから得た肝の初代培養細胞を用いて、フェンピロキシメートの不定期 DNA 合成誘発性を検討した。フェンピロキシメートの処理濃度は、0.025~1.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とした。

その結果、フェンピロキシメートを処理した細胞における核内平均グレイン数は -2.05~0.02 個であり、フェンピロキシメートは不定期 DNA 合成を誘発しないと判断された。(Hazleton Laboratories, 1989年)

一般薬理試験

ddY 系マウス, SD 系ラット, Hartley 系モルモットおよび日本白色種ウサギの雄および雌を用い、下記試験を実施した。

- ① 中枢神経系に及ぼす影響 (一般状態, 自発運動/マウス, 体温, 脳波/ウサギ)
- ② 呼吸, 循環器系に及ぼす影響 (呼吸, 血圧, 心電図および心拍数/ラット, ウサギ)
- ③ 自律神経系に及ぼす影響 (摘出回腸自動運動/ウサギ, 摘出回腸における抗収縮作用/モルモット, 摘出子

宮運動, 摘出子宮のオキシトシン収縮/未経産および妊娠ラット)

- ④ 消化器系に及ぼす影響 (小腸輸送能/マウス)
- ⑤ 骨格筋に及ぼす影響 (坐骨神経-腓腹筋標本/ラット)
- ⑥ 血液に及ぼす影響 (溶血作用, 血液凝固/ウサギ)
- ⑦ ラット肝分離ミトコンドリアに及ぼす影響 (酸素消費, 電子伝達系酵素/ラット)

⑧ 急性毒性を軽減する化合物の探索 (フェンピロキシメートを静脈内投与した場合/ラット, フェンピロキシメートを経口投与した場合/マウス)

自発運動量の低下, 体温の低下, 脳波の変化, 血圧の低下, 心拍数の減少, 心電図の変化, 骨格筋の収縮に対する抑制作用, 小腸輸送能の低下等, 中枢神経系のみならず全身性の抑制を示唆する兆候が致死量あるいはそれに近い用量で認められた。非特異的と考えられる摘出回腸での抗収縮作用がみられた。また, フェンピロキシメートはラット肝分離ミトコンドリアにおいて電子伝達系を阻害し, その阻害部位は複合体 I (NADH-coenzyme Q 還元酵素複合体) であると考えられた。

フェンピロキシメートは生体の諸機能に対して致死量に近い用量で非特異的な作用を及ぼすと考えられた。

フェンピロキシメートを静脈内投与した場合の致死作用はウレタン, フェノバルビタール, ヘキソバルビタール, ジアゼパム等の中枢神経抑制薬および狭心症治療薬のプロプラノールの前処理により軽減され, 経口投与した場合の致死作用は活性炭, 天然ケイ酸アルミニウム等の吸着剤の投与により軽減された。

要 約

フェンピロキシメート原体および5%フロアブル製剤の安全性評価を行なうために各種毒性試験を実施した。

その結果, 原体の急性経口毒性は劇物相当であるが, 製剤の毒性は弱く, 普通物に相当する。原体および製剤の急性吸入毒性は相対的に強く, 製造時等での取扱いに十分に注意する必要がある。原体および製剤の急性経皮毒性は弱い。原体は眼に対して軽度の刺激性を示すが,

その後回復がみられている。皮膚刺激性は認められない。製剤では, 防除場面で使用する 1000 倍希釈液での刺激性は認められていないものの, 原液では眼および皮膚のいずれにも軽度の刺激性を示す。原体はモルモットでの Maximization 法で皮膚感作性を示したが, より実際的な評価法と考えられる Buehler 法では皮膚感作性は認められず, 製剤においては Maximization 法でも認められなかった。マウス, ラットおよびビーグル犬での亜急性毒性, 慢性毒性および発癌性試験において飼料摂取量の減少に伴う体重増加抑制, タンパクおよびグルコース濃度の低下および尿素濃度の上昇が認められた。ビーグル犬ではさらに下痢や嘔吐に加えて, 心拍数の減少がみられた。しかし, いずれの試験においてもフェンピロキシメート投与に起因する病理組織学的変化や腫瘍性病変の発現は認められず, 変異原性も陰性であった。繁殖や次世代に対する悪影響および催奇形性は認められなかった。

フェンピロキシメートの鳥類に対する毒性は弱いが, 原体のコイおよびニジマスでの 48 時間 TL₅₀ 値がそれぞれ 0.0061 および 0.00057 ppm, ミジンコでの 3 時間 TL₅₀ 値が 0.085 ppm と, 魚類およびミジンコに対するフェンピロキシメートの毒性は強い。池や河川等の水系への流入には十分に注意する必要がある。

本剤は, 1991 年にリンゴ, 柑橘, ブドウ, ナシ, モモ, オウトウ, チャ, スイカ, メロン, イチゴ, カーネーションおよびキクのハダニ類に対して登録を取得し, 1992 年にはハダニ類以外のチャのチャノミドリヒメヨコバイに対しても登録を取得した。登録保留基準値は, 果実(ナツミカンの外果皮およびブドウを除く) 0.5 ppm, ナツミカンの外果皮 5 ppm, ブドウ 2 ppm, チャ 0.5 ppm である。

フェンピロキシメートは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本部登録薬事部

〒103 東京都中央区日本橋 1-2-5 栄太楼ビル