

技術情報

フルバリネートの毒性試験の概要

三菱化成株式会社農薬飼料事業部

(平成元年11月20日受理)

薬剤の概要

フルバリネートはゾエコン社(現サンド社)により昭和52年に開発された合成ピレスロイド系の殺虫・殺ダニ剤であり、三菱化成株式会社は昭和57年より日本植物防疫協会を通じて委託試験を開始した。

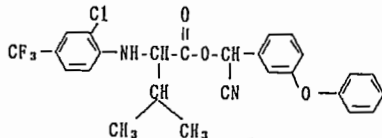
本剤は果樹、野菜、茶等の分野で鱗翅目、半翅目、アザミウマ目等の主要害虫のみならず同時に発生したハダニ類にも効果があり、総合同時防除剤としての評価を得た。

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: フルバリネート (fluvalinate)

化学名: (RS)- α -cyano-3-phenoxybenzyl N-(2-chloro- α,α,α -trifluoro-*p*-tolyl)-D-valinate

構造式:



分子式: $C_{20}H_{22}ClF_3N_2O_3$

分子量: 502.9

外観: 淡黄色粘稠液体

比重: 1.29

蒸気圧: 1×10^{-7} torr 以下 (25°C)

n-オクタノール/水分分配係数: $\log P_{ow} = 5.52$

溶解度 (g/l, 25°C): 水 2×10^{-6} , アセトン >1000, クロロホルム >1000, n-ヘキサン 110, テトラヒドロフラン >1000, メタノール 760, アセトニトリル 910, ベンゼン 810, 酢酸エチル >1000

安定性: 熱、酸には安定であるが、アルカリおよび光では短期間で分解する。

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	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関	報告年
ラット	経口	雄 1698	残留農薬研究所	1985
		雌 1396		
	経皮	雄 >2000		
		雌 >2000		
	皮下	雄 >2000	三菱化成安全科学研究所	1985
		雌 >2000		
	腹腔内	雄 >2000		
		雌 >2000		
	吸入 (LC ₅₀) (4時間)	雄 465 mg/m ³	三菱化成安全科学研究所	1984
		雌 439 mg/m ³		
マウス	経口	雄 2042 雌 2113	残留農薬研究所	1985

刺激性および皮膚感作性試験

1. 眼一次刺激性試験

フルバリネート 20% 水和剤 0.1g を日本白色種ウサギ (1群雌9匹) の下眼瞼の粘膜面に投与し、3匹は2~3分後に洗眼した。

投与1, 3時間および1, 2, 3, 4, 7日後に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察した。

その結果、非洗眼群および洗眼群とも結膜に刺激性変化を示したが、非洗眼群は投与7日後、洗眼群では投与3日後に消失した。

フルバリネート 20% 水和剤は眼に対して軽度の刺激性を有した。(残留農薬研究所, 1985年)

2. 皮膚一次刺激性試験

フルバリネート 20% 水和剤 0.5g を日本白色種ウサギ (1群雌6匹) の刈毛した背部皮膚に塗布した。

塗布終了直後、1, 24, 48 および 72 時間後に塗布部位の刺激性変化（紅斑、浮腫）の有無等を観察した。

その結果、塗布した皮膚には刺激性変化は認められず、フルバリネート 20% 水和剤は皮膚に対する刺激性はないものと判断された。

（残留農薬研究所，1985年）

3. 皮膚感作性試験

フルバリネート 20% 水和剤の皮膚感作性試験をハートレー系モルモット（1群雌 10 匹または 20 匹）を用いて Buehler 法に従って実施した。

感作は動物の左側胴部を刈毛し、検体の 25% 水溶液の 0.2 ml を 6 時間閉塞貼付した。これらの感作処置を 7 日ごとに合計 3 回行った。

誘発は最終感作の 14 日後に動物の右側胴部を刈毛し、検体の 25% 水溶液の 0.2 ml を 6 時間閉塞貼付した。

誘発 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、フルバリネート 20% 水和剤の皮膚感作性は陰性であると判断された。

（ボゾリサーチセンター，1988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 12 匹の SD 系ラットにフルバリネートを 0, 50, 150 および 450 ppm 含有した飼料を 13 週間摂食させた。

その結果、検体の投与による影響として 150 ppm 以上の投与群に体重増加抑制が認められた。なお、150 ppm の投与群に検体の皮膚接触が原因と思われる皮膚病変が認められた。

以上の結果より、フルバリネートの最大無作用量は 50 ppm（雄 3.00 mg/kg/day, 雌 3.26 mg/kg/day）と判断された。

（残留農薬研究所，1985年）

2. マウスにおける 13 週間亜急性毒性試験

1 群雌雄各 10 匹の CD-1 系マウスにフルバリネートを 0, 1, 3, 30, 50, 100 mg/kg の投与用量になるように飼料に混入し、13 週間摂食させた。

その結果、検体の投与による影響として雄の 30 mg/kg 以上の投与群に体重増加抑制が認められ、雌の 50 mg/kg 以上の投与群にヘモグロビン量の減少が認められた。なお、30 mg/kg 以上の投与群に検体の皮膚との接触刺激による搔痒感により、動物がみずから傷つけたことが原因と思われる皮膚病変が認められた。

以上の結果より、フルバリネートの最大無作用量は

3 mg/kg/day（雄 2.88 mg/kg/day, 雌 2.84 mg/kg/day）と判断された。

（Litton Bionetics, Inc., 1981年）

慢性毒性・発癌性試験

1. ラットにおける 24 か月慢性毒性試験・発癌性試験

1 群雌雄各 85 匹の CD 系ラットにフルバリネートを 0, 0.25, 0.5, 1.0 および 2.5 mg/kg の投与用量で 1 日 1 回強制経口投与した。

また、投与 3 および 12 か月後に中間屠殺を行なった。

その結果、2.5 mg/kg/day の投与群に体重増加抑制が認められた。

以上の結果より、フルバリネートの最大無作用量は雌雄とも 1.0 mg/kg/day と判断された。また、フルバリネート投与に関連する腫瘍性病変は認められず、催腫瘍性はないものと判断された。

（International Research and Development Corporation, 1984年）

2. マウスにおける 24 か月発癌性試験

1 群雌雄各 60 匹の CD-1 系マウスにフルバリネートを 0, 2, 10, 20 mg/kg の投与用量になるように飼料に混入し、24 か月間摂食させた。

その結果、20 mg/kg/day の投与群においてもフルバリネートは腫瘍性病変の発生率の上昇および早期化を示すことはなく、催腫瘍性はないものと判断された。

（International Research and Development Corporation, 1984年）

3. イヌにおける 12 か月慢性毒性試験

1 群雌雄各 4 匹のビーグル犬にフルバリネートをセラチンカプセル内に封入し、0, 1, 5 および 25 mg/kg の投与用量で 1 日 1 回強制経口投与した。

その結果、雄の 5 mg/kg/day 以上の投与群で飼料嘔吐および皮膚病変がみられ、雌の 25 mg/kg/day の投与群で飼料嘔吐、下痢、皮膚病変および体重増加抑制が認められた。

以上の結果より、フルバリネートの最大無作用量は雄 1 mg/kg/day, 雌 5 mg/kg/day と判断された。

（残留農薬研究所，1987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 28 または 32 匹の SD ラットにフルバリネートを 0, 10, 25 および 125 ppm 含有した飼料を 2 世代 (P, F₁) 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フル

バリネート投与による影響は認められなかった。なお、25 ppm 以上の投与群の親動物に皮膚への直接刺激に伴う搔痒感により動物がみずから傷つけた皮膚病変が認められた。

以上の結果より、フルバリネートは繁殖性に及ぼす影響は認められず、最大無作用量は 10 ppm (雄 0.69 mg/kg/day, 雌 0.80 mg/kg/day) と判断された。

(Huntingdon Research Centre, 1986 年)

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

1 群 24 匹の SD 系妊娠ラットにフルバリネートを 0, 0.5, 1.0 および 10 mg/kg の投与用量で、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、親動物の 10 mg/kg 投与群において流産および飲食亢進が認められた。

以上の結果より、フルバリネートの母体における最大無作用量は 1 mg/kg/day であり、胎仔に対する催奇形性は認められなかった。

(残留農業研究所・日本生物科学研究所, 1984 年)

2. ウサギにおける催奇形性試験

1 群 17 匹のニュージーランド白色種妊娠ウサギにフルバリネートを 0, 5, 25 および 125 mg/kg の投与用量で、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 125 mg/kg 投与群において体重の減少が認められた。

以上の結果より、フルバリネートの母体における最大無作用量は 25 mg/kg/day であり、胎仔に対する催奇形性は認められなかった。

(Hazleton Laboratories America, Inc., 1981 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, TA1535, TA1537, TA1538 株) およびトリプトファン要求性大腸菌 (WP2 *uvrA* 株) を用い、ラットの肝臓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 らの方法で、フルバリネートを 10~5000 μg /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、フルバリネートは S-9 Mix の有無にかかわらず、最高濃度 (5000 μg /プレート) においても復帰変

異コロニー数の増加が認められなかった。

以上の結果から、フルバリネートは復帰変異原性はないものと判断された。(残留農業研究所, 1984 年)

2. 染色体異常誘発性試験

継代培養したチャイニーズハムスターの CHL 細胞を用い、薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で、フルバリネート 3.3×10^{-6} M から 3.3×10^{-4} M の濃度で染色体異常誘発性の検定をした。

その結果、フルバリネートは S-9 Mix の有無にかかわらず、染色体異常の発現頻度の増加はなかった。

以上の結果より、フルバリネートは染色体異常誘発性は陰性であると判断された。

(残留農業研究所, 1985 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、フルバリネートを 100~10,000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ の投与用量で 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 $\mu\text{g}/\text{disk}$ においても両株に成育阻止は認められなかった。

以上の結果から、フルバリネートは DNA 損傷の誘発性は無いものと判断された。

(残留農業研究所, 1984 年)

生体の機能に及ぼす影響試験

1. 薬理試験

ICR 系マウス, Wistar 系ラット, 日本白色種ウサギ, およびネコにフルバリネート 10 mg/kg および 50 mg/kg を 1 回投与し、中枢神経系, 循環器系, 自律神経系および末梢神経系に対する影響を調べた。

その結果、小動物 (ラット, マウス) には 10 mg/kg 投与群では、影響が認められず、50 mg/kg 投与群では中枢神経系に対する影響として、体温降下, 筋弛緩作用, 運動協調性の欠如が認められ、末梢神経系に対する影響として、軽度の筋収縮作用が認められた。

中動物 (ウサギ・ネコ) には 50 mg/kg 投与群においても影響が認められなかった。

(環境保健生物研究センター, 1985 年)

要 約

フルバリネートの安全性評価を行なうための各種毒性試験を実施した。

フルバリネートのラットとマウスに対する急性毒性は比較的低かった。

フルバリネート 20% 水和剤は眼に対して軽度の刺激性を有したが、皮膚刺激性はなく、また皮膚感作性も認

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ける高用量群で体重増加抑制が認められ、また高用量群の一部にフルバリネートの皮膚接触が原因と思われる皮膚病変が認められたが、特定の臓器に病理組織学的変化は認められず、催腫瘍性も認められなかった。

繁殖性に及ぼす影響、催奇形性および変異原性は認められなかった。

フルバリネートは昭和62年4月に農薬登録を取得し、

登録保留基準は果実 0.5 ppm, なつみかん外果皮 5 ppm, 野菜 0.5 ppm, 茶 10 ppm と設定された。

フルバリネート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

三菱化成株式会社農薬飼料事業部
〒100 東京都千代田区丸の内2-5-2