

# テフルベンズロンの毒性試験の概要

三菱化成株式会社生物化学品部

(平成4年11月20日受理)

## 薬剤の概要

テフルベンズロンはセラメルク社(現, シェルフォルシュング社)により昭和56年に開発されたベンゾイルウレア系の殺虫剤であり, 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。

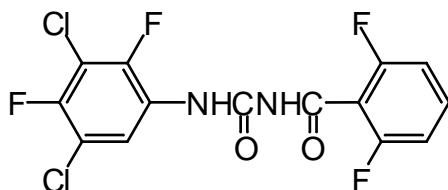
本剤は果樹, 野菜, 茶等の分野で鱗翅目, 甲虫目の主要害虫に効果があり, 難防除害虫であるピレスロイド剤および有機燐剤に抵抗性を示すコナガに対しても卓効性を示した。

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: テフルベンズロン (teflubenzuron)

化学名: 1-(3,5-dichloro-2,4-difluorophenyl)-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea

構造式:



分子式:  $C_{14}H_6Cl_2F_4N_2O_2$

分子量: 381.1

外観: 白色結晶

比重: 1.68 (真比重)

融点: 223 ~ 225

蒸気圧:  $1 \times 10^{-11}$  Torr (20 )

*n*-オクタノール/水分配係数:  $\log P_{ow} = 4.56$

溶解度 (g/l, 25 ) : 水  $2 \times 10^{-5}$ , アセトン 10, *n*-ヘキサン 0.05, テトラヒドロフラン 78.1, メタノール 0.06, トルエン 0.90, ジメチルホルムアミド 170.0

安定性: 熱, 酸には安定であるが, アルカリでは短期間で, 光では比較的ゆっくり分解する。

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	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	試験機関	報告年
ラット	経口	雄 >5000 雌 >5000	残留農薬研究所	1986
	経皮	雄 >2000 雌 >2000	Research & Consulting Company	1983
	吸入 (LC <sub>50</sub> ) (4時間)	雄 >5038 mg/m <sup>3</sup> 雌 >5038 mg/m <sup>3</sup>	Research & Consulting Company	1983
マウス	経口	雄 >5000 雌 >5000	残留農薬研究所	1986

### 刺激性および皮膚感作性試験

#### 1. 眼一次刺激性試験

テフルベンズロン原体0.1gをニュージーランドホワイト種ウサギ（1群3匹）の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観察した。

その結果, 刺激性変化はみとめられず, テフルベンズロン原体は眼に対して刺激性がないものと判断された。（Research & Consulting Company, 1983年）

#### 2. 皮膚一次刺激性試験

テフルベンズロン原体0.5gをニュージーランドホワイト種ウサギ（1群3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みとめられず, テフルベンズロン原体は皮膚に対する刺激性はないものと判断された。（Research & Consulting Company, 1983年）

#### 3. 皮膚感作性試験

テフルベンズロン原体の皮膚感作性試験をハートレー系モルモット（1群雌雄各10匹）を用いてMaximization法に従って実施した。

感作は動物の背部を刈毛し, 検体の2.5%溶液の0.1mlを皮内注射し, 7日後に同部位を刈毛し, 検体の25%溶液を48時間閉塞貼付した。

誘発は最終感作の14日後に動物の立腹側部を刈毛し, 検体の25%溶液を24時間閉塞貼付した。第1回の誘発暴露から7日後, 右腹側部に第2回の誘発暴露を実施した。

第1回および第2回目誘発貼付除去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全くみられなかったので、テフルペンズロン原体の皮膚感作性は陰性であると判断された。

( Research & Consulting Company , 1984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10～15匹のウィスター系ラットにテフルペンズロンを0, 100, 1000および10,000ppm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1000ppm以上の投与群にグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、アルカリフォスファターゼおよびオルニチンカルバミルトランスフェラーゼ活性の上昇がみとめられた。

以上の結果より、テフルペンズロンの最大無作用量は100ppm ( 雄8.02mg/kg/日, 雌9.12mg/kg/日 ) と判断された。 ( Research & Consulting Company , 1984年 )

#### 2. マウスにおける13週間亜急性毒性試験

4 群雌雄各12匹のICR系マウスにテフルペンズロンを0, 100, 1000および10,000ppm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1000ppm以上の投与群に肝重量の増加、肝の腫大および小葉中心性肝細胞腫大の発生増加がみとめられた。

以上の結果より、テフルペンズロンの最大無作用量は100ppm ( 雄11.85mg/kg/日, 雌13.7mg/kg/日 ) と判断された。 ( 残留農薬研究所, 1987年 )

### 慢性毒性・発癌性試験

#### 1. ラットにおける28か月慢性毒性試験・発癌性試験

1 群雌雄各70匹のウィスター系ラットにテフルペンズロンを0, 20, 100および500ppm含有した飼料を28か月摂食させた。

また、投与12および24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投与群の雄にグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼおよびオルニチンカルバミルトランスフェラーゼ活性の増加、ならびに肝重量の軽度の増加がみとめられた。

以上の結果より、テフルペンズロンの最大無作用量は雄100ppm ( 4.8mg/kg/日 ) , 雌500ppm ( 32.0mg/kg/日 ) 以上と判断された。また、テフルペンズロン投与に関連する腫瘍性病変はみとめられず、催腫瘍性はないものと判断された。

( Research & Consulting Company , 1987年 )

#### 2. マウスにおける18か月発癌性試験

1 群雌雄各60匹のNMRI系マウスにテフルペンズロンを0, 15, 75および375ppm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75ppm以上の投与群に肝の単細胞壊死の発生増加がみとめられた．

以上の結果より，テフルベンズロンの最大無作用量は15ppm（雄2.1mg/kg/日，雌3.1mg/kg/日）と判断された．

また，発癌性はないものと判断された．（Rcsearch & Consulting Company，1987年）

### 3. イヌにおける12か月慢性毒性試験

1群雌雄各4匹のビーグル犬にテフルベンズロンを0，30，100および500ppm含有した飼料を12か月摂食させた．

その結果，500ppm投与群の雄に肝重量の増加がみとめられた．

以上の結果より，テフルベンズロンの最大無作用量は雄100ppm（3.15mg/kg/日），雌500ppm（17.98mg/kg/日）以上と判断された．（Rcsearch & Consulting Company，1986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26匹のCDラットにテフルペンズロンを0，100，10，000および50,000ppm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フルベンズロン投与による影響はみとめられなかった．なお，50,000ppm投与群の雄の親動物および授乳期間中の新生仔に体重増加抑制がみとめられた．

以上の結果より，テフルベンズロンは最高投与量である50,000ppm（雄3680.0mg/kg/日，雌5055.9mg/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10,000ppm（雄712.7mg/kg/日，雌965.7mg/kg/日）と判断された．

（International Research and Development Corporation，1992年）

## 催奇形性試験

### 1. ラットにおける催奇形性試験

1群25匹のウィスター系妊娠ラットにテフルベンズロンを0，100，300および1000mg/kgの投与用量で，妊娠7～17日（器官形成期）の11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はみとめられなかった．

以上の結果より，テフルベンズロンの母体における最大無作用量は1000mg/kg/日以上であり，最高投与量である1000mg/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．（ボゾリサーチセンター，1987年）

### 2. ウサギにおける催奇形性試験

1群16～22匹のニュージーランドホワイト種妊娠ウサギにテフルベンズロンを0および1000mg/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1000mg/kg投与群において肝断面の粗造の発生数の増加がみとめられた。

以上の結果より、テフルペンズロンの母体における最大無作用量は1000mg/kg/日以下であり、最高投与量である1000mg/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。  
( Hazleton Laboratories , 1987年 )

ウサギにおける催奇形性試験のテフルペンズロンの母体における最大無作用量はE.Merck ( 1985年 ) ( 0 , 250および500mg/kg/日の投与量で妊娠 6 ~ 18日 ( 器官形成期 ) の13日間、毎日 1 回強制経口投与 ) の結果と合わせて500mg/kg/日と判断された。

## 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 ( 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-9 Mix ) の存在下および非存在下でAmesらの方法で、テフルペンズロンを10 ~ 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、テフルペンズロンはS-9 Mix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、テフルペンズロンの復帰変異性はないものと判断された。

( 残留農薬研究所 , 1986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、テフルペンズロン $3.3 \times 10^{-7}$ Mから $3.3 \times 10^{-4}$ Mの濃度で染色体異常誘発性の検定をした。

その結果、テフルペンズロンは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、テフルペンズロンの染色体異常誘発性は陰性であると判断された。

( 残留農薬研究所 , 1986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、テフルペンズロンを50 ~ 5000  $\mu$ g/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5000  $\mu$ g/diskにおいても両様に成育阻止はみとめられなかった。

以上の結果から、テフルペンズロンの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 , 1986年 )

## 生体の機能に及ぼす影響試験

### 1. 薬理試験

ICR系マウスおよび日本白色種ウサギにテフルベンズロンを経口または腹腔内投与し、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、立毛がみとめられた以外は検体投与による影響はみとめられず、急性中毒の発現の可能性の低いことが示唆された。（残留農薬研究所，1986年）

### 要 約

テフルベンズロンの安全性評価を行なうための各種毒性試験を実施した。

テフルベンズロンのラットとマウスに対する急性毒性は低かった。

テフルベンズロンは眼および皮膚刺激性はなく、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ける高用量群で肝臓に対する病理組織学的変化がみとめられたが、発癌性はみとめられなかった。

繁殖性に及ぼす影響催奇形性および変異原性はみとめられなかった。

テフルベンズロンは平成2年11月に農薬登録を取得し、登録保留基準は果実0.5ppm、なつみかん外果皮5ppm、野菜1.0ppm、豆類0.1ppm、茶5ppm、てんさい10.5ppmと設定された。

テフルベンズロ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

三菱化成株式会社生物化学品部

〒100 東京都千代田区丸の内2-5-2