

技術情報

エトフェンプロックスの毒性試験の概要

三井東圧化学株式会社精密化学品事業部農薬事業開発室

(平成元年 8 月 20 日受理)

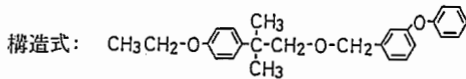
薬剤の概要

エトフェンプロックスは昭和 55 年、三井東圧化学(株)により見いだされたものである。化学構造が炭素、水素、および酸素だけから成り新規のピレスロイド様の活性を示す化合物で、従来のピレスロイド系殺虫剤と異なり、殺虫活性を発現する必須条件のように考えられていたエステル結合の代わりにエーテル結合を有する。本化合物は、昭和 55 年から実施されたスクリーニングの結果、温血動物や魚類に対し比較的低毒性で広範囲の害虫に有効であることが確認されたので、昭和 56 年より(財)日本植物防疫協会を通して、全国規模の公式委託試験を開始し、実用化の判定を受け、昭和 62 年 4 月に農薬登録を取得した。本化合物を有効成分とする製品は、商品名トレボンとして、各種剤型が商品化されており、水稻のツマグロヨコバイ、ウンカ、イネミズゾウムシ等、また野菜、果樹、茶のコナガ、シンクイムシ等のりん翅目害虫および半翅目や甲虫類、スリップス類に卓効を有している。

本化合物の化学構造および物理化学的性質を以下に記す。

一般名: エトフェンプロックス etofenprox

化学名: 2-(4-ethoxyphenyl)-2-methylpropyl 3-phenoxybenzyl ether



分子式: C₂₅H₂₈O₃

分子量: 376.49

性状: 白色結晶性粉末

比重: 固体 1.157 (23.0°C), 液体 1.067 (40.1°C)

融点: 36.4~38.0°C

蒸気圧: 2.4 × 10⁻⁴ mmHg (100°C)

溶解度 (g/l, 25°C): アセトン 7800, メタノール 66, エタノール 150, クロロホルム 9000, n-ヘキサン 2700,

キシレン 4800, 酢酸エチル 6000, 水 1 ppb 以下
分配係数 (log 値): 7.05 (n-オクタノール/水, 25°C)

急性毒性

種々の投与経路による急性毒性試験の結果は次のとおりである。

供試生物	投与方法	性別	LD ₅₀ または 最大無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
マウス	経口	♂	> 107,200	食品薬品 安全センター (1982年)
		♀	> 107,200	
	皮下	♂	> 53,600	
		♀	> 53,600	
	腹腔内	♂	> 53,600	
		♀	> 13,400	
	経皮	♂	< 26,800	
		♀	> 2,140	
ラット	経口	♂	> 2,140	食品薬品 安全センター (1982年)
		♀	> 2,140	
	皮下	♂	> 42,880	
		♀	> 42,880	
	腹腔内	♂	> 32,160	
		♀	> 32,160	
	経皮	♂	> 42,880	
		♀	> 42,880	
	吸入	♂	> 2,140	
		♀	> 2,140	
イス	経口	♂	> 5,900 ^{a)}	ハンチントン リサーチ センター, 英国 (1983年)
		♀	> 5,900 ^{a)}	
	経口	♂	> 5,000	
		♀	> 5,000	
マガモ	♂	> 2,000	ハンチントン リサーチ センター, 英国 (1985年)	
	♀	> 2,000		

^{a)} LC₅₀ (mg/m³): 4 時間全身暴露

刺激性試験

1. 眼粘膜一次刺激性

日本白色種雄ウサギ6匹のおのおの右眼に、均一に融解したエトフェンプロックス原体0.1mlを処理し、処理後1, 24, 48 および72時間に角膜、虹彩および結膜における異常の有無を観察した。

その結果、角膜および虹彩には変化が認められず、結膜に軽度の発赤が処理1時間後に全例に見られたが、徐々に減少し72時間後では全例消失した。

(日本実験医学研究所, 1985年)

2. 皮膚一次刺激性

日本白色種雄ウサギ6匹の背部を剃毛し、融解したエトフェンプロックス原体0.5mlを塗布、被覆し、4時間後に塗布部位を水で洗い、30分、24, 48 および72時間後に、刺激性変化を観察した。

その結果、試験部位に刺激性変化は見られなかった。

(日本実験医学研究所, 1985年)

亜急性毒性試験

1. マウスによる試験

エトフェンプロックス原体を0, 50, 500, 3000 および15,000 ppm 含有する飼料を、1群雌雄各20匹のSwiss CD-1系マウスに13週間投与した。

その結果、15,000 ppm 群において一般状態で影響が認められ、雌雄各1匹が死亡した。また、体重増加抑制、飼料摂取量および飼料効率の低下、飲水量の増加が認められた。血液および血液生化学的検査では、15,000 ppm 群に白血球数の増加、血糖値の低下、同群雌の尿素窒素とコレステロールの増加が見られた。投与終了後、全動物を剖検した結果、15,000 ppm 群のみに腎臓障害、胸腺の縮小および脂肪組織のごく少ないものが観察され、肝臓および腎臓のとくに相対重量の増加が見られた。病理組織学的検査の結果、15,000 ppm 群で腎臓、肝臓、脾臓、リンパ節および胸腺に影響が見られた。

以上の結果から、15,000 ppm 群にいずれの検査項目においても影響が見られ、15,000 ppm 群(雄 1975 mg/kg/day, 雌 2192 mg/kg/day)は確実中毒量と考えられ、最大無作用量は3000 ppm(雄 375 mg/kg/day, 雌 390 mg/kg/day)と判断される。

(ハンチントンリサーチセンター, 英国, 1983年)

2. ラットによる試験

エトフェンプロックス原体を0, 50, 300, 1800 および10,800 ppm 含有する飼料を、1群雌雄各20匹のSprague-Dawley CD系ラットに13週間投与した。

その結果、一般状態に異常は見られなかったが、10,800 ppm 群で体重増加の抑制、10,800 ppm 群および1800 ppm 群雌で飼料効率の低下が見られた。血液学的検査では、10,800 ppm 群雌で血液凝固系に対し抑制作用、とくにビタミンKに対する影響が見られ、血液生化学的検査では、10,800 ppm 群雌および1800 ppm 群雌にサイロキシンの低下、コレステロールの増加が認められた。投与終了後、全動物を剖検した結果、10,800 ppm 群および1800 ppm 群雌に肝臓肥大が見られ、1800 ppm 以上の群の雄に甲状腺重量の増加、10,800 ppm 群雌で肝臓と副腎の重量増加、1800 ppm 群雌に肝臓重量増加が見られた。病理組織学的検査では、1800 ppm 以上の群の雌に小葉中心性肝細胞の肥大が、同群雌雄に甲状腺微小濾胞が見られた。これらの変化の程度は10,800 ppm 群で大きく、また10,800 ppm 群雌では血液凝固時間の延長が見られた。

以上の結果より、確実中毒量は10,800 ppm(雄 734 mg/kg/day, 雌 820 mg/kg/day)、最小中毒量は1800 ppm(雄 120 mg/kg/day, 雌 142 mg/kg/day)であり、最大無作用量は300 ppm(雄 20 mg/kg/day, 雌 23 mg/kg/day)であると判断される。

(ハンチントンリサーチセンター, 英国, 1983年)

3. ラットによる試験

エトフェンプロックス原体を0, 50, 300, 1800 および10,800 ppm 含有する飼料を、1群雌雄各15匹のWistar-Imamichi系ラットに90日間投与した。

その結果、一般状態で10,800 ppm 群雌に投与後7~62日に5匹が死亡、他は貧血、立毛、鎮静および陰囊に紫斑が見られ、10,800 ppm 群と1800 ppm 群雌で体重増加抑制と飲水量減少が見られた。また、10,800 ppm 群では飼料摂取量減少が見られた。血液および血液生化学的検査では、1800 ppm 群雌におけるプロトロンビン時間の延長、10,800 ppm 群雌にALP、血糖、T-Chol、T₃、T₄の変化が見られた。剖検所見として、10,800 ppm 群雌で臓器からの出血、1800 ppm 群雌で甲状腺、10,800 ppm 群雌の肝臓、副腎、甲状腺の重量増加が見られた。病理組織学的検査では、10,800 ppm 群雌に組織からの出血、精子肉芽腫の形成、精巣上皮細胞の変化と肝細胞腫大、10,800 ppm 群雌の大部分と1800 ppm 群雌の1例に小葉中心性肝細胞の腫大が認められた。

以上の結果より、10,800 ppm(雄 970.2 mg/kg/day, 雌 818.7 mg/kg/day)は確実中毒量、1800 ppm(雄 136.3 mg/kg/day, 雌 142.5 mg/kg/day)は最小中毒量と考えられる。最大無作用量は雌雄とも300 ppm(雄 22.7 mg/kg/day, 雌 23.5 mg/kg/day)と判断される。

(動物繁殖研究所, 1985年)

慢性毒性・発がん性試験

1. マウスによる試験

エトフェンブロックス原体を 0, 30, 100, 700 および 4900 ppm 含有する飼料を, 1 群雌雄各 52 匹の Swiss CD-1 系マウスに 108 週間投与した。

その結果, 一般状態については異常は見られなかったが, 4900 ppm 群雄の死亡率は対照群に比して高かった。4900 ppm および 700 ppm 群雄に体重増加量の低下が見られ, 飼料効率では 4900 ppm 群雄で初期に低下が, 飲水量では 4900 ppm 群で増加が見られた。血液学的検査では同群雌で血小板数増加が見られ, 血液生化学的検査では異常は見られなかった。また, 100 ppm 以上の投与群雄での赤血球系測定項目に変化があったが, いずれも同系統のマウスの正常範囲にあり, 4900 ppm 群雄での所見は毒性学的意義の疑わしい程度のものであるが, 投与に関係あるものと考えられた。剖検所見として, 4900 ppm 群に皮質癒痕形成の高頻度の発生, 同群雄で腫瘍または片側性肥大が, 同群雄 (26 週) 雌 (104 週) で肝臓重量の増加, 同群雄 (52 週) で脾臓重量増加が見られた。病理組織学的検査では, 100 ppm 以上の群で尿細管の変化が見られ, 死因ともなりうる顕著な変化はおもに 4900 ppm 群雄で見られた。腫瘍性変化は肺臓, 肝臓およびリンパ網状組織の腫瘍が一般的であったが, その発生頻度に関しては検体投与による影響はなかった。

以上の結果から, 最大無作用量は雌雄とも 30 ppm (雄 3.1 mg/kg/day, 雌 3.6 mg/kg/day) であると判断される。また, 発がん性はないものと考えられる。

(ハンチントンリサーチセンター, 英国, 1986年)

2. ラットによる試験

上記マウスによる試験と同一濃度の飼料を, 1 群雌雄各 50 匹の Sprague-Dawley CD 系ラットに 110 週間投与した。

その結果, 一般状態では変化は見られなかったが, 4900 ppm 群で体重増加量の低下が見られ, とくに雌で顕著であった。飼料効率は 4900 ppm 群雌でわずかに低下, 飲水量では同群雌雄に軽度の減少が見られた。血液および血液生化学的検査では軽度の変化が見られたが, いずれも投与量との相関がなく, 同系統ラットの正常範囲内にあった。剖検の結果, 4900 ppm 群雄および雌 (26 週後) に肝臓肥大発生率の増加, 同群雌雄に肺臓の蒼白巣/巣域の発生率の増加, また同群雌に病変発生率の増加が見られた。臓器重量では肝臓重量の増加が 4900 ppm 群で, 腎臓重量増加が 700 および 4900 ppm 群雄 (52

週) および 4900 ppm 群雌 (26 週) で軽度に見られた。また, 甲状腺重量増加が 4900 ppm 群雄 (26 週, 106 週) および 700 ppm 群雄で見られ, 4900 ppm 群雄では精巣の相対重量の増加も見られた。病理組織学的検査の結果, 4900 ppm 群で小葉中心性肝細胞肥大, 同群および 700 ppm 群雄で好酸性肝細胞巣/巣域の発生率の増加, 4900 ppm 群雄で嚢胞形成の発生率の増加が見られた。

以上の結果から, 最大無作用量は雌雄とも 100 ppm (雄 3.7 mg/kg/day, 雌 4.8 mg/kg/day) であると判断される。また, 発がん性はないものと考えられる。

(ハンチントンリサーチセンター, 英国, 1986年)

3. イヌによる試験

エトフェンブロックス原体を 0, 100, 1000 および 10,000 ppm 含有する飼料を, 純系ビーグル犬雌雄各 4 匹に 52 週間 (ただし, 8 週間の回復期間を加えた) 摂取させた。

その結果, 一般状態, 体重変化, 飼料摂取量および飼料効率とも異常がなかった。血液および血液生化学的検査では, 10,000 ppm 群に赤血球数, 血色素量の減少傾向が認められたが, 個体値はすべて正常値域内であり, 同群において総タンパク量, アルブミンおよびコレステロールの減少が見られたが, 回復期後すべて正常範囲内に回復した。剖検所見では, 10,000 ppm 群に肝臓重量増加が見られ, 病理組織学的検査では, 同群雌に小葉中心性肝細胞の軽度の腫脹が見られたが, 回復期ではいずれもこれらの異常は回復した。

以上の結果より, 中毒量は 10,000 ppm (雄 351.73 mg/kg/day, 雌 339.32 mg/kg/day) であり, 最大無作用量は雌雄とも 1000 ppm (雄 33.37 mg/kg/day, 雌 32.19 mg/kg/day) と判断される。

(ハンチントンリサーチセンター, 英国, 1985年)

繁殖および催奇形性試験

1. ラットによる繁殖性試験

エトフェンブロックス原体を 0, 100, 700 および 4900 ppm 含有する飼料で, 1 群雌雄各 28 匹の CrI: COBS CD(SD)BR 系ラットを 3 世代にわたって飼育した。各世代ごとに交配を行ない, 次世代への継続は交配における同産群の一部を用い, 繁殖性に及ぼす影響を検討した。

その結果, F0 世代では 4900 ppm 群, F1 および F2 世代では 700 ppm 以上の群で一般症状および腎臓, 肝臓の重量等に影響が見られた。繁殖能に関しては, 全投与群とも交尾能, 妊娠率, 妊娠期間および同腹仔数等には何ら影響は見られなかったが, 4900 ppm 群で哺育後期

において死亡仔数のわずかな増加および仔体重の増加抑制が見られた。

以上の結果から、最大無作用量は F0 世代で 700 ppm, F1 および F2 世代では 100 ppm と判断された。

(ハンチントンリサーチセンター, 英国, 1985 年)

2. ラットによる催奇形性試験

エトフェンプロックス原体をメチルセルロース液に懸濁し, 0, 12.5, 250 および 5000 mg/kg/day を上記繁殖試験に用いたものと同系のラット (1 群雌 35 匹) に妊娠 6 日から 17 日までの器官形成期に, 毎日 1 回強制経口投与し, 催奇形性を検討した。

その結果, 母動物 (F0) については 5000 mg/kg/day 群で流産と口周辺部の赤褐色の着色等の症状, およびわずかな体重増加の抑制が認められ, また剖検により皮膚病が見られたが, 母動物 (F0) および母動物 (F1) の生殖能には何ら影響が見られず, 仔動物 (F1, F2) にも異常は見られなかった。

したがって, 母動物に対する最大無作用量は 5000 mg/kg/day であり最高投与量の 5000 mg/kg/day でも催奇形性はないと判断される。

(ハンチントンリサーチセンター, 英国, 1985 年)

3. ウサギによる催奇形性試験

エトフェンプロックス原体の 0, 10, 50 および 250 mg/kg を New Zealand White 系ウサギ (1 群雌 17 匹) に妊娠 6 日から 18 日までの器官形成期に, 毎日 1 回強制経口投与した。

その結果, 母動物において 50 mg/kg/day 以上の投与群で体重増加の抑制が見られ, 250 mg/kg/day 群では統計学的には有意差はないが, 早期胚死亡の増加が見られた。胎仔では, 検体投与の影響は認められなかったことから, 母動物における最大無作用量は 10 mg/kg/day と考えられ, 胎仔に対しては最高投与量の 250 mg/kg/day でも催奇形性はないと判断される。

(ハンチントンリサーチセンター, 英国, 1985 年)

変異原性試験

1. DNA 修復試験

枯草菌の組換え修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い, 代謝活性化および非活性化法により DNA 損傷の誘発性を検討した。エトフェンプロックス濃度は 100~20,000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ とした。

その結果, エトフェンプロックスは代謝活性化を含め, 最高用量 20,000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ においても両株に生育阻止を認めなかったことから DNA 損傷の誘発性がないものと判断される。 (財) 残留農薬研究所, 1985 年)

2. 染色体異常誘発試験

チャイニーズハムスターの継代培養した肺臓の CHL 細胞を用い, 非活性化法および活性化法により染色体異常誘発性を検討した。エトフェンプロックス濃度は $1.0 \times 10^{-6}\text{M}$ から $3.3 \times 10^{-4}\text{M}$ とし, 標本作製時間は前者は 24 および 48 時間, 後者は 9 および 18 時間とした。染色体分析としては, 良好な中期分裂像のうち動原体数が (25 \pm 1) のものを観察し, 染色体異常の出現頻度を算出した。

その結果, 非活性化法および活性化法とも, いずれの観察時期においても異常細胞出現率は 5% 以下であることから, 染色体異常誘発性は陰性であると判断される。

(財) 残留農薬研究所, 1985 年)

3. 復帰変異性試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 5 株 (TA100, TA1535, TA98, TA1537, TA1538) およびトリプトファン要求性の大腸菌 1 株 (WP2 uvr A) を用い, 代謝活性化および非活性化のもと Ames らの方法で変異原性を検定した。エトフェンプロックス濃度は 0~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ とした。

その結果, 代謝活性化を含め最高用量である 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ においても復帰変異コロニー数の増加は認められず, エトフェンプロックスは復帰変異誘発性を有しないものと判断される。 (財) 残留農薬研究所, 1985 年)

薬理試験

エトフェンプロックスの生体機能に及ぼす影響について, 以下の試験を行なった。

(三井製薬工業(株)生物科学研究所, 1985 年)

1. 中枢神経系に対する作用 (マウス, ネコ)
2. 呼吸, 循環器系に及ぼす影響 (イス)
3. 平滑筋に対する作用 (モルモット, ウサギ, ラット, マウス)
4. 体性神経系に対する作用 (ラット)
5. 自律神経節に及ぼす影響 (ネコ)
6. 尿量および尿中電解質に及ぼす影響 (ラット)
7. 血清生化学的検査 (ラット)
8. 血液凝固に及ぼす影響 (ラット)

これらの結果において, エトフェンプロックスは中枢, 体性および自律神経系, 呼吸器系, 循環器系, 各種平滑筋, 肝機能, 腎機能および血液凝固系に対し, 明らかな薬理作用を示さなかった。

要 約

各種毒性試験を実施し, エトフェンプロックスの安全

性を評価した。本剤の急性毒性はきわめて弱く、眼、皮膚に対しても刺激性は見られなかった。慢性毒性、発がん性試験の結果、おもな中毒的变化として高投与群における体重増加の抑制、肝臓重量の増加、尿細管の好塩基症および拡張（マウス）、または肝臓細胞肥大（ラット）が見られたが、発がん性は認められなかった。また、繁殖性に対する影響および催奇形性は認められず、変異原性もすべて陰性であった。

エトフェンブロックスを有効成分とする農薬は、昭和62年4月13日に農薬登録され、登録保留基準値を0.1

ppm(いも類, 豆類), 0.5 ppm(米, 麦, 雑穀, てんさい), 2 ppm(果実, ただし, なつみかんの外果皮を除く。野菜) 10 ppm(なつみかんの外果皮, 茶) と設定された。昭和62年の初上市以来、有用な殺虫剤として好評を得ている。

問合せ

三井東圧化学株式会社精密化学品事業部
〒100 東京都千代田区霞ヶ関三丁目2番5号