

## 技術情報

## テクロフタラムの毒性試験の概要

三共株式会社農薬開発部

(昭和63年8月20日受理)

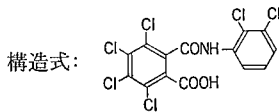
## 薬剤の概要

テクロフタラム (tecloftalam, 商品名: シラヘゲン® S) は, 1972年に三共株式会社が稲の白葉枯病防除剤として開発した薬剤である。

本剤は, 施用後稲体内に速やかに浸透移行して, 稲導管内の白葉枯病菌の増殖を長時間にわたって強く阻害するとともに, その病原性を低下させる特性をもっている。したがって, 発病後の散布でも優れた病斑進展阻止効果を示し, その残効期間も長く, 通常の栽培条件であれば出穂期前1~2回の散布によって, 収穫期まで白葉枯病を防除することができると考えられる。

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。

化学名: 3, 4, 5, 6-tetrachloro-N-2, 3-(dichlorophenyl)-phthalamic acid



分子式:  $C_{14}H_5O_3NCl_6$

分子量: 447.9

外観: 白色粉末状結晶

融点: 198~199°C

*n*-オクタノール/水分配係数:  $\log P=2.17$

溶解度 (g/l, 26°C): エタノール 19.21, メタノール 5.44, アセトン 25.64, 酢酸エチル 8.75, 水 14 (ppm, 25°C)

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

種々の投与経路による急性毒性試験結果は以下に示すとおりである。

検体	動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)		実施機関 (年度)
			雄	雌	
テクロフタラム原体	マウス	経口	2010	2220	静岡薬科大学 (1974年)
		腹腔内	338	330	
		皮下	595	605	
	ラット	経皮	>1000	>1000	
		経口	2340	2400	
		腹腔内	332	317	
ラット	皮下	1020	1090	慶応義塾大学 日本実験医学研究所 (1981年)	
	経皮	>1500	>1500		
ラット	吸入	経口	>1.53 mg/l (LC <sub>50</sub> )	>1.53 mg/l (LC <sub>50</sub> )	ハンティンドンリサーチセンター (1988年)
		経皮	>5000	>5000	
1% 粉剤	マウス	経口	>5000	>5000	日本実験医学研究所 (1985年)
		経皮	>5000	>5000	
	ラット	経口	>5000	>5000	
10% 水和剤	マウス	経口	>5000	>5000	アニマルリサーチ (1988年)
		経皮	>5000	>5000	
	ラット	経口	>5000	>5000	

## 刺激性試験

## 1. 眼一次刺激性試験

テクロフタラム原体および1%粉剤の眼に対する刺激性をウサギを用いて検査した。ウサギの片眼に検体100mgを点眼し, 角膜, 虹彩および結膜の刺激性変化を観察した。なお, 洗眼群も設定した。

テクロフタラム原体—軽度の刺激性が認められたが, 点眼7日目までには回復した。また, 洗眼により刺激性は速やかに回復した。

(慶応義塾大学・日本実験医学研究所, 1981年)

1%粉剤—刺激性は認められなかった。

(信州動物実験センター, 1985年)

## 2. 皮膚一次刺激性試験

テクロフタラム原体および1%粉剤の皮膚に対する刺激性をウサギを用いて検査した。ウサギの背部皮膚を剪毛し、擦過皮膚および非擦過皮膚の2試験区を設定し、それぞれに検体500mgを塗布した。

テクロフタラム原体一刺激性は認められなかった。

(慶応義塾大学・日本実験医学研究所, 1981年)

1%粉剤一刺激性は認められなかった。

(信州動物実験センター, 1985年)

## 皮膚感作性試験

テクロフタラム原体の皮膚感作性を、ハートレイ系モルモットを用いたMaximization法によって評価した。

その結果、テクロフタラムには皮膚感作性は認められなかった。

(信州動物実験センター, 1986年)

## 亜急性毒性試験

### 1. マウスを用いた13週間亜急性毒性試験

1群雌雄各21匹のddy-s系マウスに、投与量が0, 5, 30, 180および1080mg/kg/日となるようにテクロフタラムを混入した飼料を13週間摂食させた。

その結果、一般状態、死亡率、摂餌量および血液学的検査では検体投与の影響は認められなかった。1080mg/kg投与群の雄で体重増加抑制およびAIP活性の上昇、また、雌雄で肝重量の増加が認められたが、肉眼的病理検査および病理組織学的検査では、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかった。

以上より、本試験におけるテクロフタラムの最大無作用量は雌雄とも180mg/kg(雄179.3mg/kg/日, 雌180.35mg/kg/日)であると判断された。

(静岡薬科大学, 1974年)

### 2. ラットを用いた13週間亜急性毒性試験

1群雌雄各9匹または10匹のWistar系ラットに、投与量が0, 5, 30, 180および1080mg/kg/日となるようにテクロフタラムを混入した飼料を、13週間摂食させた。

その結果、1080mg/kg投与群の雌雄で頭部の脱毛、体重増加抑制、ヘマトクリット値およびヘモグロビン量の減少、雄で赤血球数および白血球数の減少、また、雌で摂餌量の減少が認められた。死亡率、血液生化学検査、臓器重量、肉眼的病理検査および病理組織学的検査では、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかった。

以上より、本試験におけるテクロフタラムの最大無作

用量は雌雄とも180mg/kg(雄187.53mg/kg/日, 雌182.42mg/kg/日)であると判断された。

(静岡薬科大学, 1974年)

## 慢性毒性試験

### 1. イヌを用いた24か月間慢性毒性試験

1群雌雄各4匹の純系ビーグル犬に、0, 20, 100, 500および2500ppmの濃度でテクロフタラムを混入した飼料を、24か月間にわたり摂食させた。

その結果、一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量、血液学的検査および尿検査には、検体投与の影響は認められなかった。2500ppm投与群雌では、血液生化学検査においてAIP活性の上昇および肝重量対体重比の増加が認められた。また、肉眼的病理検査および病理組織学的検査では、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかった。

以上より、本試験におけるテクロフタラムの最大無作用量は500ppm(雄14.3mg/kg/日, 雌15.7mg/kg/日)であると判断された。

(インダストリアルBIO-TESTラボラトリーズ, 1980年)

### 2. ラットを用いた24か月間慢性毒性試験

1群雌雄各60匹のWistar-Imamichi系ラットに、0, 15, 150, 1500および10,000ppm(投与12週までは15,000ppm)の濃度でテクロフタラムを混入した飼料を、24か月間にわたり摂食させた。なお、このうち投与後26および52週時に各群雌雄10匹ずつ、78週時に各群雌雄5匹(10,000ppm投与群雌は3匹)を中間屠殺した。

その結果、10,000ppm投与群では、雌雄ともに自発運動の低下、立毛、眼滲血および死亡率の上昇が認められた(15,000ppm投与時のみ)。また、雌雄で著しい体重増加抑制、摂餌量の減少および食餌効率の低下、雌で飲水量の増加が認められた。さらに、雌雄とも貧血が明らかであり、雄でカリウム値の上昇および総タンパクの減少、雌でBUNの増加および総タンパクの減少が認められ、雌雄で腎重量増加がみられた。尿検査では各投与群とも検体投与の影響は認められなかった。肉眼的病理検査では、10,000ppm投与群の雄で腎の肥大および退色傾向、雌で腎萎縮などが認められた。病理組織学的検査では、10,000ppm投与群の雄で腎盂拡張症、雌で腎嚢胞形成および腎間質線維化等、1500ppm投与群の雌で腎尿管上皮の空胞変性が認められた。

以上より、本試験におけるテクロフタラムの最大無作用量は雄1500ppm, 雌150ppm(雄52.2mg/kg/日, 雌5.8mg/kg/日)であると判断された。また、催腫瘍性は

認められなかった。(動物繁殖研究所, 1980年)

### 繁殖性試験

1群雌雄各30匹のSD系ラットに、テクロフタラムを0, 50, 300および1800ppmの濃度で、2世代にわたって摂食させ、繁殖性に及ぼす影響を検査した。

その結果、1800ppm投与群において死亡例がみられ、P世代の分娩所見で生存率の減少(出産直後死亡仔数の増加)、哺育仔(F<sub>1</sub>)の4日目生存率の減少ならびに離乳時体重増加抑制(F<sub>2</sub>)が認められた。しかし、繁殖性に関する指標とした交尾率、妊娠率、出産率および離乳時生存率には検体投与の影響は認められなかった。

以上より、テクロフタラムは最高濃度1800ppmにおいても繁殖性に及ぼす影響はなく、本試験での最大無作用量は300ppm(雄25.00mg/kg/日、雌28.24mg/kg/日)と判断された。(日本実験医学研究所, 1985年)

### 催奇形性試験

#### 1. ラットを用いた催奇形性試験

1群16~18匹のCFY系妊娠ラットに、テクロフタラムを0, 0.5, 5および30mg/kgの投与レベルで、妊娠6日目から15日目までの10日間、毎日1回経口投与し、催奇形性を検査した。

その結果、いずれの投与群でも母動物および胎仔動物に検体投与の影響は認められなかった。

以上より、テクロフタラムは最高投与量30mg/kg/日でも催奇形性を及ぼさず、本試験での最大無作用量は30mg/kg/日であると判断された。

(ハンチンドンリサーチセンター, 1977年)

#### 2. ウサギを用いた催奇形性試験

1群12~15匹のニュージールランド白色種妊娠ウサギに、テクロフタラムを0, 4, 20および100mgの投与レベルで、妊娠6日目から18日目までの13日間、毎日1回経口投与し、催奇形性を検査した。

その結果、母動物の100mg/kg投与群において、摂餌量の減少が認められたほかには、いずれの投与群でも母動物および胎仔動物に検体投与の影響は認められなかった。

以上より、テクロフタラムは最高投与量100mg/kgでも催奇形性を及ぼさず、本試験での最大無作用量は20mg/kg/日であると判断された。(動物繁殖研究所, 1986年)

### 変異原性試験

#### 1. DNA修復試験

*Bacillus subtilis* の組換え修復機構保持株(H-17)と欠

損株(M-45)を用い、DNA損傷の誘発性をrec-assayにより検索した。

試験濃度は1000, 3000および10,000μg/diskとし、培養後阻止帯の長さを測定した。陰性対照としてカナマイシン、陽性対照としてAF<sub>2</sub>および4NQOを用いた。

テクロフタラムは、最高投与量である10,000μg/diskにおいても両株に生育阻止帯の差は認められず、DNA損傷誘発性は陰性であると判断された。

(食品薬品安全センター秦野研究所, 1979年)

#### 2. 復帰変異試験

ヒスタジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA 1535, TA 100, TA 1537, TA 1538, TA 98株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 hcr<sup>-</sup>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 testにより復帰変異性を検索した。

試験濃度は300, 1000, 3000および10,000μg/plateとし、陽性対照としてENNG, AF<sub>2</sub>, 2NPPD, 9AA, 2AAおよび溶媒対照としてDMSOを用いた。

テクロフタラムはS-9 Mixの存在、非存在にかかわらず最高投与量の10,000μg/plateにおいても、復帰変異コロニー数の増加は認められず、復帰変異性は陰性であると判断された。

(食品薬品安全センター秦野研究所, 1979年)

#### 3. 染色体異常試験

チャイニーズハムスター(雄)肺由来の樹立細胞株Donを用い、S-9 Mixの存在下および非存在下で、染色体異常誘発性を検索した。

試験前に濃度設定のために実施した細胞毒性試験から、本試験の濃度は非代謝活性化(S-9 Mix非存在下)および代謝活性化(S-9 Mix存在下)とも100μM(44.8μg/ml), 200μM(89.7μg/ml)および400μM(179.5μg/ml)とした。各濃度でテクロフタラム処理(6時間)後12時間および24時間に、各100個の分裂像を観察した。陽性対照としてMMC(非代謝活性化), DMN(代謝活性化)および溶媒対照としてDMSOを用いた。

テクロフタラムは非代謝活性化および代謝活性化にかかわらず、いずれの濃度においても染色体異常発現頻度の増加を示さず、染色体異常誘発性は陰性であると判断された。(野村生物化学研究所, 1985年)

### 要 約

テクロフタラムの安全性評価のため、各種毒性試験を実施した。本剤の急性毒性はいずれの投与経路においても比較的低毒性であった。刺激性試験では、眼に対して

原体のみ軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められなかった。また、皮膚感作性試験においても、感作性は認められなかった。

マウス、ラットを用いた亜急性毒性試験、イヌ、ラットを用いた慢性毒性試験、ラットを用いた繁殖性試験およびラット、ウサギを用いた催奇形性試験において、高用量投与群で体重増加抑制や臓器重量の増加等の影響が認められたが、催腫瘍性、繁殖性に及ぼす影響および催奇形性はいずれも認められなかった。また、実施した3種の変異原性試験でも、結果はいずれも陰性であった。

以上から、テクロフタラムには発癌性、繁殖性に及ぼ

す影響および催奇形性がなく、さらに急性毒性、眼および皮膚に対する刺激性および皮膚感作性から判断して、非常に安全性の高い化合物と考えられる。

テクロフタラムは、昭和62年4月13日にシラハゲン粉剤Sとして、農林水産省より農薬登録された。さらに、現在、水和剤を農薬登録申請中である。

#### 問合せ

三共株式会社農薬開発部

〒104 東京都中央区銀座 2-7-12