

アラニカルブの毒性試験の概要

大塚化学株式会社 農薬肥料開発部

薬剤の概要

アラニカルブは大塚化学株式会社が開発した浸透移行型のカーバメート系殺虫剤であり、食毒および接触毒作用により広範囲の害虫に対し優れた殺虫活性を示す。

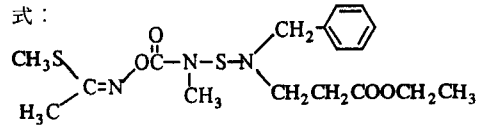
アラニカルブの30%乳剤（ランブリン乳剤30）はたばこの鱗翅目害虫ならびにアブラムシ類に、また40%水和剤（オリオン水和剤40）は主に果樹、野菜の鱗翅目害虫ならびにアブラムシ類に有効な殺虫剤として、それぞれ1991年および1993年に農薬登録された。

本剤の化学構造および物理化学的性状を以下に示す。

一般名：アラニカルブ

化学名：エチル=(Z)-N-ベンジル-N-[(1-メチルチオエチリデンアミノオキシカルボニル)-アミノ]チオ}-β-アラニナート (IUPAC)

構造式：



CAS番号：83130-01-2

分子式：C₁₇H₂₅N₃O₄S₂

分子量：399.5

外觀：淡黄色結晶

比重：1.207 (20℃)

融点：46.8~47.2℃

溶解度：水 (20℃) : 20mg/L

ベンゼン、キシレン、酢酸エチル、塩化メチレン、メタノール、アセトン等の有機溶媒に500g/L以上溶解。

蒸気圧：≤4.7×10⁻⁶Pa (20℃)

分配係数：2.7×10³ (20±1℃) (オクタノール/水)

本剤の毒性試験の概要を以下に示す。

表1 アラニカルブの急性毒性試験結果

検体	動物	投与経路	性	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (報告書作成年)
原体	マウス	経口	雄	473	Huntingdon Research Centre Ltd. (1988年)
			雌	412	
	ラット	経口	雄	440	Inveresk Research International Limited (1989年)
			雌	397	
40% 水和剤	マウス	経口	雄	264	Inveresk Research International Limited (1991年)
			雌	229	
	ラット	経口	雄	298	Inveresk Research International Limited (1991年)
			雌	209	
30% 乳剤	マウス	経口	雄	403	Bio/dynamics Inc. (1989年)
			雌	470	
	ラット	経口	雄	399	Bio/dynamics Inc. (1989年)
			雌	289	
ラット	経皮	雄	>5000	Bio/dynamics Inc. (1989年)	
		雌	>5000		
ラット	吸入	雄	>4820mg/m ³	榊新日本科学 (1989年)	
		雌	>4820mg/m ³		

急性毒性試験

マウス、ラットにおける原体、40%水和剤および30%乳剤の急性毒性を表1に要約した。

アラニカルブ原体およびこれを含有する製剤は劇物に指定されている。

刺激性試験・感作性試験

1. 眼粘膜一次刺激性試験

0.1mLの原体をニュージーランド白色種ウサギに点眼した結果、極く軽度の刺激性が認められた。

(Bio/dynamics Inc., 1989年)

100mgの40%水和剤をニュージーランド白色種ウサギに点眼した結果、刺激性が認められた。また、点眼後洗眼した結果、刺激性は軽減され、洗眼効果が認められた。

(Inveresk Research International Limited, 1991年)

40%水和剤の100および1000倍希釈液を日本白色種ウサギに点眼した結果、いずれの希釈倍率においても刺激性は認められなかった。

(株式会社ポリサーチセンター, 1991年)

0.1mLの30%乳剤をニュージーランド白色種ウサギに点眼した結果、軽度の刺激性が認められた。

(Bio/dynamics Inc., 1989年)

2. 皮膚一次刺激性

500mgの原体を刈毛したニュージーランド白色種ウサギの背部皮膚に処理した結果、刺激性は認められなかった。

(Bio/dynamics Inc., 1989年)

500mgの40%水和剤を刈毛したニュージーランド白色種ウサギの背部皮膚に処理した結果、刺激性は認められなかった。

(Inveresk Research International Limited, 1991年)

0.5mLの30%乳剤を刈毛したニュージーランド白色種ウサギの背部皮膚に処理した結果、刺激性は認められなかった。

(Bio/dynamics Inc., 1989年)

3. 皮膚感作性

原体の皮膚感作性を1群10匹のハートレー系モルモットを用いて評価した結果、皮膚反応は認められず、皮膚感作性は陰性と判断された。

(Bio/dynamics Inc., 1988年)

40%水和剤の皮膚感作性を1群20匹のハートレー系

モルモットを用いて評価した結果、皮膚反応は認められず、皮膚感作性は陰性と判断された。

(Inveresk Research International Limited, 1991年)

30%乳剤の皮膚感作性を1群20匹のハートレー系モルモットを用いて評価した結果、軽度の皮膚感作性が認められた。

(Bio/dynamics Inc., 1990年)

急性遅発性神経毒性試験

ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験

ニワトリ (*Gallus gallus domesticus*) を1群18羽とし、アラニカルブを0および60mg/kgの投与量で試験0と21日に経口投与し、同時に5mg/kgの硫酸アトロピンを筋肉内注射した。

その結果、遅発性神経毒性は認められなかった。

(Wildlife International Ltd., 1990年)

亜急性毒性

1. マウスを用いた13週間亜急性経口毒性試験

CD-1 (ICR) 系マウスを1群雌雄各10匹とし、アラニカルブを0、100、300および1000ppmの濃度となるよう粉末飼料に混入し、13週間にわたって自由摂取させた。

その結果、300ppm以上の投与群の雄にクロライド値、赤血球および脳コリンエステラーゼ活性値の減少がみられた。また、1000ppm投与群の雌に赤血球コリンエステラーゼ活性値の減少がみられた。

以上より、本試験における無作用量は100ppm(雄:13mg/kg/日、雌:15mg/kg/日)と判断された。

(Huntingdon Research Centre Ltd., 1988年)

2. ラットを用いた13週間亜急性経口毒性試験

CD (SD) 系ラットを1群雌雄各20匹とし、アラニカルブを0、50、175および600ppmの濃度となるよう粉末飼料に混入し、13週間にわたって自由摂取させた。

その結果、175ppm以上の投与群の雌雄で体重増加の抑制、175ppm投与群の雄でヘモグロビン濃度の減少、600ppm投与群の雄でヘマトクリット値、ヘモグロビン量および平均赤血球数容積の減少が認められた。また、175ppm投与群の雄および600ppm投与群の雌雄で赤血球コリンエステラーゼ活性値の減少がみられた。

以上より、本試験における無作用量は50ppm(雄:3.2mg/kg/日、雌:3.6mg/kg/日)と判断された。

(Huntingdon Research Centre Ltd., 1988年)

慢性毒性および発癌性

1. イヌを用いた52週間慢性経口毒性試験

ビーグル犬の1群雌雄各4匹にゼラチンカプセルに充填したアラニカルブを0、10、30および100/75mg/kg/日の用量で52週間経口投与した。なお、試験6および11日に高用量投与群の雄2例が死亡したため、試験開始後1週より高用量投与群の投与量を100mg/kg/日から75mg/kg/日に減じた(100/75mg/kg/日投与群)。

その結果、100/75mg/kg/日投与群で10例中3例が死亡した。中毒症状として30mg/kg/日以上投与群で嘔えおよび流涎、100/75mg/kg/日投与群で痙攣を伴う諸症状がみられた。また、100/75mg/kg/日投与群では血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性値の減少がみられた。

以上より、本試験における無作用量は雌雄とも10mg/kg/日と判断された。

(Huntingdon Research Centre Ltd., 1990年)

2. マウスを用いた84週間発癌性試験

CD-1 (ICR) 系マウスを1群雌雄各52匹とし、アラニカルブを0、100、300および1000ppmの濃度となるよう粉末飼料に混入し、84週間にわたって自由摂取させた。

その結果、300ppm以上の投与群で赤血球コリンエステラーゼ活性値の減少がみられ、300ppm以上の投与群の雄で肝重量の増加がみられた。

以上より、本試験における無作用量は100ppm(雄：11mg/kg/日、雌：12mg/kg/日)と判断された。また、催腫瘍性はないものと考えられる。

(Huntingdon Research Centre Ltd., 1991年)

3. ラットを用いた104週間慢性/発癌性試験

CD (SD) 系ラットを1群雌雄各70匹とし、アラニカルブを0、30、100および300ppmの濃度となるよう粉末飼料に混入し、104週間にわたって自由摂取させた。

その結果、300ppm投与群で体重増加抑制、コレステロール値の減少、血漿および脳コリンエステラーゼ活性値の減少がみられ、100ppm投与群では血漿コリンエステラーゼ活性値の減少がみられた。30ppm投与群では雌雄とも投与による影響は認められなかった。

また、投与による影響を明確にするため、0および900ppmの濃度となるよう粉末飼料に混入し、104週間にわたって自由摂取させた。

その結果、900ppm投与群において、体重増加抑制、血

漿、赤血球および脳コリンエステラーゼ活性値の減少、脾臓へのモシテリン沈着、ならびに骨髄における造血機能の亢進が認められた。

以上の結果より、無作用量は雌雄とも30ppm(雄：1.18mg/kg/日、雌：1.48mg/kg/日)と判断された。また、催腫瘍性はないものと考えられる。

(Huntingdon Research Centre Ltd., 1991年)

繁殖および催奇形性試験

1. ラットを用いた繁殖試験

CD (SD) 系ラットを1群雌雄各30匹とし、アラニカルブを0、30、120および480ppmの濃度となるよう粉末飼料に混入し、F0世代からF2仔離乳時まで自由摂取させた。

その結果、30ppm投与群では、各世代の親動物および仔動物に投与による影響は認められなかった。120ppm投与群では、F0世代において親動物で妊娠期間に、仔動物で授乳期間に体重増加抑制がみられた。F1世代においては親動物および仔動物に投与による影響は認められなかった。480ppm投与群では、F0世代において親動物で生育期間および妊娠期間に、仔動物で授乳期間に体重増加抑制がみられた。また、新生仔生存率の低下がみられた。F1世代においては親動物で妊娠期間の短縮がみられ、仔動物では誕生時の生存仔数、哺育率の低下、および授乳期間中の体重増加抑制がみられた。肉眼的解剖検査および病理組織学的検査では、いずれの投与群においても著変は認められなかった。

以上より、2世代にわたる飼料混入投与によるラット繁殖試験における無作用量は30ppm(雄：1.81mg/kg/日、雌：2.26mg/kg/日)と判断された。

(Bio/dynamics Inc., 1990年)

2. ラットを用いた催奇形性試験

CD (SD) 系雌ラットを1群25匹とし、アラニカルブを0、3、12および48mg/kg/日の投与量で妊娠6から15日までの10日間1日1回経口投与した。

その結果、投与期間中の母動物において、3および12mg/kg/日投与群で流涎がみられた。48mg/kg/日投与群では流涎、歯ぎしり、振戦および頻呼吸がみられ、さらに体重増加抑制がみられた。また、48mg/kg/日投与群では雌胎仔の体重減少がみられた。なお、胎仔の外表面、骨格、および内臓検査において、奇形および変異の発現率に著変は認められなかった。

また、無作用量の確認のため、CD (SD) 系雌ラット

を1群25匹とし、アラニカルブを0および2 mg/kg/日の投与量で妊娠6から15日までの10日間1日1回経口投与した。

その結果、2 mg/kg/日投与群の母動物に投与による影響は認められず、胎仔の外表、骨格および内臓検査においても、奇形および変異の発現率に著変は認められなかった。

以上より、母動物における無作用量は2 mg/kg/日、また、最高用量の48mg/kg/日でも胎仔に対して催奇形性を有さないと判断された。

(Hazleton Laboratories America, Inc., 1987年)

3. ウサギを用いた催奇形性試験

ニュージーランド白色種雌ウサギを1群16匹とし、アラニカルブを0、5、15および45mg/kg/日の投与量で妊娠7日から19日までの13日間1日1回経口投与した。

その結果、5および15mg/kg/日投与群では投与による影響は認められなかった。一方、投与期間中の母動物において、45mg/kg/日投与群で頻呼吸および運動失調がみられた。なお、胎仔の外表、骨格、および内臓検査において、奇形および変異の発現率に著変は認められなかった。

また、投与による影響を明確にするため、ニュージーランド白色種雌ウサギを1群16匹とし、アラニカルブを0、60および75mg/kg/日の投与量で妊娠7日から19日までの13日間1日1回経口投与した。

その結果、投与期間中の母動物において、60mg/kg/日投与群では1例が痙攣を呈し死亡した。75mg/kg/日投与群では体重増加抑制がみられ、帝王切開前に5例が死亡した。なお、胎仔の外表、骨格、および内臓検査において、奇形および変異の発現率に著変は認められなかった。

以上より、母動物における無作用量は15mg/kg/日、また、最高用量の75mg/kg/日でも胎仔に対して催奇形性を有さないと判断された。

(Hazleton Laboratories America, Inc., 1987年)

変異原性試験

1. 復帰変異試験

ヒスチジン要求性サルモネラ菌(TA100、TA1535、TA98、TA1537およびTA1538株)およびトリプトファン要求性大腸菌(WP2uvrA株)を用い、ラット肝薬物代謝酵素系(S9-Mix)の存在および非存在下でAmes

らの方法でプレインキュベーション法により15~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度で変異原性を検討した。

その結果、S9-Mixの存在および非存在下とも復帰変異誘発性は陰性と判定した。

(Huntingdon Research Centre Ltd., 1987年)

2. In vivo染色体異常誘発性

CD(SD)系ラット1群雌雄各5匹を用い、アラニカルブを0、22.1、110.5および221.0mg/kgの用量で強制経口投与した。投与4、22、46時間後にコルヒチンを40mg/kgの用量で各動物に腹腔内投与し、コルヒチン投与後2時間に両脚大腿骨から骨髓細胞を採取し、染色体の異常を計測した。

その結果、ラット骨髓細胞に対する染色体異常誘発性は陰性と判定した。

(Huntingdon Research Centre Ltd., 1988年)

3. DNA損傷誘発性

枯草菌の組み換え修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、肝薬物代謝酵素系(S9-Mix)の存在および非存在下で、50~5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度でDNAの損傷誘発性を検定した。

その結果、S9-Mixの存在および非存在下ともDNA損傷誘発性は陰性と判定した。

(Huntingdon Research Centre Ltd., 1988年)

4. マウス小核試験

CD-1(ICR)系マウス1群雌雄各5匹を用い、アラニカルブを0、40.75、81.5および163mg/kgの用量で各1回強制経口投与した。投与24、48、72時間後に大腿骨から骨髓細胞を採取して塗抹標本を作製し、ギムザ染色後、正染および多染性赤血球を計測し、小核の有無を調査した。

その結果、マウス骨髓細胞に対する染色体切断能は陰性と判定した。

(Huntingdon Research Centre Ltd., 1988年)

一般薬理試験

アラニカルブの一般薬理試験として、中枢神経系に対する作用、呼吸・循環器系に対する作用、自律神経系および平滑筋に対する作用、消化管に対する作用、肝臓および腎臓に対する作用および血液に対する作用について検討した。

その結果、アラニカルブは無麻酔動物および麻酔動物の生体機能に対して、15mg/kgでは明らかな作用は認められなかった。一方、60mg/kgでは、中枢神経系に対

する作用として、つま先立ち・腹這い歩行・腹這い姿勢・振戦および自発運動の抑制、腎機能に対する作用として、 Na^+ 、 Cl^- 排泄量および Na^+/K^+ 比の増加、消化器に対する作用として、炭末輸送能の抑制がみられた。なお、呼吸・循環器系、自律神経系および平滑筋、肝臓、および血液に対する影響はなかった。

(㈱環境保健生物研究センター、1990年)

要約

アラニカルブの安全性を評価するために各種毒性試験を実施した。

原体の急性経口 LD_{50} はマウスおよびラットとも300 mg/kg以上であるが、アラニカルブを30%含有する乳剤「ランプリン乳剤30」の雌ラット経口 LD_{50} が300mg/kg以下であったことから、アラニカルブ原体およびこれを含有する製剤は劇物に指定されている。

原体および製剤の急性経皮 LD_{50} は、いずれも2000 mg/kg以上と経皮毒性は低かった。

原体および製剤の急性吸入 LC_{50} は、いずれも発生可能最高濃度以上であり、吸入毒性は低かった。

原体および製剤ともに皮膚一次刺激性はなかった。

原体および製剤ともに眼粘膜一次刺激性がみられたが、実用散布液（1000倍）では刺激性はみられなかった。

30%乳剤では軽度の皮膚感作性がみられたが、原体および40%水和剤では皮膚感作性はみられなかった。

アラニカルブには遅発性神経毒性、催奇形性、変異原性は認められなかった。また、亜急性毒性試験、慢性・発癌性試験および繁殖試験においても催腫瘍性および繁殖毒性を疑わせる結果は得られなかった。

薬理試験では高用量で中枢神経系、腎機能および消化器系に対する影響が認められた。

なお、本剤はカーバメート系化合物であり、解毒剤としては硫酸アトロピンが有効であることが、動物実験により報告されている。

以上のことから、アラニカルブは定められた使用方法および注意事項を遵守することにより、安全性を確保できる有用な農業資材である。

問合せ

大塚化学株式会社、農薬肥料開発部

〒540-0021 大阪府大阪市中央区大手通3-2-27