

オキシポコナゾール フマル酸塩の毒性試験の概要

株式会社エス・ディー・エス バイオテック 研究部
大塚化学株式会社 農薬肥料開発部

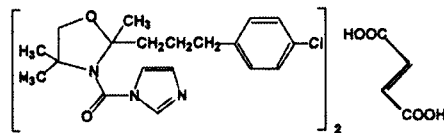
薬剤の概要

オキシポコナゾール フマル酸塩は、宇部興産と大塚化学により共同開発された新規化合物である。宇部興産は安全性が高く既存耐性菌に有効な殺菌剤の開発を目指す中でイミダゾール誘導体を多数合成しスクリーニングした結果、本化合物の発見に至った。両社は薬効、薬害および安全性の面から検討を加え、本化合物がすべての面で優れていると判断し、有効成分であるオキシポコナゾール2分子とフマル酸1分子よりなる本化合物を選抜した。なお、エス・ディー・エス バイオテックは2003年1月8日に宇部興産から登録の譲渡を受けた。

オキシポコナゾール フマル酸塩の20%水和剤（オーシャイン水和剤）は極めて広い病害に対して低薬量で有効な新規果樹用殺菌剤として、2000年4月28日付で登録された。

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：オキシポコナゾール フマル酸塩（ISO）
化学名：ビス [(RS)-1-[2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-2,4,4-トリメチル-1,3-オキサゾリジン-3-イルカルボニル]=イミダゾリウム]フマラート

構造式：



C A S 番号：174212-12-5
分子式：C₂₄H₃₀Cl₂N₆O₈
分子量：839.82
外観：白色結晶性粉末
密度：1.32g/cm³ (25℃)
融点：123.6~124.5℃
溶解度 (g/L, 25℃)：水 (pH 4)：0.0895、ヘキサン：0.129以下、ヘプタン：0.129以下、トルエン：0.859、キシレン：0.399、ジクロロメタン：134、アセトン：109、メタノール：109、エタノール：57.6、酢酸エチル：39.0、アセトニトリル：13.9
蒸気圧：5.42×10⁻⁶ Pa (25℃)
解離定数：pKa 4.08
分配係数 (n-オクタノール/水)：LogPow 3.69 (25℃, pH 7.5) (遊離体オキシポコナゾールの測定値)

表1 オキシポコナゾール フマル酸塩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	1073	(株) パナファーム・ラボラトリーズ (1997年)
			雌	702	(株) パナファーム・ラボラトリーズ (1997年)
	ラット	経口	雄	1424	(株) パナファーム・ラボラトリーズ (1997年)
			雌	1035	(株) パナファーム・ラボラトリーズ (1997年)
		経皮	雄	>2000	(株) パナファーム・ラボラトリーズ (1997年)
			雌	>2000	(株) パナファーム・ラボラトリーズ (1997年)
	吸入	雄	>4398mg/m ³	(株) 新日本科学 (1996年)	
		雌	>4398mg/m ³	(株) 新日本科学 (1996年)	
20% 水和剤	マウス	経口	雄	4183	(株) パナファーム・ラボラトリーズ (1998年)
			雌	4183	(株) パナファーム・ラボラトリーズ (1998年)
	ラット	経口	雄	3648	(株) パナファーム・ラボラトリーズ (1998年)
			雌	2958	(株) パナファーム・ラボラトリーズ (1998年)
		経皮	雄	>2000	(株) パナファーム・ラボラトリーズ (1998年)
			雌	>2000	(株) パナファーム・ラボラトリーズ (1998年)
	吸入	雄	>4.6 mg/L	ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社 (1998年)	
		雌	>4.6 mg/L	ウィル・リサーチ・ラボラトリーズ社 (1998年)	

安定性：熱（54～55℃）：14日間全く分解がみ
られず安定、酸：やや不安定、アルカリ：
安定、光安定性：やや不安定

本剤の毒性試験の概要を以下に示す。

急性毒性試験

マウス、ラットにおける原体および20%水和剤の急性毒性を表1に要約した。

オキシポコナゾール フマル酸塩の原体および製剤ともに普通物相当である。

刺激性試験・感作性試験

1. 眼粘膜一次刺激性試験

0.1g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。また、点眼後洗眼した結果、刺激性の軽減がみられた。

((株) パナファーム・ラボラトリーズ、1997年)

0.1gの20%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、極く軽度の刺激性が認められた。また、点眼後洗眼した結果、刺激性は認められず、洗眼効果が確認された。

((株) パナファーム・ラボラトリーズ、1998年)

2. 皮膚一次刺激性

0.5g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。

((株) パナファーム・ラボラトリーズ、1997年)

0.5gの20%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。

((株) パナファーム・ラボラトリーズ、1998年)

3. 皮膚感作性

原体の皮膚感作性を、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。

((株) パナファーム・ラボラトリーズ、1997年)

20%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。

((株) パナファーム・ラボラトリーズ、1998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系マウスを1群雌雄各12匹とし、オキシポコナゾール フマル酸塩を0、80、500および3000ppm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、80ppm投与群においては検体投与に起因すると思われる影響は認められなかった。500ppm投与群では、総ビリルビンの減少、肝臓の重量と対体重比の増加がみられた。3000ppm投与群では、体重増加抑制、総ビリルビンの減少、クレアチニンおよび総蛋白の増加、肝臓の重量と対体重比の増加および脂質空胞化の発現頻度の増加がみられた。

以上より、本試験における無毒性量は、雌雄とも80ppm（雄：11.4mg/kg/日、雌：13.4mg/kg/日）と判断された。

(ハンティンドン・ライフ・サイエンス社、1997年)

2. ラットを用いた13週間亜急性経口毒性試験

F-344系ラットを1群雌雄各10匹とし、オキシポコナゾール フマル酸塩を0、80、300、および1200ppm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、80ppm投与群においては検体投与に起因すると思われる影響は認められなかった。300ppm投与群では、体重増加抑制、総コレステロールの増加、腎臓の対体重比の増加がみられた。1200ppm投与群では、体重増加抑制、 γ -GTPおよび総コレステロールの増加ならびにトリグリセリドの減少、肝臓の重量の増加、腎臓の対体重比の増加、および肝臓の脂質空胞化および小葉中心性肝細胞肥大の発現頻度の増加がみられた。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄とも80ppm（雄：6.7mg/kg/日、雌：7.2mg/kg/日）と判断された。

(ハンティンドン・ライフ・サイエンス社、1996年)

3. イヌを用いた13週間亜急性経口毒性試験

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オキシポコナゾール フマル酸塩を0、6、25および100mg/kg/日の用量で13週間にわたって1日1回経口投与した。

その結果、25mg/kg/日以下の投与群では検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。100

mg/kg/日投与群では体重増加抑制、摂餌量および食餌効率の減少がみられ、肝臓では重量増加を伴った小葉中心性の肝細胞の肥大がみられ、ALP活性の高値もみられた。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄とも25mg/kg/日と判断された。

((株) ポゾリサーチセンター、1997年)

慢性毒性および発癌性

1. マウスを用いた78週間発癌性試験

CD-1系マウスを1群雌雄各52匹とし、オキシポコナゾール フマル酸塩を0、30、120および500ppmの濃度となるよう粉末飼料に混入し、78週間にわたって自由摂取させた。

その結果、120ppm以下の投与群においては検体投与に起因すると思われる毒性学的な影響は認められなかった。500ppm投与群で雄の肝臓重量の増加がみられた。

したがって、本試験における無毒性量は、雄で120ppm (14.5mg/kg/日)、雌で500ppm (73.7mg/kg/日)と判断された。また、本剤の催腫瘍性はないものと考えられた。

((ハンティンドン・ライフ・サイエンス社、1998年))

2. ラットを用いた104週間慢性/発癌性試験

F-344系ラットを1群雌雄各70匹とし、オキシポコナゾール フマル酸塩を0、30、60、150、および400ppm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、60ppm以下の投与群においては検体投与による影響は認められなかった。150ppm以上の投与群で体重増加の抑制がみられた。400ppm投与群で肝臓重量の増加と小葉中心性肝細胞の脂質空胞化と好塩基性病巣がみられた。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄とも60ppm (雄：3.0mg/kg/日、雌：3.9mg/kg/日)と判断された。また、本剤の催腫瘍性はないものと考えられた。

((ハンティンドン・ライフ・サイエンス社、1998年))

3. 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オキシポコナゾール フマル酸塩を0、3、12および50mg/kg/日の用量で52週間経口投与した。

その結果、3mg/kg/日投与群では検体投与の影響

と考えられる変化は認められなかった。12mg/kg/日以上以上の投与群で肝臓重量の増加と小葉中心性の肝細胞の肥大がみられた。50mg/kg/日投与群では体重増加抑制がみられ、肝臓の変化と関連すると思われるALP活性の高値がみられた。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄とも3mg/kg/日と判断された。

((株) ポゾリサーチセンター、1998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24匹とし、オキシポコナゾール フマル酸塩を0、60、250および1000ppmの濃度となるよう粉末飼料に混入し、P世代からF₂仔離乳時まで自由摂取させた。

その結果、60ppm投与群では検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。250ppm以上の投与群で親動物の体重増加抑制および小葉中心性肝細胞肥大を伴う肝臓の重量増加がみられ、また仔動物では1000ppm投与群で哺育仔の体重の低値がみられた。繁殖性に関しては何ら影響は認められなかった。

したがって、無毒性量は、親動物では60ppm (P：雄4.13mg/kg/日、雌4.70mg/kg/日、F₁：雄4.85mg/kg/日、雌4.99mg/kg/日)、仔動物では250ppm (F₁：雄17.2mg/kg/日、雌19.3mg/kg/日、F₂：雄19.6mg/kg/日、雌20.8mg/kg/日)と判断された。繁殖能力については最高投与量の1000ppm (P：雄70.4mg/kg/日、雌76.7mg/kg/日、F₁：雄80.5mg/kg/日、雌81.9mg/kg/日)でも影響は認められなかった。

((財) 残留農薬研究所、1998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24匹とし、オキシポコナゾール フマル酸塩を0、5、20および100mg/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、母動物の5および20mg/kg/日投与群では検体投与による影響は認められなかった。100mg/kg/日投与群では投与期間中に体重増加抑制および飼料消費量の減少がみられた。胎仔の外表、内臓および骨格奇形の発現頻度は全ての検体投与群で対照群と同等であった。

したがって、本試験における母動物の無毒性量は20mg/kg/日であり、胎仔の無毒性量は5mg/kg/日で

あった。また、最高投与量の100mg/kg/日でも胎仔に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

((財) 残留農薬研究所、1996年)

3. ウサギを用いた催奇形性試験

日本白色種雌ウサギを1群18匹とし、オキシポコナゾール フマル酸塩を0、5、15、および50mg/kg/日の投与量で妊娠6日から18日までの13日間1日1回経口投与した。

その結果、一般症状では著変はみられなかった。50mg/kg/日投与群では投与期間中に体重増加抑制および摂餌量の極く僅かな減少がみられた。胎仔の外表面、骨格および内臓検査において、対照群と検体投与群との間に奇形および変異の発現率の統計学的有意差は認められなかった。

以上より、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母動物における無毒性量は15mg/kg/日であった。胎仔における無毒性量は50mg/kg/日であった。また、最高投与量の50mg/kg/日でも胎仔に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

((財) 残留農薬研究所、1996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、およびTA1537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10~5000 μ g/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断された。

((株) ビー・エム・エル、1995年)

2. *In vitro* 染色体異常誘発性

チャイニーズハムスターの継代培養したCHL細胞を用い、オキシポコナゾール フマル酸塩を35、50、65、および80 μ g/mL (非代謝活性化)、あるいは31.3、62.5、125および250 μ g/mL (代謝活性化) 処理し、構造異常の種類と異常を有する細胞数を観察し、染色体異常誘発性を検定した。

その結果、非代謝活性化および代謝活性化ともに、染色体異常誘発性は陰性と判断された。

((株) ビー・エム・エル、1996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、270~17400 μ g/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断された。

((株) ビー・エム・エル、1995年)

4. マウス小核試験

ddY系マウス1群雌雄各6匹を用い、オキシポコナゾール フマル酸塩を125、250および500mg/kgの用量で、各2回、腹腔内投与した。最終投与後24および48時間に大腿骨から骨髓細胞を採取して塗抹標本を作製し、アクリジン・オレンジ染色後、小核を持つ多染性赤血球の出現頻度を調査した。

その結果、小核誘発性は陰性と判断された。

(大塚化学 (株)、1997年)

一般薬理試験

オキシポコナゾール フマル酸塩の一般薬理試験として、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系および平滑筋、消化器系、骨格筋、および腎機能に対する作用について検討した。

その結果、オキシポコナゾール フマル酸塩は、非特異的な変化が致死用量またはその近傍で認められたが、低用量では全ての試験項目で本剤に起因すると思われる影響は認められなかった。

((財) 残留農薬研究所、1998年)

要約

オキシポコナゾール フマル酸塩の安全性を評価するために各種毒性試験を実施した。

オキシポコナゾール フマル酸塩原体およびそれを20%含有する製剤「オーシャイン水和剤」の急性経口LD₅₀値はラットおよびマウスとも700mg/kg以上であった。なお、非特異的な中毒症状が見られたが、すべて消失した。種差、性差は認められなかった。原体および製剤のラットに対する急性経皮LD₅₀値ならびに急性吸入LC₅₀値は、いずれも投与可能最大量である2000mg/kg以上ならびに4000mg/m³以上であった。したがって、原体および製剤とも普通物相当であった。

原体および製剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験では、皮膚刺激性は認められなかった。ウサギ

を用いた眼粘膜一次刺激性試験では原体および製剤とも極く軽度の刺激性が認められたが、洗眼することによりその刺激性は軽減あるいは消失した。モルモットを用いた皮膚感作性試験では、原体および製剤とも感作性は認められなかった。

ラットおよびウサギを用いた催奇形性試験では催奇形性は認められなかった。さらに、一連の変異原性試験、ラット、マウスおよびイヌを用いた亜急性毒性試験、および慢性毒性試験あるいは発癌性試験、ラットを用いた2世代繁殖毒性試験においても、遺伝毒性、催腫瘍性あるいは繁殖毒性を疑わせるような知見は認められなかった。

一般薬理試験では、非特異的な変化が致死用量またはその近傍で認められたが、低用量では全ての試験項目で本剤に起因すると思われる影響は認められなかった。

以上のことから、オキシポコナゾール フマル酸塩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、安全性を十分に確保できる有用な農業資材である。

問合せ

株式会社エス・ディー・エス バイオテック 研究部

〒105-0014 東京都港区芝2-5-6

大塚化学株式会社 農薬肥料開発部

〒772-8602 徳島県鳴門市里浦町里浦字花面615