

アセタミプリド(モスピラン)の毒性学的安全性

日本曹達株式会社 農業化学品事業部 農業化学品開発部
Nippon Soda Co., Ltd. Agro Products Div.,
Product Development Dept.

〔はじめに〕

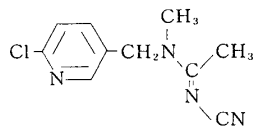
アセタミプリド(モスピラン)は、日本曹達(株)により発明開発され平成7年に農薬登録された、コナガ・アブラムシ・スリップスなどに優れた活性を有する新規殺虫剤である。

安全性研究において、種々の知見を得ているが、今回は毒性試験すなわち、急性毒性、刺激性、感作性、亜急性毒性、慢性毒性、繁殖性、催奇形性、変異原性、薬理に関する試験成績の概要を報告する。

〔名称・化学構造と性状〕

化学名：(E)-N¹-[(6-クロロ-3-ピリジル)メチル]-N²-シアノ-N¹-メチルアセトアミジン

構造式：



分子式・・・C₁₀H₁₁ClN₄

分子量・・・222.68

融点・・・98.9℃

蒸気圧・・・1.0×10^{-6}Pa (25℃)

分配係数(n-オクタノール/水)

・・・log Pow=0.80

解離定数・・・0.7 (ピリジンN)

種類名；アセタミプリド

商品名：モスピラン

溶解度 (25℃)：精製水 4.25g / ℓ,

アセトン>200g / ℓ,

メタノール>200g / ℓ,

クロロホルム>200g / ℓ,

アセトニトリル>200g / ℓ,

ヘキサン 4.31×10^{-3} g / ℓ,

キシレン 34.5g / ℓ

〔毒性試験〕

1. 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、以下に示す通りである。

急性経口毒性試験において、中毒症状として振戦、うずくまり、反応性低下、側臥位等が観察された。

急性吸入毒性試験では、粉塵発生装置を用いて検体のダストを発生させた。300mg / m³はダスト発生の最高濃度であった。中毒症状としては、頭部の脱毛・散瞳・振戦がみられた。

2. 刺激性試験

眼粘膜一次刺激性 9匹のウサギの右眼にアセタミプリド0.1gを処理し、3匹は2～3分後に洗眼した。6匹については洗眼せずに、投与後1時間、1日目、2日目、および3日目に、角膜・虹彩・結膜の刺激性変化を Draize 法に従って観察した。

動物種	経路(性)	数	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (報告年)
ラット	経口(雄)	各5匹	100~510	217	日本曹達 株式会社 (1992)
	経口(雌)	各5匹	80~510	146	
マウス	経口(雄)	各5匹	100~400	198	
	経口(雌)	各5匹	100~400	184	
ラット	経皮(雄)	5匹	2,000	>2,000	日本曹達 株式会社 (1994)
	経皮(雌)	5匹	2,000	>2,000	
ラット	吸入(雄) (ダスト)	各5匹	89~300 (mg/m ³)	>300 (mg/m ³)	日本曹達 株式会社 (1994)
	(4hr)(雌)	各5匹	89~300	>300	

3日後には消失する軽い充血が、結膜にみられたが、充血の程度は、陰性反応の範囲内であり、アセタミプリドはウサギの眼粘膜に対して、刺激性はないものと判断される。

皮膚一次刺激性 9匹のウサギの背部を刈毛し、アセタミプリド0.5gを水で湿らせて塗布した。塗布時間は4時間とし、塗布終了後1時間、1日目、2日目および3日目に Draize 法に従って観察した。

塗布部位の皮膚には全く刺激性変化は認められず、アセタミプリドはウサギの皮膚に対し刺激性はないものと判断される。

(試験機関：日本曹達㈱、1993年報告)

3. 皮膚感作性試験

ハートレイ系モルモット一群雌10匹に DNCB を陽性対照として、Maximization 法を用いて検討した。すなわち、背部に皮内注射し、7日後に閉鎖塗布をする2段階の感作を行い、感作終了後12日目に、感作部位と異なる体側部に閉鎖塗布し、誘発した。誘発終了後、24および48時間目に適用部位の変化を肉眼的に観察した。

陽性対照群においては、明瞭な紅斑がみられたが、アセタミプリド処理部位に皮膚反応は全く認められなかった。従って、アセタミプリドの皮膚感作性は陰性であると判断される。

(試験機関：日本曹達㈱、1993年報告)

4. 急性遅発性神経毒性

14ヵ月齢の雌ニワトリ(褐色レグホン)、一群32羽にアセタミプリドをLD₅₀値の129mg/kgで単回投与し、21~22日間観察した。

その結果、遅発性神経毒性を示唆する運動失調および組織学的変化は認められず、脳および脊髄の神経毒性エステラーゼにも投与による影響は認められなかった。アセタミプリドはニワトリに対し急性遅発性神経毒性を示さないものと判断される。(試験機関：Huntingdon Research Center、1994年)

5. 亜急性毒性試験

ラットにおける亜急性毒性試験 6週齢のCD(SD)系ラット、一群雌雄各10匹にアセタミプリドを、0、50、100、200、800および1,600ppm

の濃度で飼料に混入し、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。

試験項目と試験結果は以下の通りである。一般状態、死亡率、眼科学的検査、血液学的検査および肉眼病理検査；投与による変化は認められなかった。

体重変化；800ppm以上の群で軽度な体重増加抑制がみられた。

摂餌量および摂餌効率；800ppm以上の群で摂餌量の減少がみられた。

血液化学検査；1,600ppm群の雄で総コレステロールの増加がみられた。

尿検査；1,600ppm群の雄でケトン体の有意な減少がみられた。

臓器重量；800ppm以上の群で肝臓の対体重比の増加および甲状腺重量と対体重比の増加がみられた。

病理組織学的検査；800ppm以上の群で小葉中心性の肝細胞肥大がみられた。

以上の結果から、アセタミプリドの最大無作用量は雌雄とも200ppm(雄：12.4、雌：14.6mg/kg/day)と判断される。(試験機関：日本曹達㈱、1993年報告)

マウスにおける亜急性毒性試験 7週齢のICR系マウス、一群雌雄各10匹にアセタミプリドを、0、400、800、1,600及び3,200ppmの濃度で飼料に混入し、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。

その結果、3,200ppm群の雄雌各2匹が試験途中で死亡したが、このほかの一般状態、眼科学的検査、肉眼病理検査では投与による変化は認められなかった。投与による影響として、1,600ppm以上の群で体重増加抑制と摂餌量の減少がみられ、それに伴う湿重量の減少が種々の臓器にみられた。800ppm以上の群では肝臓の対体重比の増加もみられた。血液化学検査で、800ppm以上の群に総コレステロールの低下がみられ、3,200ppm群ではGPT、GOT等の増加がみられた。病理組織学的検査の結果、1,600ppm群で肝細胞のび慢性の脂肪沈着がみられ、3,200ppm群では、小葉中心性の肝細胞肥大等がみられた。

以上の結果から、アセタミプリドの最大無作用量は雌雄とも400ppm(雄：53.2、雌：64.6mg/kg/day)と判断される。(試験機関：日本曹達㈱、1993年報告)

イヌにおける亜急性毒性 6ヵ月齢のビーグル犬、一群雌雄各4匹にアセタミプリドを、0、320、800および2,000ppmの濃度で飼料に混入し、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。

試験項目と試験結果は以下の通りである。一般状態、死亡率、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学検査、尿検査、肉眼病理検査、臓器重量および病理組織学的検査；投与による変化は認められなかった。

体重変化；2,000ppm群に体重増加抑制がみられた。

摂餌量；2,000ppm群に摂餌量の減少がみられた。

以上の結果から、アセタミプリドの最大無作用量は雌雄とも800ppm（雌雄共：32mg/kg/day）と判断される。（試験機関：Bio/dynamics、1994年報告）

6. 慢性毒性および発がん性

イヌにおける慢性毒性 6ヵ月齢のビーグル犬、一群雌雄各4匹にアセタミプリドを、0、240、600および1,500ppmの濃度で飼料に混入し、12ヵ月間にわたって随時摂食させた。

試験項目と試験結果は以下の通りである。一般状態、死亡率、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学検査、尿検査、肉眼病理検査、臓器重量および病理組織学的検査；投与による変化は認められなかった。

体重変化；1,500ppm群に体重増加抑制がみられた。

摂餌量；1,500ppm群に摂餌量の減少がみられた。

以上の結果から、アセタミプリドの最大無作用量は雌雄とも600ppm（雄：20、雌：21mg/kg/day）と判断される。（試験機関：Pharmacology LSR、1994年報告）

ラットにおける慢性毒性／発がん性 6週齢のCD(SD)BRラット、一群雌雄各60匹にアセタミプリドを、0、160、400および1,000ppmの濃度で飼料に混入し、24ヵ月間にわたって随時摂食させた。投与後12ヵ月時に各群雌雄10匹を中間屠殺した。

試験項目と試験結果は以下の通りである。一般状態、死亡率、飲水量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、臓器重量および肉眼病理検査；投与による変化は認められなかった。

体重変化；400ppm以上の群で体重増加抑制がみられた。

摂餌量、摂餌効率；400ppm以上の群で摂餌量の減少が、1,000ppm群で摂餌効率の減少がみられた。

病理組織学的検査；400ppm以上の群に肝細胞肥大が、1,000ppm群に肝細胞の空胞変性がみられた。

以上の結果から、アセタミプリドの最大無作用量は160ppm（雄：7.1、雌：8.8mg/kg/day）と判断される。また、最高投与量である1,000ppmでも発癌性はないと判断される。（試験機関：International Research and Development Corporation (IRDC)、1994年報告）

マウスにおける発癌性試験 6週齢のCD-1(ICR)系マウス、一群雌雄各60匹にアセタミプリドを、0、130、400および1,200ppmの濃度で飼料に混入し、18ヵ月間にわたって随時摂食させた。投与後12ヵ月時に各群雌雄10匹を中間屠殺した。

試験項目と試験結果は以下の通りである。一般状態、死亡率、血液学的検査および肉眼病理検査；投与による変化は認められなかった。体重変化；400ppm以上の群で体重増加抑制がみられた。

摂餌量および摂餌効率；1,200ppm群に摂餌量の減少がみられた。

臓器重量；400ppm以上の群で肝臓の対体重比の増加がみられた。

病理組織学的検査；1,200ppm群では肝細胞肥大が高頻度にみられた。

以上の結果から、アセタミプリドの最大無作用量は130ppm（雄：20.3、雌：25.2mg/kg/day）と判断される。また、最高投与量である1,200ppmでも発癌性はないと判断される。（試験機関：International Research and Development Corporation (IRDC)、1994年報告）

7. 繁殖試験

一群雌雄各26匹のCD(SD)系ラットにアセタミプリドを、0、100、280、800ppm含有した飼料を二世世代にわたって摂取させた。試験結果は以下の通りである。

親世代

一般状態、死亡率、交尾率、受胎率および妊

娠率には投与による変化は認められなかった。280ppm以上の群に体重の増加抑制と摂餌量の減少および肝臓への影響（肝細胞肥大、肝空胞変性）がみられた。

次世代

800ppm群に仔の発育抑制および生存率の低下がみられた。

以上の結果から、アセタミプリドは最高投与量である800ppm（雄：54.6～65.0mg/kg/day、雌：66.5～87.1mg/kg/day）においても繁殖機能に対する影響は認められず、最大無作用量は100ppm（雄：6.67～7.60、雌：8.42～9.40mg/kg/day）と判断される。（試験機関：International Research and Development Corporation (IRDC)、1994年報告）

8. 催奇形性試験

ラットにおける催奇形性 アセタミプリドを、Tween 80を0.01%含む5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、CD (SD) 系妊娠雌ラット（11週齢）一群24匹に妊娠6日目から15日目まで、0、5、16、50mg/kgの投与レベルで経口投与し、妊娠21日目に帝王切開した。試験項目と試験結果は以下の通りである。

親動物

一般状態、生死、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎仔数に、投与による変化は認められなかった。

体重変化および摂餌量；50mg/kg投与群において、有意な体重増加抑制と摂餌量の減少がみられた。

病理解剖；50mg/kg投与群において、肝臓重量と対体重比の増加、腎臓重量の対体重比の有意な増加がみられた。

生存胎仔

体重測定、性別の判定および外表異常、骨格異常、内臓異常の有無を検査したが、投与による変化は認められなかった。

以上の結果から、アセタミプリドの最大無作用量は親動物に対し16mg/kg/day、胎仔に対し50mg/kg/day以上であり、最高投与量の50mg/kg/dayを投与しても催奇形性は認められなかった。（試験機関：日本曹達㈱、1994年報告）

ウサギにおける催奇形性 アセタミプリドを、Tween 80を0.01%含む5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、ニュージーランド白色妊娠雌ウサギ（約5ヵ月齢）、一群17匹に妊娠6日目から18日目まで、0、7.5、15、30mg/kgの投与レベルで経口投与し、妊娠28日目に帝王切開した。試験項目と試験結果は以下の通りである。

親動物

一般状態、生死、病理解剖、子宮重量、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎仔数に、投与による変化は認められなかった。

体重測定、摂餌量；30mg/kg群のみに体重増加の抑制、摂餌量の減少がみられた。

生存胎仔

体重測定、性別の判定および外表異常、骨格異常、内臓異常の有無を検査したが、投与による変化は認められなかった。

以上の結果から、アセタミプリドの最大無作用量は親動物に対し15mg/kg/day、胎仔に対し30mg/kg/day以上であり、最高投与量の30mg/kg/dayを投与しても催奇形性は認められなかった。（試験機関：日本曹達㈱、1994年報告）

9. 変異原性試験

復帰変異原性試験 (Ames test) ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 TA 系4株およびトリプトファン要求性大腸菌 WP 2 *uvrA* 株を用い、ラット肝臓の薬物代謝酵素系 (S-9) による代謝活性化を含む試験を、313～5,000 μ g/プレートの濃度で行った。

その結果、アセタミプリドは復帰変異原性に対して陰性であった。（試験機関：日本曹達㈱、1993年報告）

in vitro 染色体異常試験 チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL) を用い、薬物代謝酵素系 (S-9) の存在および非存在下で *in vitro* で染色体異常誘発性を試験した。試験濃度は直接法で175～2,000 μ g/ml、代謝活性化法で750～5,000 μ g/mlとした。

その結果、アセタミプリドは *in vitro* 条件下では染色体異常誘発性があるものと判断された。（試験機関：日本曹達㈱、1993年報告）

in vivo 染色体異常試験 ラット骨髄の中期分裂

細胞における染色体異常誘発性を *in vivo* により検討した。

ラットにアセタミプリド250mg/kgを経口投与し、投与後、6、24および48時間に屠殺し、大腿骨を取り出し、骨髓中期分裂細胞を観察した。

その結果、アセタミプリドは *in vivo* 条件下で染色体異常誘発性に対して陰性であった。(試験機関：Safepfarm Lab.、1993年報告)

小核試験 マウス骨髓多染性赤血球における小核誘発能について検討した。

マウスにアセタミプリド20、40、80mg/kgを経口投与し、投与後、24、48および72時間に、屠殺し、大腿骨を取り出し、骨髓細胞を観察した。その結果、アセタミプリドは *in vivo* 条件下で骨髓多染性赤血球の小核を誘発せず、染色体異常誘発性に対して陰性であった。(試験機関：Hazleton Washington Inc.、1994年報告)

DNA修復試験 (Rec assay) 枯草菌 H-17、M-45株を用い、679.4~21,740 μ g/ディスクの濃度で試験した。陽性および陰性対照として Mitomycin C および硫酸カナマイシンをそれぞれ用いた。

その結果、アセタミプリドはDNA損傷性に対して陰性であった。(試験機関：日本曹達㈱、1992年報告)

不定期 DNA 合成試験 ラット初代培養肝細胞を用いて *in vitro* で不定期 DNA 合成 (UDS) を検討した。試験濃度は0.5~5000 μ g/mlとし、William と Butterworth の方法で、核内のグレイン数と細胞質内のグレイン数の差を UDS の数として求めた。

その結果、アセタミプリドは核内のグレイン数を増加させず、DNA 損傷誘発性に対して陰性であった。(試験機関：Hazleton Washington Inc.、1994年報告)

10. 生体の機能に及ぼす影響

一般薬理試験 アセタミプリドは、自律神経に対する作用として血圧降下、散瞳および胃腸管運動抑制等、骨格筋に対する作用として筋弛緩作用、中枢神経に対する作用として振戦および自発運動量減少等、その他の作用として抗利尿作用を示した。これらの作用は主として神経系、特に自律神経節および神経筋接合部に対する遮断作用によると考えられ、その作用発現用量は、

腹腔内投与においては10mg/kg、静脈内投与においては3mg/kg、経口投与においては40mg/kg、*in vitro* 試験においては10⁻⁴g/mlであった。(試験機関：日本曹達㈱、1993年報告)

解毒〔治療効果〕試験 アセタミプリドをマウスに150mg/kg(死亡率約80%)を経口投与した直後に数種の解毒剤を1回投与した。

その結果、グルタチオン(10、30mg/kg)、グリチルリチン(2、6mg/kg)およびL-メチオニン(20、50mg/kg)を各1回静脈内投与することにより、死亡時間の延長はみられなかったが、アセタミプリドによる死亡率の有意な低下が認められた。また、中毒症状の強さを示すスコアも有意に低下し、症状の軽減も認められた。(試験機関：日本曹達㈱、1994年報告)

11. 要約

アセタミプリドの安全性を評価するために各種毒性試験を行った。

アセタミプリドの、ラットおよびマウスでの急性経口LD₅₀値は約200mg/kgと劇物相当であった。薬理試験の結果、本剤は神経系に対する遮断作用を有すると考えられたが、急性遅発性神経毒性は示さなかった。眼、皮膚一次刺激性および皮膚感作性は認められなかった。亜急性毒性および慢性毒性/発癌性試験では、体重増加抑制および薬物代謝を行う肝臓に対する影響がみられ、最大無作用量は犬20、ラット7.1、マウス20.3mg/kg/dayと判断される。また、繁殖性に及ぼす影響、催奇形性はなかった。*in vitro* 条件下で染色体異常誘発性がみられたが、上位試験である *in vivo* 条件下で染色体異常誘発性がなかったことから、変異原性はないと判断される。

これら安全性試験に基づき、平成7年11月に農薬登録され、登録保留基準は果実5ppm、野菜5ppm、いも類0.5ppm、茶50ppmと設定された。

アセタミプリド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、有用な農業資材の一つである。

問い合わせ先
農業化学事業部 農業化学品開発部