

# フルアクリピリム(タイタロン)の 毒性学的安全性

日本曹達株式会社 農業化学品事業部  
農業化学品登録グループ

Nippon Soda Co., Ltd. Agro Products Div. Regulatory Affairs Dept.

## はじめに

フルアクリピリム(タイタロン)は、日本曹達(株)が開発し、平成13年12月に農薬登録された、各種ハダニ類に対して低濃度で優れた活性を有する新規殺ダニ剤である。本剤は既存の殺ダニ剤に対して抵抗性を発達させたハダニ類に対しても高い効果を示し、作用の発現が速効的であり、残効性にも優れるという特徴を有している。

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、発癌性、繁殖毒性、催奇形性、変異原性、薬理作用に関する試験成績の概要を報告する。

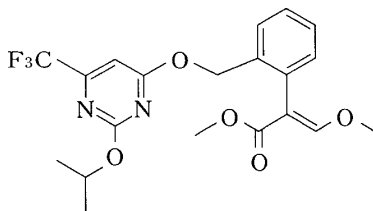
## 名称・化学構造と性状

一般名：フルアクリピリム、 fluacrypyrim

商品名：タイタロン®、 Titaron®

化学名：メチル=(*E*)-2-{ $\alpha$ -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]-*o*-トリル}-3-メトキシアクリラート

methyl(*E*)-2-{ $\alpha$ -[2-isopropoxy-6-(trifluoromethyl)pyrimidine-4-yloxy]-*o*-tolyl}-3-methoxyacrylate (IUPAC)



## 構造式：

CAS番号	.....	178813-81-5
分子式	.....	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
分子量	.....	426.39
融点	.....	107.2~108.6°C
沸点	.....	309.7°Cで全量消失
蒸気圧	.....	2.69×10 <sup>-6</sup> Pa (20°C)
解離定数	.....	20°CでpH0.44から13.04の範囲で解離定数なし
溶解度 (20°C)		蒸留水 3.44×10 <sup>-4</sup> g/l ジクロロメタン 579g/l アセトン 278g/l トルエン 192g/l キシレン 119g/l アセトニトリル 287g/l メタノール 27.1 g/l エタノール 15.1 g/l 酢酸エチル 232g/l
分配係数 (25°C)		pH 4.0 : 43421 (log Pow = 4.64) pH 6.8 : 32444 (log Pow = 4.51) pH 10.1 : 34649 (log Pow = 4.54)

## 毒性試験

### 1. 急性毒性

ラットおよびマウスにおける原体及び30%フロアブル剤の急性毒性は表1に要約した。いずれの投与経路においても、特記すべき中毒症状は認められなかった。

表1 急性毒性試験結果

検体	動物	投与経路	性	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	試験機関 (報告年)
原体	マウス	経口	雄 雌	>5,000 >5,000	日本曹達(株) 小田原研究所 (1995年)
	ラット	経口	雄 雌	>5,000 >5,000	日本曹達(株) 小田原研究所 (1995年)
	ラット	経皮	雄 雌	>2,000 >2,000	Covance UK (1999年)
	ラット	吸入	雄 雌	>5,090 >5,090 (mg/m <sup>3</sup> )	Covance UK (2000年)
30% フロアブル	マウス	経口	雄 雌	>5,000 >5,000	Safepharma (1999年)
	ラット	経口	雄 雌	>5,000 >5,000	Safepharma (1999年)
	ラット	経皮	雄 雌	>2,000 >2,000	Safepharma (1999年)
	ラット	吸入	雄 雌	>5,090 >5,090 (mg/m <sup>3</sup> )	Safepharma (1999年)

## 2. 刺激性及び感作性

### 1) 眼粘膜一次刺激性試験

6匹のニュージーランド白色種ウサギの右眼に原体52mgを処理した結果、結膜にごく軽微な刺激性が認められたが、24時間後には消失した。(Covance UK, 1999年)

6匹のニュージーランド白色種ウサギの右眼に30%フロアブル0.1mlを処理した結果、結膜に軽微な刺激性が認められたが、48時間後には回復した。(Safepharma Labs., 1999年)

6匹のニュージーランド白色種ウサギの右眼に30%フロアブルの2,000倍水希釈液0.1mlを処理した結果、刺激性変化は一切認められなかった。(Safepharma Labs., 1999年)

### 2) 皮膚一次刺激性試験

6匹のニュージーランド白色種ウサギの背部を刈毛し、原体0.5gを水で湿らせ4時間塗布した結果、刺激性は認められなかった。

(Covance UK, 1999年)

6匹のニュージーランド白色種ウサギの背部を刈毛し、30%フロアブル0.5mlをガーゼに塗

り、塗布した結果、軽度の皮膚刺激性が認められたが、48時間後にはすべて回復した。(Safepharma Labs., 1999年)

### 3) 皮膚感作性

ハートレー系モルモット1群雌20匹を用いて、Maximization法により原体の皮膚感作性を検討した結果、皮膚反応は認められず陰性と判断された。

(日本曹達(株)小田原研究所、1996年)

ハートレー系モルモット1群雌20匹を用いて、Buehler法により30%フロアブル剤の皮膚感作性を検討した結果、皮膚反応は認められず陰性と判断された。

(Safepharma Labs., 1999年)

## 3. 亜急性毒性

### 1) ラットを用いた3ヵ月間亜急性

#### 毒性試験

6週齢のCrj:CD(JGS)ラット、1群雌雄各10匹に原体を0、80、400、2,000および10,000ppmの濃度で混入した飼料を3ヵ月間摂取させた。

その結果、雄では2,000ppm以上、雌では10,000ppm群において体重増加抑制が認められ、雌では摂餌量の減少も散見された。血液検査では、10,000ppm雄で平均赤血球容積(MCV)の減少と血小板数の増加が認められ、投与による影響と判断された。血液生化学検査及び尿検査、眼科学的検査では、投与に関連する変化は認められなかった。

剖検の結果、2,000ppm以上の雌で肝臓の対体重比の有意な増加が認められた。肉眼病理検査では投与に関連した異常は認められなかった。病理組織学的検査においても、投与に関連する所見はみられなかった。

以上の結果から、本試験における無毒性量(NOEL)は、雄で2,000ppm(129.2mg/kg/day)、雌で400ppm(30.2mg/kg/day)であると判断された。

(日本曹達(株)小田原研究所、1996年)

### 2) マウスを用いた3ヵ月間亜急性毒性試験

6週齢のSwiss Crj:CD-1(ICR)BRマウス、1群雌雄各15匹に原体を0、300、1,000、3,000および7,000 ppmの濃度で混入した飼料を3ヵ月間摂食させた。

その結果、7,000 ppm群の雄で投与初期に体重増加量の減少が認められ、3,000 ppm以上の雄で投与1週目に摂餌量の減少が認められた。この減少は被験物質への忌避作用のためと推察された。眼科検査では異常はみられなかった。血液検査及び血液生化学的検査の結果、投与に関連する変化はみられなかった。

剖検の結果、3,000 ppm以上の群の雌雄で肝臓重量の増加が認められたが病理組織学所見がみられなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。肉眼病理検査では、投与に関連のある変化は認められなかった。病理組織学的検査でも投与に関連する所見は認められなかった。

以上の結果から、本試験における無毒性量(NOEL)は雌雄とも7,000 ppm(雄:1.14 g/kg/day、雌:1.43 g/kg/day)と判断された。

(ClinTrials BioResearch, 2000年)

### 3) イヌを用いた3ヵ月間亜急性毒性試験

約6ヵ月齢のビーグル犬、1群雌雄各4匹に原体をカプセルに充填し0、20、150および1,000 mg/kg/dayの用量で3ヵ月間経口投与した。

その結果、150 mg/kg以上の投与群で軟便、下痢及び嘔吐が対照群に比して高率に観察され、投与による影響と考えられた。体重増加量及び摂餌量に変化はみられなかった。血液学的検査では投与に関連する影響はみられなかった。血液生化学的検査では1,000 mg/kg群雄にALPの増加が認められた。尿検査及び眼科的検査では投与に関連する変化はみられなかった。

剖検の結果、臓器重量及び肉眼的病理検査において投与に関連する変化は認められなかった。病理組織学的検査においても、投与に関連する所見はみられなかった。

以上の結果から、本試験における無毒性量(NOEL)は雌雄とも20 mg/kg/dayと判断された。

((株)実医研、2000年)

## 4. 慢性毒性及び発癌性試験

### 1) イヌを用いた52週間慢性毒性試験

約6ヵ月齢のビーグル犬、1群雌雄各4匹に原体を0、10、100および1,000 mg/kg/dayの投与量でカプセルに充填し、52週間にわたり毎日強制経口投与した。

その結果、100 mg/kg以上の群で嘔吐、軟便、下痢が対照群に比して高頻度で認められ、投与による影響と判断された。1,000 mg/kg群雌雄では有意差はないものの体重増加抑制が認められた。また摂餌量も減少傾向であった。

血液学的検査、血液凝固検査、尿検査、眼科的検査では、投与に関連のある変化はみられなかった。血液生化学検査では、1,000 mg/kg群でALP及びOCTの増加、総コレステロール及びリン脂質、アルブミンの減少がみられ、投与による影響と判断された。

52週目の剖検において、肉眼所見及び臓器重量に投与による変化はみられなかった。病理組織学的検査でも、投与に関連していると考えられる所見は認められなかった。

以上の結果から、本試験における無毒性量(NOEL)は雌雄とも10 mg/kg/dayと判断された。

((株)実医研、2000年)

### 2) ラットを用いた慢性毒性・発癌性試験

約6週齢のCrI:CD(SD)BR系ラット、1群雌雄各70匹に原体を0、125、1,000および8,000(雄)、4,000 ppm(雌)の濃度で混入した飼料を24ヵ月間摂食させた。各群雌雄各20匹については53週経過時に屠殺解剖した。

その結果、一般症状及び死亡率に投与によると考えられる変化はみられなかった。最高投与群では雌雄で体重増加抑制が認められ、1,000 ppm以上の群では摂餌量の減少も認められた。血液学的検査、尿検査、眼科的検査では投与に関連した変化はみられなかった。血液生化学的検査では、GGTの増加が8,000 ppm雄でみられ、投与による変化と判断された。

53週目の剖検の結果、1,000 ppm群雄及び最高投与群雌雄で肝臓重量の増加が認められ、投与による影響と判断された。105週目の最終剖検でも1,000 ppm及び8,000 ppm群雄で肝臓重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、53週目において最高投与群雌雄で肝細胞肥大、雄で腎臓の尿細管上皮細胞の色素沈着

の増加が認められた。105週目の検査でも同様の増加及び雄の肝臓に増殖性病変の軽度な増加が認められた。

以上の結果から、本試験における無毒性量 (NOAEL) は雄では 125 ppm (5.9 mg/kg/day)、雌では 1,000 ppm (61.7 mg/kg/day) と判断された。(Covance Labs., 2000年)

### 3) マウスを用いた18ヵ月発癌性試験

約6週齢のSwiss CrI:CD-1 (ICR) BR系マウス、1群雌雄各50匹に原体を0、150、1,000および7,000 ppmの濃度で混入した飼料を80週間摂食させた。

その結果、一般症状及び死亡率に投与による影響はみられなかった。7,000 ppm雄に投与開始初期に体重増加抑制が認められたが、投与終了時では対照群と差はみられなかった。血液学的検査では投与に関連する変化はみられなかった。

投与終了時の剖検の結果、7,000 ppm群雌雄及び1,000 ppm群雄で肝重量の増加が認められた。病理組織学的検査では十二指腸/空腸の粘膜過形成及び増殖性変化が7,000 ppm雌雄及び1,000 ppm雌で増加した。また1,000 ppm以上の群の雌雄で盲腸での褐色色素沈着の増加が認められた。7,000 ppm群の雄では肝臓の増殖性変化の軽度な増加が認められた。

以上の結果から、本試験における無毒性量 (NOAEL) は 150 ppm (雄: 20 mg/kg/day、雌: 30 mg/kg/day) と判断された。

## 5. 繁殖性に及ぼす影響および催奇形性

### 1) ラットを用いた2世代繁殖試験

6週齢のCrI:CD BR系ラット、1群雌雄各26匹に原体を0、125、1,000および8,000 (雄) または4,000 (雌) ppmの濃度で混入した飼料を2世代にわたって摂食させた。

[親動物] P世代の一般症状及び死亡は認められなかった。最高投与群雌雄で親世代の体重増加抑制が認められ、1,000 ppm群でもF1世代で生育期初期に体重増加抑制がみられた。摂餌量のこれらの群では減少していた。いずれの世代でも投与終了時の病理学的検査では、1,000 ppm以上の群で肝臓重量の増加以外に、投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

親世代の交配能力及び生殖能力等繁殖機能には投与に関連した変化はみられなかった。

[児動物] F1児の哺育期間中の体重増加抑制が1,000 ppm以上の群において認められ、その二次的影響として発育の遅れが観察された。F2児の哺育期間中の体重変化は対照群と同等であったが、離乳後において最高投与群で軽度な体重増加抑制が認められた。新生児の剖検では、投与に関連する所見は認められなかった。

以上の結果から、本試験の無毒性量 (NOAEL) は 125 ppm と判断された。また、本剤は繁殖機能に影響を与えないと判断された。

(Covance Labs., 2000年)

### 2) ラットを用いた催奇形性試験

10~11週齢の妊娠したCrI:CDBRVAF/Plus (SD)系ラット、1群25匹に原体を0、100、300および1,000 mg/kg/dayの投与量で妊娠6日目から19日目まで毎日1回強制経口投与した。

その結果、母獣の臨床症状、体重変化、摂餌量に投与に関連した変化はみられなかった。投与終了時の剖検では1,000 mg/kg/day群で肝臓重量の増加が認められた。

胎児の検査では、外表、内臓、骨格とも投与に関連する異常は認められなかった。

以上の結果から、本試験における母獣への無毒性量 (NOAEL) は 300 mg/kg/day、胎児への無毒性量は 1,000 mg/kg/day と判断された。また、最高投与量においても本剤は催奇形性を示さないと判断された。(Argus Labs., 1999年)

### 3) ウサギを用いた催奇形性試験

約5.5ヵ月齢の妊娠したHra:NZWウサギ、1群25匹に原体を0、30、100および250 mg/kg/dayの投与量で妊娠6日目から28日目まで毎日1回強制経口投与した。

その結果、250 mg/kg/day群で母獣の体重増加抑制が、100 mg/kg以上の群で摂餌量の減少が認められた。また、250 mg/kg群では胎児致死率の増加が認められ、1腹当たりの平均生存胎児数も減少傾向を示した。

胎児の検査では、外表、内臓、骨格に投与に関連する異常は認められなかった。

以上の結果、本試験における母獣での無毒性

量(NOEL)は30 mg/kg/day、胎児での無毒性量は100 mg/kg/dayと判断された。また、最高投与群でも本剤は催奇形性を示さないと判断された。(Argus Labs.、1999年)

## 6. 変異原性

### 1) 細菌を用いた遺伝子突然変異試験(Ames試験)

*S.typhimurium*の4株と*E.coli*の1株を用いてラット肝薬物代謝酵素系(S9)による代謝活性化を含む試験を20～5,000 µg/plateの濃度で行った。また、試験は2回行った。

その結果、本剤は本試験条件下で復帰変異誘発性を示さないと判断された。

((財)残留農薬研究所、1999年)

### 2) 培養細胞を用いた染色体異常試験

チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(CHL)を用い、直接法及びラット肝薬物代謝酵素系(S9)による代謝活性化により染色体異常誘発性を検討した。試験濃度は、直接法(24時間処理)では1.25～10 µg/ml、48時間処理では1～2.2 µg/ml、代謝活性化法では40～160 µg/mlで行った。

その結果、本剤は本試験条件下で染色体異常誘発性を示さないと判断された。

((株)日本曹達 小田原研究所、1996年)

### 3) マウスを用いた小核試験

体重25～35gのICR(Crj:CD-1)系マウス、1群雌雄各5匹に原体をオリーブ油に懸濁し、1回目の試験では0及び5,000 mg/kgを、2回目の試験では0、1,250、2,500および5,000 mg/kgの用量で単回強制経口投与した。試験Iでは投与24、48及び72時間後、試験IIでは投与24時間後に動物を屠殺し、大腿骨を採取し骨髓標本を作成し、観察した。

その結果、本剤は本試験条件下で染色体異常誘発性を有しないと判断された。

((財)残留農薬研究所、1999年)

### 4) 細菌を用いたDNA損傷性試験

*B.subtilis*のH17株とM45株を用いて、孢子法によりラット肝薬物代謝酵素系(S9)による代謝活性化を含む試験を、直接法では141～4,500 µg/disk、代謝活性化法では70.3～

2,250 µg/diskで行った。

その結果、本剤は本試験条件下でDNA損傷性を示さないと判断された。

((財)食品農医薬品安全性評価センター、2000年)

## 7. 生体の機能に及ぼす影響

一般薬理試験として、一般状態、中枢神経系への作用、呼吸・循環器系への作用、自律神経系(瞳孔)、骨格筋(懸垂)、腸管輸送能、腎機能に対する作用を検討した。

その結果、本剤を高用量腹腔内投与した場合、興奮性及び抑制性の非特異的な作用を示し、また睡眠時間延長作用、腸管輸送能の抑制作用を有すると判断された。自律神経系、体温、呼吸・循環器系、骨格筋、腎機能に対しては影響がなかった。((財)残留農薬研究所、1999年)

## 8. 要約

フルアクリピリムの安全性を評価するために各種毒性試験を行った結果、次のように考察される。

本剤のラット・マウスでの急性毒性は弱く、薬理試験においても、ヘキサバルビタール睡眠時間の延長や腸管輸送能の抑制作用はみられたが、本剤に特異的な強い薬理作用はみられなかった。眼粘膜と皮膚に対してごく軽度な刺激性を有するが、皮膚感作性は認められなかった。以上のように所定の注意事項を遵守すれば、作業者の健康を損なうことはない判断される。

本剤を長期間にわたって実験動物に摂取させた場合の主たる標的臓器は肝臓と腸管であると考えられる。また、体重増加抑制も認められた。これを指標とした場合、長期毒性試験の無毒性量はラット5.9 mg/kg/day、犬10 mg/kg/dayと判断される。

次世代に及ぼす影響、催奇形性、突然変異性はないと判断される。

これらの安全性試験に基づき、安全使用基準が定められ、平成13年12月に農林水産省に農薬登録された。登録保留基準値は、第2大粒果実2 ppm、みかん0.1 ppm、みかん以外の柑橘0.5 ppmと設定された。

問い合わせ先

日本曹達株式会社 農業化学品事業部