

Toxicity Study of Triflumizole.

トリフルミゾール(トリフミン)の毒性学的安全性

日本曹達株式会社 農医薬本部農薬開発部
Nippon Soda Co., Ltd.
Agro-Pharm Div., Product Development Dept.

〔はじめに〕

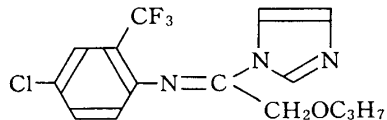
トリフルミゾール(トリフミン)は、日本曹達(株)により発明開発され昭和61年に農薬登録された、黒星病・赤星病・うどんこ病などに優れた活性、特に治療性を有する新規殺菌剤である。

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)-4-クロロ- α, α, α -トリフルオロ-N-(1-イミダゾール-1-イル-2-プロポキシエチリデン)-o-トルイジン

構造式：



分子式… $C_{15}H_{15}ClF_3N_3O$

分子量…345.5

融点…63.5°C

蒸気圧… 1.4×10^{-6} mmHg (25°C)

種類名；トリフルミゾール

商品名；トリフミン

溶解度；水…………… 12.5ppm(pH5.9)

(20°C) アセトン……………1,440 (g/l)

メタノール…………… 496

クロロホルム……………2,220

アセトニトリル…1,030

ヘキサン…………… 17.6

キシレン…………… 639

〔毒性試験〕

1. 急性毒性試験

致死量に近い薬量を経口投与した際の主たる中毒症状は運動性の低下、反応性の低下、歩行失調、体温の低下等であった。下表のごとく、急性毒性的観点からトリフルミゾールの安全性は高い。

動物種	経路(性)	数	投薬量 (mg/kg)	LD50 (mg/kg)	試験機関 (報告年)
マウス	経口(雄)	各10匹	347~864	560	財団法人 食品農薬 薬品安全 性評価セ ンター (昭和59年)
	経口(雌)	各10匹	347~1,037	510	
マウス	皮下(雄)	10匹	5,000	>5,000	
	皮下(雌)	10匹	5,000	>5,000	
マウス	腹腔(雄)	各10匹	385~1,099	710	
	腹腔(雌)	各10匹	296~1,099	530	
ラット	経口(雄)	各10匹	417~1,493	715	
	経口(雌)	各10匹	417~1,037	695	
ラット	経皮(雄)	10匹	5,000	>5,000	
	経皮(雌)	10匹	5,000	>5,000	
ラット	皮下(雄)	10匹	5,000	>5,000	
	皮下(雌)	10匹	5,000	>5,000	
ラット	腹腔(雄)	各10匹	296~1,856	895	
	腹腔(雌)	各10匹	385~1,099	710	
ラット	吸入(雄)	10匹	3.2(mg/l)	>3.2	日本曹達 株式会社 (昭和59年)
	吸入(雌)	10匹	3.2(mg/l)	>3.2	

2. 刺激性試験

眼粘膜一次刺激性 9匹のウサギの左眼にトリフルミゾール0.1gを処理し、20～30秒後に3匹は温水で洗浄し、6匹は洗浄せずに、Draize法に従って7日間観察した。両群とも3日目には回復する一過性の弱い刺激性が認められた。

皮膚一次刺激性 6匹のウサギの背部を刈毛し、トリフルミゾール0.5gを少量の水で湿らせて塗布し、Draize法に従って7日間観察した。その結果、何ら異常は認められなかった。(試験機関；日本曹達(株)，昭和59年報告)

3. 皮膚感作性試験

PPDAを陽性対照剤とし、Maximization法を用いて検討した。つまり、背部刈毛したモルモットに、トリフルミゾール10%オリーブ油懸濁液0.05mlを2ヵ所ずつ皮内注射し、1週間後に注射部位を刈毛してトリフルミゾール25%含有白色ワセリン液を塗布する2段階で感作させた。その後誘発塗布を行い、72時間観察した。その結果一部のモルモットに軽微な発赤が見られ、感作性を誘発する可能性が示唆された。(試験機関；日本曹達(株)，昭和59年報告)

4. 亜急性毒性試験

ラットにおける亜急性毒性 6週齢のCD系ラット、1群雌雄各20匹にトリフルミゾールを0、20、200、2,000ppmの濃度で混入した粉末飼料を3ヵ月間摂取させた。

試験項目と試験結果は以下の通りである。一般症状、死亡率、摂水量、尿検査；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見られた。摂餌量；2,000ppm群で摂餌量の軽度な増加および摂餌効率の軽度な減少が見られた。血液学的検査；2,000ppm群で赤血球数の減少が見られた。血液生化学検査；2,000ppm群で、総コレステロール・総蛋白・アルブミンの増加と、ALP・コリンエステラーゼ(ChE)の低下が見られた。病理学的検査；2,000ppm群で肝臓・腎臓の湿

重量増加が見られ、病理組織検査では肝臓の脂肪変性が見られた。

以上の結果から、トリフルミゾールの最大無作用量は200ppm(雄；15.3、雌；17.2mg/kg/day)と判断される。

(試験機関；日本曹達(株)，昭和59年報告)

マウスにおける亜急性毒性 6週齢のICR系マウス、1群雌雄各20匹にトリフルミゾールを0、20、200、2,000ppmの濃度で混入した粉末飼料を3ヵ月間摂取させた。

試験項目と試験結果は以下の通りである。一般症状、死亡率、血液学的検査；投与による変化は認められなかった。

体重変化；2,000ppm群で体重増加抑制が見られた。

摂餌量；2,000ppm群で摂餌量の若干多い傾向が見られた。

血液生化学検査；2,000ppm群でK・総蛋白・Caの増加が見られた。

尿検査；2,000ppm群でケトン体増加が見られた。

病理学的検査；2,000ppmで肝重量の増加が見られ、病理組織検査で肝細胞腫大が見られた。

以上の結果から、トリフルミゾールの最大無作用量は200ppm(雄；33.1、雌；42.6mg/kg/day)と考えられる。

(試験機関；日本曹達(株)，昭和59年報告)

5. 慢性毒性試験

犬における慢性毒性 20～26週齢のビーグル犬、1群雌雄各6匹に、トリフルミゾールを0、100、300、1,000ppmの濃度で混入した粉末飼料を12ヵ月間摂取させた。ただし、各群雌雄各2匹は3ヵ月後に中間屠殺した。

試験項目と試験結果は以下の通りである。一般症状、死亡率、体重変化、摂餌量、血液学的検査、尿検査；投与による変化は認められなかった。

血液生化学検査；1,000ppm群で、ALP・GPT・OCTの増加が見られた。

病理学的検査；臓器重量では、1,000ppm群で肝重量の増加が見られたが、病理組織検査では投与による変化は認められなかった。

以上の結果から、トリフルミゾールの最大無

作用量は、300ppm(雄；10.0, 雌；10.7mg/kg/day)と判断される。

(試験機関；HRC(英国), 昭和59年報告)

ラットにおける慢性毒性／発癌性 5～6週齢のSD系ラット, 1群雌雄各80匹にトリフルミゾールを0, 100, 400, 1,600ppmの濃度で混入した粉末飼料を24ヵ月間摂取させた。

試験項目と試験結果は以下の通りである。

一般症状, 死亡率, 摂水量；投与による変化は認められなかった。

体重変化；1,600ppm群で体重増加抑制が見られた。

摂餌量；1,600ppm群で摂餌量・摂餌効率の低下が見られた。

尿検査；400ppm以上の群に尿量の低下と比重の上昇が見られた。

血液学的検査；1,600ppm群でヘモグロビン濃度と白血球数の減少が見られた。

血液生化学検査；400ppm以上の群にALP・赤血球・アセチルChEの低下と, 血漿ブチリルChEの上昇が見られ, 1,600ppm群にGPT・LDHの増加が見られた。

脳ChE；1,600ppm群のブチリルChE活性が若干高かった。

病理学的検査；400ppm以上の群で肝重量の増加と1,600ppm群で卵巣重量の増加が見られた。病理組織検査では, 400ppm以上の群で肝臓に脂肪変性および肝細胞肥大等が, 1,600ppm群で卵巣・膵臓に病理変化が認められた。

以上の結果から, トリフルミゾールの最大無作用量は, 100ppm(雄；3.7, 雌；4.6mg/kg/day)と判断され, また, トリフルミゾールには発癌性は認められなかった。

(試験機関；LSR(英国), 昭和59年報告)

マウスにおける慢性毒性／発癌性 5週齢のB₆C₃F₁系マウス, 1群雌雄各80匹にトリフルミゾールを0, 100, 400, 1,600ppmの濃度で混入した粉末飼料を24ヵ月間摂取させた。

試験項目と試験結果は以下の通りである。

一般症状, 死亡率, 尿検査；投与による変化は認められなかった。

体重変化；1,600ppm群で体重増加抑制が見られた。

摂餌量；1,600ppm群で摂餌効率のわずかな低下が見られた。

血液学的検査；1,600ppm群で網状赤血球・血小板の増加が見られた。

血液生化学検査；1,600ppm群でGOT・GPT・P・ChEの増加と総コレステロールの低下が見られ, 400ppm群でもPの増加と総コレステロールの低下が見られた。

病理学的検査；1,600ppm群に肝重量および対体重比の増加が見られた。病理組織検査では, 400ppm以上の群で肝臓に肝細胞の腫大, 脂肪変性等が見られ, 1,600ppm群では, 腎臓・脾臓・副腎・骨髄の血鉄素沈着等が見られた。

以上の結果から, トリフルミゾールの最大無作用量は100ppm(雄；16.2, 雌21.7mg/kg/day)と判断され, また, トリフルミゾールには発癌性は認められなかった。

(試験機関；(財)食品農医薬品安全性評価センター, 昭和59年報告)

6. 繁殖試験

二世代にわたってCD系ラットに, トリフルミゾールを0, 30, 70, 170ppmの濃度で混入した粉末飼料を摂取させた。試験結果は以下の通りである。

親世代

一般症状, 死亡率, 体重変化, 摂餌量, 病理学的検査では投与による一定した変化は認められなかった。

交尾率, 受胎率, 妊孕率, 生存仔出産率等の繁殖能力には影響はなかったが, 170ppm群で妊娠期間の軽度な延長が見られた。

次世代

生存率, 体重変化, 機能の発達, 離乳率等に投与による影響は見られなかったが, 離乳仔の剖検では170ppm群で水腎症の発現頻度のわずかな増加が見られた。

催奇形性

黄体数, 着床数, 生存胎仔数, 生存胎仔体重等には影響は見られなかったが, 170ppm群では胎盤重量の軽度な増加が見られた。

胎仔の外表および骨格検査では, 投与による影響は見られなかったが, 内臓検査では170ppm群で尿管水腫のわずかな増加が見られ

た。

以上の結果から、トリフルミゾールの最大無作用量は70ppm(雄;4.8~6.0雌5.8~7.1 mg/kg/day)と判断され、また、170ppm群でも催奇形性はないと判断される。

(試験機関;LSR(英国),昭和59年報告)

7. 催奇形性試験

ラットにおける催奇形性 トリフルミゾールを、5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、SD系妊娠ラット1群24匹に、妊娠6日目から16日目まで0, 10, 35, 120mg/kg/dayの投与レベルで強制経口投与し、妊娠20日目に屠殺した。

試験項目と試験結果は以下の通りである。

(母獣)

35mg/kg/day以上の投与により、体重増加抑制、摂餌量・摂水量の減少が見られ、肝臓、脾臓、腎臓、卵巣の湿重量または対体重比の増加が見られた。

黄体数、着床数には変化は見られなかったが、35mg/kg/day以上の群で生存胎仔数の減少が見られた。

(胎仔)

35mg/kg/day以上の群で、胎盤重量の増加と胎仔体重の減少が見られたが、性比、外表、内臓および骨格検査では投与による変化は見られなかった。

以上の結果から、トリフルミゾールの妊娠ラットでの最大無作用量は10mg/kg/dayであり、120mg/kg/dayまで投与しても胎仔に催奇形性は認められなかった。

(試験機関;日本曹達(株),昭和59年報告)

ウサギにおける催奇形性 トリフルミゾールを、1.5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、妊娠ウサギ1群15匹に、妊娠6日目から18日目まで0, 50, 100, 200mg/kg/dayの投与レベルで強制経口投与し、妊娠29日目に屠殺した。

試験項目と試験結果は以下の通りである。

(母獣)

一般症状、死亡率、摂水量に変化は見られなかったが、100mg/kg/day以上の投与で摂餌量の減少が、200mg/kg/dayでは体重増加抑制が見られた。また、200mg/kg群では肝重量の増加、卵巣重量の減少が見られた。

黄体数、着床数、生存胎仔数には影響が見られなかった。

(胎仔)

200mg/kg/day群では胎仔体重の減少が見られたが、体長、胎盤重量、性比等には影響が見られなかった。外表、内臓および骨格検査では投与による影響はなかった。

新生仔の24時間後の生存率は200mg/kg群で若干減少していた。

以上の結果から、トリフルミゾールの妊娠ウサギでの最大無作用量は50mg/kg/dayであり、200mg/kg/dayまで投与しても胎仔に催奇形性は認められなかった。

(試験機関;(株)野村生物科学研究所,昭和59年報告)

8. 変異原性試験

Rec-assay *B. subtilis* H17, M45株を用い、24~24,000 μ g/discの濃度で試験した。陰性および陽性対照として、KanamycinおよびMitomycin Cをそれぞれ用いた。

その結果、トリフルミゾールはDNA損傷性に対して陰性であった。

Ames test *S. typhimurium* TA系5株と*E. Coli*WP2uvrA株を用いて、ラット肝臓の薬物代謝酵素系(S9)による代謝活性化を含む試験を、8~8,000 μ g/plateの濃度で行った。

その結果、トリフルミゾールは遺伝子突然変異性に対して陰性であった。

(試験機関;(財)食品農医薬品安全性評価センター,昭和58年報告)

9. 薬理

トリフルミゾールの一般薬理試験として、中枢神経系に及ぼす影響と、循環器系・骨格筋・摘出臓器などに及ぼす影響を検討した。中枢神経系への影響として、一般症状、睡眠延長作用、抗ケイレン作用、自発脳波、体温の変化等の有無について、循環器系では、血圧・心拍数さらに呼吸の変化を観察した。

その結果、トリフルミゾールの大量投与で、中枢神経系に抑制が見られ、循環器系に対する影響として、一過性の降圧や心拍数減少も見られた。骨格筋の収縮を増強する傾向も見られた。

が、総合的に、トリフルミゾールには、特異的で実用上問題となるような特筆すべき薬理作用は、ほとんど認められなかった。

(試験機関：日本曹達(株)，昭和59年報告)

10. 要約

トリフルミゾールの安全性を評価するために各種毒性試験を行い、その結果から次のように考察される。

本剤のラットでの急性経口 LD₅₀ 値は約700 mg/kg，急性経皮 LD₅₀ 値は5,000mg/kg 以上，急性吸入 LC₅₀ 値は約 3 mg/l 以上といずれも毒性は弱く，致死量に近い薬量を投与した際の中毒症状は，運動性・反応性・体温の低下，歩行失調等であった。薬理試験においても，本剤に特異的と考えられるような一般薬理作用は見られなかった。皮膚一次刺激性は認められなかったが，眼粘膜に対する弱い一次刺激性と皮膚感作性を誘発する可能性が認められた。

以上のように，本剤の安全性は高く，一般的な注意事項を遵守すれば，作業中・散布者の健

康をそこねることはない判断される。

本剤を実験動物に長期間にわたって経口摂取させた場合の主たる毒性学的影響は，体重増加抑制および薬物代謝を行う肝臓に対する影響であると考えられる。これを指標とした場合，長期毒性試験の最大無作用量は，犬10.0mg/kg/day (300ppm)，ラット3.7mg/kg/day (100 ppm)，マウス16.2mg/kg/day (100ppm) と判断され，ラット・マウスでは最高投与量でも発癌性は認められなかった。また，次世代に及ぼす影響試験では，繁殖能力には影響は見られなかったが，妊娠期間のわずかな延長などが見られ，最大無作用量はラットで4.8mg/kg/day (170ppm) と判断される。また，本剤には，催奇形性，突然変異性はないと判断される。

これら安全性試験に基づき，安全使用基準が定められ，昭和61年4月に農林水産省に農薬登録された。残留基準値は，果実 2 ppm，野菜 1 ppm (ただしトマト 2 ppm，ピーマン 5 ppm) 麦・雑穀 1 ppm，茶15ppm である。

日本人の寿命が延びて人生80年，高齢化社会になりつつある。戦前の平均寿命40歳代に比べて，はるかに長生きになってきた。大きな戦争などもなく，食糧事情が良くなったことにもよるであろう。

明治時代の平均的な日本人の朝食は，ご飯に味噌汁，そして漬け物であったという。今

ならさしずめ，これに卵の料理と野菜が付け加わるであろうが，それだけ栄養の知識も普及していなかった時のことである。

食生活や食糧事情の変化

とともに，病気の種類にも違いが現れる。栄養の不足気味だった状態から，摂り過ぎの状態へと変化している。

粗食をしていれば長生きできる，と一昔前までは言われていた。が，実際の調査によると，長寿の人は粗食ではなく，魚でも肉でも蛋白質を多く食べていること，脂肪は植物・

動物性の両方を適量とっていること，牛乳をはじめカルシウムを多くとり，野菜類(海藻も含めて)を十分に食べている，との結果が出た。これは栄養のバランスもとれ，老人だからといって淡白な食事でなく，同居の子どもや孫と同じ食事をとっていることにもなる。コレステロールが体に悪いからと，極端

に卵や動物脂肪を制限する人がいるが，これは誤った考えで，良質のコレステロールは身体に必要なものである。

端的に言えば，できるだけ広い範囲の中から食事をする事と，同じものを繰り返して食べない，この二つが大切なことである。材料をいかに扱うかは，主婦をはじめ，料理をする人の腕にかかっているわけで，おいしく，上手にできていれば，自然に食も進む。長生きをしたい方には，バランスのとれた「美食」をお勧めする。

美食礼讃

