

チオファネートメチル(トップジンM)の 毒性学的安全性

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

〔はじめに〕

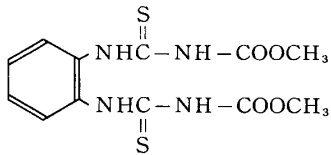
チオファネートメチル(トップジンM)は、日本曹達(株)により発明開発され、昭和46年に農薬登録された殺菌剤である。その殺菌スペクトルは広く、果樹・野菜・穀類等広範囲の作物病害に効力を発揮している。

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、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：1,2-ビス(3-メトキシカルボニル-2-チオウレイド)ベンゼン

構造式：

分子式…… $C_{12}H_{14}N_4O_4S_2$

分子量……342.4

融点……172~173°C (分解)

蒸気圧…… 7.12×10^{-8} mmHg (25°C)

種類名：チオファネートメチル

商品名：トップジンM

溶解度：水……46 ppm (25°C)

アセトン……25.85 (g/l)

メタノール……4.75

クロロホルム……19.11

アセトニトリル……19.21

ヘキサン……難溶

キシレン……0.77

〔毒性試験〕

1. 急性毒性試験

下表のように、急性毒性学的観点からチオファネートメチルの安全性は高い。

2. 刺激性試験

眼粘膜一次刺激性 1群4匹のウサギの眼瞼内に0.1, 1.0, 10%水溶液を0.2 ml 滴下し、1分後に余分をガーゼで拭きとり、Draize法に従って15日間

〔急性毒性試験成績〕

動物種	経路(性)	数	投薬量 (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (報告年)
マウス	経口(雄)	各6匹	887~	3,514	日本曹達 株式会社 (昭和45年)
	経口(雌)	各6匹	7,500	3,400	
マウス	経皮(雄)	各6匹	3,333~	>10,000	
	経皮(雌)	各6匹	10,000	>10,000	
マウス	皮下(雄)	各6匹	1,333~	>10,000	
	皮下(雌)	各6匹	10,000	>10,000	
マウス	腹腔(雄)	各6匹	393~	792	
	腹腔(雌)	各6匹	2,000	1,113	
ラット	経口(雄)	各6匹	1,333~	7,500	
	経口(雌)	各6匹	10,000	6,640	
ラット	経皮(雄)	各6匹	3,333~	>10,000	
	経皮(雌)	各6匹	10,000	>10,000	
ラット	皮下(雄)	各6匹	3,333~	>10,000	
	皮下(雌)	各6匹	10,000	>10,000	
ラット	腹腔(雄)	各6匹	592~	1,640	
	腹腔(雌)	各6匹	4,500	1,140	
モル	経口(雄)	各6匹	1,333~	3,640	
モット	経口(雌)	各6匹	6,700	6,700	
ウサギ	経口(雄)	各5羽	1,333~	2,270	
	経口(雌)	各5羽	6,700	2,500	
ラット	吸入(雄)	各5匹	1~1.9	1.7(mg/l)	
	吸入(雌)	各5匹	0.5~1.9	1.9(mg/l)	

観察した。10%群で、4日後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 1群5匹のウサギの背部を刈毛し、0.1, 1.0, 10%の水溶液を1回塗布し、Draize法に従って15日間観察した。10%群で一過性の軽微な発赤が見られた。

(試験機関：日本曹達㈱, 昭和45年報告)

3. 皮膚感作性試験

Landsteiner法を用いて検討した。背部刈毛したモルモットに、チオファネートメチル1%アラビアゴム懸濁液を、週3回計10回皮内注射して感作させた。2週間後に誘発注射を行い、48時間観察した。その結果、皮膚感作性は見られなかった。(試験機関：日本曹達㈱, 昭和45年報告)

4. 亜急性毒性試験

ラットにおける亜急性毒性 Wistar系ラット、1群雌雄各12匹に、チオファネートメチルを0, 12.8, 64, 320, 1,600, 8,000 ppm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、尿検査、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；8,000 ppm群に体重増加抑制が見られた。摂餌量；8,000 ppm群で摂餌量の軽度な減少が見られた。

血液生化学検査；8,000 ppm群で総コレステロールの増加とGPTの減少が若干見られた。

病理学的検査；8,000 ppm群で肝臓の重量増加が見られ、病理組織検査では甲状腺の肥大が見られた。

以上の結果から、チオファネートメチルの最大無作用量は1,600 ppm (120 mg/kg/day) と判断される。

(試験機関：千葉大学・順天堂大学, 昭和45年報告)

マウスにおける亜急性毒性 dd系マウス、1群雌雄各12匹に、チオファネートメチルを0, 12.8, 64, 320, 1,600, 8,000 ppm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、体重変化、摂餌量、血液学的検査；投与による変化は認められなかった。

病理学的検査；8,000 ppm群で肝重量の増加が見られ、病理組織検査で甲状腺の肥大が見られた。

以上の結果から、チオファネートメチルの最大無作用量は1,600 ppm (240 mg/kg/day) と判断される。

(試験機関：千葉大学・順天堂大学, 昭和45年報告)

5. 慢性毒性試験

犬における慢性毒性 8～9週齢のビーグル犬、

1群雌雄各5匹(最高投与群だけ4匹)に、チオファネートメチルをカプセルにつめ、投与量を2, 10, 50, 250 mg/kg/dayとして24ヵ月間強制経口投与し、対照群は無処理のまま飼育した。ただし、各群雌雄各1匹は12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、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査；投与による変化は認められなかった。

体重変化；250 mg群で若干体重増加抑制が見られた。

病理学的検査；250 mg群で甲状腺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、チオファネートメチルの最大無作用量は、50 mg/kg/dayと判断される。

(試験機関：順天堂大学・日本曹達㈱, 昭和47年報告)

ラットにおける慢性毒性/発ガン性 SD系ラット、1群雌雄各35匹(対照群50匹)に、チオファネートメチルを0, 10, 40, 160, 640 ppm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、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査；投与による変化は認められなかった。

体重変化；640 ppm群で体重増加抑制が見られた。

病理学的検査；投与に相関した重量変化は見られないが、病理組織検査では、640 ppm群で甲状腺肥大および睪丸の変性が認められた。

以上の結果から、チオファネートメチルの最大無作用量は160 ppm (12 mg/kg/day) と判断され、また、チオファネートメチルには発癌性は認められなかった。

(試験機関：奈良県立医科大学・日本曹達㈱, 昭和47年報告)

マウスにおける発癌性 ICR系マウス、1群雌雄各50匹に、チオファネートメチルを0, 10, 40, 160, 640 ppm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、摂餌量、病理学的検査；投与に相関した変化は認められなかった。

体重変化；640 ppm群で体重増加抑制が見られた。

以上の結果から、チオファネートメチルを640 ppm濃度で24ヵ月間投与しても、発癌性は認められなかった。

(試験機関：奈良県立医科大学・日本曹達㈱, 昭和53年報告)

6. 繁殖試験

ラットにおける三代繁殖／催奇形性 三代にわたってCD系ラットに、チオファネートメチルを0, 40, 160, 640 ppm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。

親動物

各世代とも、一般症状、死亡率、体重変化、摂餌量、病理学的検査、繁殖能力(交尾率、受胎率等)に、投与による変化は認められなかった。

仔動物

各世代とも、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。

催奇形性

生存胎仔数、生存胎仔体重、胎仔の外表および骨格検査に投与による影響は見られなかった。

以上の結果からチオファネートメチルは、640 ppm (48 mg/kg/day) まで3世代に投与しても繁殖への影響と催奇形性はなかった。

(試験機関：HRC (英国), 昭和47年報告)

7. 催奇形性試験

マウスにおける催奇形性 チオファネートメチルを、25%アラビアゴム水溶液に懸濁し、ICR系妊娠マウス1群20匹に、妊娠0日目から14日目まで0, 40, 200, 500, 1,000 mg/kg/dayの投与レベルで強制経口投与し、妊娠15日より18日まで正常飼育を行い、18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、体重変化、摂餌量に投与による変化は見られなかった。

胎仔：平均着床数、平均体重、死亡仔数および骨格検査に投与による影響は見られなかった。

以上の結果から、チオファネートメチルは妊娠マウスでは1,000 mg/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㈱, 昭和45年報告)

8. 変異原性試験

Rec-assay *B. subtilis* H 17, M 45株を用い、20~2,000 μ g/plate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、チオファネートメチルは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、10~3,000 μ g/plateの濃度で行った。

その結果、チオファネートメチルは遺伝子突然変異性に対して陰性であった。

(試験機関：財残留農薬研究所, 昭和51年報告)

9. 薬理

チオファネートメチルの一般薬理試験として、中枢神経系(体温、催眠等への作用)、呼吸・循環器系(血圧、心拍数等への作用)、末梢神経系、末梢器官、血液、ChEに対する作用を検討した。

その結果、チオファネートメチルを大量に静注した時に、血圧低下、心電図・呼吸の乱れが生じた。この呼吸・循環器系への作用以外、ほとんど影響が見られなかった。実用上問題となるような特異的な作用は認められなかった。

(試験機関：日本曹達㈱, 昭和45年報告)

10. 要約

チオファネートメチル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、モルモット、ウサギでの急性毒性は弱く、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。眼粘膜と皮膚に弱い一次刺激性が認められたが、皮膚感作性は認められなかった。

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・散布者の健康をそと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、体重増加抑制と甲状腺への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50 mg/kg/day, ラット12 mg/kg/day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、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46年5月に農林水産省に農薬登録された。残留基準値は、野菜、果実各5 ppm, 米2 ppm, 麦、雑穀、いも類、豆類、てんさい各1 ppm, 茶20 ppmである。

上市以来、安全で汎用性を持った代表的な殺菌剤の一つとして好評を博している。

問い合わせ先

日本曹達株式会社 農医薬本部農薬開発部

☆☆☆☆

☆☆☆☆☆