

トリアジンの毒性学的安全性

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〕

トリアジンは、日本曹達(株)が、米国 Chemagro Corporation (現 Mobay Corp.) 社から技術導入し、昭和35年から原体製造・販売を開始した。灰色かび病・葉かび病など、広範囲の糸状菌病害に優れた活性を有している。

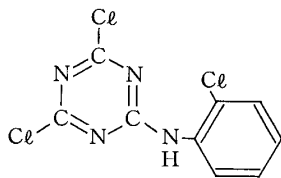
安全性研究において種々の知見を得ているが、今回は毒性試験すなわち、急性毒性、刺激性、感作性、亜急性毒性、慢性毒性、発癌性、繁殖性、催奇形性、変異原性、薬理に関する試験成績の概要を報告する。

溶解度；水…………… 7.6×10^{-3} (g/l)
 (20℃) アセトン……………100
 メタノール…………… 20
 クロロホルム…………… 90
 アセトニトリル…………… 40
 ヘキサン…………… 2
 キシレン…………… 30

〔名称・化学構造と性状〕

化学名；2,4-ジクロル-6-(オルソクロルアニリン)-1,3,5-トリアジン

構造式；



分子式… $C_9H_5Cl_3N_4$
 分子量…275.5
 融点…159~160℃
 比重…1.7
 蒸気圧… 7.45×10^{-7} mmHg
 (25℃)

種類名；トリアジン(日本)
 アニラジン(ISO)

商品名；トリアジン

〔毒性試験〕

1 急性毒性試験

下表のように、急性毒性的観点からトリアジンの安全性は高い。

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10匹 | 2,960 ~15,000 | 7,870 | 日本曹達 株式会社 (昭和47年) |
| | 経口(雌) | | | 6,020 | |
| マウス | 経皮(雄) | 各10匹 | 2,500 ~10,000 | >10,000 | |
| | 経皮(雌) | | | >10,000 | |
| ラット | 経口(雄) | 各10匹 | 1,500 ~7,500 | 5,440 | |
| | 経口(雌) | | | 4,720 | |
| ラット | 経皮(雄) | 各10匹 | 2,500 ~10,000 | >10,000 | |
| | 経皮(雌) | | | >10,000 | |
| ラット | 吸入(雄) | 各5匹 | 0.22, 0.51 (mg/l) | >0.5 | 日本曹達 株式会社 (昭和62年) |
| | 吸入(雌) | | | >0.5 | |
| 50%WP マウス | 経口(雄) | 各5匹 | 2,500 ~5,000 | 5,000 | 日本曹達 株式会社 (昭和63年) |
| 50%WP ラット | 経口(雌) | | | >5,000 | |
| | 50%WP ラット | 経口(雄) | 各5匹 | 1,500 ~7,500 | |
| 経口(雌) | | ~4,500 | | | |
| 50%WP ラット | 経皮(雄) | 各5匹 | 2,000 | >2,000 | |
| | 経皮(雌) | | | >2,000 | |

2. 刺激性試験

眼粘膜一次刺激性 1群9匹のウサギの右眼に、トリアジン50%水和剤の原末0.1gまたは400倍希釈液0.1mlを処理し、3分後に3匹を洗眼し、6匹は洗眼せずに、Draize法に従って3日間観察した。症状の残っている群は21日まで観察した。

その結果、原末非洗浄群は21日後でも回復はみられず、原末洗浄群は7日後には回復する刺激性が認められた。希釈液群では何ら異常はみられなかった。

皮膚一次刺激性 1群6匹のウサギの背部を刈毛し、トリアジン50%水和剤の原末0.5gまたは400倍希釈液0.5mlを4時間塗布し、Draize法に従って3日間観察した。症状の残っている群は症状が消えるまで観察した。

その結果、原末群および希釈液群とも、7日後には回復する弱い刺激性が認められた。

〔試験機関；(株)日本実験医学研究所、昭和60年報告〕

3. 皮膚感作性試験

DNCBを陽性対照とし、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、トリアジン0.01%コーン油溶液0.05mlを2カ所ずつ皮内注射し、1週間後に注射部位を刈毛して、トリアジン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、トリアジンには皮膚感作性が認められた。

〔試験機関；日本曹達(株)、昭和62年報告〕

4. 慢性毒性試験

犬における慢性毒性 4.7カ月齢および3.2カ月齢のビーグル犬に、トリアジンをピーナツ油に懸濁し、681日間、週5回強制経口投与した。1g/kg/dayを雄4匹・雌2匹に胃ゾンデを用いて投与し、0.25g/kg/dayを雄1匹・雌2匹にゼラチンカプセルを用いて投与した。

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；高投与群の2匹および低投与群の1匹が投与検体を吐き出した際に肺に

入れ死亡した。高投与群では、検体を吐き出す傾向と食欲不振が認められた。

体重変化；高投与群で体重増加抑制がみられた。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；高投与群で肝臓、腎臓、心臓、脾臓の重量および対体重比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、トリアジンの最大無作用量は、250mg/kg/dayと判断される。

〔試験機関；Cincinnati大学(米国)、昭和30年報告〕

ラットにおける慢性毒性/発癌性 1群雌雄各25匹(5,000ppm群のみ各10匹)のCarworth系ラットに、トリアジンを0、25、50、100、200、500、1,000、5,000ppmの濃度で混入した飼料を24カ月間摂取させた。5,000ppm群を除く各群雌雄各5匹は6カ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；全投与期間を通じて、どの投与群でも中毒症状はみられず、投与による変化は認められなかった。

体重変化、病理学的検査；投与による変化は認められなかった。

以上の結果から、トリアジンの最大無作用量は、5,000ppmと判断され、また、トリアジンには発癌性は認められなかった。

〔試験機関；Cincinnati大学(米国)、昭和30年報告〕

ラットにおける発癌性 45日齢のFischer系ラット、1群雌雄各50匹に、トリアジンを0、500、1,000ppmの濃度で混入した粉末飼料を24カ月間摂取させた。

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；投与による変化は認められなかった。

体重変化；投与群の体重は試験期間を通じて、対照群よりわずかに軽かった。

病理学的検査；非腫瘍性病変、腫瘍性病変とも投与による変化は認められなかった。

以上の結果から、トリアジンを1,000ppm濃度で投与しても、発癌性は認められなかった。

〔試験機関；国立癌研究所(NCI、米国)、昭和53年報告〕

マウスにおける発癌性 73日齢の B₆C₃F₁ 系マウス、1 群雌雄各50匹に、トリアジンを0、500、1,000ppm の濃度で混入した粉末飼料を24カ月間摂取させた。

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；投与による変化は認められなかった。

病理学的検査；非腫瘍性病変、腫瘍性病変とも投与による変化は認められなかった。

以上の結果から、トリアジンを1,000ppm 濃度で投与しても、発癌性は認められなかった。

〔試験機関；国立癌研究所(NCI、米国)、昭和53年報告〕

5. 繁殖試験

ラットにおける累代繁殖／催奇形性／ポルフィリン生合成への影響 二世代にわたってSD系ラットに、トリアジンを0、250、1,000、4,000 ppm の濃度に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、摂餌量、体重変化では投与による変化は認められなかった。

妊娠率、生存仔出産率、哺育率等の繁殖能力には影響がなかった。

次世代

生存率、体重変化、離乳率等に投与による影響は見られなかったが、4,000ppm 群で軽度な胎仔発育遅延が認められた。

催奇形性

黄体数、着床数、生存胎仔体重、胎仔の外表面・内臓検査では、投与による変化は認められなかった。

ポルフィリン生合成

初代のみ投与開始時、他世代は離乳時にアミノレブリン酸含量および肝カタラーゼ活性を測定したが、ポルフィリン生合成に影響は見られなかった。

以上の結果から、トリアジンは4,000ppm 群でも繁殖に対する影響および催奇形性はないと判断される。

〔試験機関；Hazleton Laboratory(米国)、昭和51年報告〕

6. 催奇形性試験

マウスにおける催奇形性 トリアジンを1%アラビアゴム水溶液に懸濁し、ddY系妊娠マウス1群20匹に、妊娠0日目から14日目まで、0、150、300、750mg/kg/day の投与レベルで強制経口投与し、妊娠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)

750mg/kg/day 群では、体重増加抑制が見られ、5匹が投与開始後5日目から13日目にかけて衰弱死した。

着床数、生存胎仔数には影響は認められなかった。

(胎仔)

750mg/kg/day 群では、胎仔体重が少なかった。

性比、外表異常、骨格検査では、投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、トリアジンの妊娠マウスでの最大無作用量は300mg/kg/day であり、750mg/kg/day まで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(株)、昭和47年報告〕

ウサギにおける催奇形性 トリアジンを5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、妊娠ウサギ1群5匹に、妊娠6日目から18日目まで、0、5、20、80mg/kg/day の投与レベルで強制経口投与し、妊娠28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、臓器重量に投与による変化は認められなかったが、80mg/kg/day 群で摂餌量と体重の減少が見られた。

黄体数、着床数、生存胎仔数等には投与による変化は認められなかった。

(胎仔)

胎仔体重、胎盤重量、外表異常、内臓異常、骨格異常等に投与による変化は認められなかった。

以上の結果から、トリアジンの妊娠ウサギでの最大無作用量は20mg/kg/day であり、80mg/kg/day まで投与しても胎仔に対して催奇形性は認められなかった。

〔試験機関；日本曹達(株)、昭和62年報告〕

7. 変異原性試験

Rec-assay *B. subtilis* H17、M45株を用い、20~2,000 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、トリアジンはDNA損傷性に対して陰性であった。

Ames test *S. typhimurium* TA5株と*E. coli* WP2 hcr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、0.1~5,000 μ g/plateの濃度で行った。

その結果、トリアジンは遺伝子復帰変異誘発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54年報告)

染色体異常 *in vitro* でチャイニーズハムスターのCHL細胞を用いて、直接法(24時間と48時間処理)および代謝活性化法(6時間処理)による試験を行った。陽性対照として直接法ではMitomycin C、活性化法ではBenzpyreneを用いた。トリアジンの濃度は、直接法8~27、活性化法4~38 μ g/mlとした。

その結果、24時間処理では染色体異常の軽度の発現頻度増加が認められたが、48時間処理と代謝活性化法においては陰性であった。

(試験機関；日本曹達㈱、昭和63年報告)

8. 薬理

トリアジンの一般薬理試験として、一般症状、循環器系、摘出臓器などに及ぼす影響を検討した。循環器系では、血圧・心拍数および呼吸の変化を観察した。摘出臓器では腸管の収縮に対する作用を観察した。

その結果、トリアジンは、経口投与での毒性は比較的弱い、腹腔内または静脈内投与では低用量で、中枢抑制的な作用を示し、静脈内投

与で血圧を持続的に低下させた。また、アセチルコリンとヒスタミンによる収縮を抑制した。

(試験機関；日本曹達㈱、昭和62年報告)

9. 要約

トリアジン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4,720mg/kg、急性経皮LD₅₀値は10,000mg/kg以上、急性吸入LC₅₀値は0.5mg/l以上といずれも毒性は弱かった。薬理試験において、腹腔内または静脈内投与によって低用量でも中枢抑制的な作用が認められた。皮膚と眼粘膜に対する一次刺激性と皮膚感作性が認められた。

以上から、散布上の注意事項を遵守すれば、作業員・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250mg/kg/day、ラット5,000ppm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、変異原性試験において、かすかな染色体異常が認められたが、その他の変異原性は認められず、次世代に及ぼす影響および催奇形性も認められなかった。

これら安全性試験に基づき、適性な使用基準が定められ、平成2年12月現在の登録保留基準は、果実10ppm、野菜10ppm、いちご20ppm、てんさい10ppmである。

(問い合わせ先
日本曹達株式会社農医薬本部農薬開発部)

☆ ☆ ☆ ☆ ☆