

フルオルイミドの毒性試験の概要

クミアイ化学工業株式会社 研究開発部登録課

薬剤の概要

フルオルイミドは、三菱化成(株)とクミアイ化学工業(株)が共同で開発したマレイミド骨格を持つ殺菌剤である。昭和44年に柑橘の黒点病、りんごの斑点落葉病、きゅうりの炭そ病等に高い殺菌効果を持つことを発見し、翌45年以降、全国的に圃場における効果確認試験を繰り返し、広範囲の殺菌スペクトルを持つことが証明された。

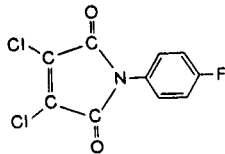
本剤の化学構造および物理化学的性質を以下に示す。

一般名：フルオルイミド fluoroimide

化学名：N-(パラフルオロフェニル)-ジクロロマレイミド

N-(p-fluorophenyl)-dichloromaleimide

構造式：



分子式：C₁₀H₄Cl₂FNO₂

分子量：260.05

外 観：黄色鱗片状結晶

比 重：1.59g/ml

融 点：240.5~241.8℃

蒸 気 圧：2.55×10⁻⁵mm Hg (25℃)

6.08×10⁻⁵mm Hg (40℃)

分配係数：logPow=2.3 (オクタノール/水)

溶解度 (mg/ml, 20℃)：

水	0.0059	クロロホルム	10.0
ジメチルホルムアミド	56.2	ベンゼン	7.0
ジオキサソ	28.4	混合キシレン	4.7
アセトン	19.2	酢酸	3.3
アセトニトリル	14.2	四塩化炭素	1.4
酢酸エチル	13.0	石油エーテル	0.1
メチルイソブチルケトン	12.7	n-ヘキサン	0.08

安定性：熱、光に対し安定、アルカリ水溶液中で直ちに分解

急性毒性試験

急性毒性試験成績を下表に示す。

検 体	動 物	投 与 経 路	性	LD ₅₀ (mg/kg)	試 験 機 関 (報告書作成年)
原 体	マウス	経 口	雄	> 2500	日本大学 (1972)
			雄	169	
			雌	144	
	ラット	経 口	雄	> 2500	
			雄	675	
			雌	563	
	マウス	経 口	雄	> 2500	
			雌	> 2500	
			雌	> 2500	
マウス	皮 下	雄	> 2500	東邦大学 クミアイ化学工業(株) (1972)	
		雌	> 2500		
		雌	> 2500		
マウス	経 皮	雄	> 5000		
		雌	> 5000		

	ラット	経口	雄	> 15000		
			雌	> 15000		
	ウサギ	経口	雄	> 10000		
			雌	> 10000		
	ラット	皮下	雄	> 2500		三菱化成安全科学研究所 (1983)
			雌	> 2500		
	吸入 (4hr暴露)	雄	570mg/m ³	三菱化成安全科学研究所 (1989)		
		雌	720mg/m ³			
75%水和剤	マウス	経口	雄	> 5000	Safepharm Laboratories Ltd. (1989)	
			雌	> 5000		
	ラット	経口	雄	> 5000		
			雌	> 5000		
	経皮	雄	> 2000			
		雌	> 2000			

刺激、感作性試験

刺激、感作性試験成績を下表に示す。

検体	動物	試験項目	結果	試験機関	報告年
原体	ウサギ	眼一次刺激性	刺激性あり	東邦大学、クミアイ化学	1972
		皮膚一次刺激性	軽度の刺激性あり	東邦大学、クミアイ化学	1972
75%水和剤	ウサギ	眼一次刺激性	刺激性あり	化学品検査協会	1985
		皮膚一次刺激性	軽度の刺激性あり	化学品検査協会	1985
	モルモット	皮膚感作性 ¹⁾	感作性なし	臨床医科学研究所	1989

¹⁾ Buehler 法にて実施

試験の結果、眼刺激性が認められたが、洗眼により刺激性は軽減された。¹⁾ また、75%水和剤の250信希液では眼刺激性はみられなかった。²⁾ 皮膚刺激性は5日以内に回復した。

(¹⁾化学品検査協会、²⁾三菱化成安全科学研究所 1985年)

亜急性毒性試験

1. マウスにおける亜急性毒性試験

① 1群雌雄各10匹の ddY-S 系マウスに、検体の 0、50、100、200、1000 および 10000ppm 含有した飼料を90日間摂食させた。

その結果、雄1000ppm以上の群で体重増加抑制がみられ、雄10000ppm および雌1000ppm以上の群で小腸のリーベルキューン腺の萎縮が認められた。臨床化学検査では、検体投与に関連する変化はみられなかった。

以上より、本試験における最大無作用量は雌雄200ppm (雄22.24mg/kg/日、雌27.41mg/kg/日) であると判断された。(東京農業大学、日本獣医畜産大学 1972年)

② 1群雌雄各40匹の ddY-S 系マウスに、検体の 0、50、100、200、300、500、1000、5000、および10000ppm 含有した飼料を3ヶ月間摂食させた。

その結果、雌雄5000ppm以上の群で腎尿細管上皮の結晶沈着が認められたが、いずれも軽度であった。その他体重、臨床化学検査等異常はなかった。

以上より、本試験における最大無作用量は雌雄200ppm (雄38.7mg/kg/日、雌30.8mg/kg/日) であると判断された。(東邦大学、クミアイ化学工業(株) 1972年)

2. ラットにおける亜急性毒性試験

① 1群雌雄各10匹の Wistar 系ラットに、検体の 0、50、100、200、1000、および10000ppm 含有した飼料を90日間摂食させた。

その結果、雌雄200ppm以上の群で、血清中アルブミンとGPTの増加がみられた。また、雄10000ppm群で胃上部上皮細胞の剝離、雌1000ppm以上の群で腎重量増加と小腸リーベルキューン腺の萎縮が認められた。

以上より、本試験における最大無作用量は雌雄100ppm（雄5.81mg/kg/日、雌6.42mg/kg/日）であると判断された。（東京農業大学、日本獣医畜産大学 1972年）

②1群雌雄各20匹のWistar系ラットに、検体の0、50、100、200、300、500、1000、5000および10000ppm含有した飼料を3ヶ月間摂食させた。

その結果、雌雄5000ppm以上の群で、ヘマトクリット値、血液中ヘモグロビンおよび赤血球数の減少がみられた。また、雌雄500ppm以上の群で、腎尿管上皮の結晶沈着が認められた。

以上より、本試験における最大無作用量は雌雄200ppm（雄22.0mg/kg/日、雌23.4mg/kg/日）であると判断された。（東邦大学、クミアイ化学工業㈱ 1972年）

慢性毒性および発癌性試験

1. ラットにおける慢性毒性・発癌性併合試験

1群雌雄各80匹のFischer系ラットに、検体の0、200、800および3200ppm含有した飼料を104週間摂食させた。投与26、52および78週目に中間屠殺を行なった。

その結果、血液学検査において、雌雄3200ppm群および雄800ppm群でヘマトクリット値、ヘモグロビン量または赤血球数の減少が認められた。生化学検査では、雄3200ppm群でGOTの増加、クレアチニン、血糖、アルブミンおよびアルカリフォスファターゼの減少がみられた。病理組織学検査では、雌雄3200ppm群で前胃粘膜の浮腫が認められたが、腫瘍性病変の発生頻度に関して検体投与の影響はなかった。

以上より、本試験における最大無作用量は雄200ppm（9.28mg/kg/日）、雌800ppm（45.9mg/kg/日）、また発癌性はないと判断された。

（食品農医薬品安全性評価センター 1989年）

2. イヌにおける慢性毒性試験

1群雌雄各4匹のビーグル犬に、ゼラチンカプセルに封入した検体を0、5、50および250mg/kgの用量で1日1回104週間経口投与した。

その結果、雌雄各群とも一般状態、体重および臨床化学検査結果に異常は認められなかった。また、病理

組織検査においても、検体投与による特異的病変は認められなかった。

以上より、本試験における最大無作用量は雌雄250mg/kg/日以上であると判断された。

（Life Science Research 1978年）

繁殖および催奇形性試験

1. ラットにおける2世代繁殖試験

1群雌雄各30匹のFischer系ラットに、検体の0、200、800および3200ppm含有した飼料を2世代にわたって摂食させ、繁殖性に及ぼす影響を検討した。

その結果、親動物の一般状態、体重、生殖能力および新生仔の観察において、対照群と検体投与群との間に差は認められなかった。

以上より、本試験における最大無作用量は雌雄3200ppm（雄241.7mg/kg/日、雌293.4mg/kg/日）以上と判断された。（野村生物科学研究所 1983年）

2. ラットにおける催奇形性試験

交尾を確認したSD系雌ラット1群24匹を用い、検体を0、40、200および1000mg/kg/日の用量で、妊娠6日から15日目までの10日間1日1回経口投与し、母動物と胎仔に及ぼす影響について検討した。

その結果、1000mg/kg群の母動物で体重増加抑制傾向がみられた。胎仔については死亡率、外表、骨格および内臓異常の発現率に対照群との差は認められなかった。

以上より、本試験における母動物の最大無作用量は200mg/kg/日、また母体に影響を示した1000mg/kg/日でも催奇性はないと判断された。

（残留農薬研究所 1987年）

3. ウサギにおける催奇形性試験

人工授精を施したモートン系ニュージーランド白色雌ウサギ1群14~18匹を用い、検体を0、2、10および50mg/kg/日の用量で、妊娠6日から18日目までの13日間1日1回経口投与し、母動物と胎仔に及ぼす影響について検討した。

その結果、検体投与群母動物に軽度の体重増加抑制がみられたが、用量相関性は認められず、検体に起因する変化とは考えられなかった。胎仔については、認められた異常は自然発生的で、発生率も正常範囲内で

あった。

以上より、本試験における母動物の最大無作用量は50mg/kg/日以上、また最高投与量50mg/kg/日でも催奇形性はないと判断された。

(Life Science Research 1979年)

変異原性試験

1. Rec-assay

枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い、検体の5~2500 $\mu\text{g}/50\mu\text{l}$ (DMSO)/wellの濃度でDNA損傷誘発性を検定した。

その結果、いずれの濃度とも両株に成育阻止を認めず、DNA損傷性はないと判定された。

(野村総合研究所 1978年)

2. 復帰変異試験

ヒスチジン要求性 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA98) およびトリプトファン要求性 *Escherichia coli* (WP2hcr-) を用い、ラット肝薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在および非存在下、Amesらの方法に準じ検体1~12500 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度で検定した。

その結果、S-9 Mixの有無にかかわらず、復帰変異コロニー数の増加は認めず陰性と判定された。

(野村総合研究所 1978年)

3. 宿主経路試験

検体を0.5% CMC溶液に懸濁し、0.750および1500 mg/kgを1時間間隔で3回、1群6匹のICR系雄マウスに経口投与した。1回目の検体投与直後、対数増殖期のヒスチジン要求性 *Salmonella typhimurium* (G-46) を腹腔内注入した。検体3回目投与30分後に菌液を回収し、培養後遺伝子突然変異性を検定した。

その結果、いずれの検体投与群においても復帰変異コロニー数の増加は認めず、宿主経路条件下における復帰変異誘発性は陰性と判定された。

(野村総合研究所 1978年)

4. 染色体異常試験 (in vitro)

チャイニーズハムスターの肺線維芽細胞を用い、S-9 Mixの存在、非存在下、検体1.88~18 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (DMSO) の濃度で染色体異常誘発性を検定した。

その結果、いずれの検体濃度ともS-9 Mixの有無にかかわらず、染色体異常出現率は溶媒対照と比較し有意差はなく、陰性と判定された。

(食品農医薬品安全性評価センター 1986年)

5. 小核試験

ICR系マウス1群雄6匹を用い、単回投与試験群は検体の0、16.7、33.4および66.7mg/kgを各々1回、連続投与試験群は0、22.5mg/kgを1日1回5日間腹腔内投与した。最終投与24時間後、常法により骨髓塗抹標本を作成し、各種赤血球を算定した。

その結果、単回、連続投与いずれの群とも対照群と比較して差はなく、陰性と判定された。

(三菱化成総合研究所 1986年)

生体機能に及ぼす影響試験

検体の一般薬理試験として、中枢神経系に対する作用はマウス (投与量: 500、1500、5000mg/kg、経口) を用いたIrwin法により、呼吸・循環器系に対する作用はラット (投与量: 5000mg/kg、十二指腸内) を用いて呼吸、血圧、心電図および心拍数を調べた。また、骨格筋に対する作用はマウス (投与量: 500、1500、5000 mg/kg、経口) を用いたRota-rod法により、消化管に対する作用はマウス (投与量: 500、1500、5000mg/kg、経口) を用いて、炭末腸管輸送能への影響を調べた。

その結果、Irwin試験および呼吸・循環器系への影響試験において、ともに5000mg/kg投与により、うずくまりおよび動脈血圧と呼吸数のわずかな増加がみられたが、大量投与による非特異的反応と判断された。その他の試験では異常は認められなかった。

(Hutington Research Centre 1990年)

要 約

フルオリミドの安全性を評価するために各種毒性試験を行なった。

本剤の急性毒性はいずれの投与経路においても低毒性であった。眼刺激性試験では、刺激性が認められたが、洗眼する事により軽減した。皮膚刺激性試験では、軽度の刺激性が認められたが、5日以内に回復した。皮膚感作性は陰性であった。亜急性および慢性毒性試験では、高用量群で体重、臨床化学検査値および病理

組織に変化がみられたが、発癌性はなかった。繁殖性に及ぼす影響および催奇形性は認められず、変異原性もすべて陰性であった。薬理試験では、特異的作用は認められなかった。

フルオリミドはみかん、りんごの病害について昭和51年に農薬登録を取得し、適用拡大のために現在も試験中である。本剤は農業資材のひとつとして有用であり、定められた使用基準を遵守すれば安全である。

問合せ

クミアイ化学工業株式会社 研究開発部登録課
〒110 東京都台東区池之端1丁目4番26号