

5. 土壌残留

クロチアニジン及び主要分解物の土壌残留分析

a. 水田土壌

クロチアニジンの水中光分解性試験において、主要分解物として III(TZMU)及び VIII(MAI)が確認された。また、土壌分解性試験(湛水状態、暗所)においては VI(TMG)が主要分解物として確認された。以上より、水田状態の圃場試験及び容器内試験ではクロチアニジンは主として分解物 III、VIII 及び VI に変化すると考えられるため、土壌残留試験は親化合物に加えこれら 3 分解物について実施した。

b. 畑地土壌

クロチアニジンの土壌分解性試験(畑地状態、暗所)においては IV(MNG)が主要分解物として確認された。従って、畑地状態の圃場試験及び容器内試験ではクロチアニジンは主として分解物 IV に変化すると考えられるため、土壌残留試験は親化合物に加えこの 1 分解物について実施した。

(1) 分析法の原理と操作概要

a. 水田土壌

〈親化合物、分解物 III 及び VI〉

試料に酢酸を加え、メタノール及び水の混液(7:3)で抽出、ポリスチレン固相カートリッジ PLS-2 で精製し、高速液体クロマトグラフィー(UV 検出器)で定量する。なお、クロチアニジン換算値は各分析値に以下の係数を乗じて求めることができる。

III 1.21、VI 1.22

〈分解物 VIII〉

クロチアニジン、分解物 III 及び VI を抽出した後の抽出残渣にメタノール及び水酸化ナトリウム水溶液を加えて抽出し、Bond Elut™ SCX 及び Bond Elut™ PSA カートリッジで精製し、高速液体クロマトグラフィー(UV 検出器)で定量する。なお、クロチアニジン換算値は MAI の分析値に係数として 1.83 を乗じて求めることができる。

b. 畑地土壌

〈親化合物〉

試料から、アセトニトリル及び水の混液(5:5)で抽出、ポリスチレン固相カートリッジ PLS-2 で精製し、高速液体クロマトグラフィー(UV 検出器)で定量する。

〈分解物 IV〉

試料から、アセトニトリル及び水の混液(5:5)で抽出、ポリスチレン固相カートリッジ PLS-2 及び Sep-Pak®アルミナカートリッジで精製し、高速液体クロマトグラフィー(UV 検出器)で定量する。なお、クロチアニジン換算値は MNG の分析値に係数として 2.11 を乗じて求めることができる。

(2) 分析対象の化合物名

① 親化合物 [クロチアニジン]

(*D*)-1-(2-chloro-1,3-thiazol-5-ylmethyl)-3-methyl-2-nitroguanidine

$C_6H_8ClN_5O_2S$ 分子量 249.68

構造式は作物残留試験の項に記載した。

② 分解物 III [TZNU]

分子量

構造式は作物残留試験の項に記載した。

③ 分解物 VIII [MAI]

分子量

構造式

④ 分解物 VI [TMG]

分子量

構造式は作物残留試験の項に記載した。

⑤ 分解物 IV [MNG]

分子量

構造式は作物残留試験の項に記載した。

(3) 残留試験結果

①-1 水田状態圃場試験 (箱粒剤及び1kg粒剤供試)

親化合物の推定半減期：火山灰土 8日、沖積土 4日

親化合物とその分解物の最高値の合計の推定半減期：火山灰土 11日、沖積土 7日

分析機関：武田薬品工業（株）農業科学研究所（1999年）

試料調製 及び 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経 過 日 数	分析値 ¹⁾ (ppm)												
				クロチアニジン			TZMU			TMG			MAI			合計
				最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	
日植防研 (火山灰壤土)	箱粒剤 (1.5%) 1.25kg/10a、1回	0	-	<0.002	2	<0.002	<0.006	2	<0.006	<0.006	2	<0.006	<0.009	2	<0.009	<0.03
		1+3	0	0.288	2	0.262	<0.006	2	<0.006	0.068	2	0.059	0.033	2	0.026	0.40
		1+3	1	0.258	2	0.230	<0.006	2	<0.006	0.048	2	0.045	0.027	2	0.026	0.34
		1+3	3	0.420	2	0.366	<0.006	2	<0.006	0.124	2	0.117	0.035	2	0.029	0.59
		1+3	7	0.220	2	0.188	0.011	2	0.010	0.098	2	0.095	0.016	2	0.015	0.35
		1+3	15	0.128	2	0.123	<0.006	2	<0.006	0.059	2	0.051	0.016	2	0.015	0.21
	1kg粒剤 (1.0%) 1kg/10a、3回	1+3	30	0.111	2	0.106	<0.006	2	<0.006	0.045	2	0.041	0.018	2	0.018	0.18
		1+3	60	0.104	2	0.102	<0.006	2	<0.006	0.076	2	0.063	<0.009	2	<0.009	0.20
		1+3	90	0.078	2	0.076	<0.006	2	<0.006	0.077	2	0.076	0.015	2	0.015	0.18
		1+3	120	0.075	2	0.068	<0.006	2	<0.006	0.059	2	0.056	0.037	2	0.035	0.18
		1+3	170	0.068	2	0.063	<0.006	2	<0.006	0.034	2	0.031	0.020	2	0.018	0.13

注) 1) 分析値は全て親化合物クロチアニジン換算値で記載した。

試料調製 及び 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経 過 日 数	分析値 ¹⁾ (ppm)												
				クロチアジソン			TZMU			TMG			MAI			合計
				最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	
日植防研高知 (沖積砂質埴土)	箱粒剤 (1.5%) 1.25kg/10a、1回	0	-	<0.002	2	<0.002	<0.006	2	<0.006	<0.006	2	<0.006	<0.009	2	<0.009	<0.03
		1+3	0	0.143	2	0.138	<0.006	2	<0.006	0.021	2	0.018	0.027	2	0.026	0.20
		1+3	1	0.115	2	0.112	<0.006	2	<0.006	0.033	2	0.033	0.024	2	0.022	0.18
		1+3	3	0.085	2	0.084	<0.006	2	<0.006	0.023	2	0.022	0.024	2	0.022	0.14
		1+3	7	0.042	2	0.041	<0.006	2	<0.006	0.031	2	0.027	0.020	2	0.018	0.10
	1+3粒剤 (1.0%) 1kg/10a、3回	1+3	15	0.017	2	0.016	<0.006	2	<0.006	0.043	2	0.040	<0.009	2	<0.009	0.08
		1+3	35	0.012	2	0.011	<0.006	2	<0.006	0.028	2	0.027	<0.009	2	<0.009	0.06
		1+3	60	0.004	2	0.004 <0.002	<0.006	2	<0.006	0.027	2	0.023	<0.009	2	<0.009	0.05
		1+3	91	0.004	2	0.004	<0.006	2	<0.006	0.011	2	0.011	<0.009	2	<0.009	0.03
		1+3	120	0.006	2	0.005	<0.006	2	<0.006	0.021	2	0.020	<0.009	2	<0.009	0.04

注) 1) 分析値は全て親化合物クロチアジソン換算値で記載した。

①-2 水田状態圃場試験（箱粒剤及び粒剤供試）

親化合物の推定半減期：火山灰土 16 日、沖積土 4 日

親化合物とその分解物の最高値の合計の推定半減期：火山灰土 34 日、沖積土 7 日

分析機関：武田薬品工業（株）農業科学研究所（2001 年）

試料調製 及び 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経 過 日 数	分析値 ¹⁾ (ppm)												
				クロチアニジン			TZMU			TMG			MAI			合計
				最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	
日植防研 (火山灰壤土)	箱粒剤 (2.5%) 1.0kg/10a、1回	0	-	<0.005	2	<0.005	<0.02	2	<0.02	<0.02	2	<0.02	<0.02	2	<0.02	<0.07
		1+3	0	0.611	2	0.602	<0.02	2	<0.02	0.16	2	0.15	0.02	2	0.02	0.81
		1+3	1	0.602	2	0.588	<0.02	2	<0.02	0.07	2	0.07	0.02	2	0.02	0.71
		1+3	3	0.438	2	0.420	<0.02	2	<0.02	0.06	2	0.06	<0.02	2	<0.02	0.54
		1+3	7	0.347	2	0.344	<0.02	2	<0.02	0.06	2	0.06	<0.02	2	<0.02	0.45
		1+3	15	0.309	2	0.302	0.02	2	0.02	0.18	2	0.16	0.02	2	0.02	0.53
	粒剤 (0.5%) 4kg/10a、3回	1+3	30	0.238	2	0.234	<0.02	2	<0.02	0.12	2	0.12	0.04	2	0.04	0.42
		1+3	60	0.197	2	0.185	<0.02	2	<0.02	0.06	2	0.05	<0.02	2	<0.02	0.30
		1+3	90	0.136	2	0.132	<0.02	2	<0.02	0.09	2	0.09	<0.02	2	<0.02	0.27
		1+3	120	0.133	2	0.119	<0.02	2	<0.02	0.11	2	0.09	<0.02	2	<0.02	0.28
		1+3	150	0.010	2	0.010	<0.02	2	<0.02	0.10	2	0.10	<0.02	2	<0.02	0.15

注) 1) 分析値は全て親化合物クロチアニジン換算値で記載した。

試料調製 及び 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経 過 日 数	分析値 ¹⁾ (ppm)												合計
				クロチアジン			TZMU			TMG			MAI			
				最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	
日植防研高知 (沖積砂質埴土)	箱粒剤 (2.5%) 1.0kg/10a、1回	0	-	<0.005	2	<0.005	<0.02	2	<0.02	<0.02	2	<0.02	<0.02	2	<0.02	<0.07
		1+3	0	0.207	2	0.206	<0.02	2	<0.02	0.09	2	0.07	<0.02	2	<0.02	0.34
		1+3	1	0.145	2	0.144	<0.02	2	<0.02	0.04	2	0.04	<0.02	2	<0.02	0.23
		1+3	3	0.110	2	0.106	<0.02	2	<0.02	0.07	2	0.07	<0.02	2	<0.02	0.22
		1+3	7	0.071	2	0.070	<0.02	2	<0.02	0.05	2	0.05	<0.02	2	<0.02	0.16
		1+3	15	0.032	2	0.028	<0.02	2	<0.02	0.07	2	0.07	<0.02	2	<0.02	0.14
	粒剤 (0.5%) 4kg/10a、3回	1+3	30	0.018	2	0.018	<0.02	2	<0.02	0.06	2	0.06	<0.02	2	<0.02	0.12
		1+3	59	0.011	2	0.011	<0.02	2	<0.02	0.10	2	0.09	<0.02	2	<0.02	0.15
		1+3	91	0.008	2	0.007	<0.02	2	<0.02	0.09	2	0.09	<0.02	2	<0.02	0.14
		1+3	120	0.014	2	0.014	<0.02	2	<0.02	0.06	2	0.05	<0.02	2	<0.02	0.11
		1+3	150	0.014	2	0.014	<0.02	2	<0.02	0.02	2	0.02	<0.02	2	<0.02	0.07

注) 1) 分析値は全て親化合物クロチアジン換算値で記載した。

② 畑地状態圃場試験（粒剤及び水溶剤供試）

親化合物の推定半減期：火山灰土 27 日、砂丘未熟土 65 日

親化合物とその分解物の最高値の合計の推定半減期：火山灰土 26 日、砂丘未熟土 65 日

分析機関：武田薬品工業（株）農業科学研究所（1999～2000 年）

試料調製 及び 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経 過 日 数	分析値 ¹⁾ (ppm)						
				クロチアニジン			MNG			合計
				最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	
日植防研 (火山灰軽埴土)	粒剤 (0.5%) 10kg/10a、1回	0	-	<0.002	2	<0.002	<0.004	2	<0.004	<0.006
		1+3	0	1.88	2	1.85	0.025	2	0.025	1.91
		1+3	1	1.79	2	1.78	0.032	2	0.030	1.82
		1+3	7	1.96	2	1.88	0.017	2	0.015	1.98
		1+3	15	1.44	2	1.43	0.021	2	0.021	1.46
	水溶剤 (16.0%) 2000 倍、200L/10a、 3 回	1+3	30	0.818	2	0.790	0.019	2	0.017	0.837
		1+3	60	0.650	2	0.638	0.019	2	0.017	0.669
		1+3	90	0.630	2	0.615	0.044	2	0.044	0.674
		1+3	120	0.559	2	0.554	0.011	2	0.008	0.570
		1+3	180	0.514	2	0.508	0.023	2	0.021	0.537
1+3	270	0.450	2	0.443	0.013	2	0.013	0.463		

注) 1) 分析値は全て親化合物クロチアニジン換算値で記載した。

試料調製 及び 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	使用 回数	経 過 日 数	分析値 ¹⁾ (ppm)						
				クロチアニジン			MNG			合計
				最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	
日植防研宮崎 (砂丘未熟土) (壤質砂土)	粒剤 (0.5%) 10kg/10a、1回	0	-	<0.002	2	<0.002	<0.004	2	<0.004	<0.006
		1+3	0	0.996	2	0.968	0.006	2	0.006	1.00
		1+3	1	0.883	2	0.882	0.008	2	0.008	0.891
		1+3	7	0.708	2	0.706	0.011	2	0.011	0.719
		1+3	15	0.625	2	0.594	0.011	2	0.011	0.636
		1+3	30	0.689	2	0.630	0.006	2	0.004	0.695
	水溶剤 (16.0%) 2000倍、250L/10a、 3回	1+3	60	0.539	2	0.531	<0.004	2	<0.004	0.543
		1+3	90	0.260	2	0.248	0.004	2	0.004	0.264
		1+3	125	0.229	2	0.228	<0.004	2	<0.004	0.233
		1+3	180	0.207	2	0.203	<0.004	2	<0.004	0.211
		1+3	271	0.187	2	0.177	0.004	2	0.004	0.191

注) 1) 分析値は全て親化合物クロチアニジン換算値で記載した。

③-1 水田状態容器内試験（箱粒剤施用相当量を処理）

親化合物の推定半減期：火山灰土 32 日、沖積土 10 日

親化合物とその分解物の最高値の合計の推定半減期：火山灰土 59 日、沖積土 45 日

分析機関：武田薬品工業（株）農業科学研究所（1999 年）

採取場所	供試薬剤の 添加濃度	使用 回数	経 過 日 数	分析値 ¹⁾ (ppm)												
				クロチアニジン			TZMU			TMG			MAI			合計
				最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	
日植防研 (火山灰壤土)	クロチアニジン純品 0.188ppm (乾土換算) (3.75µg/乾土 20g)	0	-	<0.002	2	<0.002	<0.006	2	<0.006	<0.006	2	<0.006	<0.009	2	<0.009	<0.03
		1	0	0.211	2	0.203	<0.006	2	<0.006	<0.006	2	<0.006	<0.009	2	<0.009	0.23
		1	1	0.190	2	0.182	<0.006	2	<0.006	<0.006	2	<0.006	<0.009	2	<0.009	0.21
		1	7	0.176	2	0.160	<0.006	2	<0.006	0.010	2	0.010	0.016	2	0.015	0.21
		1	15	0.152	2	0.150	<0.006	2	<0.006	0.039	2	0.035	0.020	2	0.018	0.22
		1	30	0.106	2	0.104	<0.006	2	<0.006	0.035	2	0.032	0.024	2	0.024	0.17
		1	45	0.088	2	0.084	<0.006	2	<0.006	0.041	2	0.038	0.016	2	0.015	0.15
		1	60	0.052	2	0.052	<0.006	2	<0.006	0.035	2	0.034	0.013	2	0.011	0.11
		1	90	0.036	2	0.035	<0.006	2	<0.006	0.022	2	0.020	0.016	2	0.015	0.08
		1	120	0.026	2	0.024	<0.006	2	<0.006	0.052	2	0.045	0.015	2	0.015	0.10

注) 1) 分析値は全て親化合物クロチアニジン換算値で記載した。

採取場所	供試薬剤の 添加濃度	使用 回数	経 過 日 数	分析値 ¹⁾ (ppm)												合計
				クロチアジソン			TZMU			TMG			MAI			
				最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	
日植防研高知 (沖積砂質埴土)	クロチアジソン純品 0.188ppm (乾土換算) (3.75µg/乾土 20g)	0	-	<0.002	2	<0.002	<0.006	2	<0.006	<0.006	2	<0.006	<0.009	2	<0.009	<0.03
		1	0	0.197	2	0.196	<0.006	2	<0.006	<0.006	2	<0.006	<0.009	2	<0.009	0.22
		1	1	0.174	2	0.160	<0.006	2	<0.006	<0.006	2	<0.006	<0.009	2	<0.009	0.20
		1	7	0.124	2	0.122	<0.006	2	<0.006	0.013	2	0.013	<0.009	2	<0.009	0.15
		1	15	0.065	2	0.064	<0.006	2	<0.006	0.044	2	0.039	<0.009	2	<0.009	0.12
		1	30	0.019	2	0.018	<0.006	2	<0.006	0.078	2	0.063	<0.009	2	<0.009	0.11
		1	45	0.013	2	0.011	<0.006	2	<0.006	0.081	2	0.076	<0.009	2	<0.009	0.11
		1	60	0.013	2	0.012	<0.006	2	<0.006	0.061	2	0.054	<0.009	2	<0.009	0.09
		1	90	0.007	2	0.007	<0.006	2	<0.006	0.032	2	0.032	<0.009	2	<0.009	0.05
		1	120	0.003	2	0.003 <0.002	<0.006	2	<0.006	0.033	2	0.031	<0.009	2	<0.009	0.05

注) 1) 分析値は全て親化合物クロチアニジン換算値で記載した。

③-2 水田状態容器内試験（粒剤＋水溶剤施用相当量処理）

親化合物の推定半減期：火山灰土 34 日、沖積土 29 日

親化合物とその分解物の最高値の合計の推定半減期：火山灰土 61 日、沖積土 200 日

分析機関：武田薬品工業（株）農業科学研究所（2001 年）

採取場所	供試薬剤の 添加濃度	使用 回数	経 過 日 数	分析値 ¹⁾ (ppm)												
				クロチアニジン			TZMU			TMG			MAI			合計
				最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	
日植防研 (火山灰壤土)	クロチアニジン純品	0	-	<0.005	2	<0.005	<0.02	2	<0.02	<0.02	2	<0.02	<0.02	2	<0.02	<0.07
		1	0	0.243	2	0.238	<0.02	2	<0.02	<0.02	2	<0.02	<0.02	2	<0.02	0.30
	0.25ppm (乾土換算) (5μg/乾土 20g)	1	15	0.134	2	0.130	<0.02	2	<0.02	0.02	2	0.02	<0.02	2	<0.02	0.19
		1	30	0.082	2	0.081	<0.02	2	<0.02	0.06	2	0.06	0.02	2	0.02	0.18
		1	61	0.060	2	0.060	<0.02	2	<0.02	0.05	2	0.05	<0.02	2	<0.02	0.15
		1	90	0.032	2	0.030	0.02	2	0.02	0.06	2	0.06	<0.02	2	<0.02	0.13
		1	120	0.024	2	0.022	<0.02	2	<0.02	0.06	2	0.06	<0.02	2	<0.02	0.12
		1	149	0.019	2	0.019	<0.02	2	<0.02	0.05	2	0.05	<0.02	2	<0.02	0.11
		1	180	0.019	2	0.018	<0.02	2	<0.02	0.06	2	0.05	<0.02	2	<0.02	0.12
		1	240	0.016	2	0.015	<0.02	2	<0.02	0.04	2	0.04	<0.02	2	<0.02	0.10
		1	300	0.014	2	0.014	<0.02	2	<0.02	0.04	2	0.04	<0.02	2	<0.02	0.09
1	362	0.010	2	0.009	<0.02	2	<0.02	0.02	2	0.02	<0.02	2	<0.02	0.07		

注) 1) 分析値は全て親化合物クロチアニジン換算値で記載した。

採取場所	供試薬剤の 添加濃度	使用 回数	経 過 日 数	分析値 ¹⁾ (ppm)												合計
				クロチアジソン			TZMU			TMG			MAI			
				最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	
日植防研高知 (沖積砂質埴土)	クロチアジソン純品 0.188ppm (乾土換算) (3.75μg/乾土 20g)	0	-	<0.005	2	<0.005	<0.02	2	<0.02	<0.02	2	<0.02	<0.02	2	<0.02	<0.07
		1	0	0.239	2	0.238	<0.02	2	<0.02	<0.02	2	<0.02	<0.02	2	<0.02	0.30
		1	15	0.176	2	0.172	<0.02	2	<0.02	0.02	2	0.02	<0.02	2	<0.02	0.24
		1	30	0.114	2	0.102	<0.02	2	<0.02	0.07	2	0.07	<0.02	2	<0.02	0.22
		1	61	0.077	2	0.068	<0.02	2	<0.02	0.09	2	0.09	<0.02	2	<0.02	0.21
		1	90	0.037	2	0.034	0.02	2	0.02	0.11	2	0.10	<0.02	2	<0.02	0.19
		1	120	0.030	2	0.028	<0.02	2	<0.02	0.11	2	0.10	<0.02	2	<0.02	0.18
		1	149	0.026	2	0.026	<0.02	2	<0.02	0.09	2	0.09	<0.02	2	<0.02	0.16
		1	180	0.030	2	0.026	<0.02	2	<0.02	0.09	2	0.07	<0.02	2	<0.02	0.16
		1	240	0.020	2	0.016	<0.02	2	<0.02	0.07	2	0.07	<0.02	2	<0.02	0.13
1	300	0.021	2	0.019	<0.02	2	<0.02	0.05	2	0.04	<0.02	2	<0.02	0.11		
1	362	0.018	2	0.016	<0.02	2	<0.02	0.04	2	0.02	<0.02	2	<0.02	0.10		

注) 1) 分析値は全て親化合物クロチアジソン換算値で記載した。

④畑地状態容器内試験（粒剤施用相当量処理）

親化合物の推定半減期：火山灰土 67 日、砂丘未熟土 53 日

親化合物とその分解物の最高値の合計の推定半減期：火山灰土 98 日、砂丘未熟土 68 日

分析機関：武田薬品工業（株）農業科学研究所（1999～2000 年）

採取場所	供試薬剤の 添加濃度	使用 回数	経 過 日 数	分析値 ¹⁾ (ppm)						
				クロチアニジン			MNG			合計
				最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	
日植防研 (火山灰軽埴土)	クロチアニジン純品	0	-	<0.002	2	<0.002	<0.004	2	<0.004	<0.006
		1	0	0.529	2	0.526	<0.004	2	<0.004	0.533
		1	1	0.440	2	0.434	<0.004	2	<0.004	0.444
	0.50ppm (乾土換算)	1	7	0.390	2	0.389	<0.004	2	<0.004	0.394
		1	15	0.331	2	0.324	0.004	2	0.004	0.335
		1	30	0.315	2	0.314	0.011	2	0.008	0.326
		1	60	0.279	2	0.268	0.013	2	0.013	0.292
		1	90	0.258	2	0.246	0.015	2	0.015	0.273
		1	120	0.231	2	0.228	0.017	2	0.015	0.248
		1	180	0.209	2	0.206	0.017	2	0.017	0.226
1	270	0.165	2	0.160	0.019	2	0.017	0.184		

注) 1) 分析値は全て親化合物クロチアニジン換算値で記載した。

採取場所	供試薬剤の 添加濃度	使用 回数	経 過 日 数	分析値 ¹⁾ (ppm)						
				クロチアニジン			MNG			合計
				最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	
日植防研宮崎 (砂丘未熟土) (壤質砂土)	クロチアニジン純品	0	-	<0.002	2	<0.002	<0.004	2	<0.004	<0.006
		1	0	0.513	2	0.510	<0.004	2	<0.004	0.517
		1	1	0.409	2	0.408	<0.004	2	<0.004	0.413
	0.50ppm (乾土換算) (10.0µg/乾土20g)	1	7	0.359	2	0.358	<0.004	2	<0.004	0.363
		1	15	0.326	2	0.322	0.004	2	0.004	0.330
		1	30	0.284	2	0.278	0.006	2	0.006	0.290
		1	60	0.252	2	0.248	0.008	2	0.008	0.260
		1	90	0.250	2	0.249	0.004	2	0.004	0.254
		1	120	0.233	2	0.230	0.011	2	0.011	0.244
		1	180	0.224	2	0.220	0.015	2	0.015	0.239
1	270	0.174	2	0.171	0.015	2	0.015	0.189		

注) 1) 分析値は全て親化合物クロチアニジン換算値で記載した。

6. 水田水中残留

クロチアニジン及び主要分解物の水田水中残留分析

クロチアニジンの水中光分解性試験において、主要分解物として III(TZMU)及び VIII(MAI)が確認された。また、土壌分解性試験(湛水状態、暗所)においては VI(TMG)が主要分解物として確認された。以上より、水田圃場中ではクロチアニジンは主として分解物 III、VIII 及び VI に変化すると考えられるため、水田水中残留試験は親化合物に加えこれら3つの分解物について実施した。

(1) 分析法の原理と操作概要

(親化合物、分解物 III、VI 及び VIII)

ポリマー系ミニカラムで抽出した後、高速液体クロマトグラフ(UV検出器)を用いて定量する。ただし、親化合物、分解物 III 及び VIII については抽出後、アルミナNミニカラムで精製した。なお、クロチアニジン換算値は各分析値に以下の係数を乗じて求めることができる。

III 1.21、VI 1.22、VIII 1.83

(2) 分析対象の化合物名

① 親化合物 [クロチアニジン]

(*D*)-1-(2-chloro-1,3-thiazol-5-ylmethyl)-3-methyl-2-nitroguanidine

$C_6H_8ClN_5O_2S$ 分子量 249.68

構造式は作物残留試験の項に記載した。

② 分解物 III [TZMU]

分子量

構造式は作物残留試験の項に記載した。

③ 分解物 VI [TMG]

分子量

構造式は作物残留試験の項に記載した。

④ 分解物 VIII [MAI]

分子量

構造式は土壌残留試験の項に記載した。

(3) 残留試験結果

分析機関：(財)残留農薬研究所 (2000年)

試料調製 及び 採取場所	供試薬剤の 濃度・量	処理 回数	経 過 日 数	分析値 ¹⁾ (mg/L)												
				クロチアニジン			TZMU			TMG			MAI			合計
				最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	
残留農薬研究所 (灰色低地土) (軽埴土)	箱粒剤(1.5%) 50g/育苗箱 (1kg/10a)	0	-	<0.0002		<0.0002	<0.0002		<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0008	
		1	0	0.0690	2	0.0682	0.0002	2	0.0002	0.0004	2	0.0002	0.0004	2	0.0004	0.0700
		1	1	0.0394	2	0.0390	0.0002	2	0.0002	0.0002	2	0.0002	0.0002	2	0.0002	0.0400
		1	3	0.0176	2	0.0176	0.0002	2	0.0002	<0.0002	2	<0.0002	<0.0002	2	<0.0002	0.0182
		1	7	0.0053	2	0.0052	<0.0002	2	<0.0002	<0.0002	2	<0.0002	<0.0002	2	<0.0002	0.0059
		1	14	0.0012	2	0.0012	<0.0002	2	<0.0002	<0.0002	2	<0.0002	<0.0002	2	<0.0002	0.0018
残留農薬研究所 (多湿黒ボク土) (埴壤土)	箱粒剤(1.5%) 50g/育苗箱 (1kg/10a)	0	-	<0.0002		<0.0002	<0.0002		<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0008	
		1	0	0.0703	2	0.0688	0.0002	2	0.0002	0.0005	2	0.0005	0.0009	2	0.0007	0.0719
		1	1	0.0474	2	0.0474	0.0004	2	0.0002	0.0004	2	0.0004	0.0007	2	0.0007	0.0489
		1	3	0.0200	2	0.0199	0.0002	2	0.0002	0.0002	2	0.0002	0.0004	2	0.0004	0.0208
		1	7	0.0074	2	0.0072	0.0002	2	0.0002	<0.0002	2	<0.0002	<0.0002	2	<0.0002	0.0080
		1	14	0.0022	2	0.0022	<0.0002	2	<0.0002	<0.0002	2	<0.0002	<0.0002	2	<0.0002	0.0028

注) 1) 分析値は全て親化合物クロチアニジン換算値で記載した。

分析機関：(財)残留農薬研究所(2001年)

試料調製 及び 採取場所	供試薬剤の 濃度・量	処理 回数	経 過 日 数	分析値 ¹⁾ (mg/L)												
				クロチアニジン			TZMU			TMG			MAT			合計
				最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値	
残留農薬研究所 (灰色低地土) (軽埴土)	箱粒剤(2.5%) 1kg/10a	0	-	<0.0002	2	<0.0002	<0.0002	2	<0.0002	<0.0002	2	<0.0002	<0.0002	2	<0.0002	<0.0008
		1	0	0.454	2	0.450	0.0021	2	0.0019	0.0004	2	0.0004	0.0044	2	0.0042	0.4609
		1	1	0.268	2	0.265	0.0022	2	0.0022	0.0006	2	0.0006	0.0024	2	0.0024	0.2732
		1	3	0.0961	2	0.0954	0.0015	2	0.0015	0.0004	2	0.0004	0.0013	2	0.0011	0.0993
		1	7	0.0186	2	0.0184	0.0006	2	0.0006	<0.0002	2	<0.0002	0.0004	2	0.0004	0.0198
		1	14	0.0023	2	0.0022	<0.0002	2	<0.0002	<0.0002	2	<0.0002	<0.0002	2	<0.0002	0.0029
残留農薬研究所 (多湿黒ボク土) (埴埴土)	箱粒剤(2.5%) 1kg/10a	0	-	<0.0002	2	<0.0002	<0.0002	2	<0.0002	<0.0002	2	<0.0002	<0.0002	2	<0.0002	<0.0008
		1	0	0.445	2	0.440	0.0016	2	0.0016	0.0013	2	0.0013	0.0049	2	0.0049	0.4528
		1	1	0.187	2	0.184	0.0013	2	0.0013	0.0005	2	0.0005	0.0027	2	0.0027	0.1915
		1	3	0.0801	2	0.0790	0.0013	2	0.0012	0.0002	2	0.0002	0.0011	2	0.0011	0.0827
		1	7	0.0247	2	0.0244	0.0007	2	0.0007	<0.0002	2	<0.0002	0.0005	2	0.0004	0.0261
		1	14	0.0075	2	0.0075	<0.0002	2	<0.0002	<0.0002	2	<0.0002	<0.0002	2	<0.0002	0.0081

注) 1) 分析値は全て親化合物クロチアニジン換算値で記載した。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

【原体を用いた試験】

資料 No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群 当りの 供試数	試験 方法	試験水温 (°C)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 [mg/L]				試験機関 (報告年)
						24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	
1-1-1	魚類急性毒性試験 原体	コイ	15	止水式	21~24	>100	>100	>100	>100	武田薬品 (1995)
1-1-2	魚類急性毒性試験 原体	ブルーギル	15	止水式	21~24	>100	>100	>100	>100	武田薬品 (1996)
1-1-3 [GLP]	魚類急性毒性試験 原体	ブルーギル	7	止水式	21~23	>100	>100	>100	>100	Noack(独国) (1998)
1-1-4 [GLP]	魚類急性毒性試験 原体	ニジマス	7	止水式	13~14	>100	>100	>100	>100	Noack(独国) (1998)
1-1-5	魚類急性毒性試験 原体	ニジマス	10	止水式	18~19	>100	>100	>100	>100	武田薬品 (1998)
1-1-6	ジノ類急性遊泳阻害 試験 原体	ミジンコ	20	止水式	21~22	11.6	4.8	/	/	武田薬品 (1998)
1-1-7	ジノ類急性遊泳阻害 試験 原体	オオミジンコ	20	止水式	19~22	91	40	/	/	武田薬品 (1999)
1-1-8 [GLP]	ジノ類急性遊泳阻害 試験 原体	オオミジンコ	20	止水式	21	>270	40	/	/	Noack(独国) (1997)
1-1-9	ジノ類急性毒性試験 原体	タマミジンコ	30	止水式	22~23	>100	/	/	/	武田薬品 (1997)
1-1-10	ジノ類急性毒性試験 原体	ミジンコ	30	止水式	21~24	>100	/	/	/	武田薬品 (1999)
1-1-11	ジノ類急性毒性試験 原体	オオミジンコ	20	止水式	18~20	>100	/	/	/	武田薬品 (1996)
1-1-12 [GLP]	藻類生長阻害試験 原体	イカダモ	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振盪 培養法	23~24	EbC ₅₀ (0-72hr) >270 mg/L ErC ₅₀ (0-72hr) >270 mg/L				Noack(独国) (1998)
1-1-13	藻類生長阻害試験 原体	セナストルム	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振盪 培養法	19~21	EbC ₅₀ (0-72hr) 177 mg/L ErC ₅₀ (0-72hr) >270 mg/L				武田薬品 (1999)
1-1-14	藻類生長阻害試験 原体	クロレラ	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振盪 培養法	19~21	EbC ₅₀ (0-72hr) >270 mg/L ErC ₅₀ (0-72hr) >270 mg/L				武田薬品 (1999)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

【製剤を用いた試験】

資料 No.	試験の種類	被験物質	供試生物	1群当りの供試数	試験方法	試験水温 (°C)	LC ₅₀ 又は EC ₅₀ 値 [mg/L]				試験機関 (報告年)
							24 hr	48 hr	72 hr	96 hr	
1-2-1	魚類 急性毒性試験	水和剤 (50%)	コイ	10	止水式	21~23	85	85	85	85	武田薬品 (2000)
1-2-2	ジノ類 急性遊泳阻害試験		オオミジンコ	20	止水式	20~21	>200	100	/	/	
1-2-3	藻類 生長阻害試験		セナストルム	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振盪 培養法	25~26	EbC ₅₀ (0-72hr) 140 mg/L ErC ₅₀ (0-72hr) >1000 mg/L				
1-2-4 [GLP]	魚類 急性毒性試験	7077P (20%)	コイ	20	止水式	22±1	>1000	>1000	>1000	>1000	Wildlife [米国] (2003)
1-2-5 [GLP]	ジノ類 急性遊泳阻害試験		オオミジンコ	20	止水式	20±1	>1000	>1000	/	/	
1-2-6 [GLP]	藻類 生長阻害試験		セナストルム	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振盪 培養法	23±2	EbC ₅₀ (0-72hr) 293 mg/L ErC ₅₀ (0-72hr) >1000 mg/L				
1-2-7	魚類 急性毒性試験	水溶剤 (16%)	コイ	15	止水式	21±1	64.4	64.4	59.0	59.0	武田薬品 (1999)
1-2-8	ジノ類 急性毒性試験		タマミジンコ	30	止水式	20±1	>130	/	/	/	
1-2-9 [GLP]	藻類 生長阻害試験		セナストルム	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振盪 培養法	24±1	EbC ₅₀ (0-72hr) 100 mg/L ErC ₅₀ (0-72hr) 410 mg/L				
1-2-10	魚類 急性毒性試験	箱粒剤 (1.5%)	コイ	15	止水式	22±1	>1300	>1300	>1300	>1300	武田薬品 (1999)
1-2-11	ジノ類 急性毒性試験		タマミジンコ	30	止水式	20±1	>1300	/	/	/	
1-2-12 [GLP]	藻類 生長阻害試験		セナストルム	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振盪 培養法	24±1	EbC ₅₀ (0-72hr) 430 mg/L ErC ₅₀ (0-72hr) 840 mg/L				
1-2-13	魚類 急性毒性試験	中粒剤 (1.0%)	コイ	15	止水式	21±1	>2000	>2000	>2000	>2000	武田薬品 (1999)
1-2-14	ジノ類 急性毒性試験		タマミジンコ	30	止水式	20~23	>2000	/	/	/	
1-2-15 [GLP]	ジノ類 急性遊泳阻害試験		オオミジンコ	20	止水式	20±1	>1000	>1000	/	/	
1-2-16 [GLP]	藻類 生長阻害試験	セナストルム	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振盪 培養法	23±2	EbC ₅₀ (0-72hr) 645 mg/L ErC ₅₀ (24-72hr) >1000 mg/L				化学物質 評価研究所 (2003)	
1-2-17	魚類 急性毒性試験	粒剤 (0.5%)	コイ	15	止水式	21±1	>2000	>2000	>2000		>2000
1-2-18	ジノ類 急性毒性試験	タマミジンコ	30	止水式	20~23	>4000	/	/	/		
1-2-19 [GLP]	魚類 急性毒性試験	粉剤 (0.5%)	コイ	10	止水式	20~23	>1000	>1000	>1000	>1000	武田薬品 (2001)
1-2-20 [GLP]	ジノ類 急性遊泳阻害試験		オオミジンコ	20	止水式	20±1	>1000	510	/	/	
1-2-21 [GLP]	藻類 生長阻害試験		セナストルム	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振盪 培養法	23±2	EbC ₅₀ (0-72hr) 93.9 mg/L ErC ₅₀ (24-72hr) 126 mg/L				
1-2-22	魚類 急性毒性試験	粉剤 (0.15%)	コイ	15	止水式	21±1	>13 000	>13 000	>13 000	>13 000	武田薬品 (1999)
1-2-23	ジノ類 急性毒性試験	タマミジンコ	30	止水式	20~23	>14 000	/	/	/		

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1 蚕に対する影響

資料 No.	試験の種類・被験物質	供試生物	1試験区当りの供試数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
2-1-1	蚕残毒性試験水溶剤 (16%)	カイコ	50	2000倍 120L/10a 4000倍 120L/10a 処理桑葉の給餌 供試蚕齢期：4 齢期 2 連制 試験蚕期：晩秋蚕期 供試蚕品種：錦秋×鐘和 供試桑：しんけんもち	散布 15、28、46、61 日後の桑葉を給餌。 2000倍、4000倍ともに46日後まで影響が認められ61日後では影響が認められなかった。 安全基準日数：61日	岩手県農業研究センター (1997)
2-1-2			50	2000倍 120L/10a 処理桑葉の給餌 供試蚕齢期：4 齢期 2 連制 試験蚕期：初秋蚕期 供試蚕品種：ぐんま×200 供試桑：一の瀬	散布 20、30、40、50、60 日後の桑葉を給餌。 60日後でも強い影響が認められた。 安全基準日数：60日以上	群馬県蚕業試験場 (1997)
2-1-3			50	2000倍 120L/10a 処理桑葉の給餌 供試蚕齢期：4 齢期 2 連制 試験蚕期：初秋蚕期 供試蚕品種：錦秋×鐘和 供試桑：一の瀬	散布 20、30、40、50、60 日後の桑葉を給餌。 50、60日後では激しい中毒症状は見られなかったが、食桑不振等の中毒症状が認められた。 安全基準日数：60日以上	長野県南信農業試験場 (1997)

2-2 ミツバチに対する影響

資料 No.	供試薬剤型 (含量)	供試生物	1試験区当りの供試数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
2-2-1 (GLP)	原体	セイヨクミツバチ	10	経口及び局所施用 (虫体塗布)	経口: LD ₅₀ (48hr) : 0.00379 µg/bee 接触: LD ₅₀ (48hr) : 0.04426 µg/bee	Covance [英国] (1998)
2-2-2	水溶剤 (16%)	セイヨクミツバチ 働きバチ 20日令以上	100	虫体直接散布 試験濃度: 0.32ppm~80ppm	殺虫性試験 LC ₅₀ (24hr) : <0.32ppm 24時間以内に全個体が死亡した。	三重大学 (1998)
		セイヨクミツバチ	4000	2000倍希釈液 イチゴハウス 散布5, 15, 25日後に 巣箱導入	群態への影響が著しく 5, 15日後の導入群では 再起不能、25日後の導入 においても影響が認められ た。 外役バチの死亡により、 5, 15日後の巣箱導入後 10日間は訪花活動がみ られなかった。	
2-2-3	セイヨウオオマルハナバチ 働きバチ 3日令以上	20	虫体直接散布 試験濃度: 0.32ppm~80ppm	殺虫性試験 LC ₅₀ (24hr) : <0.32ppm 24時間以内に全個体が死亡した。		
	セイヨウオオマルハナバチ	102-113	2000倍希釈液 トマトハウス 散布当日, 5, 15日後 に巣箱導入	15日後の導入において も群態へ著しい影響が認 められた。 導入翌日の訪花を除き、 以降訪花活動は認められ なかった。		

資料 No.	供試薬剤型 (含量)	供試生物	1試験区当りの供試数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
2-2-4	粒 剤 (0.5%)	セイヨウミツバチ	4000	2g/株 定植時植穴処理 (土壌混和) イチゴハウス 処理45日後(開花期) に巣箱導入	処理45日後の開花期に ミツバチ群を導入しても、 群態及び訪花活動に影響 は認められなかった。	三重大学 (1996)
2-2-5				1g/株 生育期株元処理 (マルチ前) イチゴハウス 処理26日後(開花期) に巣箱導入	処理26日後の開花期に ミツバチ群を導入しても、 群態及び訪花活動に影響 は認められなかった。	
2-2-6		セイヨウオオマルハナバチ	67-82	2g/株 定植時植穴処理 (土壌混和) トマトハウス 処理12, 15, 18, 21日後 (開花期)に巣箱導入	処理18日後の導入におい ても群態へ影響が認めら れたが、21日後の導入で は影響は認められなかつ た。 処理18日目までは訪花活動 の低下が認められたが、 19日目以降には影響は認 められなかった。	三重大学 (1999)

2-3 天敵に対する影響

資料 No.	供試薬剤型 (含量)	供試生物	1試験区当りの供試数	試験方法	試験結果	試験機関 (報告年)
2-3-1	水 溶 剤 (16%)	チリカブ・リタニ成虫	30	供試作物：インゲン 処理1, 4, 10日後放虫	処理1日後放虫 LC ₅₀ (48hr) : 4.1ppm	武田薬品 (2000)
2-3-2				5-80ppm 調査は放虫後1, 2日 後に行った。	処理4日後放虫 LC ₅₀ (48hr) : 14.7ppm 処理10日後放虫 LC ₅₀ (48hr) : 76.0ppm	
2-3-3		チリカブ成虫	20	虫体直接散布 試験濃度： 2.5, 10, 40 ppm	LC ₅₀ (6d) : > 40ppm	
2-3-4	原 体	チリカブ成虫	16	虫体浸漬 試験濃度：0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 ppm	LC ₅₀ (24hr) : 0.2 ppm	武田薬品 (1997)

2-4 鳥類に対する影響

資料 No.	供試薬剤 (純度)	供試生物	一群当り 供試数	投与方法 投与量	LD (LC) ₅₀ 値又は影響等	試験機関 (報告年)
2-4-1 [GLP]	原 体	ホブオイトウズラ	10 (♂♀各5)	単回経口 投与量： 500-2000 mg/kg	LD ₅₀ ： >2000mg/kg 最大無作用量： <500mg/kg 症状： 活動性低下、直立不能	Huntingdon Life Sciences [英国] (1998)
2-4-2 [GLP]			10 (♂♀各5)	5日間混餌経口 投与量： 163-5200 ppm	LC ₅₀ ： >5200ppm 最大無作用濃度： 325ppm 症状： 体重増加の減少 (▷2600ppm)	
2-4-3 [GLP]		マガモ	10 (♂♀各5)	5日間混餌経口 投与量： 163-5200 ppm	LC ₅₀ ： >5200 ppm 最大無作用濃度： 650 ppm 症状： 活動性低下、 体重増加の減少 (▷1300ppm)	

3. その他

資料 No.	供試薬剤 (純度)	供試生物	一群当り 供試数	投与方法 投与量	LC ₅₀ 値	試験機関 (報告年)
3-1 [GLP]	クロチアジン 原体	シマミミズ	40	10-100 mg/kg dry soil 人工土壌混和処理	LC ₅₀ (14d)： 13.21 mg/kg dry soil	Covance [英国] (1998)

VII. 使用時安全上の注意、解毒等

1. 使用時安全上の注意事項

クロチアニジン 16%水溶剤（ダントツ水溶剤）

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
使用後は洗眼すること。
- (2) 街路、公園等で使用する場合は、使用中及び使用後（少なくとも使用当日）に小児や使用に関係のない者が使用区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

クロチアニジン 20%水和剤（ダントツフロアブル）

- 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗すること。

クロチアニジン 30%水和剤（モリエートSC）

- 街路、公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が使用区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

クロチアニジン 50%水和剤（フルスウィング）

- (1) 誤飲、誤食などのないよう注意すること。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (4) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (5) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- (6) 公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

クロチアニジン 0.5%粉剤 (ダントツH粉剤DL)

- (1) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗すること。
- (2) 散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。作業後はうがいをすること。

クロチアニジン 0.15%粉剤 (ダントツ粉剤DL)

- (1) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗すること。
- (2) 散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。作業後はうがいをすること。

クロチアニジン 1.5%粒剤 (ダントツ箱粒剤)

通常の使用方法ではその該当がない。

クロチアニジン 1%粒剤 (ダントツ1キロ粒剤)

通常の使用方法ではその該当がない。

クロチアニジン 0.5%粒剤 (ダントツ粒剤)

街路、公園等で使用する場合は、使用中及び使用後(少なくとも使用当日)に小児や使用に関係のない者が使用区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

クロチアニジン 7.5%マイクロカプセル剤 (モリエートマイクロカプセル)

街路、公園等で使用する場合は、散布中及び散布後(少なくとも散布当日)に小児や散布に関係のない者が使用区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

2. 製造時、使用時等における事故例

現在までのところ、特に報告例はない。

VIII. 毒 性

1. 原体を用いた試験成績

資料 No	試験の種類 期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	供試 検体	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
1-1 [GLP]	急性毒性 試験 [14日間 観察]	ラット	♂♀ 5	経口	原体	♂♀ : 1758, 2283, 2965, 3850, 5000	♂♀ : >5000	Covance UK (1997)	118
1-2 [GLP]		マウス	♂♀ 5			♂♀ : 304, 380, 475, 594, 742	♂ : 389 ♀ : 465		119
1-3 [GLP]		ラット	♂♀ 5	経皮		♂♀ : 2000	♂♀ : >2000		120
1-4 [GLP]			♂♀ 5	吸入		♂♀ : 6141 (mg/m ³)	♂♀ : >6141*	Covance UK (1998)	121
1-5 [GLP]	急性 神経毒性	ラット	♂♀ 12	経口	原体	♂♀ : 0, 100, 200, 400	♂ : <100 ♀ : 100	Bayer Corp. (2000)	123
1-6 [GLP]	(追加試験)		♂ 12			♂ : 0, 20, 40, 60	♂ : 60		127
1-7 [GLP]	眼に対する 刺激性	ウサギ	非洗眼 ♂ 6	点眼		♂ : 66mg(0.1mL容量)	軽 度 の 刺激性あり	Covance UK (1997)	129
1-8 [GLP]	皮膚に対す る刺激性		♀ 1 ♂ 5			貼布	♂♀ : 500mg		刺激性なし
1-9 [GLP]	皮膚感作性 (Maximisation) [25日間観察]	モルモット (♂性♀ 10)	♀ 20	貼布	皮内感作 1.0% 貼付感作 55% 誘発 20 及び 10%		感作性なし		131
1-10 [GLP]	亜急性 毒性試験 [3か月間]	ラット	♂♀ 15	混餌	原体	♂♀ : 0, 150, 500, 3000ppm	♂♀ : 500ppm	Bayer Corp. (2000)	133
1-11 [GLP]		イヌ	♂♀ 4			♂ : 0, 9.0, 27.9, 202 ♀ : 0, 10.9, 34.0, 254	♂ : 27.9 ♀ : 34.0		
						♂♀ : 0, 325, 650, 1500, 2250ppm	♂♀ : 650ppm	Covance Vienna (2000)	143
						♂ : 0.9.2.19.3, 40.9, 58.2 ♀ : 0.9.6, 21.2, 42.1, 61.8	♂ : 19.3 ♀ : 21.2		
1-12 [GLP]	亜急性神経 毒性試験	ラット	♂♀ 12	経口	♂♀ : 0, 150, 1000, 3000ppm	♂♀ : 1000ppm	Bayer Corp. (2000)	150	
					♂ : 0, 9.2, 60.0, 177.0 ♀ : 0, 10.6, 71.0, 200.1	♂ : 60.0 ♀ : 71.0			

注) * : LC₅₀ 値

資料 No	試験の種類 期間	供試 生物	1 群当り 供試数	投与 方法	供試 検体	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
1-13 [GLP]	慢性毒性・ 発がん性試験 [24 か月間]	ラット	♂♀ 80			♂♀ : 0, 150, 500, 1500, 3000ppm	♂ : 500ppm ♀ : 150ppm	Covance Madison (2000)	154
						♂ : 0, 8, 1, 27.4, 82.0, 157.0 ♀ : 0, 9, 7, 32.5, 97.8, 193.0	♂ : 27.4 ♀ : 9.7 発がん性なし		
1-14 [GLP]	発がん性 試験 [18 か月間]	マウス	♂♀ 50	混餌	原体	♂♀ : 0, 100, 350, 700 ¹⁾ , 1250ppm 1) 700→2000 ²⁾ (5-9 週) 2) 2000→2500 ³⁾ (10-34 週) 3) 2500→ ♂2000, ♀1800 (35-79 週)	♂♀ : 350ppm	Covance Vienna (2000)	189
						♂ : 0, 13.5, 47.2, 251.9 ¹⁾ , 171.4 ♀ : 0, 17.0, 65.1, 281.1 ¹⁾ , 215.9 1) 35-79 週時の平均値	♂ : 47.2 ♀ : 65.1 発がん性なし		
1-15 [GLP]	慢性毒性試験 [12 か月間]	イヌ	♂♀ 4			♂♀ : 0, 325, 650, 1500, 2000ppm	♂ : 1500ppm ♀ : 650ppm	Covance Vienna (2000)	209
						♂ : 0, 7.8, 16.6, 36.3, 46.4 ♀ : 0, 8.5, 15.0, 40.1, 52.9	♂ : 36.3 ♀ : 15.0		

資料 No	試験の種類 期間	供試 生物	1 群当り 供試数	投与 方法	供試 検体	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
1-16 [GLP]	繁殖試験	ラット	♂♀ 30	混餌	原	♂♀ : 0, 150, 500, 2500ppm	親・出生児 : 150ppm 繁殖能 : 2500ppm	Bayer Corp. (2000)	218
						F0♂ : 0, 9.8, 31.2, 163.4 F0♀ : 0, 11.5, 36.8, 188.8 F1♂ : 0, 10.7, 34.3, 195.7 F1♀ : 0, 12.2, 39.0, 237.0	親・出生児 F0♂ : 9.8 F0♀ : 11.5 F1♂ : 10.7 F1♀ : 12.2 繁殖能 F0♂ : 163.4 F0♀ : 188.8 F1♂ : 195.7 F1♀ : 237.0		
1-17 [GLP]	催奇形性 試験	ラット	♂♀ 25	経口	原	♂♀ : 0, 10, 40, 125 mg/kg/day	母動物 : 10 胎児 : 125	Argus (1998)	229
1-18 [GLP]	ウサギ	♂♀ 23	♂♀ : 0, 10, 25, 75, 100 mg/kg/day			母動物 : 25 胎児 : 25	234		
1-19 [GLP]	変異原性 試験 (復帰突然変異)	大腸菌 : TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102 株	-	in vitro	原	(-S9 および+S9) 16, 50, 158, 500, 1581, 5000 μg/plate	陰 性	Bayer AG (1999)	241
1-20 [GLP]	変異原性 試験 (復帰突然変異)	大腸菌 : TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 大腸菌 : WP2uvrA 株				(-S9 および+S9) 50, 150, 500, 1500, 5000 μg/plate	TA1535 株 (+S9) で弱い 陽性	Safep harm (2000)	243 -1
1-21	変異原性 試験 (復帰突然変異)	大腸菌 : TA1535 株				1) ハッチ 1: (-S9 および+S9) 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 μg/plate ハッチ 2: (-S9 および+S9) 3000, 5000, 7000 μg/plate 2) ハッチ 1、ハッチ 2 : (-S9 および+S9) 1000, 2000, 4000, 6000, 8000 μg/plate	陰 性	Bayer AG (1999)	243 -5

資料 No	試験の種類 期間	供試生物	1群当り 供試数	投与 方法	供試 検体	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁		
1-22 [GLP]	変異原性 試験 (HPRT/V79)	チヤイニス* ハムスター 肺由来 V79細胞	-	<i>in vitro</i>	原体	(-S9 および+S9) 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μ g/mL	陰 性	Bayer AG (1999)	244		
1-23 [GLP]	変異原性 試験 (HPRT/V79)	チヤイニス* ハムスター 肺由来 V79細胞				(-S9 および+S9, 4h 処理) 156.3, 312.5, 625, 1250, 2500 μ g/mL (-S9, 24h 処理) 125, 250, 500, 750, 1000, 1500 μ g/mL	陰 性	RCC (2003)	246 -1		
1-24 [GLP]	変異原性 試験 (TK/マウスリンフォーム)	マウスリンパ* 腫 L5178Y 細 胞				(-S9) 300~2500 μ g/mL (+S9) 312.5~2500 μ g/mL	陽 性	Safepfarm (2000)	246 -4		
1-25 [GLP]	変異原性 試験 (染色体異常)	チヤイニス* ハムスター肺 由来 CHL 細胞				(+S9, 4h 処理) 937.5~1875 μ g/mL (+S9, 6h 処理) 625~1875 μ g/mL (-S9, 6h 処理) 312.5~1250 μ g/mL (-S9, 12h 処理) 156.25~937.5 μ g/mL (-S9, 24h 処理) 312.5~937.5 μ g/mL (-S9, 48h 処理) 156.25~625 μ g/mL	陽 性	Safepfarm (2000)	247		
1-26 [GLP]	変異原性 試験 (染色体異常)	チヤイニス* ハムスター肺 由来 V79 細胞				(-S9, 4h 処理) 750, 1000, 1500, 2000 μ g/mL (+S9, 4h 処理) 500, 750, 1000 μ g/mL	陽 性	RCC (2003)	252 -1		
1-27 [GLP]	変異原性 試験 (小核)	マウス				♂♀ 5	経口	♂♀ : 0, 25, 50, 100	陰 性	Safepfarm (2000)	253

資料 No	試験の種類 期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	供試 検体	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁	
1-28 [GLP]	変異原性 試験 (小核)	マウス	♂♀ 5	腹腔内	原体	♂♀ : 0, 50, 100, 200	陰 性	RCC (2003)	254 -1	
1-29 [GLP]	変異原性 試験 (UDS)	ラット	♂ 4~6	経口		♂ : 0, 2500, 5000	陰 性	Bayer AG (1999)	255	
1-30 [GLP]	変異原性 試験 (UDS)	ラット	♂ 3	経口		♂ : 0, 1000, 2000	陰 性	RCC (2003)	256 -1	
1-31 [GLP]	生体 の機 能に 及ぼ す影 響に 関す る試 験	中枢神経 系に 対する 作用	マウス	♂ 3		原体	一般状態 : ♂ : 0, 12.5, 25, 50, 100, 200, 400	無麻酔動物 の生体機能 に対して マウスでは 25mg/kg 以上、 ラットでは 300mg/kg 以上で作用 を認めた。 また摘出 回腸の アゴニスト の収縮に 対して 10 ⁻⁶ mol/Lで 作用を 認めた。	三菱安科研 (2000)	257
			♂ 8	睡眠時間 : ♂ : 0, 25, 75, 225						
			♂ 10	痙攣誘発 (電撃) : ♂ : 0, 6, 25, 12.5, 25, 75, 225						
			♂ 10	痙攣誘発 (Pentylenetetrazol 痙攣) : ♂ : 0, 25, 75, 225						
		ラット	♂ 6	正常体温 : ♂ : 0, 30, 100, 300, 1000, 3000						
		ラット	♂ 4	♂ : 0, 100, 300, 1000, 3000						
		モルモット	♂ 4	<i>in vitro</i>			Ba, Ach 及び His 作用 : ♂ : 0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ mol/L			
		マウス	♂ 8	♂ : 0, 25, 75, 225						
		マウス	♂ 8	♂ : 0, 25, 75, 225						
ラット	♂ 6	♂ : 0, 300, 1000, 3000								

資料 No	試験の種類 期間	供試 生物	1 群当り 供試数	投与 方法	供試 検体	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告 年)	頁
1-32 [GLP]	補足試験 (発達神経毒 性試験)	ラット	♀ 25	混餌	原体	♀ : 0, 150, 500, 1750ppm	母動物 : 500ppm (妊娠中 ; 42.9、 哺育期間 ; 90.0) 発達神経毒性 F1♂ : 500ppm (妊娠中 ; 42.9、 哺育期間 ; 90.0) F1♀ : 150ppm (妊娠中 ; 12.9、 哺育期間 ; 27.3)	Argus (2000)	261 -1
1-33 [GLP]	補足試験 (免疫毒性試 験)	ラット	♂♀ 10	混餌		♂♀ : 0, 150, 500, 3000ppm	♂♀ : 500ppm (♂ : 45.8 ♀ : 46.2) 免疫毒性 ♂♀ : >3000ppm (♂ : >252.8 ♀ : >253.0) 免疫毒性 なし	CR-DDS Argus (2004)	261 -15
1-34 [GLP]	補足試験 (発達免疫毒 性試験)	ラット	♀ 25	混餌		♀ : 0, 150, 500, 2000ppm	母動物 : 500ppm (妊娠中 ; 35.0、 哺育期間 ; 68.3) F1♂♀ : 150ppm (妊娠中 ; 10.4、 哺育期間 ; 22.3 F1♂ : 27.5~28.2 F1♀ : 26.4~26.8 免疫毒性 なし	Charles River (2008)	261 -21

2. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料 No	試験の種類 期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	供試検体	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
2-1 [GLP]	急性毒性 試験	ラット	♂♀ 5	経口	TZNG	♂ : 1450 ♀ : 1125, 1350, 1620	♂ : 死亡なし ♀ : 1481	Covance UK (1999)	262
2-2 [GLP]	変異原性 試験 (復帰突然変異)	細菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102株	-	<i>in vitro</i>		1) (-S9 および+S9) 8, 40, 200, 1000, 5000 μg/plate 2) (-S9 および+S9) 156. 25, 312. 5, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate	陰性		264
2-3 [GLP]	急性毒性 試験	ラット	♂♀ 5	経口	TZMU	♂♀ : 920, 1152, 1440, 1800, 2250	♂ : 1424 ♀ : 1282		268
2-4 [GLP]	変異原性 試験 (復帰突然変異)	細菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102株	-	<i>in vitro</i>		1) (-S9 および+S9) 8, 40, 200, 1000, 5000 μg/plate 2) (-S9 および+S9) 51. 2, 128, 320, 800, 2000, 5000 μg/plate	陰性		270
2-5 [GLP]	急性毒性 試験	ラット	♂♀ 5	経口	TMG	♂ : 550 ♀ : 225, 650, 1100	♂ : 3例死亡 ♀ : 567		273
2-6 [GLP]	変異原性 試験 (復帰突然変異)	細菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102株	-	<i>in vitro</i>		1) (-S9 および+S9) 8, 40, 200, 1000, 5000 μg/plate 2) (-S9 および+S9) 156. 25, 312. 5, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate	陰性		275
2-7 [GLP]	急性毒性 試験	ラット	♂♀ 5	経口	MG	♂♀ : 260, 355, 435, 530, 650	♂ : 550 ♀ : 446		278
2-8 [GLP]	変異原性 試験 (復帰突然変異)	細菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102株	-	<i>in vitro</i>		1) (-S9 および+S9) 8, 40, 200, 1000, 5000 μg/plate 2) (-S9 および+S9) 51. 2, 128, 320, 800, 2000, 5000 μg/plate	陰性		280

資料 No	試験の種類 期間	供試生物	1群当り 供試数	投与方法	供試検体	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
2-9 [GLP]	急性毒性 試験	ラット	♂♀ 5	経口	MAI	♂ : 650, 760 ♀ : 500, 650, 750, 850	♂ : 650 で 死亡なし 760 で 死亡 2 例 ♀ : 758	Covance UK (1999)	283
2-10 [GLP]	変異原性 試験 (復帰突然変異)	細菌: シラス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102 株	-	<i>in vitro</i>		1) (-S9 および+S9) 8, 40, 200, 1000, 5000 μg/plate 2) (-S9 および+S9) 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000 μg/plate	陰性		285
2-11 [GLP]	急性毒性 試験	ラット	♂♀ 5	経口	ATMG-Pyr*	♂♀ : 2000	♂♀ : >2000	Covance UK (2000)	288
2-12 [GLP]	変異原性 試験 (復帰突然変異)	細菌: シラス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102 株	-	<i>in vitro</i>		1) (-S9 および+S9) 1.6, 8, 40, 200, 1000, 5000 μg/plate 2) (-S9 および+S9) 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000 μg/plate	陰性		288 -2
2-13 [GLP]	急性毒性 試験	ラット	♂♀ 5	経口	ATG-Ac**	♂♀ : 2000	♂♀ : >2000	Covance UK (2000)	288 -5
2-14 [GLP]	変異原性 試験 (復帰突然変異)	細菌: シラス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102 株	-	<i>in vitro</i>		1) (-S9 および+S9) 1.6, 8, 40, 200, 1000, 5000 μg/plate 2) (-S9 および+S9) 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000 μg/plate	陰性		288 -7

* : 化学名

** : 化学名

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No	試験の種類 期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	供試検体	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
3-1 [GLP]	急性毒性 試験 [14日間 観察]	ラット	♂♀ 5	経口	50% 顆粒 水和剤	♂ : 1710 ♀ : 1000, 1250, 1500, 1750, 1875, 2000	♂ : >1710 ♀ : 1628.3	Covance UK (2000)	289
3-2 [GLP]	観察		♂♀ 5	経皮		♂♀ : 2000	♂♀ : >2000		291
3-3 [GLP]	眼に対する 刺激性	ウサギ	非洗眼 ♀ 3	点眼		♀ : 58.7mg (0.1mL 容量)	軽度 の 刺激性あり		292
3-4 [GLP]	皮膚に対す る刺激性		♀ 3	貼付		♀ : 500	刺激性なし	Covance UK (2001)	294
3-5 [GLP]	皮膚感作性 (Maximisation) [25日間観察]	モルモット	♀ 20			貼付	皮内感作 1.0% 貼付感作 10% 誘発 5 及び 2.5%	感作性なし	Covance UK (2000)
3-6 [GLP]	急性毒性 試験 [14日間 観察]	ラット	♀ 3	経口	20% フロアブル	♀ : 2000	♀ : >2000	ボゾリサーチ センター (2003)	297
3-7 [GLP]	観察		♂♀ 5	経皮		♂♀ : 2000	♂♀ : >2000		298
3-8 [GLP]	眼に対する 刺激性	ウサギ	非洗眼 ♀ 3 洗 眼 ♀ 3	点眼		♀ : 0.1mL	極く軽度 の 刺激性あり		299
3-9 [GLP]	皮膚に対す る刺激性		♀ 3	貼付		♀ : 0.5mL	軽度 の 刺激性あり		301
3-10 [GLP]	皮膚感作性 (Buehler) [30日間観察]	モルモット	♀ 20			貼付	感作 100% 誘発 50%		感作性なし
3-11 [GLP]	急性毒性 試験 [14日間 観察]	ラット	♂♀ 5	経口	16% 水溶剤	♂♀ : 0, 5000	♂♀ : >5000	ボゾリサーチ センター (1999)	304
3-12 [GLP]	観察	マウス	♂♀ 5			♂♀ : 0, 1800, 2500, 3500, 5000, 7000	♂ : 3423 ♀ : 3657		305
3-13 [GLP]	観察	ラット	♂♀ 5			経皮	♂♀ : 0, 2000		♂♀ : >2000
3-14 [GLP]	眼に対する 刺激性	ウサギ	非洗眼 ♀ 6 洗 眼 ♀ 3	点眼	♀ : 100mg	軽度 の 刺激性あり	307		
3-15 [GLP]	皮膚に対す る刺激性		♀ 6	貼付	♀ : 500mg	刺激性なし	309		
3-16 [GLP]	皮膚感作性 (Buehler) [30日間観察]	モルモット	♀ 20		貼付	感作、誘発 50%	感作性なし	310	

資料 No	試験の種類 期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	供試検体	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁	
3-17 [GLP]	急性毒性 試験 [14日間 観察]	ラット	♂♀ 5	経口	1.5% 箱粒剤	♂♀ : 0, 5000	♂♀ : >5000	ボゾリチ センター (1999)	312	
3-18 [GLP]		マウス	♂♀ 5			♂♀ : 0, 5000	♂♀ : >5000		313	
3-19 [GLP]		ラット	♂♀ 5	経皮		♂♀ : 0, 2000	♂♀ : >2000		314	
3-20 [GLP]	眼に対する 刺激性	ウサギ	非洗眼 ♀ 6 洗 眼 ♀ 3	点眼		♀ : 100mg	極く軽度の 刺激性あり		315	
3-21 [GLP]	皮膚に対す る刺激性		♀ 6	貼付		♀ : 500mg	刺激性なし		317	
3-22 [GLP]	皮膚感作性 (Buehler) [30日間観察]	モルモット	♀ 20			感作、誘発 50%	感作性なし		318	
3-23 [GLP]	急性毒性 試験 [14日間 観察]	ラット	♂♀ 5		経口	1.0% 1ヶ粒剤	♂♀ : 0, 5000	♂♀ : >5000	320	
3-24 [GLP]		マウス	♂♀ 5	♂♀ : 0, 5000			♂♀ : >5000	321		
3-25 [GLP]		ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ : 0, 2000		♂♀ : >2000	322		
3-26 [GLP]	急性毒性 試験 [14日間 観察]	ラット	♂♀ 5	経口	0.5% 粉剤 DL		♂♀ : 0, 2000	♂♀ : >2000	ボゾリチ センター (2002)	323
3-27 [GLP]			♂♀ 5	経皮			♂♀ : 0, 2000	♂♀ : >2000		324
3-28 [GLP]	眼に対する 刺激性	ウサギ	非洗眼 ♀ 3 洗 眼 ♀ 3	点眼			♀ : 100mg	実質上 刺激性なし		325
3-29 [GLP]	皮膚に対す る刺激性		♀ 3	貼付		♀ : 500mg	刺激性なし	327		
3-30 [GLP]	皮膚感作性 (Buehler) [30日間観察]	モルモット	♀ 20			感作、誘発 50%	感作性なし	328		

資料 No	試験の種類 期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	供試検体	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
3-31 [GLP]	急性毒性 試験 [14日間 観察]	ラット	♂♀ 5	経口	0.5% 粒剤	♂♀ : 0, 5000	♂♀ : >5000	ボゾリオン センター (2000)	330
3-32 [GLP]		マウス	♂♀ 5			♂♀ : 0, 5000	♂♀ : >5000		331
3-33 [GLP]		ラット	♂♀ 5	経皮		♂♀ : 0, 2000	♂♀ : >2000		332
3-34 [GLP]	急性毒性 試験 [14日間 観察]	ラット	♂♀ 5	経口	0.15% 粉剤 DL	♂♀ : 0, 5000	♂♀ : >5000	ボゾリオン センター (1999)	333
3-35 [GLP]		マウス	♂♀ 5			♂♀ : 0, 5000	♂♀ : >5000		334
3-36 [GLP]		ラット	♂♀ 5	経皮		♂♀ : 0, 2000	♂♀ : >2000		335
3-37 [GLP]	眼に対する 刺激性	ウサギ	非洗眼 ♀ 6 洗眼 ♀ 3	点眼	0.15% 粉剤 DL	♀ : 100mg	極く軽度の 刺激性あり	ボゾリオン センター (1999)	336
3-38 [GLP]	皮膚に対す る刺激性		♀ 6	貼付		♀ : 500mg	刺激性なし		338
3-39 [GLP]	皮膚感作性 (Buehler) [30日間観察]	モット	♀ 20			感作、誘発 50%	感作性なし		339

注) Covance UK : Covance Laboratories Ltd (英国)

Covance Vienna : Covance Laboratories Inc, Vienna, Virginia (米国)

Covance Madison : Covance Laboratories Inc, Madison, Wisconsin (米国)

Bayer Corp : Bayer Corporation (米国)

Bayer AG : Bayer AG (独国)

Argus : Argus Research Laboratories Inc. (米国)

CR-DDS Argus : Charles River Discovery and Development Services, Argus Division (米国)

Charles River : Charles River Laboratories Preclinical Services (米国)

Safeparm : Safeparm Laboratories Ltd. (英国)

RCC : RCC Cytotest Cell Research GmbH (独国)

三菱安科研 : 株式会社 三菱化学安全科学研究所

混 : 原体混在物、動 : 動物代謝物、植 : 植物代謝物、土 : 土壌分解物、加水 : 加水分解物、光 : 光分解物

家畜 : 家畜代謝物

1. 原体を用いた試験成績

(1) 急性毒性

(1) クロチアニジンのラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 1-1)

試験機関：Covance Laboratories (英国)
[GLP対応]

報告書作成年：1997年

検体の純度：

試験動物：CrI:CD. BR系ラット (雄6~9週齢、雌9~11週齢、体重：雄230~324g、雌195~255g)、1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、所定濃度に調製後、投与前に約20時間絶食させた動物にプラスチック製シリンジを用いて体重100g当たり1mLを1回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与前日、投与直前、投与後3または4、7及び14日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	1758、2283、2965、3850、5000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始時間 及び終了時間	投与後12日に1例死亡	投与後2日から開始 投与後12日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後1時間から発現 投与後11日に消失	投与後1時間から発現 投与終了時まで継続
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	3850	2283

試験期間中、死亡例は雌雄で投与後2日から12日までの間に認められた。中毒症状としては、主に眼瞼閉鎖、自発運動の低下及び振戦が観察され、観察期間後半には衰弱及び脱毛が認められた。脱毛を除いてこれらの所見は投与後14日までですべて消失した。

体重では、雌雄ともに投与後7日まで体重低下あるいは増加抑制が認められたが、その後回復した。

剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

(2) クロチアニジンのマウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 1-2)

試験機関：Covance Laboratories (英国)
[GLP対応]

報告書作成年：1997年

検体の純度：

試験動物：CrI:CD-1(ICR)BR系マウス(5~7週齢、体重：雄26~31g、雌22~26g)、
1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、所定濃度に調製後、投与前に4時間絶食させた動物にプラスチック製シリンジを用いて体重10g当たり0.1mLを1回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は投与前日、投与直前、投与後3、7及び14日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	304、380、475、594、742	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	389 (348~433)	465 (384~561)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後2時間から開始 投与後2日に終了	投与後3時間から開始 投与後2日に終了
症状発現時間 及び消失時間	投与後約15分から発現 投与後2日に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	304	304

試験期間中、死亡例は雌雄で投与後2時間から投与後2日までの間に認められた。

中毒症状としては、主に自発運動の低下及び眼瞼閉鎖が観察されたが、投与翌日には全例回復した。

体重並びに剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。

(3) クロチアニジンのラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 1-3)

試験機関：Covance Laboratories (英国)
[GLP対応]

報告書作成年：1997年

検体の純度：

試験動物：Cri:CD. BR系ラット (雄 6~9 週齢、雌 9~11 週齢、体重：雄 276~294g、雌 219~255g)、1群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

方法：投与前日に背部皮膚約 48cm² (6×8cm) を刈毛し、約 25cm² (5×5cm) の部位に検体を塗布し、ガーゼパッチ及び粘着性テープで塗布部位を固定した。塗布 24 時間後に皮膚に残った検体を拭き取った。

試験項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与前日、投与直前、投与後 3、7 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 及び消失時間	発現例なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

試験期間中、中毒症状及び死亡例は認められなかった。また、体重並びに投与部位の皮膚を含めた剖検所見にも特記すべき変化は認められなかった。

(4) クロチアニジンのラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 1-4)

試験機関：Covance Laboratories (英国)
[GLP対応]

報告書作成年：1998年

検体の純度：

試験動物：CrI:CD. BR系ラット(約7週齢、体重：雄 239~278g、雌 201~225g)、
1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：粉碎した検体を粉塵発生装置(A Wright dust feed generator)を用いてダストを発生させ、4時間鼻部暴露させた。なお、暴露濃度は重量分析法にて測定し、6141mg/m³はダスト発生可能な最高濃度であった。

中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は暴露前日、暴露当日(暴露直前及び直後)、暴露翌日、暴露7日及び14日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。また肺重量及び肉眼的病理検査において異常所見が認められた組織について病理組織学的検査を実施した。

設定濃度：10400 mg/m³

実際濃度：6141 mg/m³：暴露後30分から1時間にかけて発生装置のトラブルにより暴露濃度が低下した(その間2回測定：1630及び1610mg/m³)。そのため4時間の暴露予定を更に30分間延長した。従って総暴露時間は4時間30分であり、その時の実際濃度は5538 mg/m³であり、暴露濃度が低下した時の値を除いた場合は6141 mg/m³であった。

設定濃度(mg/m ³)	10400
実際濃度(mg/m ³)	6141
粒子径分布	<1μm：13% <4μm：68%
空気力学的質量中位径(μm)	2.78
呼吸可能な粒子の割合 ¹⁾	68%(<4μm)
チャンバー容積(L)	40
チャンバー内通気量(L/分)	21
暴露条件	ダスト、4時間、鼻部暴露

¹⁾：4回測定した平均値

試験結果：

投与方法	吸入
性別	雌雄
暴露濃度 (mg/m ³)	6141*
LC ₅₀ 値 (mg/m ³)	>6141*
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 症状消失時間	暴露中 暴露 5 日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/m ³)	6141

*) 実際濃度

試験期間中、死亡例は認められなかった。一般症状として暴露後当日及び翌日に運動失調及び半閉眼が認められた。その他には暴露 2 日まで曲背位及び嗜眠が認められた。体重については暴露直後に低下が認められたが、その後回復した。

肺重量及び肉眼的病理検査では検体投与に関連した影響は認められなかった。

(5) クロチアニジンのラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 1-5)

試験機関： Bayer Corporation (米国)
[GLP対応]

報告書作成年： 2000年

検体の純度：

試験動物： Fischer 344系ラット、1群雌雄各12匹
9週齢(体重：雄149～191g、雌112～138g)

試験期間： 14日間観察

投与方法： 検体を0.5%メチルセルロース/0.4% Tween 80の脱イオン水溶液に懸濁させ、所定濃度に調製後、体重100g当たり1.0mLの容量でラットへ単回強制経口投与した。投与15日目の機能観察総合検査及び自発運動量の検査終了後に全動物を屠殺した。なお、投与量は0、100、200及び400mg/kgに設定した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡： 一般状態及び生死を1日1回以上観察した。また、詳細な観察を1日1回実施した。

死亡例は認められなかった。一般症状については400mg/kg投与群の雌雄において投与直後から検体投与に起因した振せん、活動性の低下及び運動失調が認められた。また同投与群の雌において、鼻部及び口部の着色、尿による被毛の汚れが認められた。これらの所見は検体投与に起因したものと考えられ、投与後2日までに全て消失した。その他の投与群においては、検体投与に起因した所見は認められなかった。

機能観察総合検査： 投与開始1週間前、最も検体投与による影響が認められると予想される投与後4時間、投与後7日及び投与後14日目に全動物を対象として、以下の検査を実施した。

①ホームケージ観察：体位、立毛、不随意運動(間代性・強直性)、歩行異常、発声、その他(活動性等)。

②取り扱い時の観察：ケージからの取り出し・取り扱い易さ、筋収縮性、

眼瞼閉鎖状況、流涙、流涎、鼻部分泌物、被毛の状態、その他（立毛、削瘦、眼球異常等）。

③オープンフィールド観察：立毛、呼吸異常、体位、不随意運動（間代性・強直性）、常同性、異常行動、歩行異常、発声異常、覚醒、立ち上がり、排泄（排便、排尿）、視覚刺激、触覚刺激、聴覚刺激、痛覚刺激、瞳孔径、瞳孔反応、正向反射、握力、体温、着地開脚幅。

検査項目	投与量 (mg/kg)							
	雄				雌			
	0	100	200	400	0	100	200	400
ホームケージ観察（投与後4時間）								
振せん（軽度）	0/12	0/12	0/12	7/12*	0/12	0/12	0/12	9/12*
振せん（中等度）	0/12	0/12	0/12	1/12	0/12	0/12	0/12	2/12
活動性の低下	0/12	0/12	1/12	8/12*	0/12	0/12	0/12	11/12*
オープンフィールド観察（投与後4時間）								
体位（座位あるいは通常の側臥位）	0/12	0/12	0/12	5/12	0/12	0/12	0/12	5/12
振せん（軽度）	0/12	0/12	0/12	10/12*	0/12	0/12	0/12	6/12*
振せん（中等度）	0/12	0/12	0/12	1/12	0/12	0/12	0/12	5/12
歩行協調不全	0/12	0/12	0/12	1/12	0/12	0/12	0/12	0/12
覚醒状態（緩慢、わずかに探索行動）	1/12	3/12	4/12	9/12*	0/12	0/12	2/12	9/12*
覚醒状態（緩慢、最少の動作）	0/12	1/12	1/12	0/12	0/12	0/12	1/12	2/12
瞳孔反応（ピンポイント）	0/12	0/12	1/12	8/12*	0/12	0/12	0/12	9/12*
空中正向反射（軽度な協調不全）	0/12	0/12	2/12	2/12	1/12	1/12	0/12	3/12
空中正向反射（側方から着地）	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12
体温	36.5	36.1	34.8*	32.8*	36.4	36.3	35.1*	32.7*

統計学的有意差：*：p<0.05、表中の数字は、認められた所見数/検査した動物数を示す。
体温の単位は℃。検体投与に起因した影響と考えられる部分を太字で示す。

前記の表の通り、200 及び/あるいは 400mg/kg 投与群の雌雄において振せん、活動性の低下、瞳孔のピンポイント化、正向反射の協調不全、歩行異常及び体温低下所見等が認められた。更には全投与群の雄、200 及び 400mg/kg 投与群の雌において、投与直後から検体投与に起因した覚醒状態（緩慢）が認められた。これらは検体投与に起因したものと考えられ、投与後 7 日目の検査では全て消失した。

自発運動量検査；投与開始 1 週間前、最も検体投与への影響が認められると予想される投与後 4 時間、投与後 7 日及び投与後 14 日目について自発運動量の検査（8 の字迷路）を実施した。概要を次表に示す。

時期	投与量 (mg/kg)					
	雄			雌		
	100	200	400	100	200	400
投与前	92	107	82	111	103	100
投与後 4 時間	77	41	19	108	57	28
投与後 7 日	95	114	86	117	112	115
投与後 14 日	101	108	95	99	103	96

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

統計学的な有意差は認められなかったが、生物学的に有意な差と考えられる部分を太字で示す。

上記の表の通り、投与後 4 時間目の検査において、全投与群の雄、200 及び 400mg/kg 投与群の雌で対照群と比較して投与直後から自発運動量の低下が認められた。この低下は機能観察総合検査で認められた所見（覚醒状態、緩慢）と一致したものであったことから検体投与に起因したものと考えられた。投与後 7 日目の検査ではこの低下は消失した。

体重変化；投与開始 1 週間前、その後は週 1 回測定を行った（機能観察総合検査の一環として）。

いずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認められなかった。

脳重量；肉眼的病理検査に用いた全動物について脳重量を測定し、更に対体重比を算出した。

いずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全動物を対象に肉眼的病理検査を実施した（各群各性 6 匹）

いずれの投与群においても検体投与に関連した肉眼的変化は認められなかった。

神経病理組織学的検査；組織は *in situ* 灌流固定し、対照群及び高用量群の各群各性 6 匹を対象に以下の組織について病理組織学的検査を実施した。

脳及び脊髄神経についてはパラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色、ルクソールファストブルークレシルバイオレット及び Sevier-Munger 銀染色により染色した。脊髄神経根及び背根神経節、ガッサー神経節、腓腹筋、視神経及び眼球はメタクリル酸グリコールに包埋し、Lee 染色変法で染色した。末梢神経組織（坐骨神経、脛骨神経及び腓腹神経）については、エポキシプラスチック樹脂に包埋し、トルイジンブルーで染色した。

脳（8 部位：嗅球、嗅部、前脳の 2 部位、中脳、橋、小脳、延髄）、脊髄（4 部位：頸部、胸部、腰部、馬尾）、左右眼球及び視神経、末梢神経（坐骨神経、脛骨神経及び腓腹神経）、ガッサー神経節、頸部及び腰部の脊髄神経根及び背根神経節（背根及び腹根神経線維を含む）、腓腹筋。

いずれの投与群においても検体投与に起因した所見は何ら認められなかった。

以上の結果より、クロチアニジンをラットへ単回強制経口投与した結果、一般症状では 400mg/kg 投与群の雌雄において振せん、活動性の低下及び運動失調所見が認められ、400mg/kg 投与群の雌では鼻部及び口部の着色、尿による被毛の汚れが認められたこと、また機能観察総合検査では 200 及び/あるいは 400mg/kg 投与群の雌雄において振せん、活動性の低下、瞳孔のピンポイント化、正向反射の協調不全、歩行異常及び体温低下所見等が認められ、更には全投与群の雄、200 及び 400mg/kg 投与群の雌において、投与直後から検体投与に起因した覚醒状態（緩慢）が認められたこと、また自発運動量検査では全投与群の雄、200 及び 400mg/kg 投与群の雌において自発運動量の低下が認められたこと、以上の結果から本試験の無毒性量は雄では 100mg/kg 以下、雌では 100mg/kg であると判断された。

雄については無毒性量が得られなかったことから追加試験（資料 1-6）を実施した。

(6) クロチアニジンのラットを用いた急性神経毒性試験 (追加試験)

(資料 1-6)

試験機関 : Bayer Corporation (米国)
[GLP対応]

報告書作成年 : 2000年

検体の純度 :

試験動物 : Fischer 344系ラット、1群雄各12匹
9週齢 (体重 : 雄 151~198g)

試験期間 : 1-2日間観察 (機能観察総合検査及び自発運動量検査が終了した後に動物を屠殺した。)

投与方法 : 検体を 0.5%メチルセルローズ/0.4% Tween 80 の脱イオン水溶液に懸濁させ、所定濃度に調製後、体重 100g 当たり 1.0mL の容量でラットへ単回強制経口投与した。なお、投与量は 0、20、40 及び 60mg/kg に設定した。

この試験は先に実施した本試験 (資料 1-5) の結果を基にして追加試験を実施した試験である。つまり、本試験では投与量 0、100、200、400mg/kg の投与量で試験した結果、雌は無毒性量を得ることができたが、雄については全投与群において検体投与による影響 (機能観察総合検査及び自発運動量検査で認められた所見) が認められたことから無毒性量を得ることができなかった。このため、この試験では投与量を 0、20、40、60mg/kg に下げ、検査項目は死亡、一般症状、機能観察総合検査及び自発運動量検査に限って再度試験を行った。

なお、この追加試験を実施する前に投与量 0、60 及び 80mg/kg で同様な試験を実施し、自発運動量の測定において対照群と比較していずれの投与群においても統計学的に有意ではなかったものの低値が認められた。しかし低下率に用量相関性が認められなかったため、この変動が検体投与に起因したものであるかどうか明確ではなかった。このことから今回の試験では明確な無毒性量を得るために投与量を 0、20、40 及び 60mg/kg に設定して再度試験を実施した。

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡 : 一般状態及び生死を 1日1回以上観察した。また詳細な観察を 1日1回実施した。

死亡及び一般症状について検体投与に起因した所見は認められなかった。

機能観察総合検査 : 投与開始 1週間前及び最も検体投与への影響が認められると予想される投与後 4時間目について次の検査を実施した。加えて体重についても測定した。

- ①ホームケージ観察：体位、立毛、不随意運動（間代性・強直性）、歩行異常、発声、その他（活動性等）。
 - ②取り扱い時の観察：ケージからの取り出し・取り扱い易さ、筋収縮性、眼瞼閉鎖状況、流涙、流涎、鼻部分泌物、被毛の状態、その他（立毛、削瘦、眼球異常等）。
 - ③オープンフィールド観察：立毛、呼吸異常、体位、不随意運動（間代性・強直性）、常同性、異常行動、歩行異常、発声異常、覚醒、立ち上がり、排泄（排便、排尿）、視覚刺激、触覚刺激、聴覚刺激、痛覚刺激、瞳孔径、瞳孔反応、正向反射、握力、体温、着地開脚幅。
- いずれの投与群においても検体投与に起因した影響は認められなかった。

自発運動量検査：投与開始1週間前及び最も検体投与への影響が認められると予想される投与後4時間について自発運動量の検査(8の字迷路)を実施した。いずれの投与群において検体投与に起因した影響は認められなかった。

以上の結果から、この試験の雄における無毒性量は60mg/kgと考えられた。

申請者註) なお、本試験(資料1-5)の結果も含めてクロチアニジンの急性神経毒性について試験を実施した結果、雄に対する無毒性量は60mg/kg、雌に対する無毒性量は100mg/kgと判断された。

(2) 眼及び皮膚に対する刺激性

(7) クロチアニジンのウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 1-7)

試験機関：Covance Laboratories (英国)

[GLP対応]

報告書作成年：1997年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ (11~14週齢、体重：2.10~2.47kg)、雄6匹

試験期間：3日間観察

方法：検体を動物の左眼の結膜嚢内に1匹当たり66mg(0.1mL容量相当)を適用し、適用後検体の漏出を防ぐため、数秒間閉眼させた。右側は対照として無処置とした。

試験項目：検体適用前、適用直後、適用30分、1、4、24、48及び72時間後に眼の角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize法の基準に従って採点した。一般状態について記録し、適用開始前に体重を測定した。また適用直後に初期疼痛反応も観察した。

試験結果：刺激性変化の採点を以下の表に示した。

項目			最高 評点	適用後時間						
				0	1/2	1	4	24	48	72
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	程度	4	0	0	0	0	0	0	0
		混濁面積	4	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0.8	1.0	1.0	0.5	0	0	0
		浮腫	4	0	0.3	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0.3	0	0	0	0	0	0
	合計			110	2.3	2.7	2.0	1.0	0	0

6匹中1匹においてわずかな初期疼痛反応が認められた。

非洗眼群においてわずかな結膜発赤、浮腫及び分泌物が認められた。これらの刺激反応は適用24時間以内にはすべて消失した。

角膜及び虹彩の刺激性変化は何ら認められなかった。

以上の結果より、クロチアニジンはウサギの眼粘膜に対して、結膜にごく軽度の刺激性が認められたものの24時間以内にすべて消失したことより、刺激性がないものと判断される。

申請者註) 結膜に軽度の刺激性が認められたことから、クロチアニジンはウサギの眼粘膜に対して、軽度の刺激性があるものと判断する。

(8) クロチアニジンのウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 1-8)

試験機関：Covance Laboratories (英国)
[GLP対応]

報告書作成年：1997年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ (11~14週齢、体重：2.42~2.85kg)、
雌1及び雄5匹

試験期間：3日間観察

方法：動物の背部(3cm×2cm)を刈毛し、蒸留水で湿らせた後、検体0.5gを適用した。
適用4時間後に皮膚に残った検体を湿らせた脱脂綿を用いて拭き取った。

試験項目：検体除去1、24、48及び72時間後に皮膚の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)を
観察し、Draize法の基準に従って採点した。一般状態を観察し、投与開始前に
体重を測定した。

試験結果：刺激性変化の採点を以下の表に示した。

刺激性変化	最高 評点	検 体 除 去 後			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は6匹の平均値である。

動物には何ら皮膚に変化は認められなかった。また、一般状態及び体重の推移
には検体適用による影響は認められなかった。

以上の結果より、クロチアニジンはウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

(3) 皮膚感作性

(9) クロチアニジンのモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 1-9)

試験機関 : Covance Laboratories (英国)

[GLP対応]

報告書作成年 : 1997年

検体の純度 :

試験動物 : Dunkin-Hartley系モルモット雌 (5~7週齢、体重: 345~494g)

検体処置群 20匹、検体対照群 20匹、陽性処置群 10匹、陽性対照群 10匹

試験期間 : 25日間観察

方法 : Magnusson & Kligman (Maximisation)法に準じた。

検体は Alembicol D 溶液 (落花生油) に懸濁し、使用した。

感作 : 肩甲骨上の皮膚を 2×4cm の広さに刈毛し、検体処置群にはフロイント完全アジュバンド (FCA) 乳化液、検体の 1.0% 溶液及び検体の 1.0% 乳化液 (FCA 混合液) をいずれもモルモットの左右一対ずつ計 3 対、1 部位あたり 0.1mL を皮内注射した。陽性処置群には FCA 乳化液、0.1% の 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) のコーンオイル溶液及び 0.1% DNCB 乳化液 (FCA 混合液) を検体処置群と同様に実施した。

皮内注射 7 日後に、検体処置群及び検体対照群の注射部位を刈毛し、注射 7 日後に、注射部皮膚に検体投与群には検体の 55% 溶液を、検体対照群には溶媒のみを、また陽性対照には 0.5% DNCB を、それぞれリント布に含ませ、モルモットに 48 時間閉塞貼付した。

誘発 : 貼付感作開始 14 日後に全動物の左右側腹部を刈毛し、検体処置群及び検体対照群には、それぞれ検体 20 及び 10% 溶液を、また陽性対照群にはそれぞれ 0.2 及び 0.05% DNCB 溶液をリント布に含ませ、貼付感作処置時と同様に 24 時間閉塞貼付した。

試験項目：誘発のための閉塞貼布除去 24 及び 48 時間後に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無について肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman の基準に従って採点した。その他に一般状態及び体重についても観察した。

試験結果：各観察時間における皮膚反応が認められた動物数及びその採点を以下の表に示した。検体対照群で認められた最大皮膚反応評点より高値を示した検体処置群動物を陽性と判定した。

検体処置群には、検体対照群の最大皮膚反応評点 (1) と比較して強い紅斑を認めた動物は認められなかった。一方、陽性対照群においては 10 例中 8 例に強い紅斑が認められた。

群	検体濃度 (%)					供試動物数	感作反応動物数								感作陽性率 (%)
							24 時間				48 時間				
							皮膚反応評点								
		0	1	2	3	0	1	2	3						
検体	検体処置群	皮内感作	1.0% 溶液	誘発	20% 溶液	20	17	3	0	0	20	0	0	0	0%
		貼付感作	55% 溶液		10% 溶液		18	2	0	0	20	0	0	0	
	検体対照群	-		誘発	20% 溶液	20	20	0	0	0	20	0	0	0	-
					10% 溶液		19	1	0	0	19	1	0	0	
陽性対照	陽性処置群	皮内感作	0.1% DNCB	誘発	0.2% 溶液	10	2	4	3	1	2	3	2	3	80%
		貼付感作	0.5% DNCB		0.05% 溶液		2	6	2	0	4	3	1	2	
	陽性対照群	-		誘発	0.2% 溶液	10	10	0	0	0	10	0	0	0	-
					0.05% 溶液		10	0	0	0	10	0	0	0	

以上の結果より、クロチアニジンのモルモットにおける皮膚感作性は陰性であると判断される。

(4) 亜急性毒性

(10) クロチアニジンのラットを用いた3か月間混餌投与亜急性毒性試験 (資料1-10)

試験機関 : Bayer Corporation (米国)
[GLP対応]
報告書作成年 : 2000年

検体の純度 :

試験動物 : CrI:CD®(SD)系ラット、1群雌雄各15匹

試験開始時約8週齢 (体重 : 雄 258.6g~303.6g、雌 : 175.8g~210.6g)

試験期間 : 3か月間 (1998年5月21日~1998年8月28日)

回復群7週間 (1998年8月27日~1998年10月14日)

投与方法 : 検体を0、150、500及び3000ppmの濃度で飼料に混入し3か月間にわたって随時摂食させた。また回復群として0及び3000ppm投与群 (1群雌雄各15匹) を設け、3か月間の検体混餌投与後、基礎飼料のみを7週間摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。なお、飼料に添加する際、アセトン/コーンオイルに溶かして行った。

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 : 一般状態及び生死を1日1回観察した。詳細な観察を週1回実施した。

試験期間中、500ppm投与群の雄1例に死亡が見られたのみであり、死亡及び一般症状について検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重変化 : 個体別体重は試験開始前及び週1回測定した。概要を次表に示す。

時期	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	150	500	3000	3000R	150	500	3000	3000R
1~13週	109	103	78.4*	90.3	97.5	94.7	67.7*	81.1*
試験終了時	105	101	89.2*	95.1	98.3	96.7	87.8*	90.6*

注) Dunnett's test, *: p<0.05

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。

3000R: 3000ppm回復群を示す。

試験期間を通じた体重増加量(1~13週)について対照群と比較した場合、3000ppm投与群において雄21.6%及び雌32.3%の増加抑制が認められた。150及び500ppm投与群については対照群と同等であるものと考えられた。また試験終了時の体重値について対照群と比較した場合、3000ppm投与群において有意差が認められ、雄10.8%及び雌12.2%の低下であった。150及び500ppm投与群については対照群と同等であった。また3000ppm投与群雌雄で認められた体重増加抑制は、7週間の回復期間によって改善が認められた。

飼料摂取量及び飼料効率 ; 個体別の飼料摂取量を週1回測定した。また、飼料効率も算出した。試験期間を通じての週平均飼料摂取量を下表に示す。

検査項目	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	150	500	3000	3000R	150	500	3000	3000R
週平均飼料摂取量	101	99.2	95.1	97.3	99.5	99.9	99.5	91.6

注) 表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。

3000R: 3000ppm投与群の回復群を示す。

いずれの投与群においても対照群と比較して同等と考えられ、検体投与に関連した影響は認められなかった。

検 体 摂 取 量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)	検体摂取量 (mg/kg/day)	
	雄	雌
150	9.0	10.9
500	27.9	34.0
3000	202	254

血液学的検査；試験終了時に全生存動物を対象として、一晚絶食後に採血し次の項目について検査した。

血小板数、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、白血球百分比、赤血球形態、網状赤血球数、ハイアンツ小体数、プロトロンビン時間(PT)、赤血球分布幅(RDW)、ヘモグロビン分布幅(HDW)。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目は次の通りであった。

検査項目	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	150	500	3000	3000R	150	500	3000	3000R
赤血球数			106*					
H b			106*					
H t			105*					
M C H				103*				
M C H C				101*				
白血球数				82.1*				
P T							110*	
白血球 百分比 (リンパ球%)			107*					
白血球 百分比 (網状 赤血球%)				69.2*				
白血球 百分比 (大型未 染色細胞%)								69.7*

注) Dunnett's test あるいは Mann-Whitney u-test、* : p<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

3000R : 3000ppm 投与群の回復群を示す。

3000ppm 投与群の雄において赤血球数 ($9.76 [10^3/\text{mm}^3]$)、Hb ($17.3 [\text{g/dL}]$) 及び Ht ($49.1 [\%]$) の有意な上昇が認められた。これらの変化から赤血球系に対する作用が示唆されたが、いずれも軽微なものであり背景データの範囲内 (赤血球数: $8.90-10.4$ 、Hb: $14.6-17.9$ 、Ht: $43.2-50.6$) であったことから検体投与に起因したものとは考えられなかった。

3000ppm 回復群の雄において MCH 及び MCHC の有意な上昇が認められたが、3000ppm 投与群の雄においては有意な上昇が認められなかったことから検体投与に起因したものとは考えられなかった。

3000ppm 投与群の雌において対照群と比較して PT が有意に延長した。しかしこの値は、同回復群雌の PT 値 (有意差なし) と近似していたことから、生物学的な意義はないものと考えられた。

3000ppm 回復群の雄において白血球数及び白血球百分比 (網状赤血球%) の有意な低下が認められたが、3000ppm 投与群の雄では有意な差が認められなかったことから検体投与に起因したものとは考えられなかった。また 3000ppm 投与群の雄において白血球百分比 (リンパ球%, $82.4 [\%]$) の有意な上昇が認められた。この変化は軽微なものであり背景データの範囲内 ($63.0-89.0$) であったことから検体投与に起因したものとは考えられなかった。

3000ppm 回復群の雌において白血球百分比 (大型未染色細胞%) の有意な低下が認められたが、3000ppm 投与群雌においては有意な低下が認められなかったことから検体投与に起因したものとは考えられなかった。

血液生化学的検査: 試験終了時に全生存動物を対象として、一晚絶食後に採血し次の項目について検査した。

ナトリウム、カリウム、塩素、マグネシウム、尿素窒素、グルコース (絶食下)、クレアチニン、尿酸、トリグリセライド、コレステロール、クレアチンキナーゼ (CK)、乳酸脱水素酵素 (LD)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、リン、カルシウム、グロブリン、チロキシン (T4)、トリヨードチロニン (T3)、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、チトクロム P-450 (P450)、アミノピリン N-デメチラーゼ (N-Demeth)、p-ニトロアニソール 0-デメチラーゼ (0-Demeth)、エトキシレゾルフィン 0-デエチラーゼ (EROD)、ペントキシレゾルフィン 0-デアルキラーゼ (PROD)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目は次の通りであった。

検査項目	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	150	500	3000	3000R	150	500	3000	3000R
塩素		101*		102*				103*
GGT		300*						
総蛋白			107*					
リン			111*					
クレアチン			125*					
CK				39.5*	63.9*		54.3*	158*
LD				26.4*	45.8*		38.6*	194*
ALP				82.5*				
マグネシウム				94.7*				105*
ナトリウム								102*
カリウム								111*
尿酸窒素								133*
尿酸								143*
コレステロール								73.0*
ALT								83.3*
N-Demeth	(92)	(103)	132*	(105)	(113)	(109)	(141)	(83)
O-Demeth	(100)	(130)	150*	(100)	(113)	(113)	(138)	(111)
P-450	(91)	(97)	(129)	(117)	(114)	(114)	(143)	(73)
PROD	(117)	(125)	311*	(136)	(82)	(64)	(64)	(52)
EROD	(120)	(153)	227*	(125)	(62)	(62)	(54)	(50)

注) Dunnett's test あるいは Mann-Whitney u-test、* : p<0.05

Student t-test、* : p<0.05 (肝薬物代謝酵素)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。なお、肝薬物代謝酵素については有意差が認められない場合でも、対照群を 100 とした場合の値を () にて示した。

3000R : 3000ppm 投与群の回復群を示す。

3000ppm 投与群の雄において N-Demeth、O-Demeth、PROD 及び EROD が対照群と比較して有意に上昇した。さらに対照群と比較して有意ではなかったものの P450、N-Demeth 及び O-Demeth が同投与群の雌及び P450 が同投与群の雄において上昇した。これらの変動は検体投与によって肝臓が薬物代謝の亢進をしたものと考えられた。なお病理組織学的検査では肝臓に何ら影響は認められなかった。また、3000ppm 回復群の雌雄においては有意な上昇は認められなかった。

その他に有意差の認められた検査項目については、用量相関性の認められない変化であったか、回復群のみに認められた変化であったかあるいは背景データの範囲内であったことから検体投与による影響とは考えられなかった。具体的な項目については下記の通りであった。

500ppm 投与群の雄において塩素及び GGT が対照群と比較して有意に上昇したが、3000ppm 投与群の雄では有意差は認められなかった。

3000ppm 投与群の雄において総蛋白 (7.5 [g/dL])、リン (8.2 [mg/dL]) 及びクレアチニン (0.5 [mg/dL]) が対照群と比較して有意に上昇したが、いずれも背景データ (総蛋白 : 6.4-8.3、リン : 7.0-10.5、クレアチニン : 0.6-1.1) の範囲内であった。

150 及び 3000ppm 投与群の雌において CK (125 [U/L]) 及び LD (151 [U/L]) が対照群と比較して有意に低下したが、これらはいずれも背景データ (CK : 50-591、LD : 66-751) の範囲内であった。

3000ppm 回復群の雄において塩素が対照群と比較して有意に上昇し、CK、LD、ALP 及びマグネシウムが有意に低下した。また 3000ppm 回復群の雌において対照群と比較して塩素、CK、LD、マグネシウム、ナトリウム、カリウム、尿素窒素及び尿酸が有意に上昇し、コレステロール及び ALT が低下した。これらの変化は 3000ppm 投与群雌雄においては同様な変化が認められなかった。

尿 検

査 ; 試験終了時に全生存動物から採尿し、次の項目を検査した。

量、透明度、色、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン (Uro)、亜硝酸塩、白血球、尿沈査の顕微鏡検査。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目は次の通りであった。

検査項目	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	150	500	3000	3000R	150	500	3000	3000R
ケトン								300*
Uro								233*
比重								101*

注) Dunnett's test あるいは Mann-Whitney u-test、* : p<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

3000R : 3000ppm 投与群の回復群を示す。

3000ppm 回復群の雌において対照群と比較してケトン、Uro 及び比重に有意な増加が認められた。これらの変化は 3000ppm 投与群の雌雄においては認められなかったことから生物学的な意義はないものと考えられた。

検 眼 鏡 検 査 ; 馴化期間中及び投与終了時に実施した。

いずれの投与群においても検体投与に関連した影響は見られなかった。

性 周 期 検 査 ; 全投与群の雌動物について、最終屠殺 3 週間前から最終屠殺時まで毎日性周期を検査した。

いずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認められなかった。

臓 器 重 量 ; 試験終了時の全生存動物を対象に以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺、子宮。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目は次の通りであった。

検査項目	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	150	500	3000	3000R	150	500	3000	3000R
剖検時の 体重			88.6*				89.3*	90.4*
心臓重量			87.3*					

注) Dunnett's test あるいは Mann-Whitney u-test、* : p<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

3000R : 3000ppm 投与群の回復群を示す。

検査項目	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	150	500	3000	3000R	150	500	3000	3000R
心臓/ 対体重比							110*	
肝臓重量			90.6*					93.9*
腎臓重量					110*			93.0*
腎臓/ 対体重比			109*		110*			
脳/ 対体重比			111*				112*	111*
精巣/ 対体重比			118*					
肺/ 対体重比								108*
卵巣/ 対体重比								117*
脾臓/ 対体重比								110*

注) Dunnett's test あるいは Mann-Whitney u-test, *: p<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

3000R : 3000ppm 投与群の回復群を示す。

3000ppm 投与群雌雄及び 3000ppm 回復群雌において対照群と比較して有意な剖検時の体重低下が認められた。

3000ppm 投与群雄で心臓及び肝臓重量が対照群と比較して有意に低下した。

3000ppm 投与群の雄の脳、腎臓及び精巣において対照群と比較して有意な対体重比の増加が認められ、同投与群の雌においては脳及び心臓に有意な対体重比の増加が認められた。また 3000ppm 回復群の雌においては脳、肺、卵巣及び脾臓に有意な対体重比の増加が認められた。

3000ppm 回復群の雌で肝臓及び腎臓重量が対照群と比較して有意に低下した。これらの変化は 13 週時に屠殺した動物では認められなかった。

上記の臓器重量の変化は病理組織学的検査において何ら検体投与に起因した所見が認められなかったことから、この投与群で認められた体重増加抑制を反映した二次的な変動と考えられた。

150ppm 投与群の雌において腎臓の重量及び対体重比に有意な増加が認められたが、500ppm 及び 3000ppm 投与群の雌では有意な増加は認められなかったことから検体投与に起因したものとは考えられなかった。

肉眼的病理検査：試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象に肉眼的病理検査を実施した。

いずれの投与群においても検体投与に関連した肉眼的変化は認められなかった。本試験で見られた全ての肉眼的病変は自然発生的なものと考えられた。

病理組織学的検査：試験終了時に屠殺した対照群及び 3000ppm 投与群の動物を対象に次の組織について病理組織学的検査を実施した。更に肉眼的病変組織については全動物を対象に検査した。また対照群及び 3000ppm 投与群の雌動物について黄体及び卵胞の数を計測し（卵胞はステージ別、すなわち原始卵胞及び卵胞腔）、卵胞数の定量を行った。

副腎、大動脈、骨、大腿骨、肋骨/接合部、胸骨、骨髄、脳（小脳、大脳、中脳、脊髄、橋）、盲腸、子宮（頸部）、結腸、精巣上体、食道、眼、肉眼的病変部、ハーダー腺、ジンバル腺、心臓、関節（大腿骨/脛骨）、腎臓、喉頭、肝臓、肺、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺、筋肉、鼻咽頭、神経（視神経及び坐骨神経）、卵巣、膵臓、上皮小体、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、精囊、皮膚、頭蓋骨、小腸（十二指腸、回腸、空腸）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮。

統計学的に有意な差が認められた唯一の所見は 3000ppm 投与群の雄における脾臓の色素沈着であった。この変化は検体投与に起因するものと考えられたが、回復群では有意な増加は認められなかった。次表に本所見の発生頻度を示す。

所見名	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	150	500	3000	0	150	500	3000
脾臓 色素沈着	6/15	6/15	8/15	13/15*	14/15	13/14	14/15	15/15

注) Fisher's exact test、* : $p < 0.05$

表中の数値は（認められた所見数/検査した組織数）を示す。

その他に認められた病変については、対照群と比較して有意な差が認められなかったことから、検体投与に起因したものとは考えられなかった。

以上の結果より、クロチアニジンの3か月間混餌投与によるラット亜急性毒性試験における影響として3000ppm投与群の雌雄で有意な体重増加抑制、血液生化学的検査における肝臓の薬物代謝酵素活性の上昇及び同投与群雄の病理組織学的検査において脾臓の色素沈着所見数が有意に増加したことから、本試験の無毒性量は雌雄ともに500ppm（雄：27.9mg/kg/day、雌：34.0mg/kg/day）であると判断される。

(11) クロチアニジンのイヌを用いた3か月間混餌投与亜急性毒性試験 (資料1-11)

試験機関 : Covance Laboratories, Vienna
(米国) [GLP対応]

報告書作成年 : 2000年

検体の純度 :

試験動物 : 純系ビーグル犬、1群雌雄各4匹

試験開始時約5~6か月齢 (体重 : 雄 8.5kg~11.4kg、雌 7.3kg~9.2kg)

試験期間 : 3か月間 (1998年1月16日~1998年4月21日)

投与方法 : 検体を0、325、650、1500及び2250ppmの濃度で飼料に混入し、3か月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 : 一般状態及び生死を1日2回観察し、週1回触診を含む詳細な身体検査を実施した。

全ての動物は試験終了時まで生存した。一般状態では1500及び2250ppm投与群において削瘦がそれぞれ3/8例及び5/8例認められた。この所見は用量相関的に認められたことから、検体投与に起因したものと考えられた。その他に認められた所見は、通常イヌによく認められる所見であり、検体投与に起因したものとは考えられなかった。

体重変化 : 個体別の体重は試験開始前及び週1回測定した。体重増加量について次表に示す。

時期	投 与 量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	325	650	1500	2250	0	325	650	1500	2250
1~13週	1.1	2.1*	2.5*	0.5	0.3*	1.0	0.9	1.6	0.9	0.7

注) Dunnett's test, *: p<0.05

表中の数値は体重増加量 (kg) を表す。

週毎に測定した平均体重値については、対照群と比較して全ての投与群において有意な差は認められなかったが、2250ppm 投与群の雄については全般的に低値を示した。

試験期間を通じた体重増加量(1~13週)について比較した場合、2250ppm 投与群の雄において対照群と比べて有意な増加抑制が認められた。1500ppm 投与群の雄においても対照群と比較して軽度な体重増加抑制が認められたが、これはこの投与群の1例のみに認められた体重減少によるもので、指間嚢胞ならびにこれに伴う体温の上昇に起因したものと考えられた。指間嚢胞の発生はこの1例のみに認められたものであり、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

その他の投与群については対照群と同等であると考えられた。

飼料摂取量及び飼料効率； 個体別の飼料摂取量は週1回測定した。1~5週及び7~13週時までの総飼料摂取量を対照群と比較した場合の概要を下表に示す。

時期	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	325	650	1500	2250	325	650	1500	2250
1~5週	111	115	108	83.7	97.6	124*	107	85.7
7~13週	96.5	113	92.3	93.7	113	133*	104	109

注) Dunnett's test, *: p<0.05

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。

2250ppm 投与群の雌雄における試験1~5週時までの飼料摂取量を対照群と比較した場合、有意な差は認められなかったが低下傾向にあった。試験7~13週時について比較した場合、対照群と同等のレベルまで飼料摂取量が回復していた。その他の投与群については試験期間を通じて対照群と同等であるものと考えられた。

検 体 摂 取 量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)	検体摂取量 (mg/kg/day)	
	雄	雌
325	9.2	9.6
650	19.3	21.2
1500	40.9	42.1
2250	58.2	61.8

神 經 毒 性 検 査 ; 投与開始前、1週、5週及び13週時に全動物を対象に神経毒性検査を実施した。

いずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認められなかった。

検 眼 鏡 検 査 ; 投与開始前及び13週時に全動物を対象に検眼鏡検査を実施した。

いずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認められなかった。

血 液 学 的 検 査 ; 投与開始前、5週及び13週時に全動物を対象に一晚絶食後、以下の項目について実施した。また、9週時に白血球百分比のみ測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球数、白血球百分比、赤血球形態、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目は次表の通りであった。

検査項目	検査 時期 (週)	投 与 量 (ppm)							
		雄				雌			
		325	650	1500	2250	325	650	1500	2250
H t	13				93.5*			88.4**	
赤血球数	13							90.8*	
H b	13							89.4**	
MCHC	13				103*				

注) Dunnett's test、* : p<0.05、** : p<0.01

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。

検査項目	検査 時期 (週)	投 与 量 (ppm)							
		雄				雌			
		325	650	1500	2250	325	650	1500	2250
血小板数	5					69.0*			59.6*
P T	5						118*		
白血球数	5				59.6*				
	13								48.5*
白血球百分比 (リンパ球数)	5				58.1**				
白血球百分比 (分葉核 好中球数)	13								38.7*
白血球百分比 (単球数)	13								25.0**

注) Dunnett's test, *: p<0.05, **: p<0.01

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。

2250ppm 投与群の雌雄において白血球数、リンパ球数及び分葉核好中球数の低下が認められた(有意差が認められたのは2250ppm 投与群の雄で5週時に白血球数の減少及びリンパ球数の低下、2250ppm 投与群の雌で13週時に白血球数及び分葉核好中球数の低下)。これらは検体投与に関連したものと考えられた。

2250ppm 投与群の雄において13週時に対照群と比較してHtの有意な低下が認められた。しかしこの変動は軽微なものであり、赤血球数及びHbについて有意な低下が認められなかったことから検体投与に関連したものではないと考えられた。

1500ppm 投与群の雌において13週時にHt、赤血球数及びHbが対照群と比較して有意に低下したが、2250ppm 投与群の雌では有意な低下が認められなかったことから検体投与に関連したものではないと考えられた。

325ppm 及び2250ppm 投与群雌で血小板数(5週時)が、2250ppm 投与群雌では単球数(13週時)が対照群と比較して有意に低下した。また650ppm 投与群の雌でPT(5週時)及び2250ppm 投与群の雄でMCHC(13週時)が対照群と比較して有意に増加した。これらの変動はいずれも軽微であり、試験期間を通じて認められたものではなかったこと及び/あるいは用量相関的ではなかったことより検体投与に起因したものとは考えられなかった。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査と同一検査時期及び動物を対象として以下の項目について検査した。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、総ビリルビン、総コレステロール、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリフォスファターゼ、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目は次表の通りであった。

検査項目	検査時期 (週)	投 与 量 (ppm)							
		雄				雌			
		325	650	1500	2250	325	650	1500	2250
クレアチニン	-1							133*	
	5							138*	
	13							130*	130*
ALT	5				44.7*			46.8*	27.7**
	13							45.0*	35.0**
総蛋白	13								83.1*
アルブミン	5								86.8*
	13	106*						89.5*	92.1*
ナトリウム	5						98.6*		
塩素	-1						102*		

注) Dunnett's test, *: p<0.05, **: p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

1500及び2250ppm投与群の雌においてALTが対照群と比較して有意に低下した。一方、雄において有意な低下が認められたのは2250ppm投与群雄の5週時のみであったが、有意な差が認められなかったものの2250ppm投与群雄の13週時及び1500ppm投与群雄の5及び13週時においても対照群と比較して低下傾向にあった。なお病理組織学的検査において何ら肝臓で検体投与に関連した所見は認められなかった

1500及び2250ppm投与群の雌においてアルブミンの有意な低下が認められた(ただし5週時における1500ppm投与群雌は有意差が認められなかった)。雄では有意な差は認められなかったものの対照群と比較して低下傾向にあった。

また2250ppm投与群の雌において13週時に対照群と比較して総蛋白の有意な低下が認められた。また2250ppm投与群の雄及び1500ppm投与群の雌でも有意な差は認められなかったものの低下傾向にあった。

以上の変動は、1500ppm及び2250ppm投与群の雌雄で認められた消瘦所見及び2250ppm投与群で認められた体重増加抑制及び飼料摂取量の低下に関連した動物の健康状態を反映したもので、検体投与に関連したものと考えられた。

1500ppm投与群の雌(-1、5及び13週時)及び2250ppm投与群の雌(13週時)においてクレアチニンの有意な増加、325ppm投与群の雄(13週時)においてアルブミンの有意な増加、また650ppm投与群の雌(5週時)で有意なナトリウムの低下及び同投与群の雌(-1週時)で有意な塩素の増加が認められた。これらの変動は軽度であり、用量相関性が認められず、試験期間を通じて認められたものではないことから検体投与に関連したものと考えられなかった。

尿 検

査 ; 上記の血液学的検査と同一検査時期及び動物を対象として以下の項目について検査した。

外観、比重、量、pH、蛋白、グルコース、ケトン、ビリルビン、潜血、尿沈査。

いずれの投与群においても検体投与に関連した所見は認められなかった。

臓 器 重

量 ; 試験終了時の全動物を対象に以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

副腎、脳、肝臓(胆嚢を含む)、心臓、腎臓、卵巣、肺、胸腺、脾臓、精巣(精巣上体を含む)、甲状腺(上皮小体を含む)、子宮。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目は次表の通りであった。

検査項目	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	325	650	1500	2250	325	650	1500	2250
腎臓/ 対体重比			125*					

注) Dunnett's test, *: p<0.05

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。

1500ppm 投与群雄において対照群と比較して腎臓の対体重比に有意な増加が認められたが、絶対臓器重量及び病理組織学的検査の結果に影響が認められなかったこと、また 2250ppm 投与群の雄において有意な上昇が認められなかったことから、検体投与に関連したものは考えられなかった。

肉 眼 的 病 理 検 査 ; 試験終了時の全動物を対象に肉眼的病理検査を実施した。

いずれの投与群においても検体投与に関連した肉眼的変化は何ら認められなかった。本試験で認められた全ての肉眼的病変は自然発生的なものと考えられた。

病 理 組 織 学 的 検 査 ; 試験終了時に屠殺した全動物を対象に次の組織について病理組織学的検査を実施した。

副腎、大動脈、骨髄(大腿骨及び胸骨)、脳、盲腸、結腸、十二指腸、食道、眼(網膜及び視神経)、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肉眼的病変部、肝臓、肺、乳腺(雌)、腸間膜リンパ節、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(顎下腺)、坐骨神経、骨格筋(大腿)、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、脾臓、胃、精巣(精巣上体を含む)、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、気管、膀胱、子宮、子宮頸部、陰。

検体投与に関連した病理組織学的病変は、いずれの投与群にもみられなかった。いずれの所見もこの系統のイヌで自然発生的に認められるものと考えられた。

以上の結果より、クロチアニジンをイヌに 325、650、1500 及び 2250ppm の投与量で 3 か月間混餌投与したところ、2250ppm 投与群雄において体重増加抑制が、2250ppm 投与群雌雄において投与 1~5 週時に飼料摂取量の低下が認められ、1500 及び 2250ppm 投与群雌雄において消瘦所見数の増加が認められた。また 2250ppm 投与群雌雄において白血球数、リンパ球数及び分葉核好中球数の低下、1500 及び 2250ppm 投与群雌雄においてアルブミン、総蛋白(1500ppm 投与群雄を除く)及び ALT 値の低下が認められたことから、本試験における無毒性量は 650ppm (雄 19.3mg/kg/day、雌 21.2mg/kg/day)と判断される。

(12) クロチアニジンのラットを用いた90日間反復経口投与神経毒性試験 (資料1-12)

試験機関：Bayer Corporation (米国)

[GLP対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度：

試験動物：Fischer 344系ラット、1群雌雄各12匹

投与開始時約9週齢 (体重：雄154.3g~203.9g、雌：116.6g~136.9g)

試験期間：3か月間 (1998年3月9日~1998年6月11日)

投与方法：検体を0、150、1000及び3000ppmの濃度で飼料に混入し、約3か月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。なお、飼料に添加する際、アセトン/コーンオイルに溶かして行った。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 一般状態及び生死を1日2回観察した。詳細な観察を週1回実施した。

3000ppm投与群の雄において試験4日目に1例の死亡が認められた。この動物の剖検結果から死亡の原因となるような所見が認められなかったことから、この死亡は偶発的なものと考えられた。

死亡及び一般症状について、検体投与に関連した影響は何ら認められなかった。

体重変化； 個体別の体重を週1回測定した。

3000ppm 投与群の雌雄において、対照群と比較して統計学的に有意な体重減少が認められた（雄では試験 11-13 週時に、雌では試験 9 及び 13 週時に有意であり、対照群と比較して 4-5%の低下であった）。この変化は検体投与に起因したものと考えられた。その他の投与群については、対照群と同等であった。

飼料摂取量； 個体別の飼料摂取量を週 1 回測定した。

3000ppm 投与群の雌雄において対照群と比較して統計学的に有意な減少が認められた（雄では試験 1-5 及び試験 8-13 週、雌ではほぼ試験期間を通じて有意であった）。この変化は検体投与に起因した影響と考えられた。その他の投与群については対照群と同等であった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)	検体摂取量 (mg/kg/day)	
	雄	雌
150	9.2	10.6
1000	60.0	71.0
3000	177.0	200.1

機能観察総合検査； 投与開始前、試験 4 週時、8 週時及び 13 週時に全動物を対象として、以下の検査を実施した。

- ①ホームケージ観察：体位、立毛、不随意運動（間代性・強直性）、歩行異常、異常発声、その他（活動性等）。
- ②取り扱い時の観察：ケージからの取り出し・取り扱い易さ、筋収縮性、眼瞼閉鎖状況、流涙、流涎、鼻部分泌物、被毛の状態、その他（立毛、削瘦、眼球異常等）。
- ③オープンフィールド観察：立毛、呼吸異常、体位、不随意運動（間代性・強直性）、常同性、異常行動、歩行異常、発声異常、覚醒、立ち上がり、排泄（排便、排尿）、視覚刺激、触覚刺激、聴覚刺激、痛覚刺激、瞳孔径、瞳孔反応、正向反射、握力、体温、着地開脚幅。

いずれの投与群においても対照群と比較して統計学的に有意な差は認められず、検体投与に起因した変化は認められなかった。

自発運動量検査； 投与開始前、試験 4 週時、8 週時及び 13 週時に全動物を対象として自発運動量検査（8 の字迷路）を実施した。

いずれの投与群においても対照群と比較して統計学的に有意な差は認められず、検体投与に関連した影響は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前及び試験 12 週時に全動物を対象として眼科学的検査を実施した。散瞳剤を用いて瞳孔を散瞳させ、細隙灯顕微鏡を用いて眼瞼、結膜、角膜、眼房水及び水晶体を検査し、硝子体液、網膜、脈絡膜及び視神経円板は間接検眼鏡及び集光レンズを用いて検査した。
いずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認められなかった。

脳重量 ; 肉眼的検査に用いた全動物について脳重量を測定し、更に対体重比を算出した。対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目は次の通りであった。

検査項目	投 与 量 (ppm)					
	雄			雌		
	150	1000	3000	150	1000	3000
剖検時の体重						94.4%*
脳/対体重比			110%*			107%*

注) Dunnett 検定あるいは Mann-Whitney u 検定、* : p<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

いずれの投与群の雌雄においても対照群と比較して絶対脳重量に差は認められなかった。脳/対体重比については、3000ppm 投与群の雌雄において統計学的に有意な増加が認められた。これは 3000ppm 投与群の雌雄で認められた体重増加抑制に起因して認められたものと考えられた。

肉眼的病理検査 ; 試験終了時の全生存動物を対象に肉眼的病理検査を実施した (各群各性 6 匹について)。
いずれの投与群においても検体投与に関連した肉眼的変化は認められなかった。

神経病理組織学的検査 ; 組織は *in situ* 灌流固定し、対照群及び高用量群の各群各性 6 匹を対象に以下の組織について病理組織学的検査を実施した。脳及び脊髄についてはパラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色、ルクソールファストブルー-クレシルバイオレット及び Sevier-Munger 銀染色により染色した。脊髄神経根及び背根神経節、ガッサー神経節、腓腹筋、視神経及び眼球はメタクリル酸グリコールに包埋し、Lee 染色変法で染色した。末梢神経組織 (坐骨神経、脛骨神経及び腓腹神経) については、エポキシプラスチック樹脂に包埋し、トルイジンブルーで染色した。

脳 (8 部位 : 嗅球、嗅部、前脳の 2 部位、中脳、橋、小脳、延髄)、脊髄 (4 部位 : 頸部、胸部、腰部、馬尾)、左右眼球及び視神経、末梢神経 (坐骨神経、脛骨神経及び腓腹神経)、ガッサー神経節、頸部及び腰部の脊髄神経根及び背根神経節 (背根及び腹根神経線維を含む)、腓腹筋。

いずれの投与群においても検体投与に起因した所見は何ら認められなかった。

以上の結果より、クロチアニジンをラットへ3か月間混餌投与した結果、3000ppm投与群雌雄において体重増加抑制及び飼料摂取量の低下が認められたことから、本試験の無毒性量は雌雄ともに1000 ppm（雄：60.0 mg/kg/day、雌：71.0 mg/kg/day）であると判断される。