

農 薬 抄 録

シクロプロトリン

(殺 虫 剤)

昭和61年 3 月25日
昭和61年 6 月25日 改訂 (1)
昭和61年11月20日 改訂 (2)
昭和62年 2 月26日 改訂 (3)
昭和62年 3 月25日 改訂 (4)
昭和63年11月10日 改訂 (5)
平成 3 年 1 月14日 改訂 (6)
平成 3 年 1 月31日 改訂 (7)
平成 7 年 6 月16日 改訂 (8)
平成10年12月 2 日 改訂 (9)
平成23年10月27日 改訂 (10)
平成26年 3 月19日 改訂 (11)

日本化薬株式会社

連絡先:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

目 次

	頁
I. 開発の経緯	I-1
II. 物理的・化学的性状	II-1
III. 生物活性	III-1
IV. 適用および使用上の注意	IV-1
V. 農薬残留量	V-1
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	VI-1
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	VII-1
VIII. 毒性	
〔毒性試験一覧表〕	毒-1
1. 原体	毒-10
(1) 急性毒性	毒-10
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	毒-15
(3) 皮膚感作性	毒-20
(4) 急性神経毒性	毒-25
(5) 急性遅発性神経毒性	毒-26
(6) 90日間反復経口投与毒性	毒-27
(7) 反復経皮投与毒性	毒-44
(8) 反復吸入毒性	毒-45
(9) 反復経口投与神経毒性	毒-46
(10) 反復投与遅発性神経毒性	毒-53
(11) 慢性毒性および発がん性	毒-54
(12) 繁殖毒性及び催奇形性	毒-88
(13) 変異原性	毒-110
(14) 生体機能影響	毒-119
(15) 参考資料	毒-124
2. 原体混在物及び代謝物	毒-141
急性毒性／変異原性	
3. 製剤	毒-173
急性毒性／皮膚及び眼に対する刺激性／皮膚感作性	
IX. 動植物および土壌等における代謝分解	
〔代謝分解試験一覧表〕	代-1
1. ラット体内における代謝試験	代-7
2. 植物体（イネ、ダイズ、ミカン、キャベツ）における代謝試験	代-15
3. 土壌（水田土壌、畑地土壌）における動態試験	代-28
4. 水中動態試験（加水分解）	代-37
5. 水中動態試験（水中光分解）	代-46
6. 光分解動態試験	代-59
7. 土壌吸着試験	代-66

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

8. 加水分解試験	代-67
9. 水中光分解試験	代-69
10. 生物濃縮性試験	代-70
[代謝分解のとりまとめ]	代-74
[附] シクロプロトリンの研究開発年表	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

I. 開発の経緯

1. 起源および発明の経緯

オーストラリア国連邦科学産業研究庁（略称CSIRO）のジョージ・ホラン氏（シクロプロトリンの発明者）は、DDTのすぐれた殺虫特性に着目し、これが微生物によって容易に分解するような関連新化合物を見出すべく、年ごろから研究に着手していた。

同氏は、まずDDTのシクロプロパン誘導体にカルボン酸残基を結合させた化合物を作り、このエステル化合物がきわめて微生物分解性の良いことを発見した。

また、同氏をチーフとする研究グループは、薬剤による昆虫の神経生理作用と殺虫活性との相関関係をコンピュータにより解析し、活性化合物の三次元構造モデルを明らかにするとともに、それに基づく新殺虫剤の合理的探索を行った。

その結果、このモデルを構成するひとつの基として、当時脚光を浴びつつあった合成ピレスロイドの *m*-フェノキシベンジル基をエステルとして結合させることにより、殺虫活性のすぐれたGH-414（CSIROのコード番号、現在のシクロプロトリン）を含む数種の新規殺虫剤が発明された（年）。

この間、約10年にわたりCSIROを中心とするオーストラリアの多数の科学者、特に化学、生物学、コンピュータサイエンスの領域の人々がこの研究に参加した。

2. 開発の経過

昭和52年CSIROは、このシクロプロトリンを含む一連の化合物を殺虫剤として開発するために、全世界にパートナーを求め、特許実施権の供与先を募った。

日本化薬株式会社は、当初よりCSIROのこの研究に注目していたので、いちはやくこれに応募したところ、多くの申請会社の中から選抜をうけ、昭和54年に特許実施権導入契約を締結した。

こうして導入した一連の化合物は、昭和 年～ 年にかけて、日本化薬株式会社農薬事業部上尾研究所（現アグロ研究所）で、多方面からの検討が行われ、低毒性で、従来の合成ピレスロイド剤にはみられない低魚毒性を有する特定の化合物NK-8116（シクロプロトリンの日本化薬株式会社コード番号）が選抜された。

そこで昭和54年度から日本植物防疫協会の委託試験を実施した結果、水稻害虫のイネミズゾウムシ、ツマグロヨコバイ、ニカメイチュウ、カメムシ類に卓効を示すことが判明した。また、引き続き行われた果樹害虫および畑作害虫に関する委託試験においてもすぐれた効果のあることが確認された。

本化合物の昆虫に対する作用特性は、合成ピレスロイド剤と非常に類似した作用を示すが、魚毒性については他のピレスロイド剤にはみられない低魚毒性を示し、水田地帯での適用性にすぐれた特性を有する。

特に水稻害虫の難防除害虫であるイネミズゾウムシに対して、「浮上拡張型」の新規粒剤はすぐれた効果を示した。

また、有機リン系化合物やカーバメート系化合物に抵抗性を示すツマグロヨコバイに卓効を示し、実用化されている。

年には、「浮上拡張型」の新規粒剤を水溶性PVAフィルムに包装（パック）し

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

た投げ込み剤を開発・上市し、農作業の省力化および農薬との直接接触が回避される剤として、使用現場である農家から高い評価を受けている。

3. 諸外国における登録状況および使用状況等

年の時点では、中国、韓国、パキスタン、インドネシアにおいて農業用殺虫剤として登録されている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称および化学構造

1) 一般名

シクロプロトリン

cycloprothrin (ISO名)

2) 別名

商品名：シクロサールU粒剤2 (シクロプロトリン 2%)

[登録番号：16728]

シクロパック粒剤 (シクロプロトリン 5%)

[登録番号：18792]

ブーメラン水和剤 (シクロプロトリン 12% + アセフェート 30%)

[登録番号：21262]

試験名：NK-8116 (NK-812、GH-414)

3) 化学名

(*R,S*)- α -シアノ-3-フェノキシベンジル=(*R,S*)-2,2-ジクロロ-1-(4-エトキシフェニル)シクロプロパンカルボキシラート (IUPAC名)

(*R,S*)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (*R,S*)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate (IUPAC名)

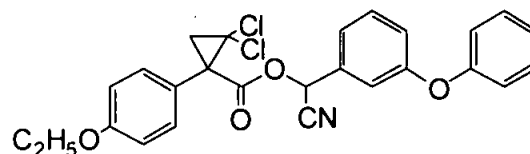
シアノ(3-フェノキシフェニル)メチル=2,2-ジクロロ-1-

(4-エトキシフェニル)シクロプロパンカルボキシラート (CAS名)

cyano(3-phenoxyphenyl)methyl 2,2-dichloro-1-

(4-ethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate (CAS名)

4) 構造式：



5) 分子式：C₂₆H₂₁Cl₂NO₄

6) 分子量：482.36

7) CAS No. : 63935-38-6

8) 立体異性体

* [α] D in CHCl₃

記号	化学名	旋光度*
A	(<i>S</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (<i>R</i>)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate	-11.46
B	(<i>R</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (<i>S</i>)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate	+11.46
C	(<i>R</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (<i>R</i>)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate	+48.10
D	(<i>S</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (<i>S</i>)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate	-49.12

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2. 有効成分の物理的・化学的性状

項目	資料番号	測定値(測定条件)	測定方法/試験機関/GLP		
色調	物化-1	無色透明(常温常圧)	JIS Z 8723/		
形状	物化-2	粘稠液体(常温常圧)	官能法/		
臭気	物化-3	無臭(常温常圧)	官能法/		
密度	物化-4	1.3419 g/cm ³ (25℃)	OECD 109 比重瓶法/		
融点	物化-5	融点: 1.8℃ 凝固点: -42.5℃	OECD 102 溶解顕微鏡法/ /GLP		
沸点	物化-6	沸点は認められない 200℃より変色する	OECD 103 Siwoloboff法/ /GLP		
蒸気圧	物化-7	3.11×10 ⁻⁵ Pa未満(80℃)	OECD 104 気体流動法/ /GLP		
解離定数 (pKa)	物化-8	対水溶解度が低いため、 試験不能	OECD 112 分光光度法(測定検討)/		
溶解度	水	物化-9	0.32 mg/l (20℃)	OECD 105 カラム溶出法/	
	有機溶媒	ヘキサン	物化-10	12.4 g/l (20℃)	OECD 105 フラスコ法/
		トルエン	物化-10	4589 g/l (20℃)	同上
		ジクロロメタン	物化-10	>5000 g/l (20℃)	同上
		アセトン	物化-10	>5000 g/l (20℃)	同上
		メタノール	物化-10	88.7 g/l (20℃)	同上
		酢酸エチル	物化-10	>5000 g/l (20℃)	同上
オクタノール/水分配係数 (log Pow)	物化-11	4.19 (18℃)	欧州指令84/449/EC A.8 フラスコ 振とう法/ /GLP		
土壌吸着係数 (K _F ^{hbs} _{oc} , K _F ^{hbs})	物化-12	溶解度低く試験溶液調製 できないため、試験不能	参考資料: シクロプロトリンの 塩化カルシウム溶液への溶解度/		
加水分解性	物化-13	推定半減期(25℃、暗所) pH5及びpH7: 安定 pH9: 約 98日	OECD 111/		
水中光分解性	蒸留水 (滅菌)	物化-14	照射区 暗所区 t _{1/2} 約9日 約27日 (ケカルブ [®] 、25℃、24.8W/m ² 、 310~400nm)	農薬の成分物質の水中での光分解性 試験の暫定実施指針(農林水産省 農 薬検査所 平成2年)/	
	自然水	物化-14	照射区 暗所区 t _{1/2} 約6日 約16日 (ケカルブ [®] 、25℃、24.8W/m ² 、 310~400nm)		
安定性	対熱	物化-15	150℃まで安定	OECD 113 DSC法/ /GLP	
スペクトル		物化-16	別添	UV/VIS: OECD 101/ /GLP IR、NMR、MS: /	
生物濃縮性		76	コイ: BCF _{ss} 0.5 μg/L; 1200倍、0.05 μg/L: 800倍	12農産第8147号 (GLP)	

スペクトラム

① UV/VISスペクトル

測定条件：測定装置 日本分光 V-560

セル長 10 mm

測定波長 210 ~ 750 nm

測定温度 室温

測定濃度 4.15×10^{-6} mol/L

測定溶液 酸性溶液(0.1 mol/L HCl)、アルカリ性溶液(0.1 mol/L NaOH)、
中性溶液(精製水)

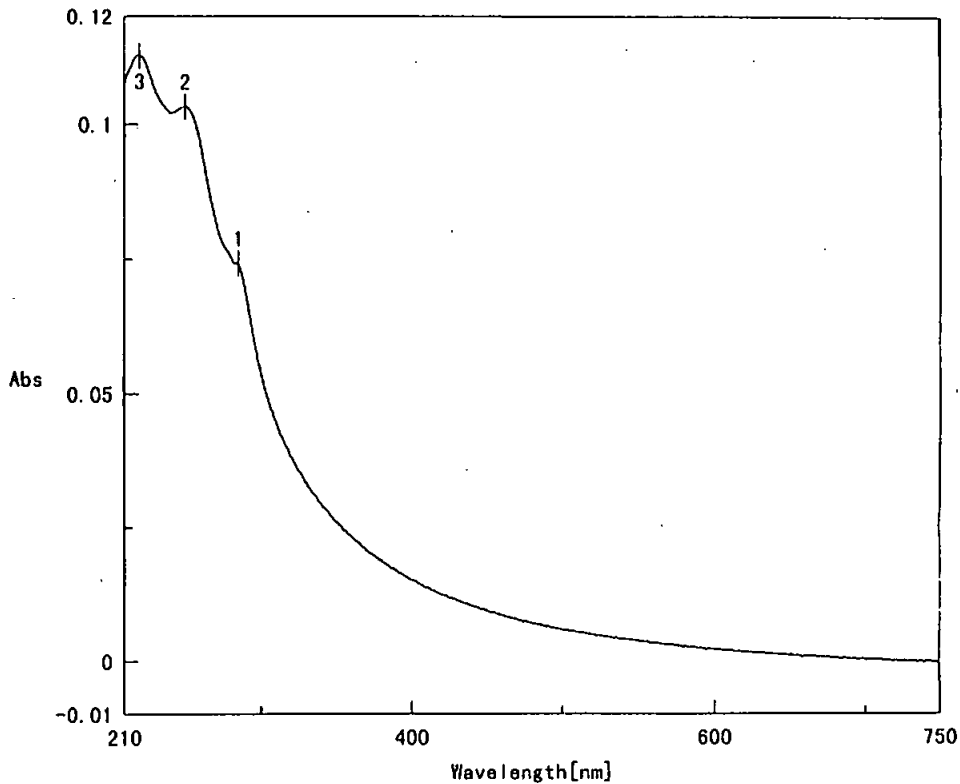
酸性溶液中でのUV/VISスペクトル

極大波長：220 nm, $\epsilon=2.72 \times 10^4$; 250 nm, $\epsilon=2.48 \times 10^4$;

285 nm, $\epsilon=1.79 \times 10^4$

Test No.	81820	Wavelength	210.00 - 750.00
Date	Oct. 13, 2000	Scale Limit	0.1200 - -0.0100
Sample	シクロアロトリン	Slit Width	(UV) 2.0 nm
Solvent	0.1N HCl(10%Methanol)	Scan Speed	200nm/min
Reference	0.1N HCl(10%Methanol)	Sampling Pitch	0.500000
Cell	10mm x 10mm, quartz	Analyst	S.NOGUCHI
Instrument	JASCO V-560	Note	2.00 mg/L
Photometric Mode	Abs		

Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan Kurumo Laboratory



Peak List

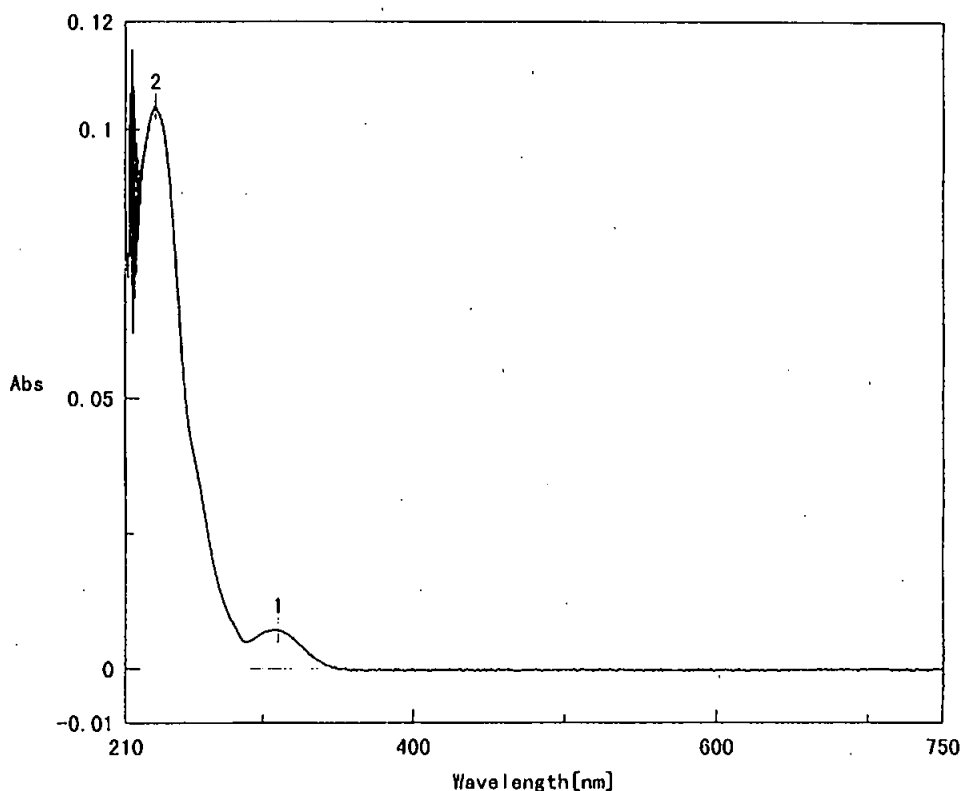
1: 285.00 (0.0743) 2: 250.00 (0.1032)
3: 220.00 (0.1126)

アルカリ性溶液中でのUV/VISスペクトル

極大波長 : 230 nm, $\epsilon=2.51 \times 10^4$; 310 nm, $\epsilon=1.71 \times 10^3$

Test No.	81820	Wavelength	210.00 - 750.00
Date	Oct. 13, 2000	Scale Limit	0.1200 - -0.0100
Sample	ミクロアロトリン	Slit Width	(UV) 2.0 nm
Solvent	0.1N NaOH(10%Methanol)	Scan Speed	200nm/min
Reference	0.1N NaOH(10%Methanol)	Sampling Pitch	0.500000
Cell	10mm x 10mm, quartz	Analyst	S.NOGUCHI
Instrument	JASCO V-560	Note	2.00 mg/L
Photometric Mode	Abs		

Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan Kurume Laboratory



Peak List

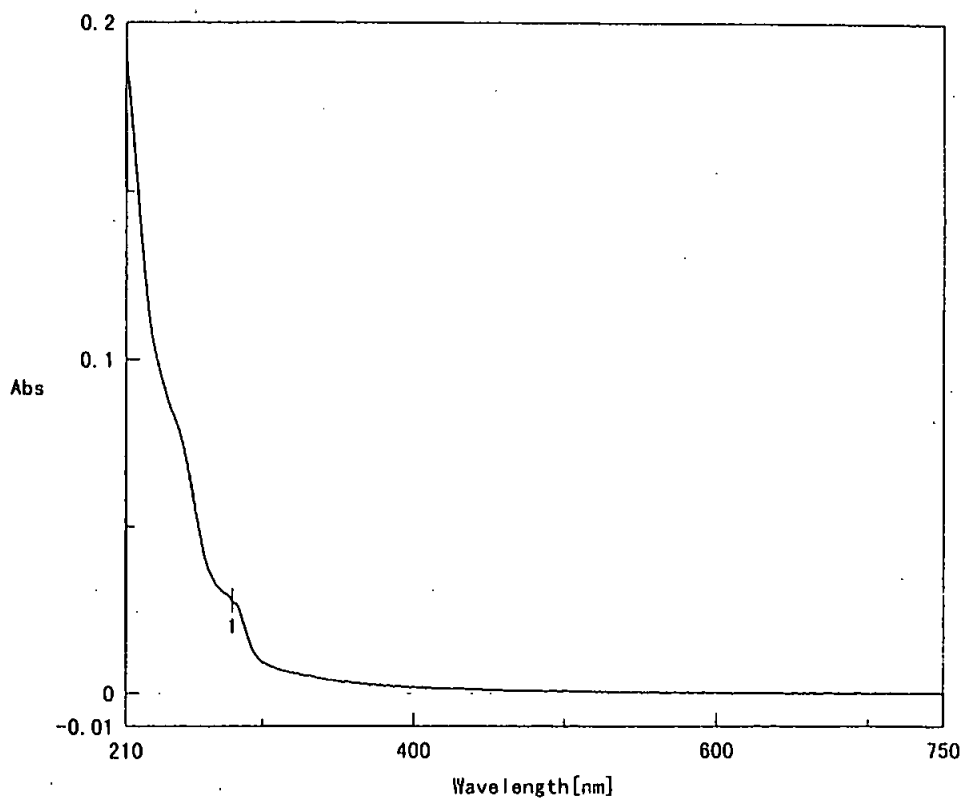
1 : 310.00 (0.0071) 2 : 230.00 (0.1043)

中性溶液中でのUV/VISスペクトル

極大波長 : 280 nm, $\epsilon = 6.75 \times 10^3$

Test No.	81820	Wavelength	210.00 - 750.00
Date	Oct. 13, 2000	Scale Limit	0.2000 - -0.0100
Sample	ミクロ プロテイン	Slit Width	(UV) 2.0 nm
Solvent	Purified water(10%Methanol)	Scan Speed	200nm/min
Reference	Purified water(10%Methanol)	Sampling Pitch	0.500000
Cell	10mm x 10mm, quartz	Analyst	S.NOGUCHI
Instrument	JASCO V-560	Note	2.00mg/L
Photometric Mode	Abs		

Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan Kurume Laboratory



Peak List

1: 280.00 (0.0280)

② IRスペクトル

測定条件：KBr法により測定した。

測定装置 PERKIN ELMER 1600 Series FTIR

測定波数 4400~450 cm^{-1}

分解能 4 cm^{-1}

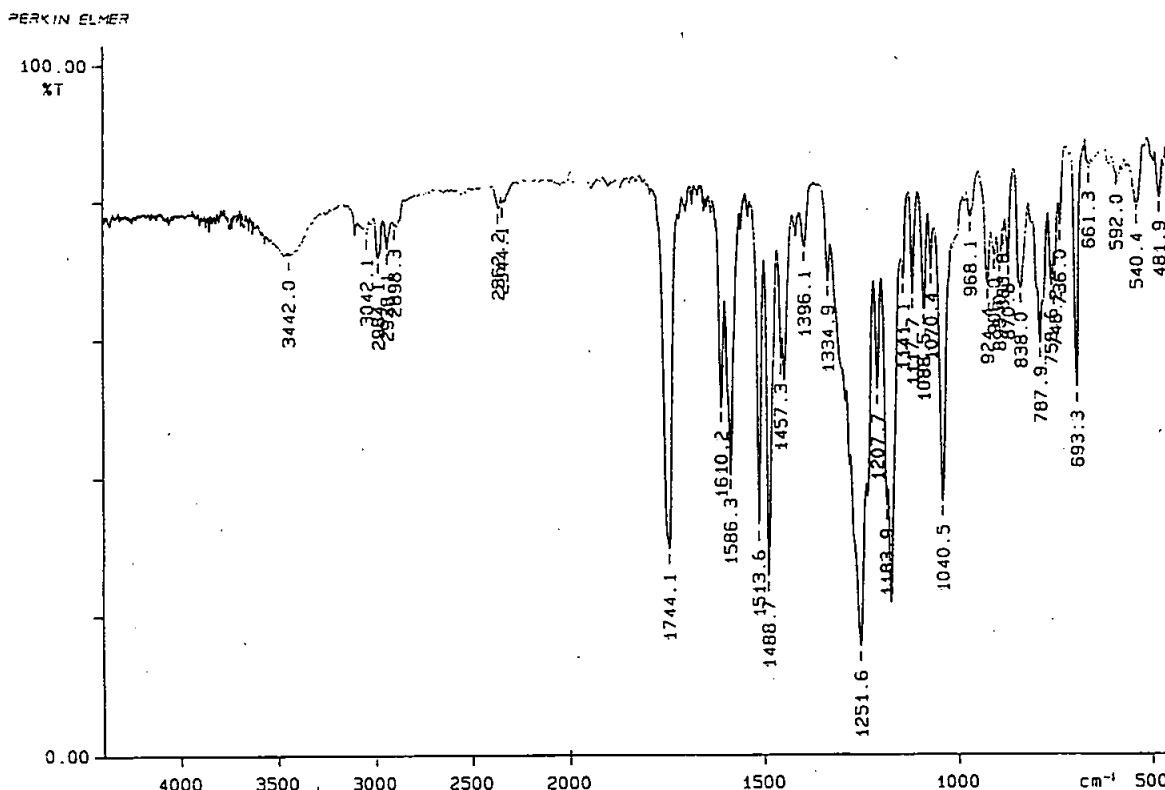
測定温度 室温

被験物質 シクロプロトリン,

光学異性体比

S, R-体(A) : R, S-体(B) : R, R-体(C) : S, S-体(D)

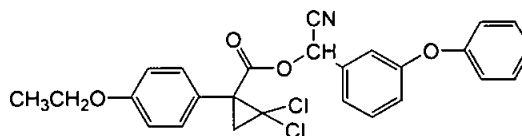
=31 : 31 : 19 : 19



X: 16 scans, 4.0 cm^{-1}
cycloprothrinabcd

特徴的な吸収帯域とその帰属

2344.1 cm^{-1}	C≡N
1744.1	C=O (エステル)
1610.2	ベンゼン環
1586.3	ベンゼン環
1513.6	ベンゼン環
1488.7	ベンゼン環
1251.6	phenyl-O
1183.9	C-O (エステル)



③ $^1\text{H-NMR}$ スペクトル

測定条件：測定装置 BRUKER AC300PLUS NMR Spectrometer

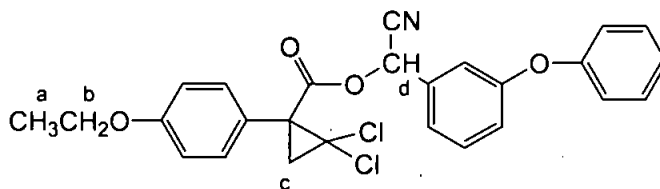
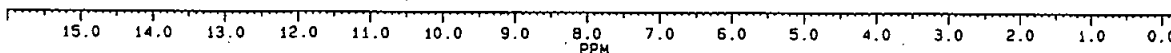
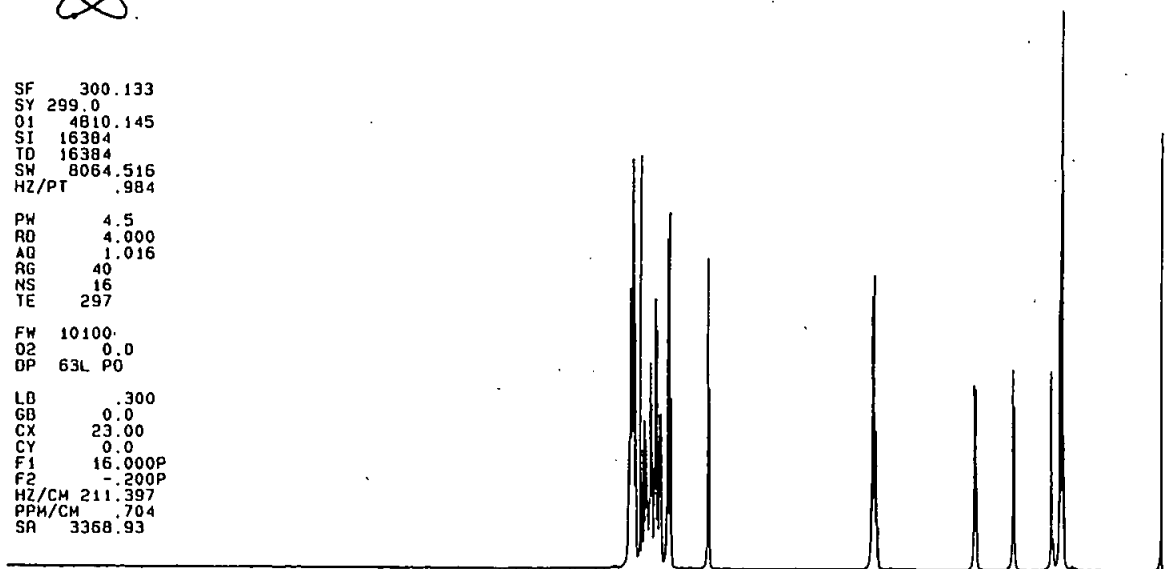
溶 媒 CDCl_3

基準物質 TMS

測定範囲 0~15 ppm (^1H)



SF 300.133
 SY 299.0
 O1 4810.145
 SI 16384
 TD 16384
 SW 8064.516
 HZ/PT .984
 PW 4.5
 RD 4.000
 AQ 1.016
 RG 40
 NS 16
 TE 297
 FW 10100.
 O2 0.0
 DP 63L P0
 LB .300
 GB 0.0
 CX 23.00
 CY 0.0
 F1 16.000P
 F2 -.200P
 HZ/CM 211.397
 PPM/CM .704
 SA 3368.93



スペクトルの帰属

化学シフト (ppm)	多重度	^1H 数	帰属
1.39	t	3	a (A·B)
1.41	t		a (C·D)
2.08	d	1	c (A·B)
2.08	d		c (C·D)
2.60	d	1	c (C·D)
2.63	d		c (A·B)
3.99	q	2	b (C·D)
4.03	q		b (A·B)
6.29	s	1	d (C·D)
6.32	s		d (A·B)
6.8~7.4	multiplet	13	aromatic H (A·B, C·D)

④ ^{13}C -NMRスペクトル

測定条件：測定装置 BRUKER AC300PLUS NMR Spectrometer

溶 媒 CDCl_3

基準物質 TMS

測定範囲 0~15 ppm (^1H)

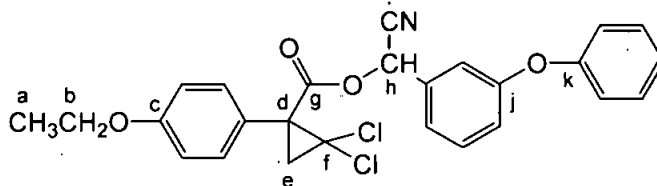
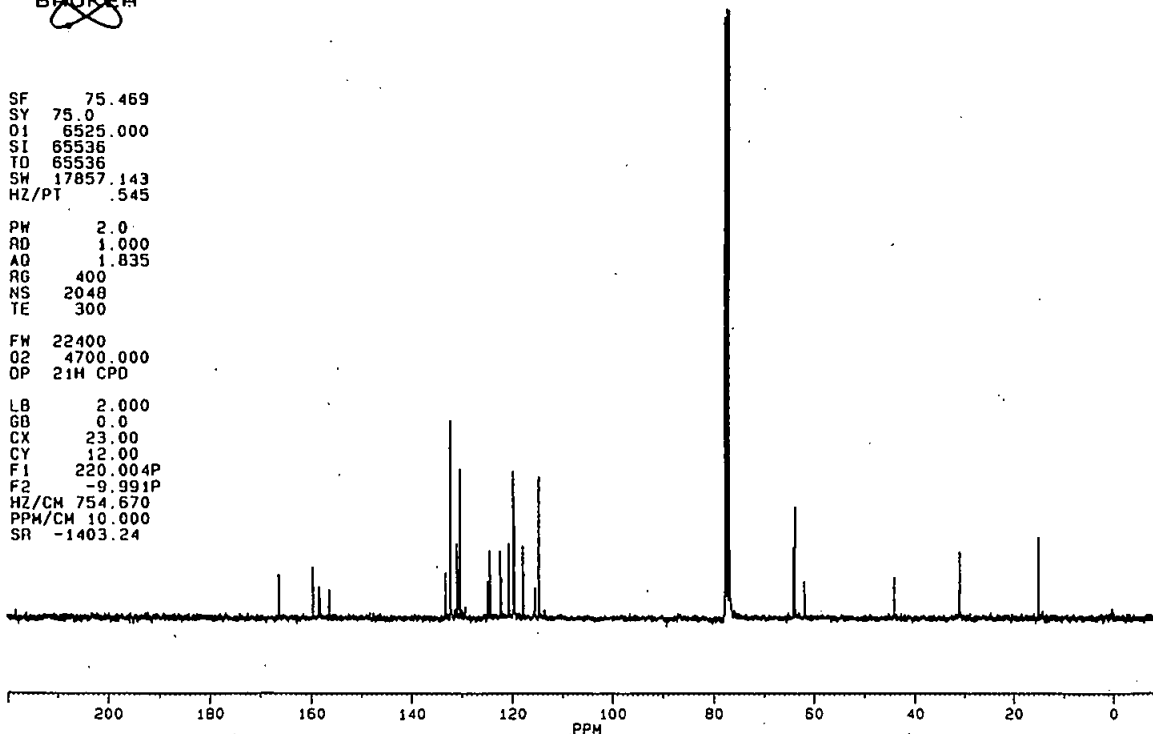


SF 75.469
SY 75.0
O1 6525.000
SI 65536
TO 65536
SM 17857.143
HZ/PT .545

PH 2.0
RD 1.000
AQ 1.835
RG 400
NS 2048
TE 300

FH 22400
O2 4700.000
OP 21H CPD

LB 2.000
GB 0.0
CX 23.00
CY 12.00
F1 220.004P
F2 -9.991P
HZ/CM 754.670
PPM/CM 10.000
SR -1403.24



スペクトルの帰属

化学シフト(ppm)	帰属	化学シフト(ppm)	帰属	化学シフト(ppm)	帰属
14.8	a	117.4	aromatic C	130.5	aromatic C
30.7	e (CD)	117.5	aromatic C	130.6	aromatic C
30.8	e (AB)	119.2	aromatic C	131.9	aromatic C
43.8	d (AB)	119.4	aromatic C	132.8	aromatic C
43.9	d (CD)	120.3	aromatic C	132.9	aromatic C
61.5	f (CD)	120.4	aromatic C	156.2,	c, j, k (A· B, C·D)
61.7	f (AB)	121.8	aromatic C	156.3,	
63.5	b	122.1	aromatic C	158.0,	
63.8	h (CD)	124.0	aromatic C	158.2,	
63.8	h (AB)	124.1	aromatic C	159.4	
114.3	aromatic C	124.5	aromatic C	166.2	g
114.4	aromatic C	124.6	aromatic C		
115.1	i (AB)	130.0	aromatic C		
115.3	i (CD)	130.0	aromatic C		

⑤ マススペクトル

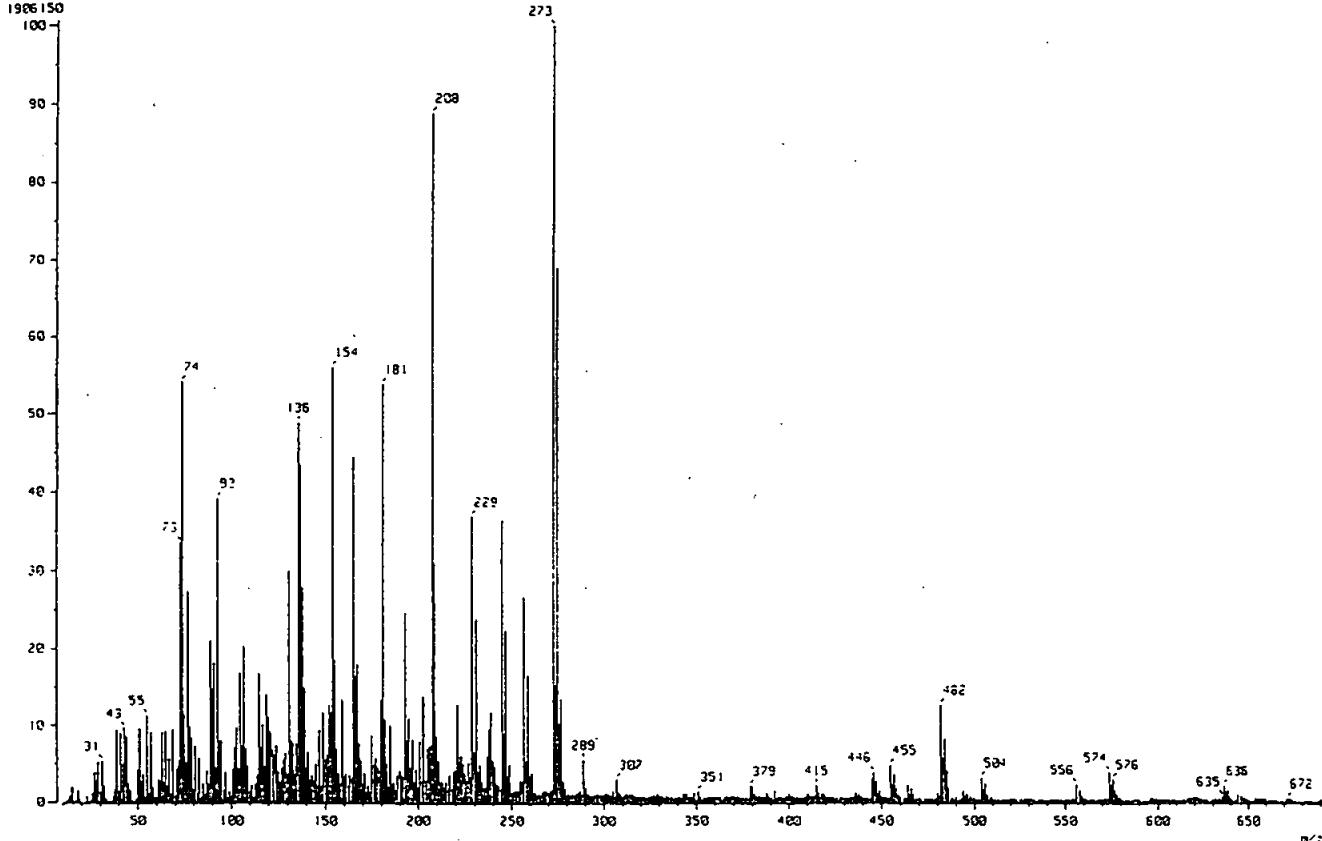
測定条件：高速原子衝撃法(FAB+)により測定した。

装置 JEOL JMS-AX505HA MASS spectrometer

マトリックス 3-ニトロベンジルアルコールとグリセロールの混合物

測定範囲 10~1500 m/z

[Mass Spectrum]
 Data : cycloprothrinABCD. Date :
 Sample: cycloprothrin ABCD. Note : Non-Linear ==:1:1
 Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
 Spectrum Type : Regular (MF-Linear)
 RT : 0.17 min Scan# : (2,3) Temp : 0.2 deg.C
 BP : m/z 273.0000 Int. : 90.26
 Output m/z range : 10.0000 to 691.1990 Cut Level : 0.00 %

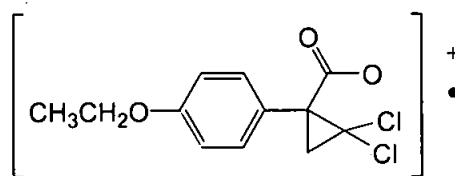


解析

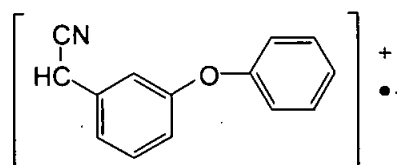
m/z 482

[M+H]⁺

273



208



3. 有効成分の の物理化学的性状

4. 原体中の成分組成

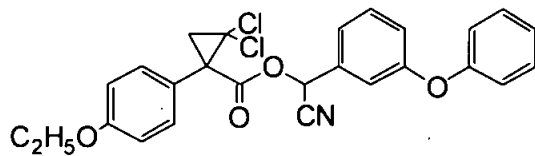
有効成分

シクロプロトリン

(*RS*)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (*RS*)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl)
cyclopropanecarboxylate

分子式：C₂₆H₂₁Cl₂NO₄

分子量：482.36



(通常のレンジ;)

5. 製剤の組成

① 2%粒剤 (シクロサールU粒剤2)

シクロプロトリン	2.0%
無機塩類等	98.0%

② 5%粒剤 (シクロパック粒剤)

シクロプロトリン	5.0%
無機塩類等	95.0%

③ 12%水和剤 (ブーメラン水和剤)

シクロプロトリン	12.0%
アセフェート	30.0%
鉍物質微粉、界面活性剤等	58.0%

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

各種害虫に対する殺虫力価

害 虫 名	検 定 ステージ	中央致死薬量(μg) または濃度(ppm)	備 考
<i>Nephotettix cincticeps</i> ツマグロヨコバイ	雌成虫	7.3 μg/g	CB- 抵抗性系統 OP-
<i>Chilo suppressalis</i> ニカメイチュウ	6令幼虫	7.6 μg/g	OP-抵抗性系統
<i>Lissorhoptrus oryzophilus</i> イネミズゾウムシ	雌成虫	0.021 ppm	
<i>Echinocnemus squameus</i> イネゾウムシ	成 虫	0.18 ppm	
<i>Spodoptera litura</i> ハスモンヨトウ	3令幼虫	3.4 μg/g	
<i>Plutella xylostella</i> コナガ	3令幼虫	9.6 μg/g	OP-抵抗性
<i>Pieris rapae crucivora</i> モンシロチョウ	3令幼虫	3.5 ppm	
<i>Myzus persicae</i> モモアカアブラムシ	胎生仔虫	3.1 ppm	OP-抵抗性
<i>Lipaphis erysimi</i> ニセダイコンアブラムシ	胎生仔虫	18.1 ppm	
<i>Henosepilachna vigintioctopunctata</i> ニジュウヤホシテントウムシ	幼 虫	7.0 ppm	
<i>Adoxophyes sp.</i> チャノコカクモンハマキ	3令幼虫	3.0 ppm	
<i>Lymantria dispar japonica</i> マイマイガ	2令幼虫	0.009 μg/頭	
<i>Toxoptera citricidus</i> ミカンクロアブラムシ	胎生仔虫	<4.0 ppm	
<i>Aphis spiraecola</i> ユキヤナギアブラムシ	胎生仔虫	15.0 ppm	経口毒性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

上記の害虫のほか、下記の害虫に対しても殺虫活性を示すことが圃場試験結果から判明している。

○ 水稲害虫

Parnara guttata
イチモンジセセリ

Oulema oryzae
イネクビホソハムシ

Leptocorisa chinensis
クモヘリカメムシ

Cletus punctiger
ホソハリカメムシ

Eysarcoris ventralis
シラホシカメムシ

Eysarcoris patvus
トゲシラホシカメムシ

○ 野菜害虫

Mamestra brassicae
ヨトウガ

Plusia nigrisigna
タマナギンウワバ

Henosepilachna vigintioctomaculata
オオニジュウヤホシテントウムシ

Aphis gossypii
ワタアブラムシ

Brevicoryne brassicae
ダイコンアブラムシ

○ 芝、花卉害虫

Spodoptera depravata
スジキリヨトウ

Pediasia tetterellus
シバツトガ

Macrosiphoniella sanborni
キクヒメヒゲナガアブラムシ

Plectrichophorus chrysanthemi
キククギケアブラムシ

○ 豆科害虫

Matsumuraeses azukivora
アズキサヤムシガ

Plusia agnata
ミツモンキンウワバ

Cifuna locuples confusa
マメドクガ

Leguminivora glycinivorella
マメシンクイガ

Etiella zinckenella
シロイチモジマダラメイガ

Matsumuraeses phasoli
マメヒメサヤムシガ

Asphondylia sp.
ダイズサヤタマバエ

Nezara antennata
アオクサカメムシ

Riptortus clavatus
ホソヘリカメムシ

Plautia stali
チャバネアオカメムシ

Halyomorpha mista
クサギカメムシ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

○ 茶害虫

Empoasca onukii
チャノミドリヒメヨコバイ
Scirtothrips dorsalis
チャノキイロアザミウマ

Homona magnamina
チャハマキ

○ 果樹害虫

Adoxophyes orana fasciata
リンゴコカクモンハマキ
Archips fuscocupreanus
ミダレカクモンハマキ
Grapholita molesta
ナシヒメシンクイ
Carposina niponensis
モモヒメシンクイガ

Bucculatrix pyrivorella
ナンチビガ
Lyonetia clerkella
モモハモグリガ
Phyllocnistis citrella
ミカンハモグリガ

上記のとおり、シクロプロトリンの殺虫スペクトラムは広く、各種の作物の害虫に対して適用性を示す。

シクロプロトリン原体は4種類の立体異性体からなるので、その殺虫力価を代表的な害虫で調査した。

シクロプロトリン立体異性体の殺虫力価

局所施用法による LD₅₀ 値 (μg/g)

立体異性体 (記号)	ツマグロヨコバイ		ハスモンヨトウ 農技研系(西ヶ原)	コナガ 大宮系	イエバエ	
	上尾系	出水系			感受性系	OP-抵抗性系
A S, R	55.0	163.7	80.0	>650.0	>20.0	>10.0
B R, S	143.0	541.8	>250.0	>650.0	>20.0	>10.0
C R, R	>280.0	823.9	>250.0	>650.0	>20.0	>10.0
D S, S	1.5	1.9	0.42	1.15	0.12	0.12
シクロプロトリン	7.0	7.3	3.44	9.57	0.96	0.54

立体異性体の中で、もっとも高い殺虫力価を示すのは、異性体-Dであった。次いで異性体-Aであるが、異性体-B、異性体-Cとともにその殺虫力価は低かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2. 作用機構

シクロプロトリンを処理した虫の中毒症状は、処理数分後より運動性増進、運動失調、仰転、麻痺等を呈して死亡に至る典型的な神経毒症状である。

シクロプロトリンは、ピレトリンや合成ピレスロイド殺虫剤と同様に接触的に昆虫体内に浸透し、速やかに神経系の軸索部位の神経膜に達し、昆虫に異常興奮を惹起する。

ツマグロヨコバイに対するシクロプロトリンの作用性は、主に接触毒として作用(寄与率95%前後)し、食毒としての作用(寄与率5%前後)は少なかった。また、呼吸毒としての作用は認められなかった。このことは本化合物の水溶解度が極めて小さいため稲体への吸収移行がほとんどなく、経口的に摂取され難いこと、また蒸気圧が低いいため気門から取り込まれ難いことから推察される。

局所施用による処理部位別(頭部、胸部、腹部、ふ節部)の殺虫力をみると、上記中毒症状の発現はふ節部でもっとも速く、殺虫効果もすぐれていた。この事実は粉剤を用いたベルジャーダスター法によるポット試験でも同様の結果を得た。

3. 作用特性と防除上の利点

シクロプロトリンは主として接触毒性として害虫に作用する直接殺虫作用のほか、他のピレスロイド剤の作用と同様の追い出し効果(フラッシング・アウト)、摂食阻害作用、産卵忌避あるいは寄生忌避などの作用もあり、実際防除の場面ではこれら副次的な作用が殺虫作用に加わり、防除効果を高めていることが判明している。

近年ツマグロヨコバイに対し、有機燐系やカーバメイト系化合物の抵抗性が発達し防除上問題となっているが、シクロプロトリン粉剤はこれら抵抗性のツマグロヨコバイにも有効で実用化が期待されている。

また、難防除害虫であるイネミズゾウムシに対し、新しい「浮上拡張型」の水面施用粒剤とすることにより、すぐれた効果を示し発生予察に則った防除対策に有望な防除剤として評価されている。

この「浮上拡張型」粒剤はシクロプロトリンの水に難溶性の欠点をカバーし、接触毒性効果を十二分に発揮させた製剤である。本剤はキャリアーに水溶性の担体を使い、気泡を内含させている。水面施用された粒剤は一旦田面に沈降するが数十秒後には各粒子のキャリアーが徐々に田面水に溶解するので相対的浮力が増し、粒子は水面に浮上して水に溶け、油膜状にシクロプロトリンを拡張する。本剤は通常の粒剤と比較して特に水面、水中への溶出量、稲体への吸着量が増加するので、少量で有効であり、かつイネミズゾウムシの生態にうまく適合した防除剤として期待されている。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

IV. 適用および使用上の注意

1. 適用害虫の範囲および使用方法

1) シクロサルU粒剤2 (シクロプロトリン2%)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シロプロトリンを含む農薬の総使用回数
稲	イネズミムシ イネトヨイムシ イネゾウムシ イナゴ類	1.5~2 kg/10a	収穫60日 前まで	2回以内	散布	2回以内
いぐさ	イグサシロムシ		生育期	4回以内		4回以内

2) シクロパック粒剤(シクロプロトリン5%)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シロプロトリンを含む農薬の総使用回数
稲	イネズミムシ イネトヨイムシ イネゾウムシ イナゴ類	小包装(パック) 10個(600g) /10a	収穫60日 前まで	2回以内	水田に小 包装(パッ ク)のまま 投げ入れ る。	2回以内
いぐさ	イグサシロムシ		生育期	4回以内		4回以内

3) ブーメラン水和剤(シクロプロトリン12%、アセフェート30%)

作物名	適用害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シロプロトリンを含む農薬の総使用回数	アセフェートを含む農薬の総使用回数
芝	シバサバグムシ成虫 クマカガ	1000倍	発生初期	5回以内	1㎡当り 0.25L散布	5回以内	5回以内
つばき類	チャドカス	1000倍			散布		
つつじ類	ツツジグンバイ	1000倍					

[登録：北興化学工業株式会社]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2. 使用上の注意事項

- (1) 本剤は湛水状態(湛水深3～5cm)でまきむらのないように均一に散布し、散布後少なくとも3～4日間はそのまま湛水状態を保ち、田面を露出させたり水を切らしたりしないように注意し、また、使用后7日間は落水、かけ流しはしないこと。(粒剤)

本剤は湛水状態(湛水深3～5cm)で投げ込み散布し、散布後は少なくとも3～4日間はそのまま湛水状態を保ち、田面を露出させたり、水を切らしたりしないよう注意し、また、使用后7日間は落水、かけ流しはしないこと。(パック剤)

- (2) あぜから2～3mのところを目安に、必要個数を全体に投げ入れること。(パック剤)

- (3) イネミズゾウムシ及びイネドロオイムシ防除に使用する場合。

① イネミズゾウムシは移動範囲が広いので、なるべく広域で一斉に防除すること。(粒剤、パック剤)

② 使用時期は、イネミズゾウムシ成虫及びイネドロオイムシ成虫の本田飛来盛期である。(粒剤、パック剤)

③ 育苗箱処理は稲苗に薬害を生じるので行わないこと。(粒剤)

- (4) 本剤を水溶性フィルムで小包装した製剤をそのまま使用する場合は次の注意を守ること。(粒剤、パック剤)

① 水稻害虫のイネミズゾウムシ、イネドロオイムシ、イネゾウムシ及びいぐさ害虫のイグサシムシガを防除対象とする。(粒剤)

② 1アール当り1個の割合で、水田又はいぐさ田に小包装のまま投げ入れること。(粒剤、パック剤)

③ 投げ入れた薬剤が株元に落ちた場合、葉枯れが生じることがあるが、この周囲の株には影響がない。(粒剤、パック剤)

④ いぐさ田では、いぐさが繁茂する前までに使用すること。(粒剤、パック剤)

⑤ 小包装に使用しているフィルムは水溶性のため、ぬれた手で作業しないこと。(粒剤、パック剤)

降雨等で破袋しないように注意すること。(パック剤)

- (5) 藻や浮草が多発している水田では拡散が不十分となり効果が劣る可能性があるので使用を避けること。(パック剤)

- (6) 蚕に対して長期毒性があるので、付近の桑に付着するおそれのある場所では使用しないこと。蚕室、蚕具等には絶対かからないようにすること。また、汚染桑は給桑しないこと。(粒剤)

本剤を散布した作業衣での養蚕作業はしないこと。(粒剤)

- (7) 本剤の使用に当たっては使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、とくに初めて使用する場合には病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。(粒剤、パック剤)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨（粒剤、パック剤）

(1) 本剤は水産動物に影響を及ぼすので養魚田での使用は避けること。

(2) 甲殻類に特に影響を及ぼす恐れがあるので養殖池等周辺での使用は避けること。

V. 農薬残留量

1. 作物残留性

1.-1 シクロプロトリン

(1) 分析法

ガスクロマトグラフィー(ECD、 ^{63}Ni)

試料の有機溶剤抽出物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびフロリジルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ガスクロマトグラフィーでシクロプロトリンを定量する。

(2) 分析対象化合物

項目	親化合物
化学名	(<i>R S</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (<i>R S</i>)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate
構造式	
分子式	$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_4$
分子量	482.36
記号	シクロプロトリン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分) 希釈倍数または使用 量、使用方法	試料調製 場 所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					シクロプロトリン		シクロプロトリン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水 稲 (玄米) 昭和60年度	a)粒剤(2%) 2kg/10a×4 b)粒剤(2%) 2kg/10a×2	日植防 研究所	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			4 ^{a)}	60	<0.005	<0.005	0.006	0.006
			4 ^{b)}	21	0.034	0.034	0.043	0.041
	粉剤(1%) 4kg/10a×2	石川県 農試	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			4 ^{a)}	59	<0.005	<0.005	0.007	0.006
			4 ^{b)}	21	0.093	0.090	0.137	0.133
水 稲 (稲わら) 昭和60年度	a)粒剤(2%) 2kg/10a×4 b)粒剤(2%) 2kg/10a×2	日植防 研究所	0	—	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			4 ^{a)}	60	2.54	2.50	1.16	1.06
			4 ^{b)}	21	18.4	18.1	26.8	26.8
	粉剤(1%) 4kg/10a×2	石川県 農試	0	—	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			4 ^{a)}	59	4.15	4.02	1.36	1.31
			4 ^{b)}	21	33.2	32.6	19.0	17.6
水 稲 (玄米) 平成20年度	粒剤(2%) 2kg/10a	日植防研 高知	0	—	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	45	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	60	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	75	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
		日植防研 宮崎	0	—	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	45	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	60	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			2	75	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
水 稲 (稲わら) 平成20年度	粒剤(2%) 2kg/10a	日植防研 高知	0	—	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01
			2	45	0.32	0.30	0.26	0.25
			2	60	0.14	0.13	0.15	0.14
			2	75	<0.05	<0.05	0.05	0.05
		日植防研 宮崎	0	—	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01
			2	45	0.66	0.63	0.54	0.52
			2	60	0.25	0.24	0.21	0.20
			2	75	<0.05	<0.05	0.02	0.02

1.-2 参考資料 代謝物

(1) 分析法

ガスクロマトグラフィー(ECD、 ^{63}Ni)

試料の有機溶剤抽出物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびフロリジ
ルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ガスクロマトグラフィーで
を定量する。

(2) 分析対象化合物

項 目	代謝物
化学名	
構造式	
分子式	
分子量	
記 号	

(3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分) 希釈倍数または使用量、使用方法	試料調製 場 所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水 稲 (玄米) 昭和60年度	a)粒剤(2%) 2kg/10a×4 b)粒剤(2%) 2kg/10a×2 粉剤(1%) 4kg/10a×2	日植防 研究所	0	—				
			4 ^{a)}	60				
			4 ^{b)}	21				
		石川県 農試	0	—				
			4 ^{a)}	59				
			4 ^{b)}	21				
水 稲 (稲わら) 昭和60年度	a)粒剤(2%) 2kg/10a×4 b)粒剤(2%) 2kg/10a×2 粉剤(1%) 4kg/10a×2	日植防 研究所	0	—				
			4 ^{a)}	60				
			4 ^{b)}	21				
		石川県 農試	0	—				
			4 ^{a)}	59				
			4 ^{b)}	21				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度	剤型(有効成分) 希釈倍数または使用量、使用方法	試料調製 場 所	使用 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水 稲 (玄米) 昭和60年度	a)粒剤(2%) 2kg/10a×4 b)粒剤(2%) 2kg/10a×2 粉剤(1%) 4kg/10a×2	日植防 研究所	0	—				
			4 ^{a)}	60				
			4 ^{b)}	21				
		石川県 農試	0	—				
			4 ^{a)}	59				
			4 ^{b)}	21				
水 稲 (稲わら) 昭和60年度	a)粒剤(2%) 2kg/10a×4 b)粒剤(2%) 2kg/10a×2 粉剤(1%) 4kg/10a×2	日植防 研究所	0	—				
			4 ^{a)}	60				
			4 ^{b)}	21				
		石川県 農試	0	—				
			4 ^{a)}	59				
			4 ^{b)}	21				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2. 乳汁への移行性

試験機関：

報告書作成年 2008年

(1) 試験の概要

ホルスタイン種の搾乳牛2頭にシクロプロトリン8 mgをセルロースで10倍希釈してカプセルに封入し、1日1回、朝の搾乳直後に少量の配合飼料とともに自由摂取させて、7日間連続投与した。投与開始前日、投与開始後1、3及び7日、最終投与後1、3及び5日において、乳汁試料を採取した。採取した試料をアセトニトリル抽出、*n*-ヘキサンによる脱脂、ミニカラムによる精製後、高速液体クロマトグラフによりシクロプロトリン濃度を測定した。

(2) 分析対象化合物

項目	親化合物
化学名	(<i>R,S</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (<i>R,S</i>)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate
構造式	
分子式	$C_{26}H_{21}Cl_2NO_4$
分子量	482.36
記号	シクロプロトリン

(3) 乳汁試験結果

試験機関	年度	
	経過日数	個体番号
結果		
投与量(8 mg/頭/日)		501 502
分析結果(ppm)	投与開始前日	<0.01 <0.01
	投与開始後1日	<0.01 <0.01
	投与開始後3日	<0.01 <0.01
	投与開始後7日	<0.01 <0.01
	最終投与後1日	<0.01 <0.01
	最終投与後3日	<0.01 <0.01
	最終投与後5日	<0.01 <0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

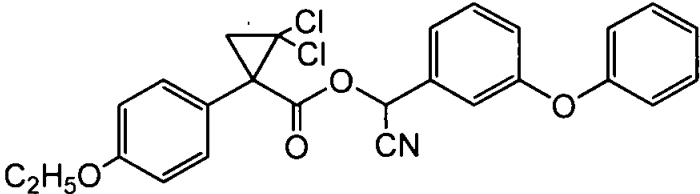
3. 土壌残留性

(1) 分析法

ガスクロマトグラフィー(ECD、 ^{63}Ni)

試料の有機溶剤抽出物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびフロリジ
ルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ガスクロマトグラフィーでシクロプ
ロトリンを定量する。

(2) 分析対象化合物

項目	親化合物
化学名	(<i>R S</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (<i>R S</i>)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate
構造式	
分子式	$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_4$
分子量	482.36
記号	シクロプロトリン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(3) 残留試験結果

① 水田状態の圃場試験

推定半減期：千葉 約 55 日、愛知 約 50 日

分析機関：

試料調製 および 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	薬剤使用 年月日	試料採取 年月日	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
						最高値	回数	平均値
千葉県	—	—	S58/ 5/31	0	—	<0.004	2	<0.004
農業試験場 (水田土) 河成沖積 (火山灰) 埴壤土 昭和58年度	粒剤(3%) 4kg/10a 3回施用	S58/ 5/31	S58/ 6/14	3	0	6.63	2	6.50
		S58/ 6/ 7	S58/ 6/29	3	15	3.29	2	3.21
		S58/ 6/14	S58/ 7/24	3	40	5.77	2	5.04
			S58/ 8/13	3	60	2.93	2	2.92
			S58/ 9/13	3	91	2.63	2	2.50
			S58/10/12	3	120	1.24	2	1.05
			S58/11/11	3	150	4.16	2	3.66
	S58/12/12	3	181	1.73	2	1.52		
愛知県	—	—	S58/ 6/13	0	—	<0.004	2	<0.004
農総試験場 (水田土) 残積第3紀 埴壤土 昭和58年度	粒剤(3%) 4kg/10a 3回施用	S58/ 6/13	S58/ 6/27	3	0	1.92	2	1.87
		S58/ 6/20	S58/ 7/12	3	15	3.37	2	3.12
		S58/ 6/27	S58/ 7/27	3	30	9.91	2	9.48
			S58/ 8/25	3	59	3.38	2	3.22
			S58/ 9/26	3	91	1.60	2	1.36
			S58/10/25	3	120	1.34	2	1.30
			S58/11/24	3	150	2.22	2	2.18
	S58/12/23	3	179	1.40	2	1.19		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

② 水田土壌の容器内試験

推定半減期：千葉 約 35 日、三重 約 64 日

分析機関：

採取場所	供試薬剤の 添加濃度	薬剤使用 年月日	試料採取 年月日	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
						最高値	回数	平均値
千葉県農業 試験場 (水田土) 河成沖積 (火山灰) 埴壤土 昭和59年度	—	—	S59/ 9/ 6	0	—	<0.005	2	<0.005
	原体 (純度 %)	S59/ 9/ 6	S59/ 9/ 6	1	0	1.17	4	1.12
		S59/ 9/ 6	S59/ 9/13	1	7	0.914	2	0.879
	1.2ppm (60 μg/50g 乾土相当量)	S59/ 9/ 6	S59/ 9/20	1	14	0.802	2	0.790
		S59/ 9/ 6	S59/10/ 4	1	28	0.721	2	0.650
	30℃	S59/ 9/ 6	S59/10/18	1	42	0.557	2	0.515
		S59/ 9/ 6	S59/11/ 1	1	56	0.408	2	0.408
	S59/ 9/ 6	S59/11/29	1	84	0.361	2	0.350	
	S59/ 9/ 6	S59/12/27	1	112	0.180	2	0.179	
	S59/ 9/ 6	S60/ 1/24	1	140	0.146	2	0.128	
	S59/ 9/ 6	S60/ 2/21	1	168	0.125	2	0.121	
	S59/ 9/ 6	S60/ 3/21	1	196	0.109	2	0.095	
S59/ 9/ 6	S60/ 4/18	1	224	0.064	2	0.056		
三重県 農業技術 センター (水田土) 洪積埴壤土 昭和59年度	—	—	S59/ 9/22	0	—	<0.005	2	<0.005
	原体 (純度 %)	S59/ 9/22	S59/ 9/22	1	0	1.17	4	1.16
		S59/ 9/22	S59/ 9/29	1	7	0.992	2	0.990
	1.2ppm (60 μg/50g 乾土相当量)	S59/ 9/22	S59/10/ 6	1	14	0.943	2	0.916
		S59/ 9/22	S59/10/20	1	28	0.761	2	0.750
	30℃	S59/ 9/22	S59/11/ 3	1	42	0.773	2	0.680
		S59/ 9/22	S59/11/17	1	56	0.700	2	0.697
	S59/ 9/22	S59/12/15	1	84	0.500	2	0.449	
	S59/ 9/22	S60/ 1/12	1	112	0.434	2	0.401	
	S59/ 9/22	S60/ 2/ 9	1	140	0.365	2	0.326	
	S59/ 9/22	S60/ 3/ 9	1	168	0.248	2	0.230	
	S59/ 9/22	S60/ 4/ 6	1	196	0.223	2	0.207	
S59/ 9/22	S60/ 5/ 4	1	224	0.214	2	0.207		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

③ 畑地状態の圃場試験

推定半減期：茨城 約 26 日、滋賀 約 78 日

分析機関：

試料調製 および 採取場所	供試薬剤の 濃度・量・回数	薬剤使用 年月日	試料採取 年月日	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
						最高値	回数	平均値
日植防協会 試験研究農場 (茨城畑地土) 火山灰壤土 昭和58年度	—	—	S58/ 6/23	0	—	<0.001	2	<0.001
	乳剤(10%) 400倍希釈 200L/10a 3回施用	S58/ 6/23 S58/ 6/30 S58/ 7/ 7	S58/ 7/ 7	3	0	1.19	2	1.10
			S58/ 7/22	3	15	1.31	2	1.31
			S58/ 8/ 6	3	30	0.330	2	0.320
			S58/ 9/ 5	3	60	0.015	2	0.014
			S58/10/ 5	3	90	0.142	2	0.123
			S58/11/ 4	3	120	0.085	2	0.078
			S58/12/ 4	3	150	0.063	2	0.058
S59/ 1/ 3	3	180	0.019	2	0.016			
滋賀短期大学 農業部圃場 (畑地土) 沖積壤土 昭和58年度	—	—	S58/ 6/29	0	—	<0.001	2	<0.001
	乳剤(10%) 400倍希釈 200L/10a 3回施用	S58/ 6/29 S58/ 7/ 6 S58/ 7/13	S58/ 7/13	3	0	0.053	2	0.052
			S58/ 7/28	3	15	0.100	2	0.098
			S58/ 8/12	3	30	0.136	2	0.120
			S58/ 9/12	3	60	0.016	2	0.016
			S58/10/11	3	90	0.053	2	0.052
			S58/11/11	3	120	0.018	2	0.017
			S58/12/12	3	150	0.038	2	0.034
S59/ 1/10	3	180	0.046	2	0.045			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

④ 畑地土壌の容器内試験

推定半減期：茨城 約 17 日、滋賀 約 34 日

分析機関：

試料調製 および 採取場所	供試薬剤の 添加濃度	薬剤使用 年月日	試料採取 年月日	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
						最高値	回数	平均値
日植防協会 試験研究農場 (茨城畑地土) 火山灰壤土 昭和59年度	—	—	S59/10/23	0	—	<0.002	2	<0.002
	原体 (純度 %)	S59/10/23	S59/10/23	1	0	1.00	4	0.966
		S59/10/23	S59/10/30	1	7	0.721	2	0.692
	1.0ppm (50 μg/50g 乾土相当量) 30°C	S59/10/23	S59/11/ 6	1	14	0.566	2	0.536
		S59/10/23	S59/11/20	1	28	0.436	2	0.430
		S59/10/23	S59/12/ 4	1	42	0.244	2	0.241
		S59/10/23	S59/12/18	1	56	0.252	2	0.224
		S59/10/23	S60/ 1/15	1	84	0.187	2	0.175
		S59/10/23	S60/ 2/12	1	112	0.145	2	0.142
		S59/10/23	S60/ 3/12	1	140	0.108	2	0.107
S59/10/23		S60/ 4/ 9	1	168	0.103	2	0.100	
S59/10/23	S60/ 5/ 7	1	196	0.107	2	0.104		
滋賀短期大学 農業部圃場 (畑地土) 沖積壤土 昭和59年度	—	—	S59/10/23	0	—	<0.002	2	<0.002
	原体 (純度 %)	S59/10/23	S59/10/23	1	0	1.04	4	0.969
		S59/10/23	S59/10/30	1	7	0.881	2	0.868
	1.0ppm (50 μg/50g 乾土相当量) 30°C	S59/10/23	S59/11/ 6	1	14	0.797	2	0.783
		S59/10/23	S59/11/20	1	28	0.629	2	0.616
		S59/10/23	S59/12/ 4	1	42	0.373	2	0.338
		S59/10/23	S59/12/18	1	56	0.376	2	0.359
		S59/10/23	S60/ 1/15	1	84	0.293	2	0.293
		S59/10/23	S60/ 2/12	1	112	0.227	2	0.225
		S59/10/23	S60/ 3/12	1	140	0.226	2	0.224
S59/10/23		S60/ 4/ 9	1	168	0.181	2	0.176	
S59/10/23	S60/ 5/ 7	1	196	0.149	2	0.142		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4. 環境中予測濃度算定関係

(1) シクロプロトリンに係る水質汚濁性試験

(1) 分析法

ガスクロマトグラフィー(ECD、⁶³Ni)

試料のヘキサン抽出液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ガスクロマトグラフィーでシクロプロトリンを定量する。

(2) 分析対象化合物

項目	親化合物
化学名	(RS)-α-cyano-3-phenoxybenzyl (RS)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate
構造式	
分子式	C ₂₆ H ₂₁ Cl ₂ NO ₄
分子量	482.36
記号	シクロプロトリン

(3) 残留試験結果

分析機関：

試料調製 および 採取場所	供試薬剤の 濃度・量	薬剤処理 年月日	試料採取 年月日	処理 回数	経過 日数	分析値 (mg/L)	
						最高値	平均値
埼玉県 農業試験場 (灰色低地土) 砂壤土	—	—	H6/ 7/12	0	—	<0.001	<0.001
	粒剤(2%) 製剤2kg/10a (有効成分 40g/10a)	H6/ 7/12	H6/ 7/12	1	0	0.246	0.237
			H6/ 7/13	1	1	0.008	0.008
			H6/ 7/15	1	3	0.002	0.002
			H6/ 7/16	1	4	<0.001	<0.001
			H6/ 7/19	1	7	<0.001	<0.001
H6/ 7/26	1	14	<0.001	<0.001			
埼玉県 農業試験場 (多湿黒ボク土) 壤土	—	—	H6/ 7/12	0	—	<0.001	<0.001
	粒剤(2%) 製剤2kg/10a (有効成分 40g/10a)	H6/ 7/12	H6/ 7/12	1	0	0.297	0.296
			H6/ 7/13	1	1	0.016	0.016
			H6/ 7/15	1	3	0.002	0.002
			H6/ 7/16	1	4	<0.001	<0.001
			H6/ 7/19	1	7	<0.001	<0.001
H6/ 7/26	1	14	<0.001	<0.001			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

[2]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

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

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(ppm) 〔()内は有効成分換算値〕				試験機関 (報告年)	記 載 頁
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP	魚類急性毒性試験 原体	コイ	10	半止水式	22.2~ 22.3	—	—	—	>10 (>7.7 [≠])		VI- 3
2 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 原体	オオミジンコ	20	止水式	20.2	2.2 [≠]	0.27 [≠]	—	—		VI- 5
3 GLP	藻類生長阻害試験 原体	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振とう 培養法	21.5~ 22.0	EbC ₅₀ (0h-72h) 1.81 [≠] ErC ₅₀ (0h-72h) 2.38 [≠]					VI- 6
4 GLP	魚類急性毒性試験 粒剤(5.0%)	コイ	10	止水式	22.0~ 22.4	707	707	707	707 (37.5)		VI- 8
5 GLP	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 粒剤(5.0%)	オオミジンコ	20	止水式	20.0~ 20.1	8.98	2.78 (0.15)	—	—		VI- 10
6 GLP	藻類生長阻害試験 粒剤(5.0%)	緑藻 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 10 ⁴ cells/ml	振とう 培養法	21.0~ 22.0	EbC ₅₀ (0h-72h) 107 (5.66) ErC ₅₀ (0h-72h) 529 (28.0)					VI- 11

≠ : 試験液中濃度の測定結果による

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

〈参考資料〉

検体名	供試生物	48時間LC ₅₀ 値 〔有効成分濃度 (ppm)〕	試験機関・報告年
原体	マゴイ	> 10	
	マゴイ	8	
	フ ナ	> 10	
	キンギョ	> 10	
	メダカ	> 10	
	ヒメダカ	> 10	
	ヤマメ	2	
	ニジマス	1.57	
	ドジョウ	> 10	
	ボラ	> 10	
	オタマジャクシ	> 10	
	マルタニシ	> 10	
	タマミジンコ	> 10 ¹⁾	
セスジミジンコ	> 10 ¹⁾		
1% 粉剤	マゴイ	> 10	
	ニジマス	2.16 ³⁾	
	タマミジンコ	> 10 ¹⁾	
	セスジミジンコ	5.4	
2% 粒剤	マゴイ	> 10	
	ニジマス	> 40	
	タマミジンコ	> 10 ¹⁾	
	セスジミジンコ	3.8 ¹⁾	
10% 乳剤	マゴイ	8.4	
	ニジマス	3.3	
	タマミジンコ	> 20 ¹⁾	

¹⁾ 3時間のLC₅₀値

³⁾ 0.5%粉剤

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

(資料 1)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 年

被験物質：シクロプロトリン原体(純度)

供試生物：コイ(学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹, 体長: 2.8~3.7 cm(平均 3.4 cm),

体重: 0.80~1.63 g(平均 1.26 g)

試験に用いたものと同バッチのコイの硫酸銅による急性 LC₅₀ 値は 0.22 mg/L

方 法：曝露条件 半止水条件下、48 時間後に試験水を交換し、96 時間曝露
試験開始 24 時間前から曝露期間終了まで給餌は行わなかった。

試験容器 10 L 容ガラス水槽

明/暗周期 14/10 時間

試験液の調製 被験物質 2 g を DMSO に溶解して、原液 10 mL を調製した。
この原液は超音波バス中で処理した。試験液 10 L に原液 1 mL を添加して、被験物質 20 mg/L になる最高試験濃度を調製した。試験容器に所定量の原液をとり、活性炭ろ過および石灰石カラム通過後、曝気した精製飲料水を規定量まで加えて、よく混合した。

その他の濃度では、試験水に添加した量が等しくなるよう DMSO の量を所定量の原液に添加し、試験容器にとり、希釈水を規定量まで加えて、よく混合した。

試験期間中の試験液の pH は、新たに調製した試験液では 7.8~8.0、時間が経過した液では 8.2~8.5 であり、酸素飽和度は 80~103% であった。

試験水温：21.2~22.3°C

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

結 果 :

試験濃度 (mg/L)	1.25, 2.50, 5.00, 10.0, 20.0 (1.14, 2.01, 3.78, 5.67, 3.82)* ¹	
LC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	96 h	>10.0 (5.67)* ²
NOEC (mg/L)	(5.7)* ²	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L)	>10.0 (5.67)* ²	

*¹ : ()内は平均実測値

*² : ()内は平均実測値を用いて算出した値

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、new(平均)は 1.4, 2.3, 4.2, 7.0, 4.2mg/L (設定濃度の 21~92%)、old は 0.9, 1.7, 3.4, 4.5, 3.5mg/L(設定濃度の 18~72%)であった。試験液中の被験物質の平均実測濃度は各設定濃度の 19~91%であった。したがって、影響濃度は平均実測濃度(1.14, 2.01, 3.78, 5.67, 3.82 mg/L)に基づき求めた。96 時間後に死亡は認められなかった。死亡例の認められなかった最高平均実測濃度をNOECとした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 2)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 年

被験物質：シクロプロトリン原体(純度)

供試生物：オオミジンコ(学名 *Daphnia magna*)、一群各 20 頭(生後 24 時間以内の個体)

試験に用いたものと同クローンの $K_2Cr_2O_7$ に対する感受性のバックグラウンドデータ(年 8 月 28 日~12 月 4 日) : $EC_{50} = 0.90 \sim 1.04$ mg/L であった。

方 法：曝露条件 止水条件下、48 時間曝露

試験中は給餌および曝気を行わなかった。

試験容器 60 mL 容ガラスビーカー、5 頭/ビーカーの 4 連制/群

明/暗周期 16/8 時間

試験液の調製 被験物質 2 g を DMSO に溶解して、原液 10 mL を調製し原液 (1) とした。この原液 (1) は超音波バス中で処理した。原液 (1) 1 mL を DMSO 1 mL に添加し、被験物質濃度 10 mg/L を調製した (原液 (2))。この原液 (2) から 100 μ L を採り、試験水 1 L に添加した。同様に公比 2 で希釈調製した。試験期間中の試験液の pH は 7.9~8.5、酸素飽和度は 94~98% であった。

試験水温：20.1~20.2°C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	0.08, 0.16, 0.31, 0.63, 1.25 (0.06, 0.13, 0.24, 0.46, 0.93) * ¹ (曝露開始時 : 0.07, 0.15, 0.25, 0.46, 0.96) (曝露終了時 : 0.05, 0.12, 0.23, 0.46, 0.90)	
EC_{50} (mg/L) [95%信頼限界]	24 h	(0.93) * ² [(0.31~0.93)] * ²
	48 h	(0.27) * ² [(0.20~0.36)] * ²
NOEC (mg/L)	0.08 (0.06) * ²	

*¹ : () 内は平均実測値(原体濃度換算値)

*² : () 内は平均実測値を用いて算出した値

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 0.07, 0.15, 0.25, 0.46, 0.96mg/L (設定濃度の 73~94%)、試験終了時は 0.05, 0.12, 0.23, 0.46, 0.90mg/L (設定濃度の 63~75%) であった。試験液中の被験物質の平均実測濃度は各設定濃度の 73.4~78.8% であった。したがって、影響濃度は平均実測濃度に基づき、プロビット法を用いて影響濃度を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 3)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 年

被験物質：シクロプロトリン原体(純度)

供試生物：緑藻(学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* (= *Selenastrum capricornutum*))

初期濃度 1×10^4 cells/mL

硫酸亜鉛を用いたバックグラウンドデータは、 E_bC_{50} が 41.2 $\mu\text{g/L}$ 、 E_rC_{50} が 68.3 $\mu\text{g/L}$ であり、亜鉛イオンに対する公知の E_bC_{50} 値の範囲内(45.0~65.4 $\mu\text{g/L}$)にあった。

方法：試験容器 250 mL 容ガラス三角フラスコ+シリコンスポンジ蓋
各濃度当たり、3反復(対照は6反復)
培養条件 照度 4098~4124 lux、無菌条件下で、振盪培養した。
試験期間中の試験液の pH は 7.60~8.10 であった。

培養温度：21.5~22.0°C

結果：

試験濃度 (mg/L)	0.54, 1.34, 3.36, 8.40, 21.0 (0.18, 0.42, 0.86, 1.92, 2.18)* ¹
E_bC_{50} (mg/L)	(0h~72h) (1.81)* ²
E_rC_{50} (mg/L)	(0h~72h) (2.18)* ²
NOEC (mg/L)	面積法：(0.15)* ² 速度法：(0.42)* ²

*¹：()内は平均実測値

*²：()内は平均実測値を用いて算出した値

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は 0.57, 1.32, 3.48, 7.46, 6.72mg/L (設定濃度の 32~106%)、試験終了時は 0.03, 0.07, 0.07, 0.27, 0.23mg/L(設定濃度の 1~5%)であった。試験開始時の実測濃度は、最高試験濃度区を除き設定濃度に対して 20%を超える逸脱は認められなかった。

暴露期間中に被験物質濃度は 95~98%減少したため、影響濃度の評価は平均実測濃度に基づき、プロビット法を用いて影響濃度を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

また、ANOVA検定、次いでDunnettの検定によって、NOECを算出した。試験開始時および終了時の鏡検では、いずれの群においても形態的な変化は認められなかった。生長阻害の増大に伴い、細胞破片の増加が認められた。

4) 魚類急性毒性試験

(資料 4)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年 年

被験物質: シクロプロトリン5%粒剤(シクロパック粒剤、有効成分分析値:)

供試生物: コイ(学名 *Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹, 体長: 3.4~4.0 cm(平均 3.8 cm),

体重: 0.80~1.95 g(平均 1.58 g)

試験に用いたものと同バッチのコイの硫酸銅による急性 LC₅₀ 値は 0.22 mg/L

方 法: 曝露条件 止水条件下、96 時間曝露

試験開始 24 時間前から曝露期間終了まで給餌なし

試験容器 10 L 容ガラス水槽

明/暗周期 14/10 時間

試験液の調製 試験容器に所定量の被験物質をとり、活性炭ろ過および石灰石カラム通過後、曝気した精製飲料水を規定量まで加えて、よく混合した。

試験期間中の試験液の pH は 8.1~8.5、酸素飽和度は 85~100%であった。

試験水温: 22.0~22.4°C

結 果:

試験濃度*1 (mg/L)	62.5, 125, 250, 500, 1000	
LC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24 h	707 [252~1982]
	48 h	707 [252~1982]
	72 h	707 [252~1982]
	96 h	707 [252~1982]
NOEC (mg/L)	500	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)	500	

*1: 各値は被験物質の設定濃度に基づく値

1000 mg/L 試験濃度では、24 時間以内に全例が死亡したが、500 mg/L 以下では死亡例は認められなかった。影響濃度はプロビット法によって算出した。ま

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

た、死亡以外に特筆する異常が認められなかったため、死亡例の認められなかった最高濃度をNOECとした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

5) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 5)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 年

被験物質：シクロプロトリン5%粒剤(シクロパック粒剤、有効成分分析値：)

供試生物：オオミジンコ(学名 *Daphnia magna*)、一群各20頭(生後24時間以内の個体)
試験に用いたものと同クローンの $K_2Cr_2O_7$ に対する感受性のバックグラウンド
データ(年8月28日~12月4日)： $EC_{50}=0.90\sim 1.04$ mg/Lであった。

方 法：曝露条件 止水条件下、48時間曝露
試験中は給餌および曝気を行わなかった。
試験容器 60 mL容ガラスビーカー、5頭/ビーカーの4連制/群
明/暗周期 16/8時間
試験液の調製 試験容器に所定量の被験物質をとり、活性炭ろ過および石灰石
カラム通過後、曝気した精製飲料水を規定量まで加えて、よく
混合した。試験期間中の試験液のpHは7.8~8.6、酸素飽和
度は92~100%であった。

試験水温：20.0~20.1℃

結 果：

試験濃度*1 (mg/L)	0.63, 1.25, 2.50, 5.0, 10.0	
EC ₅₀ (mg/L) [95%信頼限界]	24 h	8.98 [5.58~14.44]
	48 h	2.78 [2.25~3.45]
NOEC (mg/L)	1.25	

*1：各値は被験物質の設定濃度に基づく値

0.63 mg/L 以下の試験濃度では遊泳阻害は認められなかったが、1.25 mg/L 以上では用量相関性のある遊泳阻害反応が認められた。各観察時期における影響濃度をプロビット法によって求め、遊泳阻害が認められなかった最高濃度をNOECとした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

6) 藻類生長阻害試験

(資料 6)

試験機関：

[G L P 対応]

報告書作成年 年

被験物質：シクロプロトリン5%粒剤(シクロパック粒剤、有効成分分析値：)

供試生物：緑藻(学名 *Pseudokirchneriella subcapitata* (= *Selenastrum capricornutum*))

初期濃度 1×10^4 cells/mL

硫酸亜鉛を用いたバックグラウンドデータは、 $E_b C_{50}$ が $41.2 \mu\text{g/L}$ 、 $E_r C_{50}$ が $68.3 \mu\text{g/L}$ であり、亜鉛イオンに対する公知の $E_b C_{50}$ 値の範囲内 ($45.0 \sim 65.4 \mu\text{g/L}$) にあった。

方 法：試験容器 250 mL 容ガラス三角フラスコ+シリコンスポンジ蓋
各濃度当たり、3反復(対照は6反復)
培養条件 照度 $4126 \sim 4076 \text{ lux}$ 、無菌条件下で、振盪培養した。
試験期間中の試験液の pH は $7.5 \sim 8.2$ であった。

培養温度： $21.0 \sim 22.0^\circ\text{C}$

結 果：

試験濃度*1 (mg/L)	3.91, 15.6, 62.5, 250, 1000
$E_b C_{50}$ (mg/L)	(0h~24h) 6798 (0h~48h) 267 (0h~72h) 107
$E_r C_{50}$ (mg/L)	(0h~24h) >1000 (0h~48h) 415 (0h~72h) 529
NOEC (mg/L)	面積法：3.91 速度法：3.91

*1：各値は被験物質の設定濃度に基づく値

各試験濃度における生長阻害率からプロビット法を用いて影響濃度を算出した。また、ANOVA検定、次いでDunnettの検定により、NOECを求めた。試験開始時および終了時の鏡検では、いずれの群においても形態的な変化は認められなかった。生長阻害の増大に伴い、細胞残屑の増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

(1) 蚕、ミツバチ、天敵に対する影響

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		試験結果	試験機関 (報告年)
				投与方法	投与量		
1	蚕に対する 影響試験 原体 乳剤	蚕(東海×朝日) 体重, 130 mg	3 齢 15頭/連 2 連制	7セソ溶液 局所施用	1 μ l/虫	3 日後LD ₅₀ 0.072 μ g/g	
				乳剤希釈液 桑葉浸漬 経口摂取	未記載	3 日後LC ₅₀ 0.11 ppm	
2	蚕に対する 残毒試験 1%粉剤DL	蚕(錦秋×鐘和)	4~5 齢 50頭/連 2 連制	薬剤付着葉 経口摂取	3kg/10a 散布	残毒日数 80日以上	
			3 齢 30頭/連 2 連制	新展開葉 経口摂取	-	影響なし	
3	蚕に対する 残毒試験 1%粉剤DL	蚕(芙蓉×東海)	4~5 齢 50頭/連 2 連制	薬剤付着葉 経口摂取	3kg/10a 散布	残毒日数 118日以上	
			3 齢 30頭/連 2 連制	新展開葉 経口摂取	-	影響なし	
4	蚕に対する 残毒試験 1%粉剤DL	蚕(秋光×竜白)	4~5 齢 50頭/連 2 連制	薬剤付着葉 経口摂取	3kg/10a 散布	残毒日数 130日以上	
			3 齢 30頭/連 2 連制	新展開葉 経口摂取	-	記載なし	
5	ミツバチに 対する影響 試験	セイヨウミツバチ <i>Apis mellifera</i>	10頭/連 2 連制	7セソ溶液局所施用 0.063, 0.125, 0.25, 0.5, 1.0 μ l/bee		48時間LD ₅₀ 0.432 μ g/bee	
				シヨ糖溶液経口摂取 0.063, 0.125, 0.25, 0.5, 1.0 μ l/bee		48時間LD ₅₀ 0.321 μ g/bee	
6	天敵昆虫等 影響試験 原体	ナミテントウ <i>Harmonia axyridis pallas</i>	成虫 5 頭/連 1 連制 幼虫 5 頭/連 2 連制	虫体浸漬 接触試験	100 ppm 200 ppm	影響なし 200 ppm以上	
7	天敵昆虫等 影響試験 原体	タイリクヒメ ハナカメムシ <i>Orius strigicollis poppius</i>	成虫 雌雄各 5 頭/連 5 連制	接触試験	100 ppm 200 ppm	死亡影響なし 次世代影響あり	
8	天敵昆虫等 影響試験 原体	ククメリス カブリダニ成虫 <i>Amblyseius cucumeris Oudemans</i>	成虫 雌 5 頭/連 雄 1 頭/連 5 連制	接触試験	100 ppm 200 ppm	100 ppm以上で 影響あり 次世代影響なし	
9	天敵昆虫等 影響圃場試験 0.5%粉剤、 1%粉剤、 10%乳剤	クモ類 (キクスネトクモ、 クワトクモ、アシナガ クモ、ハナクモ、 オスクロハエトリ)	散布前 9~24頭/2区	粉剤 手動散粉機 3~4kg/10a 乳剤 動噴散布 x1000 150 l/10a		散布1日後は 生息密度減 散布8日後に 回復	
10	天敵昆虫等 影響圃場試験 0.5%粉剤、 1%粉剤	クモ類 (キクスネトクモ、 ハナクモ)	1 頭/連 4 連制	1/1000 a ポットに 150mg (3kg/10a相当) を散布し、散布直後、 3日後、8日後に放虫		影響あり (散布8日後に 影響軽減)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(2) 鳥類に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	投与方法	投与量	LD ₅₀ 又はLC ₅₀ 値 及び無影響量	観察された 影響等	試験機関 (報告年)
1	急性経口毒性 試験 原体	ニワトリ	♀5羽	強制経口 投与	2500、 5000 mg/kg	LD ₅₀ >5000 mg/kg	沈静、下痢	
2	急性経口毒性 試験 原体	ウズラ	♀10羽	強制経口 投与	2500、 5000 mg/kg	LD ₅₀ >5000 mg/kg NOEL >5000 mg/kg	なし	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

Ⅶ. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 誤食などのないよう注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
(粒剤)
- (2) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。(粒剤)
- (3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣等を着用すること。
また、粉末を吸い込んだり浴びたりしないよう注意し、作業後は直ちに手足、
顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。
(粒剤)
- (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。(粒剤)
- (5) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。(粒剤)
- (6) 本剤は水溶性フィルムで小包装化されているため、通常の使用方法ではその該
当がない。ただし、濡れた手で触れないこと。(パック剤)
- (7) 水溶性フィルムが破袋した場合は以下の点に注意すること。(パック剤)
 - ① 眼に対して刺激性があるので、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。(パック剤)
 - ② かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。(パック剤)

2. 解毒法および治療法

該当なし。

3. 製造時、使用時等における事故例

該当なし。

Ⅷ. 毒性

〈毒性試験一覧表〉

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 10 ♀ 10	経口	♂ 2900, 3500, ♀ 4200, 5000	♂ >5000 ♀ >5000		毒-10
2 [GLP]	急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 10 ♀ 10	経口	♂ 5000 ♀ 5000	♂ >5000 ♀ >5000		毒-11
3	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 10 ♀ 10	経皮	♂ 5000 ♀ 5000	♂ >5000 ♀ >5000		毒-12
4	急性毒性 7日間観察	ラット	♂ 10 ♀ 10	吸入 4時間	(mg/m ³) ♂ 500, ♀ 995, 1500	(mg/m ³) ♂ >1500 ♀ >1500		毒-13
5	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♀ 6	塗布	0.5g/箇所	刺激性なし		毒-15
6	眼刺激性 7日間観察	ウサギ 非洗眼 洗眼(2分後)	♀ 6 ♀ 3	点眼 点眼	0.1g/眼 0.1g/眼	刺激性なし		毒-17
7	皮膚感受性	モモット	♂ 6 ♀ 6	塗布	感作：(20回) 0, 3, 10, 30% 惹起(2回) 30%	陰性		毒-20
8 [GLP]	皮膚感受性	モモット	♂ 10 ♀ 10	感作： 皮内(1回) 塗布(1回) 惹起： 塗布(1回)	感作： 5%液 0.1ml/箇所 70%液 惹起： 70%液、35%液	陽性		毒-22
9	急性神経毒性	試験成績提出除外理由書						毒-25
10	急性遅発性 神経毒性 (予備) 21日間観察	ニトリ	♀ 6	経口	0, 2500, 5000	陰性		毒-26
11	反復経口投与 毒性(3カ月)	ラット	♂ 20 ♀ 20	経口 (混餌)	(ppm) ♂ 0, 100, ♀ 1000, 10000 (mg/kg/日) ♂ 0, 5.8, ♀ 57.1, 587.1 ♂ 0, 5.6, ♀ 56.5, 589.4	(ppm) ♂ 100 ♀ 100 (mg/kg/日) ♂ 5.8 ♀ 5.6		毒-27
12	反復経口投与 毒性(6カ月)	イヌ	♂ 6 ♀ 6	経口	(mg/kg/日) ♂ 0, 5, ♀ 50, 500	♂ 5 ♀ 5		毒-36
13	反復経皮投与 毒性	試験成績提出除外理由書						毒-44
14	反復吸入毒性	試験成績提出除外理由書						毒-45

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
15	反復経口投与 神経毒性	ラット	♂ 10 ♀ 10	経口 (混餌)	♂♀ (ppm) 0, 100, 1000, 10000 (mg/kg/日) ♂ 0, 6.1, 61.3, 608.5 ♀ 0, 7.0, 71.1, 675.0	一般毒性 (ppm) ♂ 1000 ♀ 100 神経毒性 (ppm) ♂♀ >10000 (mg/kg/日) 一般毒性 ♂ 61.3 ♀ 7.0 神経毒性 ♂ 608.5 ♀ 675.0		毒-46	
16	反復投与遅発性 神経毒性	試験成績提出除外理由書							毒-53
17	慢性毒性/ 発がん性 2カ年	ラット	♂ 70 ♀ 70	経口 (混餌)	♂♀ (ppm) 0, 20, 200, 2000 (mg/kg/日) ♂ 0, 1.13, 11.46, 112.0 ♀ 0, 1.40, 13.97, 137.0	(ppm) ♂ 200 ♀ 200 (mg/kg/日) ♂ 11.46 ♀ 13.97 発がん性なし		毒-54	
18	慢性毒性/ 発がん性 2カ年	マウス	♂ 70 ♀ 70	経口 (混餌)	♂♀ (ppm) 0, 50, 500, 5000 (mg/kg/日) ♂ 0, 8.57, 86.6, 888 ♀ 0, 10.30, 102.4, 1014	(ppm) ♂ 500 ♀ 500 (mg/kg/日) ♂ 86.6 ♀ 102.4 発がん性なし		毒-68	
19 [GLP]	慢性毒性	イヌ	♂ 4 ♀ 4	経口 (カプセル)	♂♀ 0, 1, 10, 100	♂ 10 ♀ 10		毒-81	
19-2								毒-87	
20	繁殖性 (2世代)	ラット	♂ 28 ♀ 28	経口 (混餌)	♂♀ (ppm) 0, 62.5, 250, 1000 P ♂0, 4.5, 18.1, 70.8 ♀0, 5.2, 20.0, 82.5 F1 ♂0, 5.5, 21.3, 88.6 ♀0, 6.1, 23.7, 99.5	一般毒性 250ppm 繁殖能 1000ppm 一般毒性 ♂ 13.1 ♀ 15.4 繁殖能 ♂ 51.7 ♀ 66.7		毒-88	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
21	催奇形性	ラット	♀ 30	経口	(mg/kg/日) 0, 20, 200, 2000	(mg/kg/日) 母動物 20 催奇形性 2000		毒-97
22	催奇形性	ウサギ	♀ 12	経口	(mg/kg/日) 0, 22.5, 225, 2250	(mg/kg/日) 母動物 <22.5 催奇形性 2250		毒-104
23	変異原性 (復帰変異性)	サルモネラ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌: WP2 hcr		<i>in vitro</i> (µg/プレート) 0, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000		陰性		毒-110
24	変異原性 (体細胞 突然変異)	チャイニーズハムスター 培養細胞 (V-79)		<i>in vitro</i> (µg/プレート) 0, 50, 100, 500, 1000, 2000		陰性		毒-112
25 [GLP]	変異原性 (染色体異常)	チャイニーズハムスター 培養細胞 (CHL)		<i>in vitro</i> (µg/ml) 直接法 (24/48時間) 0, 82.5, 165, 330, 660 代謝活性化法 0, 156, 313, 625, 1250		陰性		毒-114
26	変異原性 (小核試験)	マウス	♂ 6	経口	単回投与 ♂ 0, 1250, 2500, 5000 5日間連続投与 ♂ 0, 625, 1250, 2500, 5000	陰性		毒-116
27	変異原性 (Rec assay)	枯草菌 <i>Bacillus subtilis</i> (H17株/M45株)		<i>in vitro</i> (µg/プレート) 0, 20, 100, 200, 500, 1000, 2000		陰性		毒-118

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁		
28	生体の機能に及ぼす影響	中枢神経系	一般症状	マウス	♂ 8~15 ♀ 8~15	経口	♂ ♀ 0, 200, 1000, 5000	♂ 1000 ♀ 1000	毒-119	
			自発運動	マウス	♂ 9	経口	0, 200, 1000, 5000	1000		
			対ハンター睡眠	マウス	♂ 11	経口	0, 200, 1000, 5000	5000		
			筋弛緩作用	マウス	♂ 10	経口	0, 200, 1000, 5000	1000		
			運動協調性	マウス	♂ 10	経口	0, 200, 1000, 5000	1000		
			体温	マウス	♂ 8~15 ♀ 8~15	経口	♂ ♀ 0, 200, 1000, 5000	5000		
			レニン眼瞼下垂	マウス	♂ 10	経口	0, 200, 1000, 5000	♂ 5000 ♀ 5000		
			自律神経系	平滑筋収縮	モルモット 摘出回腸		<i>in vitro</i> 10 ⁻⁴ g/mL	10 ⁻⁴ g/mL		
			消化器系	腸管輸送能	マウス	♂ 10	経口	0, 200, 1000, 5000		5000
胃液分泌	ラット	♂ 5~6	皮下 (背部)	0, 200, 500, 1000	1000					
29	立体異性体の急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 5	経口	500, 1000	すべて>1000		毒-124		
30	立体異性体の変異原性 (復帰変異性)	サモネラ菌: TA98, TA100		<i>in vitro</i> (µg/プレート)	0, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000	すべて陰性		毒-125		
31								毒-131		
32								毒-133		
33								毒-136		
34 [GLP]								毒-138		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2. 原体中の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 動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁

3. 製剤を用いた試験成績

(1) 1%粉剤を用いた毒性試験

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
43 [GLP]	1%粉剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000		毒-173
44 [GLP]	1%粉剤 急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀ 10	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000		毒-174
45 [GLP]	1%粉剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000		毒-175
46 [GLP]	1%粉剤 皮膚刺激性 7日間観察	ウサギ	♀ 6	塗布	0.5g/箇所	刺激性あり		毒-176
47 [GLP]	1%粉剤 眼刺激性 8日間観察	ウサギ	♀ 洗眼 3 非洗眼 6	点眼 点眼	0.1g/眼 0.1g/眼	刺激性あり 洗眼効果あり		毒-178
48 [GLP]	1%粉剤 皮膚感受性	モモット	♂♀ 10	感作: 皮内(1回) 塗布(1回) 誘発: 塗布(1回)	感作: 2.5%液 } 50%液 } 誘発: 20%液、10%液	0.1ml /箇所 陰性		毒-180

(2) 2%粒剤を用いた毒性試験

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
49 [GLP]	2%粒剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10	経口	♂♀ 2959, 3846, 5000, 6500, 8450, 10985	♂ 6471 ♀ 5391		毒-182
50 [GLP]	2%粒剤 急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀ 10	経口	♂♀ 2254, 2749, 2727, 3000, 3300, 3630	♂ 2761 ♀ 2943		毒-183
51 [GLP]	2%粒剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000		毒-184
52 [GLP]	2%粒剤 皮膚刺激性 14日間観察	ウサギ	♂ 6	塗布	0.5g/箇所	強い 刺激性あり		毒-185
53 [GLP]	2%粒剤 眼刺激性 10日間観察	ウサギ	♂ 洗眼 3 非洗眼 6	点眼 点眼	0.1g/眼 0.1g/眼	刺激性あり 洗眼効果なし		毒-187
54 [GLP]	2%粒剤 皮膚感受性	モモット	♂♀ 10	感作: 皮内(1回) 塗布(1回) 誘発: 塗布(2回)	感作: 5%液 } 50%液 } 誘発: 80%液、60%液	0.1ml /箇所 陽性		毒-189

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(3) 10%乳剤を用いた毒性試験

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
55	10%乳剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10	経口	♂♀ 2500, 5000	♂♀ >5000		毒-191
56 [GLP]	10%乳剤 急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀ 10	経口	♂♀ 1347, 1751, 2276, 2959, 3846, 5000	♂ 1940 ♀ 2000		毒-192
57 [GLP]	10%乳剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10	経皮	♂♀ 1000, 2000	♂♀ >2000		毒-193
58 [GLP]	10%乳剤 皮膚刺激性 11日間観察	ウサギ	♂ 6 ♂ 6	塗布	原液 0.5ml/箇所 1000倍希釈液 0.5ml/箇所	刺激性あり 刺激性なし		毒-194
59 [GLP]	10%乳剤 眼刺激性 15日間観察	ウサギ	♀ 洗眼 3 非洗眼 6 1000倍希 釈液 非洗眼 6	点眼	原液 0.1ml/眼 1000倍希釈液 0.1ml/眼	刺激性あり 刺激性あり 刺激性なし		毒-196
60 [GLP]	10%乳剤 皮膚感受性	モモット	♂♀ 10	感作: 皮内(1回) 塗布(1回) 誘発: 塗布(1回)	感作: 10%液 } 0.1ml 100%液 } /箇所 誘発: 40%液、10%液	陽性		毒-199

(4) 5%粒剤を用いた毒性試験

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
61 [GLP]	5%粒剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10	経口	♂♀ 2000, 2500, 3200, 4000, 5000	♂ 3933 ♀ 3466		毒-201
62 [GLP]	5%粒剤 急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀ 10	経口	♂♀ 2000, 2600, 3500, 4600, 6000	♂ 4017 ♀ 4928		毒-203
63 [GLP]	5%粒剤 急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000		毒-205
64 [GLP]	5%粒剤 皮膚刺激性 5日間観察	ウサギ	♂ 6	塗布	0.5g/箇所	軽度な 刺激性		毒-206
65 [GLP]	5%粒剤 眼刺激性 7日間観察	ウサギ	♂ 洗眼 3 非洗眼 6	点眼	0.1g/眼	軽度な 刺激性 洗眼効果なし		毒-208
66 [GLP]	5%粒剤 皮膚感受性 24日間観察	モモット	♂ 20	感作: 皮内(1回) 塗布(1回) 誘発: 塗布(1回)	感作: Adj液、 3%+Adj液、 6%+Adj液 } 7日後:25% } 誘発: 21日後:25%	0.1mL /箇所	陰性	毒-210

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(5) 製剤補助成分を用いた毒性試験

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
67	2%粒剤の 製剤補助成分 急性毒性 7日間観察	ラット	♂ 10	経口	2500, 5000	2500~5000		毒-212

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

1. 原体を用いた試験成績

(1) 急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 1)

試験機関：

報告書作成年 年

検体の純度：

供試動物：Jcl-SD 系ラット、7週齢、体重：雄 208.2g 雌 154.1g、
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間観察

投与方法：検体をオリーブ油に溶解して体重100g当り1.0mlを強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。

投与直前、投与3、7、10及び14日後に体重を測定した。

試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行なった。

結 果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	2900、3500、 4200、5000	2900、3500、 4200、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
中毒徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	5000
死亡の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

雌雄いずれにも臨床的異常及び死亡例は認められなかった。

体重については、順調な増加がみられた。

剖検所見では、特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No. 2)

試験機関：

[G L P 対応]

報告書作成年 年

検体の純度：

供試動物：Slc:ddY 系マウス、6週齢、体重：雄 26.0g、雌 21.9g、
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を80℃に加温し、オリーブ油に溶解して体重10g当たり0.1mlを16時間絶食下
で強制投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。

投与直前、投与3、7、10及び14日後に体重を測定した。

試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行なった。

結 果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	投与4時間後から開始 投与1日後に消失	投与4時間後から開始 投与1日後に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

雌雄とも投与4時間後より興奮状態が観察されたが、1日後には消失した。

体重については、順調な増加がみられた。

剖検所見では、雌雄とも特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No. 3)

試験機関：

報告書作成年 年

検体の純度：

供試動物：Jcl-SD 系ラット、7週齢、体重：雄 222.1g、雌 159.9g、
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間観察

投与方法：検体を80℃の恒温槽で溶解して剪毛した背部に4×5cmの面積で24時間塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。

投与直前、投与3、7、10及び14日後に体重を測定した。

試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行なった。

結 果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
中毒徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	5000
死亡の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

雌雄いずれにも臨床的異常及び死亡例は認められなかった。

体重については、順調な増加がみられた。

剖検所見では、特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

4) 急性吸入毒性

(資料No. 4)

試験機関：

報告書作成年 年

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley系ラット、5週齢、体重：雄124～135g 雌111～119g、
1群雌雄各10匹

観察期間：7日間

曝露方法：検体の5%エタノール溶液を超音波ネブライザーによってミスト化し、4時間全身曝露させた。ネブライザーの台数及び超音波発振強度の違いによって曝露濃度を調整し、高濃度群、中濃度群及び低濃度群を設けた。

曝露空気を注射筒で採取し、ガスクロマトグラフを用いて検体濃度を測定して実際濃度を求めた。

曝露条件；

実際濃度 (mg/m ³)	高濃度群 1500 中濃度群 995 低濃度群 500
粒子径分布 (%) ¹⁾	
≥ 11 (μm)	0
10 ~ 11	0.4
9 ~ 10	0.3
8 ~ 9	0
7 ~ 8	2.0
6 ~ 7	5.4
5 ~ 6	11.1
4 ~ 5	20.4
3 ~ 4	33.9
2 ~ 3	18.2
1 ~ 2	8.0
1 <	0.3
空気力学的質量中位径 (μm)	3.8
呼吸可能な粒子の割合 (%)	不明
チャンバー容積 (L)	595
チャンバー内通気量 (L/分)	80
曝露条件	ミスト 4時間 全身曝露

¹⁾ スライドガラスに付着したミスト滴の粒径を計測

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

観察項目：曝露中及び曝露後7日間、一般症状、生死を観察し、体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき、肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投与方法	吸入
曝露濃度 (mg/m ³)	500、995、1500
LC ₅₀ (mg/m ³)	雄 > 1500 雌 > 1500
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	曝露開始20分後より開始 曝露1日後に消失 (ただし、眼周囲の脱毛は 最長7日目まで)
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/m ³)	雌雄とも1500

中毒症状としては、雌雄に関係なく、洗顔動作、自発運動抑制、流涙、鼻汁、流涎、腹式呼吸、音反応喪失、横臥、鼻出血、鼻口部及び尿道口の汚れ、眼周囲の出血跡及び脱毛等が観察された。

肉眼的病理検査では、高濃度曝露群雄で精巢の萎縮(1例)、肺に粟粒大褐色斑(2例)及び肺に軽度の肝片様変性(1例)が認められた他、雌雄の無投与対照群、雄のエタノール対照群、中濃度曝露群に胸腺の軽度のうっ血が各1例ずつみられた。その他の群及び臓器には特記すべき異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料No. 5)

試験機関：

報告書作成年 年

検体の純度：

供試動物：ニュージーランド・ホワイト種ウサギ、4ヶ月齢、体重2.9～3.2 kg、
1群雌6匹

観察期間：3日間

投与方法：剪毛した背部皮膚に約2.5 cm×2.5 cmの塗布部位を1匹当たり4区作り、擦過区及び非擦過区それぞれ2区ずつ設けた。アセトンに溶解した検体を1区当たり0.5 g塗布し、被覆固定した。曝露時間は24時間とし、曝露終了後、微温湯にて検体を除去した。

観察・検査項目：24時間後(検体除去直後)及び72時間後に刺激性の変化の有無を観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、以下の表のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

動物 番号	項目	最高 評点	曝露後時間			
			擦過区		非擦過区	
			24時間	72時間	24時間	72時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

以上の結果から、シクロプロトリン原体はウサギの皮膚に対して、刺激性がないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料No. 6)

試験機関：

報告書作成年 年

検体の純度：

供試動物：ニュージーランド・ホワイト種ウサギ、4ヶ月齢、体重 2.8～3.7 kg、
洗眼群 雌 3 匹、非洗眼群 雌 6 匹

観察期間：7日間

投与方法：検体に5% Nikkol NCO 60水溶液を加えて10%懸濁液を調製し、1 mlを左眼に
投与した。3匹は20～30秒後に洗眼し、6匹は24時間後に洗眼した。

観察・検査項目：投与1、2、3、4日後及び7日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性を
Draize法の反応評点表に従って観察した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は、以下の表のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

項目				最高 評点	適用後時間					
					1日	2日	3日	4日	7日	
非洗眼群	動物 番号 1	角膜	程度	4	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	0	
		動物 番号 2	角膜	程度	4	0	0	0	0	0
	面積			4	0	0	0	0	0	
	虹彩			2	0	0	0	0		
	結膜		発赤	3	1	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	0	
	動物 番号 3		角膜	程度	4	0	0	0	0	0
		面積		4	0	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	0	
		動物 番号 4	角膜	程度	4	0	0	0	0	0
	面積			4	0	0	0	0	0	
	虹彩			2	0	0	0	0		
	結膜		発赤	3	0	0	0	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	0	
動物 番号 5	角膜		程度	4	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0		
	虹彩			2	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0		
		浮腫	4	0	0	0	0	0		
	動物 番号 6	角膜	程度	4	0	0	0	0	0	
面積			4	0	0	0	0	0		
虹彩			2	0	0	0	0			
結膜		発赤	3	0	0	0	0	0		
		浮腫	4	0	0	0	0	0		
平均		角膜	程度	4	0	0	0	0	0	
	面積		4	0	0	0	0	0		
	虹彩			2	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	0.7	0	0	0	0		
		浮腫	4	0	0	0	0	0		
	洗眼群 (3匹平均)	角膜	程度	4	0	0	0	0	0	
面積			4	0	0	0	0	0		
虹彩			2	0	0	0	0			
結膜		発赤	3	2	0.7	0	0	0		
		浮腫	4	0	0	0	0	0		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

角膜及び虹彩の刺激性変化は洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。結膜の刺激性変化は洗眼群、非洗眼群ともに軽度の発赤が投与1日後に認められたが、2日後にはほとんど消失した。

以上の結果からシクロプロトリン原体は、Nikkol NCO 60を用いて懸濁液として投与した場合、ウサギの眼粘膜に対して、刺激性はないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(3)皮膚感作性

- 1) モルモットを用いた開放皮膚試験法による皮膚刺激性
及びアレルギー感作性試験

(資料No. 7)

試験機関：

報告書作成年 年

検体の純度：

供試動物：ヒマラヤ白色斑点種系モルモット、体重 300～450 g、1群雌雄各6匹、
対照群8匹

観察期間：43日間観察(年2月20日～ 年4月4日)

試験方法：Open Epicutaneous Test(OET)法

投与方法：感作；剃毛したモルモット腹側部の皮膚8 cm²の部位に、検体(シクロプロトリン原体)の30%、10%及び3%のエタノール溶液をそれぞれ0.1 ml塗布した。以後、常に同一部位に対して4週間、週5日の割合で塗布を反復した。塗布部位は被覆しなかった。

なお、陰性対照群の動物には感作処理を行わなかった。

惹起；最終感作日(試験28日目)及びその2週間後(試験42日目)に感作処理した側とは反対の腹側部の皮膚2 cm²の部位に、検体(シクロプロトリン原体)の30%エタノール溶液を0.025 ml塗布した。

なお、陰性対照群の動物にも同様に塗布した。

観察・検査項目：惹起24時間及び48時間後に適用部位の皮膚反応を基準により判定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

結 果：

感作後経過日数	投与薬物		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			計	皮膚反応評点		計									
								0	1	2	3	4	0		1	2
0	3%検体	30%検体	6	0	0	0	0	0	0/6	0	0	0	0	0	0/6	0
	10%検体		6	0	0	0	0	0	0/6	0	0	0	0	0	0/6	0
	30%検体		6	0	0	0	0	0	0/6	0	0	0	0	0	0/6	0
	なし	30%検体	8	0	0	0	0	0	0/8	0	0	0	0	0	0/8	0
14	3%検体	30%検体	6	0	0	0	0	0	0/6	0	0	0	0	0	0/6	0
	10%検体		6	0	0	0	0	0	0/6	0	0	0	0	0	0/6	0
	30%検体		6	0	0	0	0	0	0/6	0	0	0	0	0	0/6	0
	なし	30%検体	8	0	0	0	0	0	0/8	0	0	0	0	0	0/8	0

いずれの検体処理群においても、感作処理による皮膚刺激性は全く認められず、
惹起処理による皮膚反応も検出できなかった。

以上の結果から、シクロプロトリン原体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) モルモットを用いた遅延型接触性過敏性試験

(資料No. 8)

試験機関：

[G L P 対応]

報告書作成年 年

検体の純度：

供試動物：Dunkin/Hartley系モルモット、体重 346～496 g、1 群雌雄各10匹

観察期間：26日間(年9月1日～26日)

試験方法：Magnusson-KligmanのMaximization法

投与方法：感作；モルモットの背部4×6 cmを刈毛し、前方部、中央部及び後方部の左右それぞれに、フロインドのComplete Adjuvant水溶液(50%)、5%アセトン-アレンピコールD中5%(v/v)の検体液及び5%アセトン-アレンピコールD・フロインドComplete Adjuvant 混液(50:50)中5%(v/v)検体液を各0.1 ml皮内注射した。検体濃度及び担体はあらかじめ実施した予備試験結果から設定した。陽性対照群では、上記、3種の担体溶媒で0.1%ホルマリン溶液を調製し、同様に皮内注射した。陰性対照群動物には、上記試験群各液から検体を除いたものを0.1 mlずつ同様に皮内注射した。

1週間後、動物背部を再び剃毛した。試験群動物には、5%アセトン-アレンピコールD中70%(v/v)検体液で飽和したろ紙(2×4 cm)を剃毛皮膚上に置き、不透過性プラスチックテープ及び弾性粘着包帯で48時間閉塞貼布した。検体濃度及び担体はあらかじめ実施した予備試験結果から設定した。陽性対照群動物には、10%ホルマリンを飽和したろ紙を用いて同様に処置した。陰性対照群動物には、上記試験液から検体を取り除いたものを同様に処置した。

惹起；感作処置終了2週間後に、各供試動物の左腹側部を剃毛した。試験群及び陰性対照群動物の剃毛部の前方には5%アセトン-アレンピコールD中70%(v/v)検体液約0.2 mlで飽和したろ紙(2×2 cm)を24時間閉塞貼布し、後方には同じ担体中35%(v/v)検体液を同様の方法で処置した。陽性対照群には、5%及び1%のホルマリンを用いて、同様に処置した。検体濃度及び担体はあらかじめ実施した予備試験結果から設定した。

観察・検査項目：貼付した濾紙を除去24時間、48時間及び72時間後に、皮膚反応(紅斑、痂皮、浮腫等)の有無、程度(評点)を調査した。

結果：

投与群	投与薬物		供試動物数	皮膚反応	感作反応動物数															陽性率 (%)					
					24時間					48時間					72時間										
	皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計							
	0	1			2		3	4	0	1	2		3	4	0	1	2		3		4				
検体	第1回：5%検体 第2回：70%検体	70%検体	20	紅斑	3	4	13	0	0	17/20	6	2	12	0	0	14/20	6	3	11	0	0	14/20	70		
				浮腫	17	3	0	0	0	3/20	10	8	2	0	0	10/20	11	7	2	0	0	9/20			
		35%検体		紅斑	5	4	11	0	0	15/20	6	3	11	0	0	14/20	6	4	10	0	0	14/20			
				浮腫	20	0	0	0	0	0/20	16	3	1	0	0	4/20	14	4	2	0	0	6/20			
	第1回：担体 第2回：担体	70%検体		20	紅斑	18	2	0	0	0	2/20	19	1	0	0	0	1/20	20	0	0	0	0		0/20	0
					浮腫	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0		0/20	
		35%検体			紅斑	19	1	0	0	0	1/20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0		0/20	
					浮腫	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0		0/20	
陽性対照	第1回：0.1%ホルマリン 第2回：10%ホルマリン	5%ホルマリン	20		紅斑	1	1	18	0	0	19/20	2	0	18	0	0	18/20	2	0	18	0	0	18/20	90	
					浮腫	7	8	5	0	0	13/20	8	5	7	0	0	12/20	7	4	9	0	0	13/20		
		1%ホルマリン			紅斑	1	3	16	0	0	19/20	2	4	14	0	0	18/20	3	5	12	0	0	17/20		
					浮腫	17	3	0	0	0	3/20	14	5	1	0	0	6/20	13	6	1	0	0	7/20		
	第1回：担体 第2回：担体	5%ホルマリン		20	紅斑	19	1	0	0	0	1/20	19	1	0	0	0	1/20	20	0	0	0	0	0/20		0
					浮腫	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20		
		1%ホルマリン			紅斑	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20		
					浮腫	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20		

シクロプロトリン原体の70% (v/v)及び35% (v/v)液による誘発では、供試動物20匹中14匹に、陰性対照群にみられた反応を上まわる皮膚反応が持続的に認められた。反応の程度は、輪郭明瞭な紅斑が主で、一部にわずかな浮腫が記録された。検体濃度間には差を認めなかった。残る6匹には、皮膚反応は全く認められないか、もしくは陰性対照群に認められたものと同等の反応が認められた。

以上の結果から、Maximization法による皮膚感作性試験では、シクロプロトリン原体は遅延型接触性過敏性を有すると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

(資料No. 9)

試験成績提出除外理由書 (試験未実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

ニワトリにおける急性遅発性神経毒性試験(予備)

(資料No. 10)

試験機関：

報告書作成年 年

検体の純度：

供試動物：ニワトリ(品種；白色レグホーン)、1～1.5年齢、体重1.20～2.10 kg、
1群 雌6羽

観察期間：21日間

投与方法：検体をオリーブ油に溶解し、0、2500及び5000 mg/kgの投与レベルで経口投与した。投与容量は20 ml/kgとした。

観察・検査項目：一般状態及び生死を21日間観察し、体重について投与前、投与後7、14及び21日目に測定した。なお、病理組織学的検査は行わなかった。

結果：最高投与量の5000 mg/kgでも死亡例を認めなかった。

一般状態では、検体投与群で鎮静、沈うつ及び自発運動の減少が観察されたが、急性遅発性神経毒性の主な症状である脚麻痺及び体重減少は、投与後21日間、認められなかった。

以上の結果から、検体による急性遅発性神経毒性の作用はないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(6)90日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性

(資料No. 11)

試験機関：

報告書作成年 年

検体の純度：

供試動物：F344/DuCrj系ラット、1群雌雄各20匹、開始時5週齢

投与期間：3カ月(13週)、 年11月13日～ 年2月21日

投与方法：検体をコーンオイルに溶解して、濃度4%のプレミックスを作製した。これを0、100、1000、10000 ppmの濃度になるよう希釈混入した飼料を3カ月間にわたって随時摂取させた。投与飼料は濃度4%のプレミックスと基礎飼料とを隔週毎に均一に混合調製した。

観察・検査項目及び結果：

一般症状及び死亡率；一般症状及び生死を毎日観察した。

全期間を通じて、検体投与に関連したと思われる中毒症状は認められなかった。

検体投与群、対照群ともに死亡動物は1例もみられなかった。

体重変化；試験開始後、毎週一回すべての動物の体重を測定した。

10000 ppm群雌雄において投与1週後より有意な体重増加抑制がみられ、雄では13週まで観察された。しかし、雌では2週後より回復し、11週後より再び有意な体重増加抑制を認めた。13週後における体重増加抑制は対照群に比較し、雌雄で約6～8%の抑制であった。

1000 ppm群の雄において投与13週後に有意な(約4%)体重増加抑制が認められた。

なお、対照群雌の10週後に原因不明の体重減少が認められた。

対照群 雌	体重変化(g)
9週後	185.8±7.7
10週後	179.9±7.6
11週後	198.7±8.7

【申請者注】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

体重変化

投 与 群 (ppm)		100		1000		10000	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		20	20	20	20	20	20
観 察 期 間	0週	—	—	—	—	—	—
	1週	—	—	—	—	90	92
	2週	—	—	—	—	91	—
	3週	—	—	—	—	92	—
	4週	—	—	—	—	94	—
	5週	—	—	—	—	95	97 ↓
	6週	—	—	—	—	95 ↓	—
	7週	—	—	—	—	94	—
	8週	—	—	—	—	95	—
	9週	—	—	—	—	95	97
	10週	—	107	—	107	95	—
	11週	—	—	—	—	95	92
	12週	—	—	—	—	93	92
13週	—	—	96 ↓	—	93	93	

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す
Studentのt検定

— : 対照群と比較して差なし
↑(↓)、||(||) : 対照群と比較してそれぞれP<0.05、P<0.01水準で有意差あり

摂餌量、食餌効率及び飲水量；試験開始後13週間、毎週2日間の摂餌量と飲水量をケージ毎に測定し、それらケージの収容動物数と日数から1匹当りの摂餌量及び飲水量を算出した。また、食餌効率も算出した。

摂餌量、食餌効率及び飲水量は、検体投与群と対照群との間に差異は認められなかった。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量は、100、1000、10,000 ppm投与群で雄が各々5.8、57.1、587.1 mg/kg/日、また雌が5.6、56.5、589.4 mg/kg/日であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

血液学的検査；投与期間終了時に各群雌雄各10匹を対象として、エーテル麻酔下にて腹部大動脈より採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、
血小板数、白血球百分比

その結果、各測定項目において対照群と比較し、有意に変動した項目が散発的に認められたが、検体投与量との用量相関が認められず、いずれの変動値も正常変動範囲内の変化で、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液学的検査結果

投 与 群 (ppm)		100		1000		10000	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数		10	10	10	10	10	10
赤血球数		—	—	96 ↓	—	106	—
白血球数		—	56 ↓	—	49 ↓	—	—
ヘモグロビン量		—	—	96	—	96	—
ヘマトクリット値		93	93 ↓	93	93 ↓	126	93 ↓
血小板数		130	—	—	—	130	—
白血球百分比	好中球分葉核球	—	48	—	67 ↓	—	49
	好酸球	—	—	—	—	38 ↓	—
	単球	—	—	—	210	—	267
	リンパ球	—	113	—	—	—	—

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す
Studentのt検定

— : 対照群と比較して差なし
↑(↓)、||(||) : 対照群と比較してそれぞれP<0.05、P<0.01水準で有意差あり

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

血液学的検査 変動範囲 (1)

検査項目	赤血球数 (×10000)	ヘモグロビン量	ヘマトクリット値	
	雄	雄	雄	雌
背景データ	753 ~ 1015	15.4 ~ 17.3	37.2 ~ 46.7	34.2 ~ 45.1
本試験の投与群 (ppm)				
0	807 ~ 909	16.7 ~ 18.2	42.6 ~ 48.9	35.4 ~ 44.9
100	760 ~ 870	15.3 ~ 17.7	38.0 ~ 43.0	36.0 ~ 40.2
1000	772 ~ 877	15.8 ~ 17.0	39.1 ~ 44.1	35.3 ~ 41.5
10000	864 ~ 979	15.8 ~ 17.4	43.4 ~ 65.3	36.1 ~ 42.6

血液学的検査 変動範囲 (2)

検査項目	血小板数 (×10000)	白血球百分比		
		好中球分葉核球	好酸球	単球
	雄	雌	雄	雌
背景データ	33 ~ 71	12 ~ 27	0 ~ 3	0 ~ 5
本試験の投与群 (ppm)				
0	5 ~ 12	9 ~ 31	1 ~ 3	1 ~ 3
100	10 ~ 16	5 ~ 13	0 ~ 2	0 ~ 5
1000	4 ~ 24	6 ~ 18	0 ~ 4	2 ~ 8
10000	9 ~ 17	4 ~ 13	0 ~ 2	2 ~ 11

【申請者注】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

血液生化学的検査；投与期間終了時に各群雌雄各10匹を対象として、血清を用いて、以下の項目について検査した。

AST、ALT、アルカリホスファターゼ、総蛋白、尿素窒素、
総コレステロール、血糖、総ビリルビン、コリンエステラーゼ、
乳酸脱水素酵素、電解質(Cl, Na, K, Ca)

その結果、10000 ppm群雌雄及び1000 ppm群雌雄におけるコリンエステラーゼ活性に著明な低下が認められた。そのほかの検査項目において、対照群と比較して有意に変動した項目が認められたが、検体投与量と関連した一定の傾向が認められず、いずれの変動も正常値の変動範囲内のものであった。

血液生化学的検査結果

投 与 群 (ppm)	100		1000		10,000	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10
AST	88 ↓	90 ↓	—	—	—	—
ALT	—	67 ↓	—	67 ↓	80 ↓	—
アルカリホスファターゼ	84	—	84	83	76	—
総蛋白	—	—	—	—	106	—
尿素窒素	—	91	83	—	—	128
総コレステロール	92	105 ↑	92 ↓	—	92 ↓	105
血糖	115	—	—	—	—	—
総ビリルビン	133 ↑	—	—	—	—	—
コリンエステラーゼ	—	—	57	—	43	43
乳酸脱水素酵素	63	—	—	—	—	—
Na	—	—	—	101 ↑	—	—
K	—	—	—	105 ↑	—	105 ↑

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す

Studentのt検定

— : 対照群と比較して差なし

↑(↓)、||(||) : 対照群と比較してそれぞれP<0.05、P<0.01水準で有意差あり

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

血液生化学的検査 変動範囲 (1)

検査項目	ALT	アルカリホス ファターゼ	総蛋白	尿素窒素
	雄	雄	雄	雌
背景データ	14 ~ 42	8.3 ~ 14.5	6.4 ~ 8.6	13 ~ 29
本試験の投与群 (ppm)				
0	18 ~ 35	12.9 ~ 19.5	7.0 ~ 7.6	19 ~ 24
100	16 ~ 36	12.5 ~ 14.7	7.1 ~ 7.6	18 ~ 21
1000	16 ~ 34	12.5 ~ 16.3	7.1 ~ 7.6	19 ~ 23
10000	14 ~ 26	10.2 ~ 14.6	7.3 ~ 8.0	24 ~ 32

血液生化学的検査 変動範囲 (2)

検査項目	総コレステロール		K
	雄	雌	雌
背景データ	28 ~ 64	36 ~ 53	3.6 ~ 4.8
本試験の投与群 (ppm)			
0	45 ~ 53	58 ~ 65	3.9 ~ 4.6
100	41 ~ 49	61 ~ 68	3.9 ~ 4.7
1000	38 ~ 53	62 ~ 66	4.3 ~ 4.7
10000	41 ~ 51	62 ~ 70	4.1 ~ 5.0

【申請者注】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

尿検査；投与期間終了時に各群雌雄各10匹を対象として、採尿ケージを用い4時間採尿し、以下の項目について検査した。

pH、蛋白質、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、
ウロビリノーゲン、比重、沈査

その結果、10000 ppm群雌雄及び1000 ppm群雄の尿比重において統計学的に有意な高値が認められたが、正常変動範囲内の変化と考えられた。そのほかの検査項目においては各投与群と対照群との間に差異がなく、検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

尿検査結果

投 与 群 (ppm)	100		1000		10000	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10
比重	—	—	102	—	102	102 ↑

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す
Studentのt検定

— : 対照群と比較して差なし
↑、|| : 対照群と比較してそれぞれP<0.05、P<0.01水準で有意差あり

尿検査 変動範囲

検 査 項 目	尿比重	
	雄	雌
背景データ	1.025 ~ 1.078	1.013 ~ 1.069
本試験の投与群 (ppm)		
0	1.025 ~ 1.072	1.017 ~ 1.066
100	1.040 ~ 1.069	1.012 ~ 1.048
1000	1.041 ~ 1.081	1.016 ~ 1.075
10000	1.032 ~ 1.081	1.024 ~ 1.075

【申請者注】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

臓器重量；投与期間終了時にすべての動物を対象として、解剖の後以下の臓器について重量を測定し、同時に対体重比を算出した。

脳、肺、肝臓、心臓、脾臓、腎臓、精巣または卵巣

その結果、雌においては100 ppm以上の群、雄においては1000 ppm以上の群で肝臓及び腎臓の有意な重量増加ないしは対体重比の増加が認められた。ただし、100 ppm群雌におけるこれらの変化は背景データの正常範囲内*) の変化であり、検体投与に関連する変化とは考えられなかった。そのほかの臓器において対照群と比較し、有意な変動が散見されたが、検体投与用量との相関性は認められず、正常範囲内の変動と考えられた。

*) 【申請者注】

主な臓器重量及び対体重比

投与群 (ppm)	100		1000		10000	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	20	20	20	20	20	20
体重	—	—	96	—	92	93
肝臓重量	—	108	—	110	130	150
対体重比	—	106	105	110	141	161
脾臓重量	—	108	—	111	—	—
対体重比	—	105	106	111	111	109
腎臓重量	—	105 ↑	—	109	105	106
対体重比	—	—	108	108	126	113

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す
Studentのt検定

— : 対照群と比較して差なし

↑(↓)、||(||) : 対照群と比較してそれぞれ $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 水準で有意差あり

肉眼的病理検査；投与終了時にすべての動物を対象として、肉眼的病理検査を行った。

その結果、検体投与に関連すると思われる変化は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群及び10000ppm群においてはすべての動物を対象として、以下の臓器及び組織について病理組織学的検査を行った。

骨格筋、心臓、リンパ節、脾臓、胸腺、骨(骨髓)、唾液腺、舌、食道、胃、小腸、大腸、盲腸、肝臓、膵臓、気管、肺、腎臓、膀胱、卵巣、子宮(体部及び頸部)、精巣、前立腺、下垂体、甲状腺、副腎、脳、脊髄、皮膚、眼球

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

1000及び100 ppm群においては、肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓及び肉眼的病変部について行った。

その結果、観察された主な病変は下表の様であった。

最高投与量の10000 ppm群雌雄においても特に検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。特に臓器重量測定において有意な増加が認められた肝臓、腎臓についても病理組織学的検査では、検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

主な病理組織学的病変発生頻度

投与群 (ppm)	0		100		1000		10000	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
(病変観察動物数)								
心臓の線維化	0	0	2	0	2	0	1	0
肝臓の肉芽種	0	1	0	0	0	0	0	1
胆管増生	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓の限局性のリンパ球浸潤	0	1	0	0	0	0	0	2
肺動脈の石灰化	11	7	8	11	7	5	10	11
腎臓の石灰沈着	0	20	1	20	1	20	0	19

Fisherの正確確率検定：有意差なし

以上の結果から、検体の3カ月(13週)間飼料混入投与による亜急性経口毒性試験における影響は、10000 ppm群雌雄及び1000ppm群雄での体重増加抑制、10000 ppm群雌雄及び1000 ppm群雄でのコリンエステラーゼ活性の低下、10000及び1000 ppm群雌雄における肝臓と腎臓重量の増加であり、当試験における

無毒性量 100 ppm(雄 ; 5.8 mg/kg/日 雌 ; 5.6 mg/kg/日)

と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

2) イヌを用いた経口投与による亜急性毒性試験

(資料No. 12)

試験機関：

報告書作成年 年

検体の純度：

供試動物：ビーグル犬、1群雌雄各6頭、開始時5.5カ月齢(500 mg/kg/日投与群雌1頭が試験開始8日後に死亡したため予備動物と取り替え試験継続した)

申請者コメント：取り替えられた動物の投与期間は181日であり、他動物の投与期間(190日～197日)より9日～16日間短い、亜急性毒性を評価するために十分な6ヶ月間の投与期間が確保されている。

投与期間：6カ月(26週間)、年4月28日～年11月9日

投与方法：検体をゼラチンカプセル内に封入し、0、5、50及び500 mg/kg/日の投与群を設け6カ月間毎日経口投与した。飼料は犬用標準飼料を1日1回、各動物に400 gずつ与えた。

観察・検査項目及び結果：

一般症状及び死亡率；一般症状及び生死を毎日観察した。

試験期間中、0及び5 mg/kg群では時々、50及び500 mg/kg群ではしばしば、嘔吐が観察された。

嘔吐の観察回数

投与群(mg/kg/日)		0	5	50	500
性	雄	14	15	90	166
	雌	27	36	123	163

統計解析は行っていない。

50及び500 mg/kg群雌雄において観察されたこの嘔吐発現頻度の顕著な増加は、投与量に相関しており検体投与に関連したものと考えられたが、病理組織学的検査では、検体投与に関連した胃の異常は認められなかった。

500 mg/kg群雌1頭が試験開始8日後に死亡したが、死因はショックによるものであり、検体投与に関連したものとは考えられなかった。その他、対照群及び検体投与群とも死亡動物は認められなかった。

神経学的検査を試験開始前と期間中毎月行ったが、検体投与に起因するような変化は認められなかった。

体重変化；試験開始前及び試験期間の毎週1回全ての動物の体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

500 mg/kg群雌雄では第2週から、50 mg/kg群雌雄では第5週から試験終了時まで、対照群に比較し有意な体重増加抑制が認められた。5 mg/kg群雌雄の体重増加は、試験後期において、対照群よりわずかに低値であったが、有意な差ではなかった。

体重変化(表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す)

投与群(mg/kg/日)	5		50		500	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
体重	92	97	85↓	79	72	65

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す

Dunnettの検定：↑(↓)、||(|)；対照群と比較してそれぞれ $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ の水準で有意差あり

摂餌量、食餌効率及び飲水量；摂餌量は試験開始前及び試験期間の毎週1回全ての動物について測定した。食餌効率は試験開始前及び1、5、9、15、18及び23週時について算定した。飲水量は試験開始前及び試験1カ月時に測定した。摂餌量、食餌効率及び飲水量は検体投与群と対照群との間に大きな差異は認められなかった。

血液学的検査；試験開始前及び試験期間の毎月1回全ての動物を対象として、無麻酔にて頸静脈より採血し、以下の項目について検査した。

ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、
血小板数、白血球百分比、網状赤血球数

その結果、500 mg/kg群雌雄において2、3、4、5及び6カ月時にヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少と、血小板数の増加が認められた。

その他、下表の様な変化が散見されたが、いずれの変動値も検体投与量や投与期間との相関性は認められなかった。

主な血液学的検査結果

性	5						50						500																	
	雄			雌			雄			雌			雄			雌														
検査時期(カ月)	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6						
ヘモグロビン量	-	-	-	-	-	-	↓ 88	↓ 88	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↓ 84	↓ 83	↓ 84	↑ 82	↑ 82	↑ 82	↓ 77	↓ 79	↓ 80	↓ 81	↓ 82	↓ 82
ヘマトクリット値	-	-	-	-	-	-	↓ 88	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↓ 83	↓ 83	↓ 83	** 83	↑ 84	↑ 84	↓ 77	↓ 79	↓ 80	↓ 81	↓ 81	↓ 81
赤血球数	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↓ 84	↓ 84	↓ 84	↑ 83	↑ 84	↑ 84	↓ 77	↓ 79	↓ 80	↓ 81	↓ 81	↓ 81
血小板数	-	-	-	↑ 140	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↑ 147	↑ 137	↑ 133	-	-	-	↑ 150	↑ 154	↑ 154
白血球数	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- : 対照群と比較して差なし、表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す
Dunn's Rank Sumの検定 : *, ** ; 対照群と比較してそれぞれ P < 0.05、P < 0.01の水準で有意差あり
Dunnnettの検定 : ↑(↓)、↑(↓) ; 対照群と比較してそれぞれ P < 0.05、P < 0.01水準で有意差あり

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査と同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いて以下の項目について検査した。ただし、*の付いた項目については2ヶ月時以降の検査は行わなかった。

AST、ALT、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、
尿素窒素、血糖、コレステロール、総蛋白、アルブミン、
グロブリン、A/G比(計算値)、クレアチニン、*尿酸、
総ビリルビン、直接ビリルビン、*BSP検査、
電解質(Na、K、*Cl、Ca)、*γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

なお、血漿及び赤血球コリンエステラーゼの測定は、試験開始1、3及び6カ月時に、脳コリンエステラーゼの測定は6カ月時に行った。
その結果、500 mg/kg群雌雄において2、3、4、5及び6カ月時にアルブミンの低下が認められた。さらに同群雌ではカルシウム濃度の低下も認められた。その他、下表の様な変化が散見されたが、いずれの変動値も検体投与量や投与期間との相関性は認められなかった。

主な血液学的検査結果

投与量(mg/kg/日)	5												50												500																	
	雄						雌						雄						雌						雄						雌											
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6						
検査時期(カ月)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GOT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GPT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アルカリホスファターゼ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LDH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿酸窒素	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血糖	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
コレステロール	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
総蛋白	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アルブミン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
グロブリン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A/G比	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Na	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- : 対照群と比較して差なし、空欄は測定未実施、表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す

Dunn's Rank Sumの検定 : *, ** ; 対照群と比較してそれぞれP < 0.05、P < 0.01の水準で有意差あり

Dunnettの検定 : ↑(↓)、||(|)| ; 対照群と比較してそれぞれP < 0.05、P < 0.01水準で有意差あり

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

尿検査；試験開始前及び開始後2、4及び6カ月時に全ての動物を対象として、以下の項目について検査した。

外観、比重、pH、蛋白質、糖、ケトン体、ビリルビン、
潜血、ウロビリノーゲン

その結果、全ての検体投与群において検体投与に関連すると思われる異常は認められなかった。

眼検査；試験開始前及び終了時に全ての動物を対象として検査した。

その結果、全ての検体投与群において検体投与に関連したと思われる異常は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時に全ての動物を対象として、解剖の後以下の臓器について重量を測定し、同時に対体重比及び対脳重比を算出した。

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、肺、心臓、副腎、
脾臓、胸腺、精巣、卵巣、腎臓、肝臓

その結果、50及び500 mg/kg群雌雄の肝臓、500 mg/kg群雌雄の副腎と甲状腺の重量、対体重比及び対脳重比の増加が認められた。また、下垂体の重量及び対体重比、対脳重比は全ての投与群雄で対照群よりわずかに増加した。さらに、500 mg/kg群雌雄の胸腺と脾臓の重量、対体重比または対脳重比の減少ないし減少傾向が認められた。その他の臓器においても、対照群と比較して有意な変動が散見された。これらの変化は体重の低下と矛盾するものではないことから、検体投与による直接的な作用ではないと考えられた。

主な臓器重量、対体重比及び対脳重比

投与群 (mg/kg/日)	5						50						500					
	雄			雌			雄			雌			雄			雌		
検査項目	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
体重	—			—			↓ 86			 77			 70			 65		
下垂体		↑ 130						↑ 131			 137			 163			 147	
甲状腺														*			 190	
副腎														 176			 200	
脾臓																 54		* 53
胸腺													↓ 56					
腎臓											 120		↓ 85	 121			 154	
肝臓								↑ 124			 134		 116	 165	 119	↑ 127	 193	↑ 127

I：重量 II：対体重比 III：対脳重比、—：対照群と比較して差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数を示す

Dunn's Rank Sumの検定：*、**；対照群と比較しそれぞれP<0.05、P<0.01の水準で有意差あり

Dunnettの検定：↑(↓)、||(||)；対照群と比較しそれぞれP<0.05、P<0.01水準で有意差あり

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

肉眼的病理検査；投与終了時に全ての動物を対象として、肉眼的病理検査を行った。

その結果、検体投与群雄において前立腺が正常より小さかった。

性	投与群(mg/kg/日)	矮小前立腺発生頻度(%)
雄	0	0/6 (0 %)
	5	1/6 (16.7%)
	50	2/6 (33.3%)
	500	6/6 (100 %)

統計解析は行っていない

その他、検体投与群及び対照群雌雄の諸臓器において肉眼的変化が散見されたが、検体投与に関連すると思われる変化は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器について病理組織学的検査を行った。

脳(大脳、小脳、視床下部、延髄)、下垂体、
眼(含視神経、水晶体)、甲状腺、上皮小体、胸腺、唾液腺、
気管、肺(含気管支主幹)、心臓、食道、胃、肝臓、胆のう、
膵臓、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、脾臓、腎臓、副腎、
膀胱、精巢(含精巢上体)、前立腺、卵巣、子宮(体部、頸部)、
胸骨、骨髓、脊髄、皮膚(含乳腺)、骨格筋(大腿二頭筋)、
大動脈、リンパ節(腸間膜)、坐骨神経、肉眼的病変部

その結果、前立腺の萎縮が500 mg/kg群で5例、50 mg/kg群で1例認められた。

この変化は腺房の平均サイズが小さく、若干の小葉では腺房内に充実性上皮集落がみられたことから退行性の変化ではなく、可逆的な機能低下状態であると考えられた。

盲腸及び結腸粘膜の慢性炎症性変化と盲腸粘膜の充血が検体投与群及び対照群の一部に認められ、また、腸間膜リンパ節の反応性過形成が認められたが当試験に用いた動物の腸内には寄生虫が認められたことから、盲腸、結腸及び腸間膜リンパ節のこれら変化は検体投与に関連したものとは考えられなかった。

その他、観察された主な病変は下表の様であった。いずれの病変も検体投与量との相関性はなく、検体投与に関連したと思われる病理組織学的変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

主な病理組織学的病変発生頻度

投与群 (mg/kg/日)	0		5		50		500	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	6	6	6	6	6	6	6	* 7
病変観察動物数								
下垂体のう胞	0	1	1	1	1	2	0	2
肺炎及び肺線維症	2	3	2	6	1	1	1	1
肝細胞の空胞変性	1	1	2	3	2	1	0	* 2 (1)
肝臓のリンパ球浸潤	3	4	3	3	1	6	3	4
腸間膜リンパ節の反応性過形成	0	0	2	2	0	2	5	2
盲腸粘膜の充血	1	0	3	4	3	1	1	0
盲腸の慢性炎症	0	0	0	0	3	2	3	2
結腸の慢性炎症	0	0	0	0	2	2	0	2
腎臓の石灰沈着	4	4	3	5	2	3	4	6
前立腺萎縮	0		0		1		5	
眼瞼炎	2	0	3	0	1	0	4	0

* ; 投与 8 日目に死亡した動物を含めた。統計解析は行っていない。

腫瘍性病変は検体投与群及び対照群ともに一例の発生も認めなかった。

以上の結果から、検体の 6 カ月 (24 週) 間経口投与による亜急性経口毒性試験における影響として、50 及び 500 mg/kg 群雌雄における嘔吐発現頻度の顕著な増加、体重増加抑制及び雄の前立腺の可逆的な機能性萎縮が認められた。500 mg/kg 群雌雄においてヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少、アルブミンの低下、血小板数の増加が認められた。さらに同群雌ではカルシウム濃度の低下も認められた。

以上結果から当試験における

無毒性量 5 mg/kg/日 (雄、雌)

と判断した。

なお、500 mg/kg 群雌 1 頭が投与 8 日目に死亡した。剖検及び病理組織学的検査結果から、この動物はショックで死亡したものと結論した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(7) 反復経皮投与毒性

(資料No. 13)

試験成績提出除外理由書 (試験未実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本化薬株式会社にある。

(8) 反復吸入毒性

(資料No. 14)

試験成績提出除外理由書 (試験未実施)