

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。

(14) 生体機能影響

シクロプロトリンにおける薬理試験

(資料No. 28)

試験機関：

報告書作成年 年

検体の純度：

(1) マウスの中枢神経系に対する作用

① マウスにおける一般症状に及ぼす影響

供試動物：ddY 系マウス(体重17～24 g)、雌雄それぞれ1群各8～15匹

方 法：検体をオリーブ油に溶解し、0、200、1000及び5000 mg/kgを経口投与した。投与前及び投与30、60、120分後にIrwinの多次元観察法に準じて一般症状の観察を行った。尚、5000 mg/kgは投与可能限界量であり、急性経口毒性試験において死亡は認められていない。対照薬剤としてアレスリンを用い、200及び1000 mg/kgを経口投与した。以後に示すマウスもしくはラットを用いた試験においても、検体及び対照薬剤アレスリンは上記薬量を投与し、動物は全て試験前一夜絶食させて試験に用いた。

結 果：検体5000 mg/kg群で雌雄共に120分後で中枢興奮作用が認められた。即ち、落ちつきのない状態、攣縮、それに伴う歩行異常及び運動協調性の喪失が認められた。一方、アレスリンの1000 mg/kg群では中枢興奮症状として、振せん、自発運動の亢進及び運動協調性の喪失が認められた。

② マウスの自発運動に及ぼす影響

供試動物：ddY 系マウス(体重17～23 g)、1群雄9匹(3匹ずつ3グループに分ける)

方 法：前記①項と同様に検体を経口投与し、投与0～10、30～40、60～70及び120～130分後に各グループの10分間の自発運動量を実験動物運動量測定装置(Varimex II、Columbus)を用いて測定した。

結 果：検体5000 mg/kg群で投与30～40分後に運動量が減少する傾向が認められた。しかし、対照群との差は少なく、検体投与に起因するとは考えにくい。一方、アレスリンの1000 mg/kg群では投与0～10、60から70及び120～130分後に運動量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。

③マウスにおける睡眠延長作用

供試動物：ddY系マウス(体重19～23 g)、1群雄11匹

方法：前記①項と同様に検体を経口投与し、投与1時間後にチオペンタールナトリウム30 mg/kgを静注し、睡眠時間(正向反射が消失してから回復するまでの時間)を測定した。

結果：検体投与群、アレスリン投与群及び対照群間にチオペンタールによる睡眠時間に差はなく、217秒から282秒までの範囲内であった。

④筋弛緩作用及び運動協調性に及ぼす影響

(a)回転棒法

供試動物：ddY系マウス(体重19～23 g)、1群雄10匹
(予め、回転棒上で1分間以上落下しない個体を選抜)

方法：前記①項と同様に検体を経口投与し、投与30、60及び120分後に回転棒法により筋弛緩作用の有無を調べた。即ち1分間に14回転する直径3cmの回転棒に動物を1分間乗せ、落下の有無を調べた。

結果：検体5000 mg/kg群では各測定時に1～2匹の落下が認められた。一方、アレスリンの1000 mg/kg群では120分後に10匹中6匹の落下が認められた。

(b)斜板法

供試動物：ddY系マウス(体重20～24 g)、1群雄10匹
(予め、傾斜板上に10秒以上静止できる個体を選抜)

方法：前記①項と同様に検体を経口投与し、投与30、60及び120分後に35度に傾斜したスリガラス板上に動物を乗せ、10分以内にすべり落ちる動物数を調べた。

結果：検体5000 mg/kg群では120分後に1匹がすべり落ちた。一方、アレスリンの1000 mg/kg群では120分後に10匹中6匹がすべり落ちた。検体5000 mg/kg群での落下は回転棒法での例も含め、筋弛緩作用によるものではなく、攣縮に伴う運動協調性の喪失によるものと考えられた。

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。

⑤体温に及ぼす影響

供試動物：ddY 系マウス(体重19~24 g)、雌雄それぞれ1群各8~15匹

方 法：前記①項と同様に検体を経口投与し、投与30、60及び120分後に直腸体温を測定した。

結 果：検体投与群、アレスリン投与群及び対照群間に直腸体温の差は認められなかった。

⑥レセルピン眼瞼下垂に及ぼす影響

供試動物：ddY 系マウス(体重25~28 g)、1群雄10匹

方 法：レセルピン4 mg/kgを腹腔内投与し、その4時間後に前記①項と同様に検体を経口投与し、投与30、60及び120分後に眼瞼下垂の程度をRubinによる基準に従って判定した。

結 果：検体及びアレスリンのいずれの投与群も対照群と同等であり、レセルピンの眼瞼下垂作用に対する抑制作用は認められなかった。

(2)モルモットの摘出回腸を用いた自律神経系に及ぼす影響

供試動物：Hartley系モルモット雄(体重350~400 g)、供試動物数の記載なし

方 法：モルモットの回腸を摘出し、マグヌス管槽に懸垂した。ヒスタミン 10^{-5} M、アセチルコリン 10^{-5} M、塩化バリウム 3×10^{-3} M及びニコチン 5×10^{-5} Mによる収縮を100とし、Tween 80またはTween 80で乳化した検体 10^{-4} g/mlの存在下の収縮率を求めた。

結 果：塩化バリウムによる収縮反応は、Tween 80では約20%抑制されたが、検体では37%とより強く抑制された。しかし、検体の処理濃度は 10^{-4} g/mlと高濃度であり、特異的な作用とは考えがたい。ヒスタミン、アセチルコリン及びニコチンの作用に対しては何ら影響を及ぼさなかった。

(3)消化器系に対する作用

①マウスの腸管輸送能に及ぼす影響

供試動物：ddY 系マウス(体重25~27 g)、1群雄10匹

方 法：前記の(1)①項と同様に検体を経口投与し、投与1時間後に10%アラビアゴム溶液に懸濁させた5%炭素末を1匹当り0.2 ml経口投与した。30分後にクロロホルムにて屠殺し、胃幽門部から炭素末到達先端までの腸の長さを測定し、腸管全長に対する炭素末の移動率を求めた。

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：検体投与群ではいずれも対照群と比較して、腸管輸送能に差は認められなかった。一方、アレスリンでは1000 mg/kg群で、腸管輸送能の促進が認められた。

②ラットの胃液分泌に及ぼす影響

供試動物：Wistar系ラット(体重170～180 g)、1群雄5～6匹

方 法：ラットをエーテル麻酔下で開腹し、胃の幽門部を結紮整復後、背部皮下にオリーブ油に溶解した検体の0、200、500及び1000 mg/kgを、また対照薬剤としてアレスリンの200及び1000 mg/kgを投与した。4時間後にラットを屠殺して胃を摘出し、胃液量、pH及び酸度(1/50N-NaOHで滴定し、pH7.0をもって終点として算出)を測定した。

結 果：検体投与群ではいずれも対照群と比較して胃液量、pH及び酸度に差は認められなかった。またアレスリンでは1000 mg/kg群で、胃液量の軽度な減少が認められたが、その程度も弱く、pH及び酸度には影響がないことから特異的な作用とは考えられなかった。

以上のようにシクロプロトリンの投与可能限界量である5000 mg/kgを最高濃度として、中枢神経系及び消化管系に及ぼす影響、また摘出回腸を用いて自律神経系に対する影響を調べた結果、シクロプロトリンは、5000 mg/kgの経口投与により、一般症状として落ちつきなさ、攣縮、歩行異常等の中枢興奮作用が認められ、また、それに起因すると考えられる運動協調性の喪失が認められた。また、対照薬剤として用いたアレスリンは、1000 mg/kgの投与でシクロプロトリン5000 mg/kg投与よりも強い中枢興奮作用及び腸管輸送能の亢進が認められた。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg, g/ml)	動物数 /群	作用量 (mg/kg g/ml)	無作用量 (mg/kg, g/ml)	結果の概要
中枢神経系						
1) 一般症状 (マウス)	経口 (オリーブ油)	0, 200, 1000, 5000	8 ~ 15	5000	1000	投与120分後に雌雄マウスで中枢興奮作用(落ちつきのない状態、攣縮、歩行異常及び運動協調性の喪失)
2) 自発運動に及ぼす影響 (マウス)	経口 (オリーブ油)	0, 200, 1000, 5000	9	—	5000	異常症状なし
3) フロピドールNa 睡眠(マウス)	経口 (オリーブ油)	0, 200, 1000, 5000	11	—	5000	異常症状なし
4) 筋弛緩作用及び運動協調性に及ぼす影響 (マウス)	経口 (オリーブ油)	0, 200, 1000, 5000	10	5000	1000	筋弛緩作用なし 攣縮による運動協調性の喪失
5) 体温(マウス)	経口 (オリーブ油)	0, 200, 1000, 5000	8 ~ 15	—	5000	体温変化なし
6) レベチン眼瞼下垂に及ぼす影響(マウス)	経口 (オリーブ油)	0, 200, 1000, 5000	10	—	5000	影響なし
自律神経系						
1) 摘出回腸 (モルモット)	in vitro (Tween80)	0, 10 ⁻⁴ g/ml	ヒスタミン 10 ⁻⁵ M アセチルコリン 10 ⁻⁵ M BaCl ₂ 3×10 ⁻³ M ニコチン 5×10 ⁻⁵ M	BaCl ₂ による収縮を抑制 ヒスタミン、アセチルコリン、ニコチンの作用には影響なし		
消化器系						
1) 腸管輸送能 (マウス)	経口 (オリーブ油)	0, 200, 1000, 5000	10	—	5000	影響なし
2) 胃液分泌 (ラット)	皮下 (オリーブ油)	0, 200, 500, 1000	5 ~ 6	—	5000	影響なし

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。

(15) 参考資料

1) 立体異性体の急性毒性及び変異原性

① マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No. 29)

試験機関：

報告書作成年 年

検体の純度：シクロプロトリンの立体異性体4検体(A、B、C及びD)について実施した。
化学名、構造式及び純度は参考資料 付表3に示す。

供試動物：Std:ddY系マウス(5週齢)、1群雄5匹

観察期間：14日間観察

投与方法：各検体にオリーブ油を加え、ホモジナイザーを用いて溶解して、500及び1000 mg/kgの投与液を調製して経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

検体	推定LD ₅₀ 値 (mg/kg)	投与量 (mg/kg)	死亡率 死亡数/供試数	主要症状の発現と消失	肉眼的 病理所見
A	>1000	500	0/5	NAD	NAD
		1000	0/5		
B	>1000	500	0/5	NAD	NAD
		1000	0/5		
C	>1000	500	0/5	NAD	NAD
		1000	0/5		
D	>1000	500	0/5	(発現) 投与10~20分後	NAD
		1000	0/5	(消失) 1日後	

NAD：検体投与に起因する異常を認めず

異性体A、B及びCでは検体投与に起因する中毒症状は全く認められず、異性体Dでは鎮静及び自発運動の低下を特徴とする中毒症状が認められた。

いずれの検体でも死亡動物は認められず、また肉眼的病理検査においても何ら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細菌を用いた復帰変異性試験

(資料No. 30)

試験機関：

報告書作成年 年

検体の純度：シクロプロトリンの立体異性体4検体(A、B、C及びD)について実施した。
化学名、構造式及び純度は参考資料、付表3に示す。

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌(TA-100及びTA-98株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9Mix)の存在下及び非存在下でAmes等の方法で変異原性を検定した。試験濃度は5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ を最高濃度とし、以下、1000、500、100、50、10 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の6濃度で実施した。

試験結果：結果の概要を下表に、詳細を次頁以降に示した。

検体	TA-100		TA-98	
	-S9Mix	+S9Mix	-S9Mix	+S9Mix
A	-	-	-	-
B	-	-	-	-
C	-	-	-	-
D	-	-	-	-

-：陰性

立体異性体4検体(A、B、C及びD)とも、両菌株で、薬物代謝酵素系の存在下及び非存在下いずれの場合においても、陰性対照と比較して、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上の結果より、シクロプロトリンの立体異性体4検体(A、B、C及びD)は代謝活性化法を含む本試験条件下で復帰変異誘発性がないものと判断された。

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。

シクロプロトリン立体異性体Aの復帰変異原性試験結果の詳細

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$) (S-9 Mix)	復帰変異コロニー数/plate			
		TA100		TA98	
		(-)	(+)	(-)	(+)
対照(DMSO)	-	105 106 (106)	111 141 (126)	18 23 (21)	32 46 (39)
立体異性体 A	10	118 152 (135)	106 110 (108)	16 28 (22)	41 55 (48)
	50	93 101 (97)	103 115 (109)	23 24 (24)	40 49 (45)
	100	124 135 (130)	116 134 (125)	20 29 (25)	40 43 (42)
	500	128 129 (129)	116 118 (117)	19 24 (22)	39 39 (39)
	1000	90 128 (109)	97 120 (109)	22 16 (19)	34 50 (42)
	5000	106 109 (108)	104 122 (113)	22 33 (28)	36 44 (40)
陽性 対照	AF-2	0.01 0.1	417 511 (464)		604 645 (625)
	BP	5		1093 1128 (1111)	1029 1035 (1032)

AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

BP : 3,4-Benzo[a]pyrene

表中の () 内の数値は2反復の平均を示す

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。

シクロプロトリン立体異性体Bの復帰変異原性試験結果の詳細

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	復帰変異コロニー数/plate			
		TA100		TA98	
		(-)	(+)	(-)	(+)
対照(DMSO)	—	105 106 (106)	111 141 (126)	18 23 (21)	32 46 (39)
立体異性体 B	10	116 121 (119)	117 132 (125)	18 25 (22)	54 59 (57)
	50	109 124 (117)	117 115 (116)	18 22 (20)	35 45 (40)
	100	112 128 (120)	131 136 (134)	19 24 (22)	35 45 (40)
	500	109 123 (116)	114 130 (122)	15 23 (19)	30 42 (36)
	1000	113 117 (115)	113 123 (118)	18 23 (21)	27 34 (31)
	5000	86 107 (97)	116 123 (120)	18 27 (23)	23 36 (30)
陽性 対照	AF-2	0.01 0.1	417 511 (464)		604 645 (625)
	BP	5		1093 1128 (1111)	1029 1035 (1032)

AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

BP : 3,4-Benzo[a]pyrene

表中の () 内の数値は2反復の平均を示す

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。

シクロプロトリン立体異性体Cの復帰変異原性試験結果の詳細

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$) (S-9 Mix)	復帰変異コロニー数/plate			
		TA100		TA98	
		(-)	(+)	(-)	(+)
対照 (DMSO)	—	131 140 (136)	127 132 (130)	19 26 (23)	34 51 (43)
立体異性体 C	10	121 126 (124)	116 122 (119)	16 20 (18)	30 32 (31)
	50	121 125 (123)	125 150 (138)	22 23 (23)	35 49 (42)
	100	124 129 (127)	119 146 (133)	18 25 (22)	32 46 (39)
	500	115 123 (119)	116 134 (125)	14 25 (20)	37 39 (38)
	1000	89 130 (110)	104 109 (107)	18 26 (22)	37 51 (44)
	5000	125 132 (129)	121 127 (124)	14 16 (15)	32 47 (40)
陽性 対照	AF-2	0.01 0.1	457 504 (481)		651 664 (658)
	BP	5		927 931 (929)	953 1085 (1019)

AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

BP : 3,4-Benzo[a]pyrene

表中の () 内の数値は2反復の平均を示す

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。

シクロプロトリン立体異性体Dの復帰変異原性試験結果の詳細

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	復帰変異コロニー数/plate			
		TA100		TA98	
		(-)	(+)	(-)	(+)
対照 (DMSO)	-	131 140 (136)	127 132 (130)	19 26 (23)	34 51 (43)
立体異性体 D	10	119 110 (115)	128 130 (129)	16 19 (18)	47 51 (49)
	50	106 115 (111)	95 103 (99)	21 21 (21)	40 50 (45)
	100	111 126 (119)	132 133 (133)	17 20 (19)	25 30 (28)
	500	109 132 (121)	113 125 (119)	15 15 (15)	38 40 (39)
	1000	109 118 (114)	103 114 (109)	14 18 (16)	48 53 (51)
	5000	109 134 (122)	113 124 (119)	24 30 (27)	30 48 (39)
陽性 対照	AF-2	0.01 0.1	457 504 (481)		651 664 (658)
	BP	5		927 931 (929)	953 1085 (1019)

AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

BP : 3,4-Benzo[a]pyrene

表中の () 内の数値は2反復の平均を示す

付表3. シクロプロトリンの立体異性体

記号	化 学 名	構 造 式	純度(%)
A	(<i>S</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (<i>R</i>)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxy-phenyl)cyclopropane carboxylate		
B	(<i>R</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (<i>S</i>)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxy-phenyl)cyclopropane carboxylate		
C	(<i>R</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (<i>R</i>)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxy-phenyl)cyclopropane carboxylate		
D	(<i>S</i>)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (<i>S</i>)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxy-phenyl)cyclopropanecarboxylate		

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)

①

(資料No. 31)

試験機関：

報告書作成年 年

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。

(b)

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

(資料No. 32)

試験機関：

報告書作成年 年

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。

申請者の追加考察

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)

(資料No. 33)

試験機関：

報告書作成年 年

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。

4)

(資料No. 34)

試験機関：

[G L P 対応]

報告書作成年 年

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。

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. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

3. 製剤を用いた試験成績

(1) 1%粉剤を用いた毒性試験

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 43)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 年

検体の純度：1%粉剤DL

[組成] シクロプロトリン原体

鋳物質微粉

凝集剤等

供試動物：Slc:Wistar/KY系ラット(7週齢)、

体重：雄 216.9±5.0g 雌 168.2±5.4g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を0.5% CMC-Na溶液に懸濁して体重100g当り2ml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、投与直前と投与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った。

結果：

投与方法	経口	
	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
症状発現及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	5000
死亡例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. 44)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 年

検体の純度：1%粉剤DL

[組成] シクロプロトリン原体
鋳物質微粉
凝集剤等

供試動物：Slc:ddY系マウス(6週齢)、

雄 30.5±0.6g 雌 24.6±0.6g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を0.5% CMC-Na溶液に懸濁して体重10g当り0.2ml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、投与直前と投与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った。

結果：

投与方法	経口	
	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
症状発現及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	5000
死亡例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。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No. 45)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 年

検体の純度：1%粉剤DL

〔組成〕 シクロプロトリン原体
鋳物質微粉
凝集剤等

供試動物：Slc:Wistar/KY系ラット(7週齢)、

体重：雄 208.8±3.1g 雌 157.2±3.1g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：蒸留水で湿らせた検体を塗布した4×5cmの綿布を剪毛した背部に24時間適用した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、投与直前と投与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投与部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

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

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。

また、投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の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。

4) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料No. 46)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 年

検体の純度：1%粉剤DL

〔組成〕 シクロプロトリン原体

鋳物質微粉

凝集剤等

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ 雌、19~20週齢、体重2.51~2.63 kg、
1群6匹

観察期間：3日間

但し、その後も影響が残っている動物については治癒するまでの期間観察した。

投与方法：検体0.5 gを蒸留水で湿らせ、剃毛した動物の背中の皮膚(2 cm×3 cm)に適用し、半閉塞貼付した。曝露時間は4時間とした。

観察項目：曝露終了後1、24時間、その後は7日後まで毎日刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、農林水産省ガイドラインに従って採点した。

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

動物番号	項目	最高評点	曝露後時間							
			1時間	24時間	2日	3日	4日	5日	6日	7日
1	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0				
	浮腫	4	0	0	0	0				
2	紅斑・痂皮	4	1	1	1	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	1	2	1	1	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0	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	24	2	4	2	1	1	1	1	0
	浮腫	24	0	0	0	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.3	0.7	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0
	浮腫	4	0	0	0	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。

検体除去1時間後に、非常に軽度の紅斑が2例認められた。紅斑は24時間後に最も強くなり、非常に軽度の紅斑が2例、はっきりした紅斑が1例みられたが、7日後には消失した。

以上の結果から、シクロプロトリン1%粉剤は、ウサギの皮膚に対して刺激性があるものと思われる。

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。

5) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No. 47)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 年

(

検体の純度：1%粉剤DL

〔組成〕 シクロプロトリン原体

鋳物質微粉

凝集剤等

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ 雌、17~20週齢、体重2.42~2.71 kg、
洗眼群3匹、非洗眼群6匹

観察期間：3日間観察、但し、その後も影響が残っている動物については治癒するまで
観察した。

投与方法：検体0.1 gを右眼に適用し、3匹は2分後に洗眼した。6匹については洗眼し
なかった。

観察項目：適用後1、24時間、その後、洗眼群では5日後まで、非洗眼群では8日後ま
で毎日、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農林水産省ガイドラインに
従って採点した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は、次頁の表のとおりである。

洗眼群では、投与1時間後に結膜発赤とわずかな浮腫が認められたが、これら
の変化は5日後に消失した。非洗眼群では、投与1時間後に結膜発赤と浮腫が
認められた。これらの変化のうち、浮腫は適用4日後に、発赤は適用8日後に
すべて消失した。

以上の結果から、シクロプロトリン1%粉剤は、ウサギの眼粘膜に対して、刺激性があ
るものと思われる。なお、洗眼による刺激性軽減効果が認められた。

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。

項目		最高 評点	適用後時間										
			1時間	24時間	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日		
非洗眼群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	0	0	0						
		虹 彩	2	0	0	0	0						
		結膜発赤	3	1	1	0	0						
		結膜浮腫	4	1	1	0	0						
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜発赤	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0
		結膜浮腫	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0		
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0		
		結膜発赤	3	1	2	1	1	1	1	1	1	0	
		結膜浮腫	4	2	1	1	0	0	0	0	0		
	動物 番号 4	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0				
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0				
		結膜発赤	3	1	1	1	1	1	0				
		結膜浮腫	4	1	0	0	0	0	0				
	動物 番号 5	角膜混濁	4	0	0	0	0	0					
		虹 彩	2	0	0	0	0	0					
		結膜発赤	3	1	1	1	1	0					
		結膜浮腫	4	3	1	1	0	0					
	動物 番号 6	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0				
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0				
		結膜発赤	3	1	1	1	1	1	0				
		結膜浮腫	4	2	1	1	1	0	0				
平均	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜発赤	3	1.2	1.2	0.8	0.8	0.7	0.3	0.3	0.2	0		
	結膜浮腫	4	1.7	0.8	0.7	0.2	0	0	0	0	0		
洗眼群 (3匹平均)	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0					
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	0					
	結膜発赤	3	1.0	1.0	1.0	0.7	0.3	0					
	結膜浮腫	4	0.7	0.3	0.3	0	0	0					

空欄は観察を行わなかったことを示す。

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) モルモットを用いた遅延型接触性過敏性試験

(資料No. 48)

試験機関：

[G L P 対応]

報告書作成年 年

検体の純度：1%粉剤DL

〔組成〕 シクロプロトリン原体

鋳物質微粉

凝集剤等

供試動物：Dunkin-Hartley系モルモット、体重 351~394 g、1群雌雄各10匹

観察期間：25日間(年12月8日~ 年1月2日)

試験方法：Magnusson-KligmanのMaximization 法による。

感作；モルモットの背部4×6 cmを剃毛し、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%)、流動パラフィン中2.5% (w/w)検体液及びフロインドのComplete Adjuvant・流動パラフィン等量混合液中2.5% (w/w)検体液を各0.1 ml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、動物の背部を再び剃毛した。試験群動物には、流動パラフィン中50% (w/w)検体液で飽和した濾紙(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。

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。試験群及び対照群動物の剃毛部の前方には流動パラフィン中20% (w/w)検体液約0.2 mlで飽和した濾紙(2×2 cm)を24時間閉塞貼布し、後方は同じ担体中10% (w/w)検体液を同様の方法で処置した。

観察項目：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：観察結果を次頁の表に示した。試験群動物で観察された皮膚反応は頻度、程度ともに陰性対照群動物でみられた反応と同等であった。

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1%粉剤は陰性であると判断される。

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										
	感作				惹起		皮膚反応評点					皮膚反応評点					皮膚反応評点								
							0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計	0		1	2	3	4	計
検体	第1回:2.5%検体 第2回:50%検体	20%検体	20	紅斑	10	10	0	0	0	10/20	8	12	0	0	0	12/20	16	4	0	0	0	4/20	0		
				浮腫	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20			
		10%検体		紅斑	17	3	0	0	0	3/20	18	2	0	0	0	2/20	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			
	第1回:担体 第2回:担体	20%検体		20	紅斑	14	6	0	0	0	6/20	14	6	0	0	0	6/20	16	4	0	0	0		4/20	0
					浮腫	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0		0/20	
		10%検体			紅斑	16	4	0	0	0	4/20	17	3	0	0	0	3/20	18	2	0	0	0		2/20	
					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	0	6	14	0	0	10/20	0	5	15	0	0	20/20	0	1	15	壊死: 4	4	20/20	95	
					浮腫	6	8	6	0	0	14/20	5	8	7	0	0	15/20	5	4	9	2	0	15/20		
		1%ホルマリン			紅斑	8	7	5	0	0	12/20	10	9	1	0	0	10/20	5	6	9	0	0	15/20		
					浮腫	20	0	0	0	0	0/20	19	1	0	0	0	1/20	19	0	1	0	0	1/20		
	第1回:担体 第2回:担体	5%ホルマリン		20	紅斑	5	14	1	0	0	15/20	5	13	2	0	0	15/20	12	8	0	0	0	8/20		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		

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。

(2) 2%粒剤を用いた毒性試験

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 49)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 年

検体の純度：2%粒剤

〔組成〕 シクロプロトリン原体
無機塩
結合剤等

供試動物：Slc:Wistar/KY系ラット(7週齢)、

体重：雄 220.6±4.1g 雌 167.1±4.9g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を乳鉢で粉砕し、0.5% CMC-Na溶液に懸濁して体重100g当り2ml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、投与直前と投与3、7、10及び14日後に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	2959、3846、5000、 6500、8450、10985	2959、3846、5000、 6500、8450、10985
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	6471 (5751~7309)	5391 (4807~6054)
死亡開始時間及び終了時間	(開始) 1時間後 (終了) 2日後	(開始) 30分後 (終了) 2日後
症状発現及び消失時間	(開始) 10分後 (消失) 4日後	(開始) 10分後 (消失) 3日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	3846	2959

中毒症状としては、雌雄に関係なく、自発運動の低下、チアノーゼ、流涎、下痢及び衰弱が観察された。

雌雄とも、6500 mg/kg投与群では10日後まで、雄の5000 mg/kg投与群では3日後に体重抑制が認められたが、以後回復した。

剖検所見では、死亡例に腺胃粘膜の出血及び肺のうっ血を認め、生存例に胃底境界部の肥厚を認めた。

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. 50)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 年

検体の純度：2%粒剤

〔組成〕シクロプロトリン原体

無機塩

結合剤等

供試動物：Slc:ddY系マウス(6週齢)、

体重：雄 29.4±1.1g 雌 24.5±0.9g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間観察

投与方法：検体を乳鉢で粉碎し、0.5% CMC-Na溶液に懸濁して体重10g当り0.2ml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、投与直前と投与3、7、10及び14日後に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	2254、2479、2727、 3000、3300、3630	2254、2479、2727、 3000、3300、3630
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	2761 (2535~2981)	2943 (2803~3093)
死亡開始時間及び終了時間	(開始)10分後 (終了)30分後	(開始)10分後 (終了)1日後
症状発現及び消失時間	(開始)投与直後 (消失)5時間後	(開始)投与直後 (消失)5時間後
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	<2254	2254
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2254	2254

中毒症状としては、雌雄に関係なく、自発運動の低下、鎮静が観察された。

体重については、生存例では、順調な増加がみられた。

剖検所見では、死亡例に腺胃粘膜の出血を認めたが、生存例には主要な組織・器官に特記すべき変化を認めなかった。

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. 51)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 年

検体の純度：2%粒剤

〔組成〕シクロプロトリン原体

無機塩

結合剤等

供試動物：Slc:Wistar/KY系ラット(7週齢)、

体重：雄 219.3±3.2g 雌 169.4±2.5g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：乳鉢で粉碎した検体を蒸留水で湿らせ塗布した4×5cmの綿布を剪毛した背部に24時間適用した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、投与直前と投与3、7、10及び14日後に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について投与部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	2000	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	>2000
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)	2000	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

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。

また、投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の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。

4) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料No. 52)

試験機関：

[G L P 対応]

報告書作成年 年

検体の純度：2%粒剤

[組成] シクロプロトリン原体
無機塩
結合剤等

供試動物：日本白色種 ウサギ 雄(12~13週齢、体重2.25~2.48 kg) 1群6匹

観察期間：3日間観察、但し、その後も影響が残っている動物については14日後まで観察した。

投与方法：検体を蒸留水で湿らせ、剪毛した動物の背中の皮膚(2 cm×3 cm)に0.5 g塗布した。塗布時間は4時間とした。

観察項目：塗布終了後1、24時間、その後は14日後まで毎日、塗布部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は、次頁の表のとおりである。

検体除去1時間後に、紅斑と軽度の浮腫が全例に認められた。浮腫は48時間後までに消失したが、紅斑は漸次痂皮となり、観察期間終了時の14日後においても軽度の紅斑が1例、痂皮が4例残存した。

以上の結果から、シクロプロトリン2%粒剤は、ウサギの皮膚に対して強い刺激性があるものと思われる。

動物 番号	項目	最高 評点	曝露後時間																								
			1時間	24時間	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	11日	12日	13日	14日										
			1	虹斑・痲皮 浮腫	4	2	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	
2	虹斑・痲皮 浮腫	4	1	2	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4			
3	虹斑・痲皮 浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
4	虹斑・痲皮 浮腫	4	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4			
5	虹斑・痲皮 浮腫	4	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4			
6	虹斑・痲皮 浮腫	4	1	1	1	1	1	1	1	1	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	0		
合計	虹斑・痲皮 浮腫	24	13	18	19	21	21	21	21	21	22	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	21	21	18	17
平均	虹斑・痲皮 浮腫	4	2.2	3.0	3.2	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.7	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.5	3.5	3.0	2.8
	虹斑・痲皮 浮腫	4	1.5	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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。

5) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No. 53)

試験機関：

[G L P 対応]

報告書作成年 年

検体の純度：2%粒剤

〔組成〕 シクロプロトリン原体

無機塩

結合剤等

供試動物：日本白色種 ウサギ 雌、13～14週齢、体重2.25～2.47 kg、
洗眼群3匹、非洗眼群6匹

観察期間：3日間観察、但し、その後も影響が残っている動物については治癒するまでの期間観察した。

投与方法：乳鉢で十分に粉碎した検体0.1 gを右眼に投与し、3匹は2分後に洗眼した。
6匹については洗眼しなかった。

観察項目：投与後1、24時間、その後は9日もしくは10日後まで毎日、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は、次頁の表のとおりである。

洗眼群では、投与1時間後に結膜の充血と浮腫が認められたが、これらの変化は、漸次回復に向い、10日後にはすべて消失した。非洗眼群では、投与1時間後に結膜の充血と浮腫が認められたが、これらの変化は漸次回復に向い、9日後にはすべて消失した。また、24時間後には角膜のび慢性混濁が認められたが、48時間後には消失した。

以上の結果から、シクロプロトリン2%粒剤は、ウサギの眼粘膜に対して、刺激性があり、この刺激性は洗眼によってもほとんど軽減され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。

項目		最高 評点	適用後時間											
			1時間	24時間	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	
非洗眼群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜発赤	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
		結膜浮腫	4	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	0				
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0				
		結膜発赤	3	2	1	1	1	1	0					
		結膜浮腫	4	2	1	1	0	0	0					
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		結膜発赤	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0		
		結膜浮腫	4	3	1	1	1	1	1	1	1	0		
	動物 番号 4	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0			
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0			
		結膜発赤	3	1	1	1	1	1	0	0	0			
		結膜浮腫	4	2	1	1	1	1	1	1	0			
	動物 番号 5	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0			
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0			
		結膜発赤	3	2	1	1	1	1	1	1	0			
		結膜浮腫	4	2	1	1	1	1	1	1	0			
	動物 番号 6	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜発赤	3	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	
		結膜浮腫	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	
平均	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜発赤	3	1.7	1.0	1.0	1.0	0.8	0.5	0.5	0	0	0		
	結膜浮腫	4	2.3	1.0	1.0	0.8	0.8	0.8	0.8	0.5	0.3	0		
洗眼群 (3匹平均)	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜発赤	3	1.7	1.0	1.0	1.0	0.7	0.3	0.3	0	0	0	0	
	結膜浮腫	4	3.0	1.3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7	0.3	0	

空欄は観察を行わなかったことを示す。

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) モルモットを用いた遅延型接触過敏性試験

(資料No. 54)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年

年

検体の純度：2%粒剤

〔組成〕 シクロプロトリン原体
無機塩
結合剤等

供試動物：Dunkin-Hartley系モルモット(体重 321~415 g)、1群雌雄各10匹

観察期間：47日間観察(年7月8日～ 年8月23日)

方 法：Magnusson-KligmanのMaximization 法による。

感作；モルモットの背部を剃毛して、前方部、中央部及び後方部にそれぞれフロインドのComplete Adjuvant、検体(シクロプロトリン2%粒剤)の5%(w/v)蒸留水溶液及び検体の5%(w/v)Adjuvant液を0.1 ml宛皮内注射した。

なお、陰性対照群には、それぞれAdjuvants、蒸留水、5%(w/v)の蒸留水を含むAdjuvant液を皮内注射した。6日間経過後、薬剤の吸収を高めるため、全動物にラウリル硫酸ナトリウムを10%(w/v)含むワセリンを剃毛部によくすり込んだ。翌日、投与群には検体を、また、対照群には蒸留水のみを吸収させた40 mm×25 mmの脱脂綿で剃毛部を覆い、48時間閉塞貼布した。

惹起；皮内注射から21日経過後に、全動物の両腹側部を面積がそれぞれ50 mm×50 mmとなるよう剃毛し、翌日左腹側部には蒸留水を、右腹側部には検体の80%(w/v)蒸留水溶液を吸収させた直径10 mmの脱脂綿で覆い、24時間閉塞貼布した。第1回の惹起結果から、さらに低用量の検体を用いる必要があると判断し、29日目に第2回の惹起として検体の60%(w/v)蒸留水溶液を、前回と左右を入れかえて、右側に蒸留水のみ、左側に検体を含む蒸留水を接触させた。

観察項目：貼布した覆いを取り去った後、約24時間及び48時間目に紅斑及び浮腫の有無を調査した。

結 果：シクロプロトリン2%粒剤の80%(w/v)蒸留水溶液による第1回目の惹起では、対照群4例と投与群5例に軽度の斑点状の紅斑が、また投与群の3例に軽度の融合性ないし中度の斑点状の紅斑が認められた。

シクロプロトリン2%粒剤の60%(w/v)蒸留水溶液による第2回目の惹起では、対照群1例と投与群2例で軽度の紅斑が、また対照群1例と投与群6例に軽度の融合性ないし中度の斑点状の紅斑が認められた。

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。

		投与薬物			供試動物数	皮膚反応評点					計
		感作1	感作2	惹起		0	±	1	2	3	
惹起1	投与群	5%蒸留水溶液/皮内 5%FCA 溶液/皮内	100%検体/経皮	80%蒸留水溶液	20	12	5	1	2	0	8/20
	対照群	蒸留水/皮内 FCA 溶液/皮内	蒸留水/経皮	80%蒸留水溶液	20	16	4	0	0	0	4/20
惹起2	投与群	5%蒸留水溶液/皮内 5%FCA 溶液/皮内	100%検体/経皮	60%蒸留水溶液	20	12	2	6	0	0	8/20
	対照群	蒸留水/皮内 FCA 溶液/皮内	蒸留水/経皮	60%蒸留水溶液	20	18	1	1	0	0	2/20

0 : 無反応 ± : 軽い斑点状紅斑
 1: 軽度であるが融合性紅斑ないし中程度の斑点状紅斑
 2: 中程度の融合性紅斑 3: 重症の紅斑

以上、シクロプロトリン2%粒剤で感作した群での検体の60% (w/v) 蒸留水溶液による惹起において、明らかな紅斑反応の発生例数が多かったことから、シクロプロトリン2%粒剤は遅延型接触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。

(3) 10%乳剤を用いた毒性試験

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 55)

試験機関：

報告書作成年 年

検体の純度：10%乳剤

〔組成〕 シクロプロトリン原体

溶剤

界面活性剤

供試動物：Jcl-SD 系ラット、6週齢、体重 雄 172.6±3.4 g、雌 140.6±3.8 g

1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を蒸留水に乳濁し体重100g当り1mlを絶食下(投与前16時間)で強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、投与直前と投与3、7、10及び14日後に体重を測定した。試験終了時に、全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0、2500、5000	0、2500、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
症状発現及び消失時間	(開始)10分後 (消失)2日後	(開始)10分後 (消失)2日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

中毒症状としては、雌雄に関係なく、自発動物の減少、歩行異常、鎮静及び流涙が観察された。

雄の5000 mg/kg投与群では体重増加抑制が試験終了時まで認められ、雌の検体投与群では3日後に体重増加抑制が認められたが、以後対照群と変わりなく増加した。

剖検所見では、腺胃粘膜の肥厚が認められた。

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) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No. 56)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 年

検体の純度：10%乳剤

[組成] シクロプロトリン原体
溶剤
界面活性剤

供試動物：Slc:ddy 系マウス、6週齢、体重 雄 32.3±0.9 g、雌 27.1±1.3 g、
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を蒸留水に乳濁し体重10g当り0.2ml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、投与直前と投与3、7、10及び14
日後に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について
組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	1347、1751、2276、 2959、3846、5000	1347、1751、2276、 2959、3846、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	1940 (1707~2185)	2000 (1776~2245)
死亡開始時間及び終了時間	(開始)10分後 (消失)6時間後	(開始)10分後 (消失)1日後
症状発現及び消失時間	(開始)10分後 (消失)2日後	(開始)10分後 (消失)2日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	1347	1347

中毒症状としては、雌雄に関係なく、鎮静、呼吸困難、チアノーゼ及び自発運動の低下が観察された。

雄の生存例では体重増加抑制が試験終了時まで認められたが、雌では体重増加抑制を認めなかった。

剖検所見では、死亡例に肺のうっ血及び腺胃粘膜の出血を認めたが、生存例では、主要な組織・器官に特記すべき変化を認めなかった。

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. 57)

試験機関：

報告書作成年 年

検体の純度：10%乳剤

〔組成〕 シクロプロトリン原体
溶剤
界面活性剤

供試動物：Jcl-SD 系ラット、7週齢、体重 雄 236.1 ± 4.0 g、雌 179.5 ± 4.2 g
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：未希釈の検体を4×5cmの面積で剪毛した背部に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、投与直前と投与3、7、10及び14日後に体重を測定した。試験終了時に、全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0、1000、2000	0、1000、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	>2000
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)	2000	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

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。

また、投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の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。

4) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料No. 58)

試験機関：

[G L P 対応]

報告書作成年 年

検体の純度：10%乳剤

〔組成〕 シクロプロトリン原体
溶剤
界面活性剤

供試動物：日本白色種ウサギ 雄、体重2.20～2.66 kg、1群6匹

観察期間：3日間

但し、その後も影響が残っている動物については治癒するまでの期間観察した。

投与方法：ウサギの背部の被毛を動物用電動バリカンで剪毛し、電気カミソリで剃毛した。2×3 cmの塗布部位を左右2カ所設けた。右側には原液投与の場合、検体をそのまま0.5 ml塗布した2×3 cmのガーゼを適用し、1000倍希釈液(使用時濃度)の場合、検体の1000倍希釈液0.5 mlを塗布したガーゼを適用した。左側はガーゼのみを適用した。塗布時間は4時間とした。

観察項目：59農蚕第4200号通達「毒性に関する試験成績を作成するにあたっての指針、1985年」に準拠し、検体除去後1、24、48及び72時間にその後は原液投与群で11日後まで毎日、塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、皮膚反応の判定を行った。
一般症状及び体重変化についてもあわせ観察した。

結果：観察した原液投与の刺激性変化の評点は、次頁の表のとおりである。
原液投与群では、検体除去1時間後に非常に軽度の紅斑が認められた。紅斑は24時間後に最も強くなり、その後症状は回復に向かい、11日後には消失した。
1000倍希釈液投与群では、いずれの観察時においても刺激性変化を認めなかった。

以上の結果から、シクロプロトリン10%乳剤は、ウサギの皮膚に対して刺激性があると判断した。しかし、使用時濃度の1000倍希釈液には皮膚一次刺激性はないと判断した。

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。

動物 番号	項目	最高 評点	曝露後時間											
			1時間	24時間	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	11日
1	虹斑・痂皮	4	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	虹斑・痂皮	4	1	0	0	0								
	浮腫	4	0	0	0	0								
3	虹斑・痂皮	4	1	1	0	0								
	浮腫	4	0	0	0	0								
4	虹斑・痂皮	4	1	1	1	0								
	浮腫	4	0	0	0	0								
5	虹斑・痂皮	4	1	2	1	1	1	1	1	1	0			
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
6	虹斑・痂皮	4	1	2	1	1	1	1	1	0				
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0				
合計	虹斑・痂皮	24	6	8	5	4	3	3	3	2	1	1	1	0
	浮腫	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均	虹斑・痂皮	4	1.0	1.3	0.8	0.7	0.5	0.5	0.5	0.3	0.2	0.2	0.2	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	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。

5) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No. 59)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 年

検体の純度：10%乳剤

〔組成〕 シクロプロトリン原体
溶剤
界面活性剤

供試動物：日本白色種ウサギ 雄、体重 2.22～2.52 kg、
原液投与の非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹
1000倍希釈液(使用時濃度)投与の非洗眼群 6 匹

観察期間：3日間

但し、その後も影響が残っている動物については治癒するまでの期間観察した。

投与方法：原液投与の場合、検体をそのまま0.1 ml右眼に投与し、3匹は2分後に生理食塩水で洗眼し、6匹については非洗眼とした。

1000倍希釈液の場合、検体の1000倍希釈液0.1 mlを右眼に投与し、非洗眼とした。

観察項目：59農蚕第4200号通達「毒性に関する試験成績を作成するにあたっての指針、1985年」に準拠し、適用1、24、48及び72時間後に、その後は原液投与の非洗眼群では15日後まで、原液投与の洗眼群では16日後まで毎日、角膜、虹彩、結膜を観察し、眼障害の判定を行った。
一般症状及び体重変化についてもあわせ観察を行った。

結果：観察した刺激性変化の評点は、次頁以降の表のとおりである。

原液投与の非洗眼群及び洗眼群では、投与1時間後に角膜のび慢性混濁、結膜の多少の血管の充血、眼瞼の閉鎖を伴った腫脹が認められた。これら変化は非洗眼群で15日後までに、洗眼群で16日後までに消失した。

1000倍希釈液投与の非洗眼群では、いずれの観察時においても刺激性変化を認めなかった。

以上の結果から、シクロプロトリン10%乳剤は、ウサギの眼粘膜に対して、刺激性があり、この刺激性は洗眼によってもほとんど軽減されないと判断した。しかし、使用時濃度の1000倍希釈液には眼粘膜一次刺激性はないと判断した。

原液投与による刺激性変化の評点

項目	最高 評点	適用後時間																	
		1時間	24時間	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	11日	12日	13日	14日	15日	16日	
動物 番号 1	角膜混濁	4	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	結膜浮腫	4	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動物 番号 2	角膜混濁	4	1	1	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	結膜浮腫	4	3	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動物 番号 3	角膜混濁	4	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	結膜浮腫	4	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動物 番号 4	角膜混濁	4	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	結膜浮腫	4	4	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動物 番号 5	角膜混濁	4	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	結膜浮腫	4	3	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動物 番号 6	角膜混濁	4	0	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	結膜浮腫	4	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均	角膜混濁	4	0.7	1.0	1.3	1.0	1.3	1.3	1.0	1.3	1.3	1.3	1.3	1.0	0.8	0.7	0.3	0.3	0.3
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	1.0	1.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	0.2	0	0	0
	結膜浮腫	4	3.2	2.3	1.0	0.8	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洗眼群 (3匹平均)	角膜混濁	4	1.0	1.0	1.0	1.3	1.3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	虹彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	1.3	2.0	1.7	1.3	1.0	1.0	1.0	1.0	0.3	0.3	0	0	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	3.0	2.0	1.0	1.0	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

空欄は観察を行わなかったことを示す。

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倍希釈液投与による刺激性変化の評点

項目		最高 評点	適用後時間				
			1時間	24時間	2日	3日	
非洗 眼群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	0	0	0	0
	平均	角膜混濁	4	0	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0	0	0	0
		結膜浮腫	4	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。

6) モルモットを用いた遅延型接触性過敏性試験

(資料No. 60)

試験機関：

[G L P 対応]

報告書作成年 年

検体の純度：10%乳剤

〔組成〕 シクロプロトリン原体

溶剤

界面活性剤

供試動物：Dunkin-Hartley系モルモット、体重 247～303 g、1群雌雄各10匹

観察期間：31日間観察(年7月8日～ 年8月23日)

試験方法：Magnusson-kligmanのMaximization法による。

感作；モルモットの背部4×6 cmを剃毛し、前方部、中央部及び後方部の左右それぞれに、F C A、検体の10% (v/v)蒸留水溶液、検体の10% (v/v) F C A溶液を0.1 mlずつ皮内投与した。一方、対照群にはF C A、蒸留水、F C A蒸留水昆液を皮内注射した(一次感作)。

皮内注射7日後に検体の吸収を高めるために、全動物に対して10% (w/v) ラウリル硫酸ナトリウムワセリンを剃毛した注射部位によくすり込んだ。皮内注射8日後に、検体投与群において、検体原液を吸収させた40 mm×25 mmの濾紙で注射部位を覆い、48時間閉塞貼布した(二次感作)。

なお、対照群においては蒸留水を用い同様の処置をした。

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。

惹起；皮内注射21日後に、全動物の両腹側部を、面積がそれぞれ50 mm×50 mmとなるように刈毛した。翌日、左腹側部には蒸留水を、右腹側部には検体40% (v/v) 蒸留水溶液をそれぞれ吸収させた直径10 mmの濾紙で覆い、24時間閉塞貼布した。

さらに皮内注射29日後に、右腹側部には蒸留水を、左腹側部には10% (v/v) 蒸留水溶液を塗布することにより、2回目の惹起を行った。

観察項目：検体除去後、ほぼ24時間及び48時間後に惹起部位における皮膚の紅斑または浮腫の有無を肉眼的に観察し、反応の程度を5段階に評点した。また、全動物の体重を毎日測定した。

結果：検体40% (v/v) 蒸留水溶液で惹起した1回目では、対照群3匹、検体投与群3匹に軽度の斑点状紅斑が、また、対照群5匹、検体投与群6匹に軽度な融合性ないし中程度の斑点状紅斑が認められた。検体10% (v/v) 蒸留水溶液で惹起した2回目では、対照群2匹、検体投与群2匹に軽度の斑点状紅斑が、また、試験群6匹に軽度の融合性ないし中程度の斑点状紅斑が認められた。

		投与薬物			供試動物数	皮膚反応評点					計
		感作1	感作2	惹起		0	±	1	2	3	
惹起1	検体投与群	10%蒸留水溶液/皮内 10%FCA 溶液/皮内	100%原液/経皮	40%蒸留水溶液/経皮	20	12	3	6	0	0	8/20
	対照群	蒸留水/皮内、 FCA 溶液/皮内	蒸留水/経皮	40%蒸留水溶液/経皮	20	12	3	5	0	0	8/20
惹起2	検体投与群	10%蒸留水溶液/皮内 10%FCA 溶液/皮内	100%原液/経皮	40%蒸留水溶液/経皮	20	13	2	5	1	0	7/20
	対照群	蒸留水/皮内、 FCA 溶液/皮内	蒸留水/経皮	40%蒸留水溶液/経皮	20	18	2	0	0	0	2/20

0：無反応 ±：軽い斑点状紅斑
1：軽度であるが融合性紅斑ないし中程度の斑点状紅斑
2：中程度の融合性紅斑 3：重症の紅斑

以上の結果から、Maximization法による皮膚感作性試験では、シクロプロトリン乳剤10は遅延型接触過敏性を有すると判断した。

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。

(4) 5%粒剤を用いた毒性試験

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 61)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 年

検体の純度：5%粒剤

〔組成〕 シクロプロトリン原体

無機塩

結合剤等

供試動物：Slc:Wistar/ST系ラット、6週齢、体重 雄 152~185 g、雌 113~140 g
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間(実施期間 年4月15日～ 年6月14日)

投与方法：検体を乳鉢で十分に粉碎したのち、精製水に均等分散させ、所定濃度となるように用時調製した投与液を体重100g当り1mlで絶食下(約17時間)、金属製胃ゾンデを用いて1回経口投与した。対照群には精製水を同様に投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、投与直前と投与3、7、10及び14日後に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0、2000、2500、 3200、4000、5000	0、2000、2500、 3200、4000、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	3933 (3503~4623)	3466 (3157~3835)
死亡開始時間及び終了時間	(開始)投与2時間後 (終了)投与24時間後	(開始)投与2時間後 (終了)投与24時間後
症状発現及び消失時間	(開始)投与20分後 (消失)投与6時間後	(開始)投与20分後 (消失)投与6時間後
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2500	2500

中毒症状としては、雌雄ともに2500 mg/kg以上の投与群に自発運動の低下及び

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。

腹臥が観察されたが、投与24時間後には全て消失した。

体重変化としては、雄の4000及び5000 mg/kg投与群において投与3日後に体重増加抑制がみられたが、投与7日後には回復し、その他の投与群では観察期間をとおして異常は認められなかった。

解剖所見では雌雄の死亡例に肺、腺胃及び小腸に出血がみられ、一部の生存例には前胃の肥厚も認められた。

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) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No. 62)

試験機関：

[G L P 対応]

報告書作成年 年

検体の純度：5%粒剤

〔組成〕 シクロプロトリン原体

無機塩

結合剤等

供試動物：Slc:ICR 系マウス、6週齢、体重・雄 25.6~30.3 g、雌 21.4~26.3 g
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間(実施期間 年4月15日～ 年6月14日)

投与方法：検体を乳鉢で十分に粉砕したのち、精製水に均等分散させ、所定濃度となるように用時調製した投与液を体重10g当り0.1mlで絶食下(約17時間)、金属製胃ゾンデを用いて1回経口投与した。対照群には精製水を同様に投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、投与直前と投与3、7、10及び14日後に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0、2000、2600、 3500、4600、6000	0、2000、2600、 3500、4600、6000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	4017 (3460~4774)	4928 (4089~7066)
死亡開始時間及び終了時間	(開始)投与10分後 (終了)投与24時間後	(開始)投与20分後 (終了)投与24時間後
症状発現及び消失時間	(開始)投与10分後 (消失)投与6時間後	(開始)投与10分後 (消失)投与6時間後
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2600

中毒症状としては、雄の2000 mg/kg以上の投与群及び雌の2600 mg/kg以上の投

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。

与群で投与10～20分後から自発運動の低下が観察されたが、投与24時間後には全て消失した。

体重については、順調な増加がみられた。

解剖所見では雌雄の死亡例に腺胃の出血がみられ、生存例には前胃の肥厚及び前胃と肝臓との癒着が認められた。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No. 63)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 年

検体の純度：5%粒剤

〔組成〕 シクロプロトリン原体

無機塩

結合剤等

供試動物：Slc:Wistar/ST系ラット、7週齢、体重 雄 224~246 g、雌 202~225 g
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間(実施期間 年4月15日～ 年6月14日)

投与方法：適用約24時間前に電動バリカンでラットの背部を5×6cmで剪毛し、適用時に精製水で湿らせた。検体は乳鉢で十分に粉砕したのち、所定量を4×5cmのリント布上に均一に広げた後、精製水で湿らせ背部皮膚に適用した。適用時間は24時間とした。対照群にはリント布のみを24時間適用した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、投与直前と投与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投与部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、2000	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

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。

また、投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の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。

4) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料No. 64)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 年

検体の純度：5%粒剤

〔組成〕 シクロプロトリン原体

無機塩

結合剤等

供試動物：日本白色種ウサギ 雄、12～13週齢、体重 2.04～2.31 kg、1群6匹

観察期間：5日間(実施期間 年4月26日～ 年6月24日)

投与方法：ウサギの背部被毛を適用前日に電動バリカンで剪毛し、電気カミソリで剃毛した。2×3 cmの試験部位を左右2カ所設けた。左側には乳鉢を用いて十分に粉砕した検体0.5 gを適量の精製水で湿らせ塗布した2×3 cmのリント布を、右側には同量の精製水で湿らせたリント布のみを適用した。適用時間は4時間とし、皮膚に残った検体は除去した。

観察項目：59農蚕第4200号通達「毒性に関する試験成績を作成するにあたっての指針、1985年」に準拠し、検体除去1、24、48及び72時間後に、その後は5日後まで毎日、塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、皮膚反応の判定を行った。一般症状及び体重変化についてもあわせて観察した。

結果：観察した刺激性変化の評点は、次頁の表のとおりである。

検体除去1時間後より6例中1例に非常に軽度の紅斑及び非常に軽度の浮腫が観察されたが、5日後には消失した。

なお、一般症状及び体重変化に検体適用に起因すると思われる影響は認められなかった。

以上の結果から、シクロプロトリン5%粒剤はウサギの皮膚に対して軽度な刺激性があると判定した。

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。

動物 番号	項目	最高 評点	曝露後時間					
			1時間	24時間	2日	3日	4日	5日
1	虹斑・痂皮	4	0	0	0	0		
	浮腫	4	0	0	0	0		
2	虹斑・痂皮	4	0	0	0	0		
	浮腫	4	0	0	0	0		
3	虹斑・痂皮	4	0	0	0	0		
	浮腫	4	0	0	0	0		
4	虹斑・痂皮	4	0	0	0	0		
	浮腫	4	0	0	0	0		
5	虹斑・痂皮	4	1	1	1	1	1	0
	浮腫	4	1	1	0	0	0	0
6	虹斑・痂皮	4	0	0	0	0		
	浮腫	4	0	0	0	0		
合計	虹斑・痂皮	24	1	1	1	1	1	0
	浮腫	24	1	1	0	0	0	0
平均	虹斑・痂皮	4	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0
	浮腫	4	0.2	0.2	0	0	0	0