

クロチアニジンの毒性試験の概要

住化武田農薬株式会社

技術本部 開発部

開発第三グループ

(平成 14 年 11 月 1 日受理)

薬 剤 の 概 要

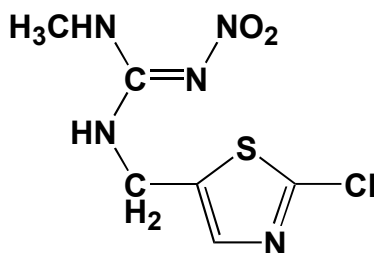
クロチアニジンは武田薬品工業株式会社が創製開発したチアゾール環を有する新しいタイプのネオニコチノイド系殺虫剤である。本剤はウンカ・ヨコバイ類、アブラムシ類、コナジラミ類、カメムシ類、コナカイガラムシ類、ツノロウムシ類等の半翅目害虫、ミナミキイロアザミウマ、チャノキイロアザミウマ等のアザミウマ目害虫、イネミズゾウムシ、イネドロオウムシ、ゴマダラカミキリ、コガネムシ類等の甲虫目害虫、シンクイムシ類、チャノホソガ、キンモンホソガ、ギンモンハモグリガ、モモハモグリガ、ミカンハモグリガ等の鱗翅目害虫、更にはマメハモグリバエ等の双翅目害虫などの幅広い害虫に低薬量で卓効を示し、作物に対して安全性の高い化合物である。また薬剤施用方法も散布、育苗箱処理、植穴処理、株元処理、種子処理など多様な処理方法が可能である。

本化合物の化学構造及び物理的・化学的性質を以下に示す。

一般名：クロチアニジン(clothianidin)

化学名：(E)-1-(2-chloro-1,3-thiazol-5-ylmethyl)-3-methyl-2-nitroguanidine

構造式：



分子式：C₆H₈ClN₅O₂S

分子量：249.68

色 調：無色

形 状：固体（粉末）

臭 気：無臭

融 点：176.8

蒸気圧：1.3 × 10⁻¹⁰ Pa (25)

密 度：1.61 g/ml (20)

溶解度：

水：0.327 g/l；アセトン：15.2 g/l；メタノール：6.26 g/l；
酢酸エチル：2.03 g/l；ジクロロメタン：1.32 g/l；キシレン：0.0128 g/l；*n* ヘプ
タン：<0.00104 g/l；*n* オクタノール：0.938 g/l
測定温度は 20（水），25（有機溶媒）
分配係数：Log Pow = 0.7（*n* オクタノール/水，25）
解離定数：pKa = 11.09（20）

急性毒性試験

クロチアニジン原体及び製剤のラット，マウスにおける経口，経皮及び吸入の各経路による急性毒性試験結果を表 1 に示す．

中毒症状としては，経口投与で自発運動の低下，眼瞼閉鎖及び振戦などがみられたが，経皮投与では全く異常は認められなかった．鼻部暴露による吸入毒性試験では運動失調及び半閉眼などが認められた．

刺激性試験

1. 眼刺激性試験

クロチアニジン原体 66 mg（0.1 ml 相当）をニュージーランド白色種雄ウサギ 6 匹の左眼に適用し，右眼を対照眼として適用直後，適用 30 分，1，4，24，48 及び 72 時間後における眼の角膜，紅彩及び結膜の刺激性変化を観察した．

結膜の発赤，浮腫及び分泌物が認められたが，これらの刺激性変化は全て 24 時間以内に消失した．角膜及び紅彩の刺激性変化については何ら認められなかった．

以上の結果から，クロチアニジン原体はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があるものと判断された．

（Covance Laboratories UK，1997 年）

2. 皮膚刺激性試験

ニュージーランド白色種雌雄ウサギ 6 匹の背部皮膚を刈毛し，蒸留水で湿らせた後，クロチアニジン原体 500 mg を 4 時間適用した．検体除去 1，24，48 及び 72 時間後に皮膚の刺激性変化（紅斑，痂皮及び浮腫）を観察した結果，いずれの動物においても紅斑，浮腫及び痂皮形成等の変化は認められなかった．

以上の結果から，クロチアニジン原体はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断された．

（Covance Laboratories UK，1997 年）

表 1 . クロチアニジンの急性毒性試験結果

検体	動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ 値 (mg/kg)	試験機関 (報告書作成年)
原体	ラット	経口	雌雄	>5000	Covance Laboratories UK (1997-1998)
		経皮	雌雄	>2000	
		吸入	雌雄	>6.141 ^{a)}	
	マウス	経口	雄	389	
			雌	465	
50%水和剤	ラット	経口	雄	1710 で死亡なし	Covance Laboratories UK (2000)
			雌	1628.3	
		経皮	雌雄	>2000	
16%水和剤	ラット	経口	雌雄	>2000	(株)ボゾリサーチセンター (1999)
		経皮	雌雄	>5000	
	マウス	経口	雄	3423	
			雌	3657	
1.5%箱粒剤	ラット	経口	雌雄	>5000	(株)ボゾリサーチセンター (1999)
		経皮	雌雄	>2000	
	マウス	経口	雌雄	>5000	
1.0% 1キ口粒剤	ラット	経口	雌雄	>5000	(株)ボゾリサーチセンター (1999)
		経皮	雌雄	>2000	
	マウス	経口	雌雄	>5000	
0.5%粒剤	ラット	経口	雌雄	>5000	(株)ボゾリサーチセンター (2000)
		経皮	雌雄	>2000	
	マウス	経口	雌雄	>5000	
0.15%粉剤 DL	ラット	経口	雌雄	>5000	(株)ボゾリサーチセンター (1999)
		経皮	雌雄	>2000	
	マウス	経口	雌雄	>5000	

^{a)}LC₅₀ 値 mg/l (4 時間暴露)

皮膚感作性試験

Hartley 系モルモット雌 1 群 20 匹 (検体処置群及びその対照群) を用い , Magnusson & Kligman (Maximisation) 法に準じて試験を実施した .

感作 : 肩甲骨上の皮膚を 2×4 cm の広さに刈毛し , 検体処置群にはフロイント完全アジュバンド (FCA) 乳化液 , 検体 1.0% 溶液及び検体 1.0% 乳化液 (FCA 混合液) を皮内注射した . 陽性対照として 0.1% ジニトロクロロベンゼン (DNCB) を用いた .

皮内注射 7 日後に検体処置群の注射部位を刈毛し , その部位に検体の 55% 溶液を , また

陽性対照には 0.5%DNCB 溶液をそれぞれリント布に含ませ、モルモットの背部皮膚へ 48 時間閉塞貼付した。

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

閉塞貼付除去 24 及び 48 時間後に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無を肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman の基準に従って採点した。

検体除去 24 及び 48 時間後におけるクロチアニジン原体の感作率は 0%であり、皮膚感作性は認められなかった。一方、陽性処置群の感作率は 80%であり、中等度から強度の皮膚感作性が認められた。

以上の結果から、クロチアニジン原体のモルモットにおける皮膚感作性はないものと判断された。

(Covance Laboratories UK , 1997 年)

亜急性毒性試験

1. ラットを用いた 3 か月亜急性毒性試験

クロチアニジン原体を 0, 150, 500 及び 3000 ppm 含有した飼料を 1 群雌雄各 15 匹の SD 系ラットに 3 か月間自由摂取させた。更に対照群及び 3000 ppm 投与群については 7 週間の回復群も設けた。

検体投与に関連した影響としては 3000 ppm 投与群の雌雄において有意な体重増加抑制が認められた。また同投与群雌雄の血液生化学的検査において肝薬物代謝酵素活性 (チトクロム P-450 等) の上昇も認められた。これは検体投与によって肝臓の薬物代謝能が亢進したものと考えられたが、臓器重量には異常は認められず、病理組織学的検査については 3000 ppm 投与群の雄において脾臓の色素沈着所見の増加が認められたのみであった。

以上の結果から、本試験でのクロチアニジン原体の無毒性量は雌雄ともに 500 ppm (雄 : 27.9 mg/kg/day , 雌 : 34.0 mg/kg/day) であると判断された。

(Bayer Corporation USA , 2000 年)

クロチアニジン原体を 0, 325, 650, 1500 及び 2250 ppm 含有した飼料を 1 群雌雄各 4 匹のビーグル犬に 3 か月間自由摂取させた。

検体投与に関連した影響として、2250 ppm 投与群の雄において体重増加抑制、同投与群の雌雄において投与 1~5 週時に飼料摂取量の低下、白血球数、リンパ球数及び分葉核好中球数の低下が認められた。また 1500 及び 2250 ppm 投与群の雌雄において消瘦所見の増加、アルブミン、総蛋白 (1500 ppm 投与群の雄を除く) 及び ALT 値の低下が認められた。

以上の結果から、本試験でのクロチアニジン原体の無毒性量は 650 ppm (雄 19.3 mg/kg/day , 雌 21.2 mg/kg/day) であると判断された。

(Covance Laboratories Vienna USA , 2000 年)

慢性毒性及び発がん性試験

1. ラットを用いた 24 か月慢性毒性・発がん性試験

クロチアニジン原体を 0, 150, 500, 1500 及び 3000 ppm 含有した飼料を 1 群雌雄 80 匹の SD 系ラットに 24 か月間自由摂取させた。投与 53 週時に 1 群雌雄各 18~20 匹を途中計画殺し、投与終了時に全生存動物を屠殺した。

検体投与に関連した影響として、1500 及び 3000 ppm 投与群の雌雄及び 500 ppm 投与群の雌において有意な体重増加抑制及び飼料摂取量の低下が認められ、3000 ppm 投与群の雄において無機リン値の上昇、腎盂の鉱質沈着及び移行上皮過形成、腺胃の出血及び浮腫、肝臓の好酸性細胞巣所見の増加が認められた。また同投与群の雌では腺胃のびらん及び浮腫、肝臓の好酸性細胞巣所見の増加が認められ、更に 500, 1500 及び 3000 ppm 投与群の雌においては卵巣の間質腺過形成所見の増加が認められた。臓器重量については検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験でのクロチアニジン原体の無毒性量は雄 500 ppm (27.4 mg/kg/day)、雌 150 ppm (9.7 mg/kg/day) であり、催腫瘍性はないものと判断された。(Covance Laboratories Madison USA, 2000 年)

2. マウスを用いた 18 か月発がん性試験

クロチアニジン原体を 0, 100, 350, 700 及び 1250 ppm 含有した飼料を 1 群雌雄 50 匹の ICR 系マウスに 18 か月間自由摂取させた。投与開始から 4 週時に 1250 ppm 投与群において軽微な毒性徴候しか認められなかったことから、投与開始 5 週時より 700 ppm 投与群の投与量を 2000 ppm に上げた。その結果、2000 ppm 投与群において体重増加抑制が認められたものの依然として最大耐量に達していないと考えられたため、試験開始 11 週時より 2000 ppm 投与群の投与量を 2500 ppm に上げた。その後、死亡及び過度の体重増加抑制が認められ、最大耐量を超えていると考えられたことから、投与開始 35 週時より投与量を 2500 ppm から体重増加抑制の程度に応じて雄 2000 ppm、雌 1800 ppm へと変更した。

検体投与に関連した影響として、1250 及び 2000/1800 ppm 投与群の雌雄において有意な体重増加抑制が認められ、また 2000/1800 ppm 投与群の雌雄において飼料摂取量の低下が認められた。臓器重量については検体投与に関連した影響は認められず、病理組織学的検査については 1250 及び 1800 ppm 投与群の雌及び 100, 1250 及び 2000 ppm 投与群の雄の肝臓において肝細胞肥大の所見が認められた。この所見は肝臓の薬物代謝酵素活性が誘導されたために認められたものであり、生体異物に対する薬理学的反応と考えられたことから検体投与による有害な影響とは考えられなかった。

以上の結果から、本試験でのクロチアニジン原体の無毒性量は 350 ppm (雄 47.2 mg/kg/day、雌 65.1 mg/kg/day) であり、催腫瘍性はないものと判断された。(Covance Laboratories Madison USA, 2000 年)

3. イヌを用いた 12 か月慢性毒性試験

クロチアニジン原体を 0, 325, 650, 1500 及び 2000 ppm 含有した飼料を 1 群雌雄各 4 匹のビーグル犬に 12 か月間自由摂取させた。

検体投与に関連した影響として、2000 ppm 投与群の雌雄において耳部に限局性紅斑所見が認められ、白血球数、好中球数の減少及び ALT 値の減少も認められた。また同投与群の雄においては投与開始 1 週時に有意な体重減少、同投与群の雌においては軽度な体重増加抑制及び投与開始時に飼料摂取量の低下が認められた。更に 1500 ppm 投与群の雌でも耳部に限局性紅斑所見が認められ、650 及び 1500 ppm 投与群の雌雄においても ALT 値の減少が認められた。

以上の結果から、本試験でのクロチアニジン原体の無毒性量は 325 ppm (雄 7.8 mg/kg/day, 雌 8.5 mg/kg/day) であると判断された。

(Covance Laboratories Vienna USA, 2000 年)

繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性試験

1. ラットを用いた 2 世代繁殖試験

クロチアニジン原体を 0, 150, 500 及び 2500 ppm 含有した飼料を 1 群雌雄各 30 匹の SD 系ラットに F₀ 及び F₁ 世代にわたって自由摂取させ、繁殖能に及ぼす影響について検討した。検体投与に関連した影響は次の通りであった。

親動物に対する影響として、2500 ppm 投与群の両世代において体重増加抑制及び胸腺重量の低下が認められ、500 ppm 投与群の F₀ 世代において授乳期間に体重増加抑制が認められた。

出生児に対する発育毒性として、2500 ppm 投与群の両世代において体重増加抑制及び脾臓重量の低下が認められ、500 ppm 投与群の F₁ 出生児において授乳期間に体重増加抑制が認められた。

繁殖能に対する影響に関しては、いずれの投与群においても影響が認められなかった。

以上の結果から、親動物に対するクロチアニジン原体の無毒性量は 150 ppm (雄: F₀; 9.8 mg/kg/day, F₁; 10.7 mg/kg/day, 雌: F₀; 11.5 mg/kg/day, F₁; 12.2 mg/kg/day) であると判断された。出生児の発育毒性に対するクロチアニジン原体の無毒性量は 150 ppm (雄: F₀; 9.8 mg/kg/day, F₁; 10.7 mg/kg/day, 雌: F₀; 11.5 mg/kg/day, F₁; 12.2 mg/kg/day) と判断された。繁殖能に対するクロチアニジン原体の無毒性量は 2500 ppm (雄: F₀; 163.4 mg/kg/day, F₁; 195.7 mg/kg/day, 雌: F₀; 188.8 mg/kg/day, F₁; 237.0 mg/kg/day) であると判断された。

(Bayer Corporation USA, 2000 年)

2. ラットを用いた催奇形性試験

0, 10, 40 及び 125 mg/kg/day に相当するクロチアニジン原体を 0.5%メチルセルロース水溶液に溶解し、1 群 25 匹の SD 系雌ラットへ妊娠 6 から 19 日までの 14 日間 (器官形成期) 毎日 1 回強制経口投与した。

ラットは妊娠 20 日に帝王切開し、母動物及び胎児に対する毒性及び催奇形性の有無を検討した。

母動物に対する影響として、125 mg/kg/day 投与群において妊娠期間を通じて体重増加抑制及び飼料摂取量の低下が認められ、また 40 mg/kg/day 投与群において妊娠 6~9 日間

の体重増加抑制及び飼料摂取量の低下が認められた。

胎児に対する影響については、いずれの投与群においても検体投与による影響が認められなかった。

以上の結果から、母動物に対するクロチアニジン原体の無毒性量は 10 mg/kg/day、胎児に対するクロチアニジン原体の無毒性量は 125 mg/kg/day であり、胎児に対する催奇形性はないものと判断された。

(Argus Research Laboratories USA , 1998 年)

3. ウサギを用いた催奇形性試験

0, 10, 25, 75 及び 100 mg/kg/day に相当するクロチアニジン原体を 0.5%メチルセルロース水溶液に溶解し、1 群 23 匹のニュージーランド白色種雌ウサギへ妊娠 6 日から 28 日までの 23 日間（器官形成期）毎日 1 回強制経口投与した。

ウサギは妊娠 29 日に帝王切開し、母動物及び胎児に対する毒性及び催奇形性の有無を検討した。

母動物に対する影響としては、25 mg/kg/day 以上の投与群において排便減少及び着色尿が認められ、75 及び 100 mg/kg/day 投与群において死亡、流産（100 mg/kg/day 投与群のみ）、早産、体重増加抑制、飼料摂取量の低下及び妊娠子宮重量の減少が認められた。

胎児に対する影響としては、100 mg/kg/day 投与群において着床後の胚死亡増加、胎児体重の減少及びこの胎児体重の減少に関連した可逆的な変異として胸骨分節及び後肢趾節骨の骨化遅延が認められた。胸骨分節の骨化遅延については 75 mg/kg/day 投与群においても有意な差が認められ、また 75 及び 100 mg/kg/day 投与群において肺の中葉欠損所見の増加も認められた。

以上の結果から、母動物に対するクロチアニジン原体の無毒性量は 10 mg/kg/day、胎児に対するクロチアニジン原体の無毒性量は 25 mg/kg/day であり、胎児に対する催奇形性はないものと判断された。

(Argus Research Laboratories USA , 1998 年)

変異原性試験

1. 復帰変異性試験（Ames 試験）

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌（*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102 株）を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系（S-9 Mix）の存在下及び非存在下で Ames らの方法により復帰変異性を検討した。クロチアニジン原体の用量は S-9 Mix の存在下及び非存在下ともに 0, 16, 50, 158, 500, 1581 及び 5000 µg/plate とした。試験は 3 連制で 2 反復を行い、溶媒は DMSO を用いた。

S-9 Mix の有無にかかわらず、クロチアニジン原体の最高用量である 5000 µg/plate においても、またいずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照物質については全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、クロチアニジン原体には復帰変異誘発性はないものと判断された。

(Bayer AG Germany , 1999 年)

2. チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた HPRT 遺伝子座突然変異試験 (V79-HPRT 試験)

チャイニーズハムスター肺由来の V79 細胞を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、ヒポキサンチン - グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HPRT) 遺伝子座における突然変異を検討した。クロチアニジン原体の用量は S-9 Mix 存在下及び非存在下ともに 0, 156, 313, 625, 1250, 2500 及び 5000 μ g/mL とし、最高用量は生育阻害の認められない用量を設定した。試験は 2 連制で 2 反復を行い、溶媒には DMSO を用いた。

S-9 Mix の有無にかかわらず、いずれの濃度においても突然変異頻度の増加は認められなかった。一方、陽性対照物質については明らかな突然変異頻度の増加が認められた。

以上の結果から、クロチアニジン原体には突然変異の誘発性はないものと判断された。(Bayer AG Germany, 1999 年)

3. チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

継代培養したチャイニーズハムスターの CHL 細胞を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、クロチアニジン原体による染色体異常の誘発性、すなわち染色体または染色分体にみられる構造的異常 (ギャップ, 切断, 交換型異常) 及び数的異常 (倍数体など) を検討した。本試験の濃度は細胞増殖抑制試験及び細胞分裂抑制試験の結果に基づき、0, 156.25, 312.5, 625, 937.5, 1250 及び 1875 μ g/ml の用量で実施した。

直接法 12 時間及び 24 時間処理、代謝活性化法 4 時間処理において、いずれの濃度においてもクロチアニジン原体による染色体異常の誘発は認められなかった。直接法 48 時間処理及び代謝活性化法 6 時間処理においては、高用量群のみに染色体の構造的異常数の有意な増加が認められた。

以上の結果から、クロチアニジン原体には *in vitro* 条件下において染色体異常の誘発が示唆された。

(Safeparm Laboratories UK, 2000 年)

4. マウスを用いた *in vivo* 染色体異常試験 (小核試験)

0, 25, 50 及び 100 mg/kg に相当するクロチアニジン原体を落花生油に溶解し、1 群雌雄各 5 匹の CD-1 マウスへ 1 回強制経口投与した。投与 24, 48 及び 72 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髓を採取してスライドガラス上にメタノールで固定後、メイグリュワード/ギムザ染色して骨髓標本を作製した。各標本について細胞毒性を調べるために 1000 個の赤血球を観察し、全赤血球に対する多染性赤血球の割合を算出した後、引き続き 1000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球数を計数した。

100 mg/kg 投与群の雌 3 匹において死亡が認められ、25, 50 及び 100 mg/kg 投与群の雌雄において円背位、呼吸低下及び困難、眼瞼下垂及び嗜眠の症状が認められた。

雌雄いずれの標本採取時間においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度に溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。なお陽性対照物質については、

小核を有する多染性赤血球の出現頻度に溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果から，クロチアニジン原体には骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず，*in vivo* 条件下における染色体異常誘発性はないものと判断された。

(Safepharm Laboratories UK , 2000 年)

5. ラット肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成試験 (UDS 試験)

0, 2500 及び 5000 mg/kg に相当するクロチアニジン原体を 0.5% コーン油溶液に懸濁させ，1 群各 4~6 匹の雄ラットへ 1 回強制経口投与した。投与後 4 及び 16 時間後，それぞれの動物の肝臓を *in situ* 灌流し，遊離した肝細胞を 3H-チミジンの含まれた培地で 37℃，90 分間培養した。放射能標識した肝細胞のオートラジオグラムを作製し，ヘマトキシリン・エオジンで染色されたネットグレイン数を測定した。1 動物当たり 3 枚の標本作製し，1 標本につき 50 個の細胞を観察した。

5000 mg/kg 投与群において粗毛，痙攣，振戦，過呼吸などの症状が認められた。細胞毒性についてはいずれの投与群においても認められなかった。クロチアニジン原体を 4 及び 16 時間暴露後，対照群と比較して核内ネットグレイン数の増加は認められなかった。陽性対照物質については核内ネットグレイン数の有意な増加が認められた。

以上の結果から，クロチアニジン原体には DNA 損傷の誘発性はないものと判断された。
(Bayer AG Germany , 1999 年)

生体機能への影響に関する試験

1. 中枢神経系に対する作用

1) マウス一般身体状態及び行動に対する作用

0, 12.5, 25, 50, 100, 200 及び 400 mg/kg に相当するクロチアニジン原体を 5% アラビアゴム液に懸濁させ，1 群 3 匹の雄マウスに経口投与し，Irwin の多次元観察法に準じて一般身体状態及び行動を観察した。

50, 100, 200 及び 400 mg/kg 投与群において自発運動低下，振戦及び呼吸深大等の症状が認められ，400 mg/kg 投与群では 3 匹中 1 匹に死亡が認められた。25 及び 12.5 mg/kg 投与群においては何ら影響が認められなかった。

2) マウスの睡眠時間に対する作用

0, 25, 75 及び 225 mg/kg に相当するクロチアニジン原体を 5% アラビアゴム液に懸濁させ，1 群 8 匹の雄マウスへ経口投与した。経口投与 1 時間後にヘキソバルビタール 80 mg/kg を腹腔内投与し，正向反射の消失から回復までの時間を睡眠時間として測定した。

225 mg/kg 投与群の 8 匹中 2 匹で死亡し，同投与群で有意な睡眠時間の延長がみられたが，25 及び 75 mg/kg 投与群においては何ら影響が認められなかった。

3) マウスにおける痙攣誘発作用 (電撃痙攣)

0, 6.25, 12.5, 25, 75 及び 225 mg/kg に相当するクロチアニジン原体を 5% アラビアゴム液に懸濁させ，1 群 10 匹の雄マウスへ経口投与した。経口投与 1 時間後に閾値下最大電流 (8.0 mA) を両眼に通電し，強直性屈曲及び強直性伸展痙攣の発現の有無を観察した。

25, 75 及び 225 mg/kg 投与群では強直性屈曲及び強直性伸展痙攣の有意な誘発が認められたが, 6.25 及び 12.5 mg/kg 投与群では何ら影響は認められなかった.

4) マウスにおける痙攣誘発作用 (ペンチレンテトラゾール痙攣)

0, 25, 75 及び 225 mg/kg に相当するクロチアニジン原体を 5%アラビアゴム液に懸濁させ, 1 群 10 匹の雄マウスへ経口投与した. 経口投与 1 時間後に閾値下最高用量 (55 mg/kg) のペンチレンテトラゾールを皮下内投与し, 間代性及び強直性伸展痙攣の発現の有無を観察した.

いずれの投与群においても何ら影響は認められなかった.

5) ラットの正常体温に対する作用

0, 30, 100, 300, 1000 及び 3000 mg/kg に相当するクロチアニジン原体を 5%アラビアゴム液に懸濁させ, 1 群 6 匹の雄ラットに経口投与した. 経口投与前, 経口投与 0.5, 1, 3 及び 6 時間後に体温計のセンサーを直腸内へ挿入し, 体温を測定した.

300 mg/kg 投与群において 1 時間後に 0.8, 1000 及び 3000 mg/kg 投与群では時間経過に伴って最大 6.4 の体温低下が認められた. 30 及び 100 mg/kg 投与群では何ら影響は認められなかった.

2. 循環器系 (血圧及び心拍数) に対する作用

0, 100, 300, 1000 及び 3000 mg/kg に相当するクロチアニジン原体を 5%アラビアゴム液に懸濁させ, 1 群 4 匹の雄ラットに経口投与した. 経口投与前及び投与 0.5, 1, 3 及び 6 時間後に無麻酔ラットの収縮期血圧, 平均血圧及び心拍数を非観血式自動血圧測定装置により測定した.

300 mg/kg 投与群において投与 0.5 時間後に心拍数の増加, 1000 mg/kg 投与群において投与 1 時間後に収縮期血圧の低下及び投与 1 及び 6 時間後に平均血圧の低下が認められた. また 3000 mg/kg 投与群において投与 0.5 時間後に心拍数の増加及び投与 6 時間後に平均血圧の低下が認められた.

3. 自律神経系に対する作用

モルモットから回腸を摘出し (1 群 4 標本), 酸素化した Krebs 液の入ったマグヌス槽内で等張性トランスジューサーに懸垂した. 検体を DMSO に溶解し, 0, 10⁻⁶, 10⁻⁵ 及び 10⁻⁴ mol/l (最終濃度) をマグヌス槽内に添加した. 添加前及び添加 5 分後にアセチルコリン, ヒスタミンまたはバリウムを添加して回腸の収縮反応を等張性トランスジューサーを介してレコーダーに記録した.

10⁻⁴ mol/l 群においてバリウムによる回腸の収縮反応が 12%抑制された. アセチルコリン及びヒスタミンによる回腸の収縮反応については 10⁻⁴ mol/l でも影響は認められなかった.

4. 消化器系に対する作用

0, 25, 75 及び 225 mg/kg に相当するクロチアニジン原体を 5%アラビアゴム液に懸濁させ, 約 19 時間絶食させた 1 群 8 匹の雄マウスへ経口投与した. 経口投与 1 時間後, 5%アラビアゴム液に懸濁した 5%炭素液 0.2 ml/匹を経口投与し, その 30 分後に胃腸管を摘出

して炭末の小腸内移動率(%)を測定した。

75 及び 225 mg/kg 投与群において腸管輸送能の抑制が認められたが、25 mg/kg 投与群では何ら影響は認められなかった。

5. 骨格筋に対する作用

0, 25, 75 及び 225 mg/kg に相当するクロチアニジン原体を 5%アラビアゴム液に懸濁させ、1 群 8 匹の雄マウスに経口投与した。経口投与 1, 3 及び 6 時間後に水平に張り渡した針金にマウス前肢を掛けさせ、10 秒以内に後肢を掛けられるかどうかを観察した。

225 mg/kg 投与群において投与 3 時間後まで筋力の抑制傾向がみられたが、25 及び 75 mg/kg 投与群では何ら影響は認められなかった。

6. 血液凝固系に対する作用

0, 300, 1000 及び 3000 mg/kg に相当するクロチアニジン原体を 5%アラビアゴム液に懸濁させ、1 群 6 匹の雄ラットに経口投与した。経口投与 1 時間後に後大静脈より採血し、血液 9 容に 3.2%クエン酸三ナトリウム 1 容を添加したのち、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

いずれの投与群においても何ら影響は認められなかった。

((株) 三菱化学安全科学研究所, 2000 年)

問合せ

住化武田農薬株式会社 技術本部 開発部 開発第三グループ
〒103 0027 東京都中央区日本橋二丁目 13 番 10 号