

技術情報

シクロプロトリンの毒性試験の概要

日本化薬株式会社化学品事業本部農薬事業部技術部

(平成3年8月20日受理)

薬剤の概要

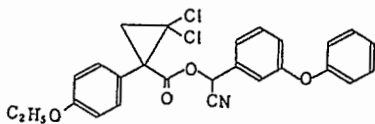
シクロプロトリン (シクロサル®) は、1975年オーストラリア国連邦科学産業研究庁 (CSIRO) によって創製された殺虫剤である。日本化薬 (株) は1979年に特許実施権導入契約をCSIROと締結し本剤の開発に着手した。本剤は水稻害虫のイネミズゾウムシ、イネゾウムシ、ツマグロヨコバイおよびウンカ類等、また、大豆のカメムシ類、柑橘、茶、たばこの主要害虫を対象に、優れた防除効果を示すピレスロイド様の活性を示す化合物である。本剤の魚毒性は、他のピレスロイド剤には見られない低毒性を示し、水田地帯での適用性に優れた特性を有する。1979年より日本植物防疫協会を通じて委託試験を開始し、1987 (昭和62) 年にシクロサルU粒剤²が登録され上市されている。1989 (平成元) 年に各種カーバメイトとの混合U粒剤と粉剤が、1991 (平成3) 年に乳剤10がそれぞれ農薬登録され上市されている。

本剤の化学構造および物理的・化学的性質は以下に示すとおりである。

一般名: シクロプロトリン (ISO 一般名)

化学名: (RS)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (RS)-2,2-dichloro-1-(4-ethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate

化学構造:



分子式: $C_{26}H_{21}Cl_2NO_4$

分子量: 482.36

性状: 黄褐色、きわめて粘稠な液体

比重 (d_{20}^{20}): 1.256

沸点: 140~145°C (0.001 mmHg)

180~184°C (0.01 mmHg)

蒸気圧: 1.64×10^{-3} mmHg (20°C)

溶解度 (g/l, 25°C): アセトン, クロロホルム, アセ

トニトリル, ジクロロメタン, キシレン, ジエチルエーテル, 二硫化炭素, ジオキサン, 酢酸エチル, トルエン, メチルエチルケトン >2000, メタノール 467, エタノール 101, ヘキサン 26, 水 9.1×10^{-5}

分配係数 (n-オクタノール/水): $\log P=4.19$

急性毒性

シクロプロトリン原体および各種製剤のラットとマウスにおける経口、経皮および吸入の各投与経路における急性毒性試験の結果を表1に示した。本剤のラットとマウスに対する急性毒性はきわめて弱く、また、性差も認められなかった。

刺激性試験

1. 眼一次刺激性試験

シクロプロトリン原体の眼に対する一次刺激性試験をニュージーランド・ホワイト種雌ウサギ (9匹) を用いて検討した。シクロプロトリン原体を5% Nikkol NCO60水溶液で10%懸濁液に調製した。この懸濁液1mlを左眼に投与し、右眼は無処理対照とした。供試動物9匹中3匹は検体投与後20~30秒後に洗眼し、残り6匹は非洗眼とした。検体投与1日、2日、3日、4日および7日後に角膜、虹彩および結膜について刺激性反応を観察した。その結果、洗眼群および非洗眼群とも一過性の結膜の軽度な充血が認められたが、3日後までには回復した。シクロプロトリン原体は眼に対して刺激性はないと判定した。

(日本化薬, 1981年)

シクロプロトリン1%粉剤, 2%粒剤, 10%乳剤および10%乳剤の使用時濃度液 (1000倍希釈) の眼に対する一次刺激性試験を日本白色種ウサギ (9匹) を用いて検討した。右眼に検体の0.1mgまたは0.1mlを投与し、左眼は無処理対照とした。供試動物9匹中3匹は検体投与2分後に洗眼し、残り6匹は非洗眼とした。検体投与1時間, 1日, 2日および3日後に角膜, 虹彩および結膜について刺激性反応を観察した。ただし、その後も影響

表 1

検 体	動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ または LC ₅₀ (mg/kg)	試 験 機 関	報告年
原 体	ラット	経 口	♂ ♀	>5000	臨床医科学研究所	1980
		経 皮	♂ ♀	>5000 >5000		
	マウス	吸 入	♂ ♀	>1500 ^{a)} >1500 ^{a)}	野村総合研究所	1981
		経 口	♂ ♀	>5000 >5000	臨床医科学研究所	1985
1%粉剤	ラット	経 口	♂ ♀	>5000 ^{b)} >5000 ^{b)}	臨床医科学研究所	1985
		経 皮	♂ ♀	>2000 ^{b)} >2000 ^{b)}		
	マウス	経 口	♂ ♀	>5000 ^{b)} >5000 ^{b)}		
2%粒剤	ラット	経 口	♂ ♀	6471 ^{b)} 5391 ^{b)}	臨床医科学研究所	1985
		経 皮	♂ ♀	>2000 ^{b)} >2000 ^{b)}		
	マウス	経 口	♂ ♀	2761 ^{b)} 2943 ^{b)}		
10%乳剤	ラット	経 口	♂ ♀	>5000 ^{b)} >5000 ^{b)}	臨床医科学研究所	1984
		経 皮	♂ ♀	>2000 ^{b)} >2000 ^{b)}		
	マウス	経 口	♂ ♀	1940 ^{b)} 2000 ^{b)}	臨床医科学研究所	1985

^{a)} mg/m³, ^{b)} 製剤としての値.

の残っている動物は治癒まで観察した。

その結果、1%粉剤の場合、洗眼群および非洗眼群とも一過性の結膜の充血とわずかな浮腫が認められたが、洗眼群では5日後までに、非洗眼群では8日後までに回復した。1%粉剤は眼に対して刺激性を有すると判定した。なお、この刺激性は洗眼によって軽減した。

2%粒剤の場合、洗眼群および非洗眼群とも結膜の充血と浮腫が認められたが、洗眼群では10日後までに、非洗眼群では9日後までに回復した。2%粒剤は眼に対して刺激性を有すると判定した。なお、この刺激性は洗眼によってもほとんど軽減しなかった。

10%乳剤原液の場合、洗眼群および非洗眼群とも角膜のび慢性混濁、結膜の充血および腫脹が認められたが、洗眼群では16日後までに、非洗眼群では15日後までに回復した。使用時濃度希釈液の場合、いずれの観察時においても刺激性変化は認められなかった。10%乳剤は眼に対して刺激性を有するものの、使用時濃度希釈液では刺激性はないと判定した。(臨床医科学研究所, 1985年)

2. 皮膚一次刺激性試験

シクロプロトリン原体の皮膚に対する一次刺激性試験をニュージーランド・ホワイト種雌ウサギ(6匹)を用いて検討した。剪毛背部皮膚に2.5×2.5 cmの範囲の塗布部位を1匹当たり4か所つくり、非擦過皮膚2か所、擦過皮膚2か所とした。シクロプロトリン原体をアセトンに溶解し、1か所当たり検体0.5 gを塗布し、被覆固定した。塗布24時間後に適用部位より検体を除去し、刺激性反応の有無およびその程度を観察した。さらに3日後に再度観察した。その結果、いずれの観察時においても非擦過皮膚および擦過皮膚とも刺激性反応は認められなかった。シクロプロトリン原体は皮膚に対して刺激性はないと判定した。(日本化薬, 1981年)

シクロプロトリン1%粉剤、2%粒剤、10%乳剤および10%乳剤の使用時濃度液(1000倍希釈)の皮膚に対する一次刺激性試験を日本白色種ウサギ(6匹)を用いて検討した。剪毛背部皮膚に2×3 cmの範囲の塗布部位を1匹当たり2か所つくり、1か所に検体0.5 gまたは

0.1 ml を蒸留水で湿らせ塗布した 2×3 cm のガーゼを適用し、他の 1 か所にはガーゼのみを適用した。塗布 4 時間後に適用部位より検体を除去し刺激性反応の有無およびその程度を 1 時間、1 日、その後は回復するまで観察した。

その結果、1% 粉剤の場合、検体除去 1 日後に非常に軽度な紅斑が 2 匹に認められたが 7 日後までに回復した。1% 粉剤は皮膚に対し刺激性を有すると判定した。

2% 粒剤の場合、検体除去 1 時間後に紅斑と軽度な浮腫が全匹に認められた。浮腫は 2 日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 日後においても残存する個体が認められた。2% 粒剤は皮膚に対し強い刺激性を有すると判定した。

10% 乳剤原液の場合、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 1 日後に最も強くなり 11 日後までに消失した。使用時濃度希釈液の場合、いずれの観察時においても刺激性変化は認められなかった。10% 乳剤は皮膚に対して刺激性を有するものの、使用時濃度希釈液では刺激性はないと判定した。

(臨床医科学研究所, 1985 年)

皮膚感作性試験

シクロプロトリン原体のモルモットにおける皮膚感作性を Maximisation test にて検討した。検体濃度 5% または 5% FCA 懸濁液を皮内注射し、1 週間後に検体の 70% 懸濁液を吸収させた濾紙で注射部位を覆い感作した。3 週後に 70% または 35% 懸濁液で局所塗布し誘発した。その結果、誘発部位に紅斑が認められた。シクロプロトリン原体は皮膚感作性を有すると判定した。

(ハンティンドン・リサーチ・センター, 1987 年)

シクロプロトリン 1% 粉剤のモルモットにおける皮膚感作性を Maximisation test にて検討した。検体濃度 2.5% または 2.5% FCA 懸濁液を皮内注射し、1 週間後に検体の 50% 懸濁液を吸収させた濾紙で注射部位を覆い感作した。3 週後に 20% または 10% 懸濁液で局所塗布し誘発した。その結果、誘発部位には明らかな反応は認められなかった。1% 粉剤の皮膚感作性は陰性と判定した。(ハンティンドン・リサーチ・センター, 1987 年)

シクロプロトリン 2% 粒剤のモルモットにおける皮膚感作性を Maximisation test にて検討した。検体濃度 5% または 5% FCA 懸濁液を皮内注射し、1 週間後に検体の 50% 懸濁液を吸収させた濾紙で注射部位を覆い感作した。3 週後に 80% 懸濁液で局所塗布し誘発した。さらに 29 日後 60% 懸濁液で再度誘発した。その結果、60% 懸濁液による誘発において、明らかな紅斑反応の発症例

数増加が認められた。2% 粒剤は皮膚感作性を有すると判定した。(ライフ・サイエンス・リサーチ, 1985 年)

シクロプロトリン 10% 乳剤のモルモットにおける皮膚感作性を Maximisation test にて検討した。検体濃度 10% または 10% FCA 懸濁液を皮内注射し、1 週間後に 10% 乳剤原液を吸収させた濾紙で注射部位を覆い感作した。3 週後に 40% 懸濁液で局所塗布し誘発した。さらに 29 日後 10% 懸濁液で再度誘発した。その結果、誘発によって紅斑反応の発症例数増加が認められた。10% 乳剤は皮膚感作性を有すると判定した。

(ライフ・サイエンス・リサーチ, 1985 年)

亜急性毒性試験

1. ラットにおける 3 か月間亜急性経口毒性試験

シクロプロトリンを 0, 100, 1000 および 10,000 ppm 含有する飼料を 1 群雌雄各 20 匹の F344 ラットに 13 週間摂取させた。その結果、試験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。10,000 ppm 投与群雌雄において体重増加抑制が認められた。摂餌量、食餌効率および飲水量で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。血液学的検査および尿検査では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。血液生化学的検査では 10,000 ppm 投与群雌雄および 1000 ppm 投与群雌雄においてコリンエステラーゼ活性の低下が認められた。臓器重量の測定では 10,000 ppm および 1000 ppm 投与群雌雄において肝臓と腎臓の重量増加ないしは対体重比の増加が認められた。肉眼的病理検査および病理組織学的検査では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

以上の結果、シクロプロトリンのラットにおける 3 か月間混餌投与と亜急性経口毒性試験での検体投与に関連したと考えられる変化は、10,000 ppm 投与群雌雄での体重増加抑制、10,000 ppm 投与群雌雄および 1000 ppm 投与群雌雄でのコリンエステラーゼ活性の低下、10,000 ppm および 1000 ppm 投与群雌雄での肝臓と腎臓の重量増加ないしは対体重比の増加であり、当該試験における最大無作用量は 300 ppm (雄 5.8 mg/kg/日, 雌 5.6 mg/kg/日) と判定した。(大雄会医科学研究所, 1981 年)

2. イヌにおける 6 か月間亜急性経口毒性試験

シクロプロトリンをゼラチンカプセル内に封入し 0, 5, 50 および 500 mg/kg/日の用量を 1 群雌雄各 6 頭のビーグル犬に 6 か月間毎日経口投与した。その結果、500 mg/kg/日投与群雌 1 頭が試験開始 8 日後に死亡したが、検体投与に関連した死亡とは考えられなかった。0 mg/kg/日および 5 mg/kg/日投与群では時々、50 mg/kg/

日および 500 mg/kg/日投与群ではしばしば嘔吐が観察された。神経学的検査では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。500 mg/kg/日投与群雌雄では第2週から、50 mg/kg/日投与群雌雄では第5週から試験終了時まで体重減少または体重増加抑制が認められた。摂餌量、食餌効率および飲水量で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。血液学的検査では 500 mg/kg/日投与群雌雄においてヘモグロビン量、ヘマトクリット値および赤血球数の減少と、血小板数の増加が認められた。血液生化学的検査では 500 mg/kg/日投与群雌雄においてアルブミンの低下が、同群雌においてカルシウム濃度の低下が認められた。尿検査および眼検査では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。臓器重量の測定では 500 mg/kg/日投与群雌雄において肝臓、副腎および甲状腺の重量、対体重比および対脳重比の増加と、胸腺および脾臓の重量、対体重比および対脳重比の減少が、50 mg/kg/日投与群雌雄において肝臓の重量、対体重比および対脳重比の増加が認められた。肉眼的病理検査では 500 mg/kg/日および 50 mg/kg/日投与群雌雄において、体重の著しい増加抑制または減少に随伴した前立腺の可逆的低機能性萎縮が認められた。病理組織学的検査では前立腺において腺房平均サイズの縮小、一部の小葉で腺房内に充実した上皮細胞集落をみとめる可逆的な機能低下変化が認められた。なお、しばしば観察された嘔吐に起因したと思われる胃における異常は認められなかった。

以上の結果、シクロプロトリンのイヌにおける6か月間経口投与と亜急性毒性試験での検体投与に関連したと考えられる変化は、500 mg/kg/日および 50 mg/kg/日投与群雌雄での体重減少または体重増加抑制、また、体重の著しい増加抑制または減少に随伴した前立腺の可逆的低機能性萎縮であり、当試験における最大無作用量は 5 mg/kg/日と判定した。

(バイオ・ダイナミックス, 1982年)

慢性毒性・発癌性試験

1. ラットにおける104週間慢性毒性・発癌性試験

シクロプロトリンを 0, 20, 200 および 2000 ppm 含有する飼料を1群雌雄各70匹のF344系ラットに104週間摂取させた。その結果、試験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および死亡動物の増加は認められなかった。2000 ppm 投与群雌雄において一時的な体重増加抑制が認められた。摂餌量は 2000 ppm 投与群雌において試験期間中、対照群に比較して有意に減少した。食餌効率および飲水量で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。血液学的検査では 2000 ppm 投与群雌において一時的な赤血球数およびヘマトクリット値の減少が認められた。血液生化学的検査では 2000 ppm 投与群雌において一時的な血漿コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。尿検査では 2000 ppm 投与群雌雄において一時的な尿量の減少と、それに伴う尿比重のわずかな上昇が認められた。眼検査では SDA ウイルス感染によると思われる後遺症の内白内障、網膜・脈絡膜の変性が対照群を含む各群雌雄において高頻度に認められた。臓器重量の測定では 2000 ppm 投与群雌における腎臓および精巣の重量、対体重比および対脳重比の増加と、2000 ppm 投与群雌における副腎の重量、対体重比および対脳重比の増加が認められた。投与52週後の途中解剖時における重量測定で 2000 ppm 投与群雌雄の肝臓および心臓重量の増加が認められたが、最終解剖時では対照群と同等であった。肉眼的病理検査では 2000 ppm 投与群雌において SDA ウイルス感染の後遺症と思われる眼球的混濁が認められた。病理組織学的検査では 2000 ppm 投与群雌雄において投与52週後の途中解剖時検査で腎臓の黄色ないし褐色の色素沈着が認められた。最終解剖時検査では SDA ウイルス感染の後遺症において通常認められる水晶体の変性および網膜下石灰沈着が認められた。シクロプロトリン投与に関連した腫瘍の発生は認められなかった。

以上の結果、シクロプロトリンのラットにおける101週間混餌投与慢性毒性・発癌性併合試験での検体投与に関連したと考えられる変化は、2000 ppm 投与群雌雄での一時的な体重増加抑制、雌での軽度の貧血、雄での腎臓重量と雌での副腎重量の増加であり、当試験における最大無作用量は 20 ppm (雄 1.13 mg/kg/日、雌 1.40 mg/kg/日) と判定した。

(ヘーゼルトン・ラボラトリーズ, 1985, 1987年)

2. マウスにおける80週間慢性毒性・発癌性試験

シクロプロトリンを 0, 50, 500 および 5000 ppm 含有する飼料を1群雌雄各70匹のB₆C₃F₁のマウスに104週間摂取させた。その結果、一般症状として 500 ppm 投与群において眼瞼の発赤腫脹が、5000 ppm 投与群雌で投与27~52週間に触知腫瘍のわずかな増加が認められた。検体投与に関連したと思われる死亡動物の増加は認められなかった。5000 ppm 投与群雌では投与22週以後、雌では投与28週以後の体重が対照群に比較して有意な低値であった。摂餌量は 5000 ppm 投与群雌において試験期間中ほぼ一貫して減少した。食餌効率、飲水量、血液学的検査および尿検査では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。血液生化学的検査では

5000 ppm 投与群雄においてアルカリホスファターゼ活性の上昇が認められた。臓器重量の測定では 5000 ppm 投与群雌雄において肝臓の重量および対体重比の増加が認められた。肉眼的病理検査では 5000 ppm 投与群雌雄において肝臓の色調変化がわずかに認められた。病理組織学的検査では 5000 ppm 投与群雌雄において肝臓の中心性肝細胞肥大、胆汁色素または褐色色素の沈着等の病理学的変化が、また、5000 ppm 投与群雌では腎臓の尿細管上皮細胞の肥大および慢性腎炎が認められた。

以上の結果、シクロプロトリンのマウスにおける 104 週間混餌投与慢性毒性・発癌性併合試験での検体投与に関連したと考えられる変化は、5000 ppm 投与群雌雄での体重増加抑制、肝臓の重量および対体重比の増加、雄でのアルカリホスファターゼ活性の上昇、雌での摂餌量の減少であり、当該試験における最大無作用量は 500 ppm (雄 86.6 mg/kg/日、雌 102.4 mg/kg/日) と判定した。

(インターナショナル・リサーチ・アンド・デベ
ロップメント・コーポレーション, 1985 年)

ラット繁殖性試験

シクロプロトリンを 0, 62.5, 250 および 1000 ppm 含有する飼料を 1 群雌雄各 28 匹の SD 系ラットに摂取させ、繁殖性に及ぼす影響について継続する 3 世代 (P, F₁ および F₂) にわたって試験した。なお、次世代への継続は第 2 回交配の第 2 産仔同群の一部を用いた。その結果、各世代の親動物および仔動物とも検体投与に関連したと思われる中毒症状および死亡例は認められなかった。親動物では 62.5 ppm 投与群の P 世代、F₁ 世代雄の体重が対照群に比較して高値傾向が認められた。食餌効率では検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。各世代の繁殖能力として交尾率、妊娠率、出産率、妊娠期間、仔動物数、仔動物体重および性比について検査したが、検体投与に関連したと思われる影響はまったく認められなかった。肉眼的病理検査および病理組織学的検査では検体投与に起因したと思われる変化は認められなかった。臓器重量の測定では 1000 ppm 投与群 P 世代親動物の雌雄、F₁ 親動物の雄および F₁ 世代離乳仔の雌雄で肝臓および腎臓の重量増加が認められた。病理組織学的検査では検体投与に関連したと思われる影響はまったく認められなかった。

以上の結果、シクロプロトリンのラットにおける繁殖性試験での検体投与に関連したと考えられる変化は、1000 ppm 投与群親動物および離乳時仔動物での肝臓および腎臓重量の増加であった。一方、繁殖能力に関する各検査項目には検体投与に関連した変化はなく、当該試験

における最大無作用量は 250 ppm (雄 13.1 mg/kg/日、雌 15.4 mg/kg/日) と判定した。また、繁殖性に及ぼす影響については 1000 ppm (雄 51.7 mg/kg/日、雌 66.3 mg/kg/日) が無作用量であると判定した。

(ハンティンドン・リサーチ・センター, 1985 年)

催奇形性試験

1. ラットにおける催奇形性試験

シクロプロトリンをコーン油に溶解し、投与量 0, 20, 200 および 2000 mg/kg を 1 群 30 匹 (胎仔観察用帝王切開群 20 匹、分娩・生後観察用 10 匹) の SD 系ラットの妊娠 7 日から妊娠 17 日までの 11 日間、毎日 1 回経口投与し、母体および胎子に及ぼす影響について検査した。その結果、母親動物に対する影響としては、2000 mg/kg および 200 mg/kg 投与群において飲水量の増加と流涎および一過性の軽度な体重減少が認められた。妊娠率および着床所見 (黄体数、着床数、生存胎仔数、死亡・吸収胚数) に関しては、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。2000 mg/kg 投与帝王切開群において肝臓の重量増加が認められたが、投与終了後約 25 日目の離乳時における肝臓の重量には変化を認めなかったことから、この肝臓の重量変化は投与休止によって回復する可逆的变化であると考えられた。胎子に対する影響としては、20 mg/kg 以上の投与群において骨格変異の増加が認められた。しかし、胎子体重、胎盤重量、外表異常および内臓異常に関しては、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。出生仔に及ぼす影響に関して生存産仔数、性体比、出生後 4 日および離乳時の生産率と体重、外表異常、骨格異常、内臓異常、生後 49 日および生後 77 日の体重、発育分化、感覚機能検査、学習能、繁殖能力および臓器重量について検査したが、検体投与に関連したと思われる影響はまったく認められなかった。

以上の結果、シクロプロトリンのラットにおける催奇形性試験での検体投与に関連したと考えられる変化は、2000 mg/kg および 200 mg/kg 投与群における母親動物の飲水量の増加と流涎および一過性の軽度な体重減少、2000 mg/kg 投与帝王切開群において肝臓の重量増加であり、母親動物における最大無作用量は 20 mg/kg/日であった。一方、胎子に対する影響としては母親動物に対して明らかな影響の認められた 2000 mg/kg においても催奇形性、分娩・出生仔の生後発育、繁殖能を含めた機能発達に何ら影響は認められず、シクロプロトリンのラット胎子に対する催奇形性は陰性であると判定した。

(生物科学技術研究所, 1981 年)

2. ウサギにおける催奇形性試験

シクロプロトリン1容と可溶化剤3容を混合し、さらに蒸留水で希釈し、投与量0, 22.5, 225 および 2250 mg/kg を1群12匹のニュージーランド・ホワイト種ウサギの妊娠6日から妊娠18日までの13日間、毎日1回経口投与し、母体および胎子に及ぼす影響について検査した。その結果、母親動物に対する影響としては、22.5 mg/kg 以上の投与群において検体投与初期に一過性の増体重の減少と摂餌量の減少が認められた。検体投与に関連したと思われる中毒症状および死亡例は認められなかった。また、帝王切開時の剖検においても変化は認められなかった。着床所見(黄体数、着床数、生存胎子数、死亡・吸収胚数)に関しては、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。胎子に対する影響としては、胎子体重、胎盤重量、性比、6時間および24時間生存率、外表異常、骨格異常、内臓異常について検査したが、検体投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

以上の結果、シクロプロトリンのウサギにおける催奇形性試験での検体投与に関連したと考えられる変化は、22.5 mg/kg 以上の投与群における一過性の増体重の減少と摂餌量の減少であった。一方、胎子に対する影響としては母親動物に対して明らかな影響の認められた2250 mg/kg においても何ら影響は認められず、奇形および変異の誘発も見られなかった。シクロプロトリンのウサギ胎子に対する胎子毒性および催奇形性は陰性であると判定した。(生物科学技術研究所, 1981年)

変異原性試験

1. 細菌を用いた復帰変異試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌5株 (*Salmonella typhimurium* TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 100 および TA 98) と、トリプトファン要求性大腸菌1株 (*Escherichia coli* WP2 her) を用い、ラット肝臓より調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法により 0, 10, 50, 100, 500, 1000 および 5000 μ g/プレートの濃度で処理したときの遺伝子突然変異性を検討した。その結果、S-9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても対照群に比し復帰変異コロニー数の増加を認めなかった。

以上の結果、シクロプロトリンの復帰変異誘発性は陰性と判定した。(残留農薬研究所, 1980年)

2. 染色体異常誘発性試験

チャイニーズ・ハムスターの継代培養した肺線維芽細胞(CHL)を用い、非代謝活性化の場合は 0, 82.5, 165,

330 および 660 μ g/ml の濃度で、代謝活性化の場合は 0, 156, 313, 625 および 1250 μ g/ml の濃度で処理したときの染色体異常の有無について検査した。その結果、代謝活性化の有無にかかわらず染色体異常の発生頻度は対照群と同等であった。

以上の結果、シクロプロトリンの染色体異常誘発性は、代謝活性化の有無にかかわらず陰性と判定した。

(食品農薬安全評価センター, 1985年)

3. DNA 損傷誘発性試験

Bacillus subtilis の組換え修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用いて、rec-assay 法によりシクロプロトリンを 0, 20, 100, 200, 500, 1000 および 2000 μ g/ディスクの濃度で処理したときの DNA 損傷誘発性を検査した。その結果、最高濃度である 2000 μ g/ディスクにおいても両株間に生育阻止円長の差は認められなかった。

以上の結果、シクロプロトリンの DNA 損傷誘発性は陰性であると判定した。(残留農薬研究所, 1980年)

要 約

シクロプロトリン原体, 1% 粉剤, 2% 粒剤および 10% 乳剤の急性毒性は弱く、普通物相当である。原体の眼および皮膚に対する刺激性は陰性であるが、1% 粉剤, 2% 粒剤および 10% 乳剤は刺激性を有する。ただし、10% 乳剤の使用時濃度(1000倍)希釈液では陰性であった。皮膚感作性は1% 粉剤は陰性であるが、原体, 2% 粒剤および 10% 乳剤は陽性であった。ラットの亜急性毒性試験ならびに慢性毒性・発癌性試験では、高用量投与群で体重増加抑制、肝臓、腎臓および副腎重量増加が認められた。マウスの慢性毒性・発癌性試験では高用量投与群で体重増加抑制、肝臓重量増加が、イヌの亜急性毒性試験では体重増加抑制とそれに随伴した前立腺の可逆的低機能性萎縮が認められた。繁殖性に及ぼす影響、催奇形性および変異原性については特記すべき所見を認めなかった。

シクロプロトリンの登録残留基準値は、米 0.1 ppm, 果実(ナツミカンの外果皮を除く) 0.2 ppm, ナツミカンの外果皮 15 ppm, 豆類 0.1 ppm, 茶 0.5 ppm である。

シクロプロトリンは農薬登録されている各製剤に貼付したラベルに記載されている使用方法および注意事項を遵守すれば、使用場面において、残留毒性面においても安全な農薬である。

問合せ

日本化薬株式会社化学事業本部農薬事業部技術部
〒100 東京都千代田区丸の内 1-2-1 東京海上ビル新館
12 階