

## 技術情報

## ポリナクチン複合体の毒性試験の概要

中外製薬株式会社農薬事業部農薬開発部

(平成2年8月20日受理)

## 薬剤の概要

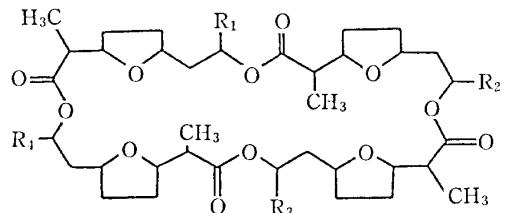
ポリナクチン複合体は、中外製薬（株）が昭和41年（1966）に発見した放線菌の *Streptomyces aureus* が生産するマクロテトロライド系抗生物質のジナクチン、トリナクチン、テトラナクチンの3成分を含有する殺ダニ性抗生物質である。

本剤は、昭和44年（1969）より（財）日本植物防疫協会の委託試験を開始し、リンゴ、ナシ、モモ、カンキツ、チャ、ナス、スイカ、イチゴおよびキクなどの主要害虫である各種ハダニ類、チャノホコリダニおよびチューリップのサビダニなどに卓効を示し、昭和45年（1970）にマイトイサイジンB乳剤、昭和55年（1980）にトルピラン乳剤、昭和60年（1985）にマイトイダウン乳剤がそれぞれ農薬登録され上市されている。また、本剤は動物専用医薬品としての有効性も認められ、平成2年（1990）に飼料添加物として製造承認された。

本剤の化学構造および物理化学的性状等は以下に示すとおりである。

一般名：ポリナクチン複合体 (Polynactin complex)

構造式：



Dinactin; R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>=Ethyl R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>=Methyl

Trinactin; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>=Ethyl R<sub>4</sub>=Methyl

Tetranactin; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>=Ethyl

化学名：

Dinactin; 5, 23-diethyl-2, 11, 14, 20, 32-hexamethyl-4, 13, 22, 31, 37, 38, 39, 40-Octa oxapentacyclo [32. 2. 1. 1<sup>7,10</sup>. 1<sup>16,19</sup>. 1<sup>25,28</sup>] tetraccontane-3, 12, 20, 30-tetraone

Trinactin; 5, 14, 23-triethyl-2, 11, 20, 29, 32-penta-

methyl-4, 13, 22, 31, 37, 38, 39, 40-Octa oxapentacyclo [32. 2. 1. 1<sup>7,10</sup>. 1<sup>16,19</sup>. 1<sup>25,28</sup>] tetraccontane-3, 12, 20, 30-tetraone

Tetranactin; 5, 14, 23, 32-tetraethyl-2, 11, 20, 29-tetramethyl-4, 13, 22, 31, 37, 38, 39, 40-Octa oxapentacyclo [32. 2. 1. 1<sup>7,10</sup>. 1<sup>16,19</sup>. 1<sup>25,28</sup>] tetraccontane-3, 12, 20, 30-tetraone

分子式: Dinactin, C<sub>42</sub>H<sub>68</sub>O<sub>12</sub>; Trinactin, C<sub>43</sub>H<sub>70</sub>O<sub>12</sub>; Tetranactin, C<sub>44</sub>H<sub>72</sub>O<sub>12</sub>

分子量: Dinactin, 764.99; Trinactin, 779.02; Tetranactin, 793.05

外観: 白色結晶性粉末

融点: 111~112°C

蒸気圧: 1~5×10<sup>-6</sup> mmHg

溶解度(g/l, 25°C): アセトン 56, メタノール 17, ベンゼン 387, クロロホルム 280, n-ヘキサン 8, キシロール 243, ジクロルメタン 782, 酢酸エチル 62, 水 0.02

安定性: 熱, 酸, アルカリに安定であるが, 紫外線により分解する。

以下、本剤の登録取得に際して実施した安全性評価のための各種毒性試験をとりまとめて報告する。

## 急性毒性試験

ポリナクチン複合体原体およびその製剤の各投与経路における急性毒性試験の結果を表1に示す。

## 刺激性試験

## 1. 眼一次刺激性

ポリナクチン複合体原体とマイトイサイジンB乳剤の眼に対する刺激性を検討した。

原体は、10%アラビアゴム水溶液に懸濁し原体量で50と500μgとなる0.05ml量をウサギの右眼に点眼し、左眼は対照として角膜、虹彩および結膜の刺激性を投与72時間後まで観察した。その結果、50μg投与は投与24時間後に眼漏症状が発現したが時間経過とともに

表 1

検体	動物種	投与経路	性別	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	試験機関	報告書作成年
原体	ラット	経口	雄	1,000		
			雌	910	中外製薬(株)	1972年
		経皮	雄, 雌	>1,000		
		皮下	雄, 雌	>6,700		
	(4hr)	吸入	雄	507 <sup>a)</sup>	三菱化成安全	1987年
			雌	527 <sup>a)</sup>	科学研究所	
	マウス	腹腔内	雄, 雌	>100	昭和大学薬学部	1971年
		経口	雄, 雌	>15,000		
	マイトサイジンB 乳剤 <sup>1)</sup>	経皮	雄, 雌	>10,000	中外製薬(株)	1972年
		皮下	雄, 雌	>6,700		
	トルピラン乳剤 <sup>2)</sup>	腹腔内	雄, 雌	>1,000	昭和大学薬学部	1972年
		ラット	経口	1.05 <sup>b)</sup>	帝京大学医学部・	
			雌	0.97 <sup>b)</sup>	(株)シーエスケー実	1979年
	マイトダウン乳剤 <sup>3)</sup>	経皮	雄, 雌	>5.0 <sup>b)</sup>	験動物研究所	
		ラット	経口	0.68 <sup>b)</sup>	(株)シーエスケー実	
			雌	0.80 <sup>b)</sup>	験動物研究所・東京	1979年
	マウス	経皮	雄, 雌	≥5.0 <sup>b)</sup>	大学農学部	
		ラット	経口	1,420 <sup>b)</sup>		
			雌	970 <sup>b)</sup>	(株)シーエスケー実	
		経皮	雄, 雌	>2,000 <sup>b)</sup>	験動物研究所	1985年
	モルモット	経口	雄	1,120 <sup>b)</sup>		
			雌	1,290 <sup>b)</sup>		

<sup>a)</sup> mg/m<sup>3</sup>, <sup>b)</sup> 製剤量で ml/kg.<sup>1)</sup> ポリナクチニ複合体12.0%とBPMC30.0%含有製剤, <sup>2)</sup> ポリナクチニ複合体8.0%とCPCBS25.0%含有製剤,<sup>3)</sup> ポリナクチニ複合体6.0%と酸化フェンブタスズ8.0%含有製剤.

消失し、混濁および他の症状は認められなかった。500 μg 投与では角膜混濁、鞆膜静脈叢充血、眼瞼の腫脹、眼漏などの症状が観察された。角膜混濁の著しい投与24時間後に眼球を抽出し、組織学的に検査したところ角膜上皮および同固有層の浮腫、鞆膜静脈叢には軽度の好中球浸潤が認められ中程度の刺激性を有すると判断された。また、マウス、ラット、モルモットを用いた試験では、500、5000 μg 投与でも刺激性は認められなかった。

マイトサイジンB乳剤は、ウサギに1000倍希釈液の0.05 ml量を点眼し、2分後に水と生理食塩液の洗眼群と非洗眼群を設けて上記と同様に観察した。その結果、非洗眼群は眼瞼結膜と鞆膜静脈叢の充血が投与3時間後から認められたが、48時間後には消失した。また、投与48時間後で角膜浮腫が認められたが、その後回復し72時間後には投与前の状態に回復した。洗眼群では、生理食塩液洗眼では刺激性は認められなかつたが、水洗眼

で軽度の結膜充血が認められたが、その後回復し24時間後には消失した。

以上の結果から、原体は動物種により刺激性は異なるがウサギには洗眼しない場合に中程度で、マイトサイジンB乳剤は原体より軽度の刺激性で洗眼により刺激性は消失されると判定された。(中外製薬(株), 1977年)

## 2. 皮膚一次刺激性

JW-CSK/Ina系ウサギ雌一群6匹を用い、Draize法によって評価検討した。剪毛背部皮膚に2.5 cm × 2.5 cmの範囲の塗布部位を4区画作り、無傷皮膚、擦過傷皮膚の2試験区を設けた。

マイトサイジンB乳剤の原液および1000倍希釈液を0.5 ml塗布し被覆固定した。塗布4時間後に適用部位に残った検体を除去し、刺激性の有無およびその程度を観察した。

その結果、マイトサイジンB乳剤の原液は軽度の刺激

性を示し、1000倍希釈液は軽微の刺激性を有すると判断された。

(株)シーエスケー実験動物研究所, 1986年)

### 皮膚感作性試験

ハートレイ系モルモットにポリナクチン複合体の原体10mgをFreund's complete adjuvantと同等混合して大腿筋あるいは背部筋肉内に4日間隔で7回注射し、10日後と14日後に腹腔内注射あるいはアセトン液を皮膚に塗布して誘発を行なった。誘発24時間および48時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無などを観察したが、皮膚反応はまったく認められなかった。また、全身アレルギー試験も同時に実施したが皮膚反応は認められなかつた。

以上の結果から、ポリナクチン複合体の皮膚感作性は陰性と判断された。

(中外製薬(株), 1977年)

### 亜急性毒性試験

#### 1. マウスを用いた3か月亜急性毒性試験

1群雌雄各15匹のddN系マウスに投与量が0, 60, 125, 250および500mg/kg/dayとなるようにポリナクチン複合体を含有した5%アラビアゴム懸濁液を3か月間胃内に強制経口投与した。

その結果、雄の0, 60mg/kgおよび雌の125mg/kg投与群で一時的な体重の減少が認められたが、その他の投与群には、一般症状に影響はなかった。血液学的検査では、60mg/kg投与群に赤血球数、血色素量の減少、白血球の増加が認められたが、肝臓に壊死巣が散在していたためと思われる。血液化学的検査では、4週間後に60mg/kg投与群の雄にGPTとGOT活性値、125mg/kg投与群の雌でGOT活性値の増加が認められたが、12週間後の検査では正常であった。尿検査、臓器重量および肉眼的病理検査では、いずれも検体投与による影響は認められなかつた。

病理学的検査では、各投与群に肝細胞の配列の乱れと大小不同性の増加、大型化の傾向がみられたが、他の臓器には検体投与に起因する影響は認められなかつた。

以上の結果より、本試験におけるポリナクチン複合体の最大無作用量は雌雄ともに500mg/kgであると判断された。

(新潟大学医学部, 1972年)

#### 2. ラットを用いた6か月亜急性毒性試験

1群雌雄各12匹のWistar-Imamichi系ラットに、投与量が0, 6, 12.5, 25および50mg/kg/dayとなるようにポリナクチン複合体を含有した5%アラビアゴム懸濁液を6か月間胃内に強制経口投与した。

その結果、試験期間中に各投与群の雌雄ともに8~50%の死亡が認められ、0および6mg/kg投与群に中耳炎が発生していたが、一般状態については検体投与による影響は認められなかつた。雄の6mg/kg投与群でわずかな体重減少があった以外、異常は認められなかつた。血液学的検査では、検体投与による影響は認められなかつた。血液化学的検査では、90日経過後の50mg/kg投与群および180日経過後の6mg/kg投与群の雄にALP活性値の減少、90日経過後の6mg/kg投与群および180日経過後の12.5mg/kg投与群の雄にGOT活性値の減少、180日経過後の50mg/kg投与群の雌にGPT活性値の上昇が認められたが、これらの変化は検体投与量に依存しなかつた。また、血糖値、血清総蛋白量では検体投与量による影響は認められなかつた。尿検査と肉眼的病理検査では検体投与による影響は認められなかつた。病理組織学的検査では検体投与群に肝臓の肝小葉に出血性壊死巣、巣状壊死、肝内出血および肝臓瘍がそれぞれ1例、変性像が数例および類洞内に散在性の小円形細胞浸潤が多数例認められたが、これらの症状は検体投与に起因する影響であるとは断定できなかつた。臓器に対しても検体投与による影響は認められなかつたが、飼育期間中に呼吸器疾患、肝炎あるいは腎炎などの感染像が各試験群に観察された。

以上の結果より、本試験におけるポリナクチン複合体の最大無作用量は雌雄ともに25mg/kgであると判断された。

(新潟大学医学部, 1972年)

### 慢性毒性試験

#### 1. ラットにおける24か月慢性毒性・発癌性試験

ポリナクチン複合体を乳糖に5%含有させマイクロカプセル処理して0, 100, 200および300ppm含有する飼料を1群雌雄各60匹のWistar-Imamichi系ラットに24か月間摂食させた。26週目と78週目に各群雌雄5匹、52週目と104週目に各群雌雄10匹ずつを中間屠殺した。

その結果、投与に起因する中毒症状の発現および死亡はまったく認められなかつた。200および300ppm投与群の雌雄で投与開始直後より18か月頃まで体重増加の抑制が認められたが、飼料のこぼし量が投与6か月頃まで多いことを考慮すると本剤に対して忌避性を示したためと考えられる。また、雌雄ともに飲水量も同様な減少傾向を示したが、4週以降には群間に差異は認められなかつた。

臓器重量は、雄300ppm投与群で前立腺の軽微な増加、雌の200および300ppm投与群で脾臓、200ppm投

与群で甲状腺の軽微な重量低下と心臓の比体重増加がみられた以外は対照群との間に差異は認められなかった。尿検査、血液学的検査および血液生化学的検査では検体投与に起因したと考えられる変化は認められなかった。また、68週以降の切迫屠殺および死亡例に呼吸器系の疾患、下垂体腫瘍、皮膚乳頭腫、乳腺の腫瘍等を伴う例がみられたが、いずれも群間で頻度の差は認められず、本系統のラットに自然発症するものと同様であった。

以上の結果から、本試験におけるポリナクチン複合体の最大無作用量は雌雄ともに100 ppm（ただし、摂食忌避性を除くと300 ppm）で発癌性はないと判断された。

（(財)動物繁殖研究所、1977年）

## 2. イヌにおける24か月慢性毒性試験

ポリナクチン複合体を乳糖に5%含有させマイクロカプセル処理して0, 10.7, 53および267 ppm含有する飼料を1群雌雄各4匹のビーグル犬に24か月間摂食させた。これらの混餌投与群のほかに錠剤（ポリナクチン複合体8, 40, 200および400 mg/kg/day）の反復経口投与する群も設けた。

その結果、267 ppm投与群で飼料を忌避する現象が認められ摂餌量が著しく低下し、飼料のたべ残しがみられた。そのため、体重はしだいに減少し飢餓の状態に陥り、一部は死亡した。267 ppm投与群の臓器重量は肝、腎、脾、心、肺および甲状腺の湿重量が減少していたが、その他の臓器には検体投与によると考えられる変化は認められなかった。また、血液生化学的検査で血清アルブミンの減少が著しく、GPT活性値も低下していたが、これらの変化は、摂餌量低下による栄養不良が起因したものと考えられる。その他の投与群および錠剤の強制経口投与群の雌雄では、錠剤投与の400 mg/kg投与群の雌で摂餌量が減少する傾向がみられたが、そのほかに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。

以上の結果から、本試験におけるポリナクチン複合体の最大無作用量は雌雄ともに53 ppm（ただし、摂食忌避性を除くと267 ppm）で発癌性はないと判断された。また、錠剤の経口投与では最大無作用量は雌雄ともに400 ppm以上で発癌性はないと判断された。

（(株)シーエスケー実験動物研究所、東京大学農学部、1977年）

## 繁殖性および催奇形性試験

### 1. ラットにおける3世代繁殖性および催奇形性試験

ポリナクチン複合体を乳糖に5%含有させマイクロカプセル処理して0, 100, 200および300 ppm含有する

飼料を1群雌20匹、雄10匹のCharles River CD (SD)系ラットに3世代(F<sub>0</sub>, F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub>)にわたって摂食させた。F<sub>0</sub>, F<sub>1</sub>の各世代で2回ずつの交配を行ない、そこで得た第2産仔動物の一部を次世代の親動物として用い、繁殖性に及ぼす影響について検討した。また、各世代について同様にして得た親動物の一部を開腹し、胎仔に対する催奇形性を検討した。

その結果、300 ppm投与群の各世代産仔の低体重と第3代2産仔の臓器絶対重量の減少が認められたが、体重増加率は他の投与群と同様であった。しかし、各投与群の各世代における親動物の交尾および繁殖能力ならびに哺育状態などに影響は認められず、仔動物でも性比、生存率および摂餌量などに影響は認められず外表異常もみられなかった。また、胎仔の催奇形性（骨格異常、内臓異常）も認められなかった。

以上の結果から、本試験におけるポリナクチン複合体の最大無作用量は200 ppmであり、繁殖性に及ぼす影響ならびに催奇形性はないものと判断された。

（ハンチントンリサーチセンター、1977年）

### 2. ラットにおける催奇形性試験

ポリナクチン複合体をオリーブ油に懸濁させ、0, 20, 100, 200および300 mg/kgの用量を妊娠したWistar系ラットに妊娠9日目から14日目までの6日間、毎日1回強制経口投与し、母体および胎仔に及ぼす影響について検討した。

その結果、母動物に対する影響としては、100, 200および300 mg/kg投与群で立毛、血様眼漏、自発運動の抑制、軟便あるいは下痢および投与期間中の体重抑制などが認められた。体重抑制は、飼料の摂餌量の減少が起因しているものと推察された。また、200 mg/kg投与群の死亡率が他の投与群より高かった。

胎仔に対する影響では、投与量に応じて胎仔重量が低くなる傾向を示し、300 mg/kg投与群は対照群と比べ有意差が認められる程度であったが、体重ならびに性別比に影響は認められず外表異常、骨格異常および内臓異常なども認められなかった。

以上の結果から、母動物に対する最大無作用量は20 mg/kg/dayで、胎仔に対する催奇形性は300 mg/kg/dayでも認められなかった。 （中外製薬(株)、1972年）

### 3. マウスにおける催奇形性試験

ポリナクチン複合体をオリーブ油に懸濁させ、0, 200, 1000, 2000および5000 mg/kgの用量を妊娠したIVCS系マウスに妊娠7日目から12日目までの6日間、毎日1回強制経口投与し、母動物および胎仔に及ぼす影響について検討した。

その結果、母動物に対する影響としては、1000 mg/kg 投与量以上の群で1~2匹の死亡例、2000と5000 mg/kg 投与群で軟便と下痢症状および2000 mg/kg 投与群で低妊娠率などが認められた。胎仔に対する影響では、2000 mg/kg 投与群で短尾症の外表異常が1例認められ、5000 mg/kg 投与群で後頭骨化不全および波状肋骨がわずかに発生したが、これらの所見には親動物の栄養障害が関与しているものと推察された。

以上の結果から、母動物に対する最大無作用量は200 mg/kg/day であり、胎仔に対する催奇形性は5000 mg/kg/day でも認められなかった。

(中外製薬(株), 1972年)

#### 4. マウスにおける催奇形性試験

ポリナクチン複合体を20%オリーブ油に懸濁させ、0, 120, 300 および750 mg/kg の濃度で妊娠したCrj:CDI (ICR) 系マウスに妊娠6日目から15日目までの10日間、毎日1回強制経口投与し、母動物および胎仔に及ぼす影響について検討した。

その結果、母動物に対する影響としては、300 および750 mg/kg 投与群で、鎮静、被毛粗剛および下痢に起因した肛門周囲の汚れ等の症状および数例の死亡が認められた。その他体重増加抑制ならびに摂餌量および飲水量の減少が認められた。

胎仔に対する影響としては、帝王切開で平均黄体数、着床数、生存胎仔数および着床率、胎仔死亡率などに検体投与に起因した差は認められなかつたが、300 および750 mg/kg 投与群で化骨遅延を伴つた胎仔発育抑制が認められた。また、胎仔の奇形学的検査では、300 および750 mg/kg 投与群で母体毒性に関連して生じたと考えられる口蓋裂胎仔が観察され、とくに750 mg/kg 投与群は対照群との間に有意差が認められたが、胎仔に対する催奇形性作用ならびに致死作用は認められなかつた。

以上の結果から、母動物に対する最大無作用量は120 mg/kg/day であり、胎仔には120 mg/kg/day であると判断された。

((財)動物繁殖研究所, 1987年)

### 変異原性試験

#### 1. 復帰変異性試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌5株 (*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98 およびTA100) とトリプトファン要求性大腸菌1株 (*Escherichia coli* WP2 hcr<sup>-</sup>) を用い、ラット肝より調整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、ポリナクチン複合体を0, 1, 10, 50, 100, 500 および5000 µg/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、最高濃度である5000 µg/プレート、また、いずれの株においても対照群に比べ復帰変異コロニー数の増加を認めなかつたことから、ポリナクチン複合体の復帰変異誘発性は陰性と判断された。 (スタンフォード研究所, 1977年)

#### 2. 宿主経由復帰変異原性試験

ポリナクチン複合体を10%アラビアゴム水溶液に懸濁し、0, 1000 および3000 mg/kg を24時間間隔で2回、1群6匹のICR系雄マウスに強制経口投与した。

2回目の検体投与直後、対数期の *Salmonella typhimurium* ヒスチジン要求性株 G-46 をマウスの腹腔内に注入した。処理3時間後に菌液を回収し、培養後遺伝子突然変異性を検討した。

その結果、いずれの検体投与群においても復帰変異コロニー数の増加を認めなかつたことから、ポリナクチン複合体の宿主経由条件下による復帰変異誘発性は陰性と判断された。 ((財)残留農薬研究所, 1977年)

#### 3. 細菌におけるDNA損傷誘発性試験

*Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用いて、Rec-assay 法によりポリナクチン複合体を0, 20, 100, 200, 500 および1000 µg/ディスクの濃度で処理したときのDNA損傷誘発性を検討した。

その結果、最高濃度である1000 µg/ディスクにおいても両菌株間に明らかな成育阻止帯の差が生じなかつたことから、ポリナクチン複合体のDNA損傷誘発性は陰性と判断された。 ((財)残留農薬研究所, 1977年)

#### 4. 染色体異常誘発性試験

チャイニーズハムスター肺由来の株化培養細胞(CHL/IU) を用い、試験前に濃度設定のために実施した細胞増殖抑制試験から、本試験では最高濃度を、直接法で3.13 µg/ml, S-9 Mix を用いた代謝活性化法では1.56 µg/ml とした。染色体の構造異常をギャップ、切断、交換などに分類し計測した。

その結果、直接法あるいは代謝活性化法で細胞増殖抑制濃度でも染色体異常率の増加は認められなかつた。

以上の結果から、ポリナクチン複合体の染色体異常誘発性は陰性と判断された。 ((財)動物繁殖研究所, 1989年)

### 生体機能に及ぼす影響試験

ポリナクチン複合体を生体に投与した時の急性毒性反応の解析として一般薬理試験を行ない評価した。

#### 1. 中枢神経系に対する作用

ポリナクチン複合体をSlc:ddy系マウスの雌雄に0,

100, 300, 1000 および 3000 mg/kg の用量を強制経口投与し、バルビタール睡眠時間に及ぼす影響ならびに日本白色種ウサギの雄に 0, 300 および 1000 mg/kg の用量を強制経口投与し、慢性自発、脳波に対する影響を検討した。

その結果、マウスのバルビタール睡眠時間は 3000 mg/kg まで、ウサギの慢性自発脳波は 1000 mg/kg までの用量でそれぞれ影響は認められなかった。

## 2. 呼吸および循環器系に対する作用

ポリナクチン複合体を麻酔した雑種犬の雌雄に 0, 300 および 1000 mg/kg の用量を強制経口投与し、投与後 5 時間まで呼吸数、血圧、心拍数および心電図、ハートレー系モルモットの雄に  $10^{-3} \sim 10^{-7}$  g/ml の 5 濃度を Magnus 法に準じて処理し、摘出心房運動および日本白色種ウサギの雄の摘出耳介標本に  $10^{-2} \sim 10^{-5}$  g/ml の 4 濃度を適用し、耳介血管などに及ぼす影響について調べた結果、いずれのパラメーターにも影響は認められなかった。

## 3. 平滑筋に対する作用

日本白色種ウサギの雄の摘出回腸標本にポリナクチン複合体  $10^{-3} \sim 10^{-7}$  g/ml の 5 濃度を適用して自発運動におよぼす影響を検討した結果、 $10^{-4}$  と  $10^{-5}$  g/ml の濃度で少数例にのみ軽度で持続性の自動運動の抑制が認められた。

## 4. 骨格筋および運動神経に対する作用

Wistar 系ラット雄の摘出横隔膜神経筋標本にポリナクチン複合体  $10^{-3} \sim 10^{-5}$  g/ml の 3 濃度を適用し、横隔膜神経の間接あるいは横隔膜筋の直接刺激による横隔膜筋の収縮に及ぼす影響について調べた結果、いずれの濃

度でも横隔膜筋の収縮に影響は認められなかった。

(麻布獸医科大学畜薬理学、1977 年)

## 要 約

ポリナクチン複合体の各種毒性試験を実施し、安全性を評価した。本剤の急性毒性（経口）はきわめて弱かったが、眼一次刺激性は、ウサギには中程度であったが、マウス、ラット、モルモットに対しては刺激性は認められなかった。また、マイトイシン B 乳剤の 1000 倍希釈液では一過性の刺激性を示したが、洗眼により消失された。皮膚刺激性では、マイトイシン B 乳剤は軽度の刺激性を示したが、1000 倍希釈液で弱い刺激性であった。皮膚感作性、亜急性毒性、慢性毒性、発癌性および催奇性試験において、高用量投与群で体重の増加抑制あるいは減少が認められたが、この原因は飼料の摂取を忌避したことと関連していると考えられた。

また、発癌性、繁殖性、変異原性、染色体異常および生体機能などに対しては異常は認められなかった。

ポリナクチン複合体を有効成分とする農薬は、昭和 49 年 2 月より農薬登録され各種作物の殺ダニ剤として使用されているが、現在までハダニ類に対して薬剤感受性の低下などの報告事例はなく他薬剤の感受性が低下したハダニ類に対しても有効であり、有用な殺ダニ剤として好評を得ている。

## 問合せ

中外製薬株式会社農薬事業部農薬開発部

〒160 東京都新宿区西新宿 1 丁目 21 番 1 号 明宝ビル