

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

A. 原体を用いた毒性試験成績

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 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1-1	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経口	♂ : 0. 135, 175, 228, 296, 385, 500 ♀ : 0. 104, 135, 175, 228, 296	♂ : 221 ♀ : 195	(財) 残留農業研究所 (1984年)	80
1-2	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各10	経口	♂ : 0. 91, 118, 154, 200, 260 ♀ : 0. 70, 91, 118, 154, 200, 260	♂ : 143 ♀ : 135	(財) 残留農業研究所 (1984年)	82
1-3	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経皮	♂♀ : 3000, 5000	♂♀ : >5000	(財) 残留農業研究所 (1984年)	84
1-4	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各10	経皮	♂♀ : 3000, 5000	♂♀ : >5000	(財) 残留農業研究所 (1984年)	85
1-5	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	腹腔内	♂♀ : 0. 3000, 5000	♂♀ : >5000	(財) 残留農業研究所 (1984年)	86
1-6	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各10	腹腔内	♂ : 0. 1300, 1690, 2197, 2856, 3713 ♀ : 0. 1000, 1300, 1690, 2197, 2856	♂ : 2270 ♀ : 1950	(財) 残留農業研究所 (1984年)	88
1-7	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	皮下	♂♀ : 0. 3000, 5000	♂♀ : >5000	(財) 残留農業研究所 (1984年)	90
1-8	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各10	皮下	♂♀ : 0. 3000, 5000	♂♀ : >5000	(財) 残留農業研究所 (1984年)	91
1-9	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	吸入	♂♀ : 0. 7, 90, 23, 0, 65. 8, 254 mg/m ³ 4時間全身暴露	LC ₅₀ (mg/m ³) ♂♀ : >254	住友化学工業 (1984年)	92
2-1	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♂♀ : 6	皮膚塗布	0. 5 mL/皮膚 (2. 5×2. 5 cm)	刺激性なし	住友化学工業 (1984年)	94
	眼刺激性 3日間観察	ウサギ	♂♀ : 6	点眼	0. 1 mL/眼	極軽度の刺激性あり	住友化学工業 (1984年)	96
3-1	皮膚感作性 感作開始後 37日間観察	モルモット	♂11	Buehler法	感作 : 0. 5 mL (24時間、計10回) 惹起 : 0. 5 mL (感作処置と同様)	皮膚感作性 なし	住友化学工業 (1984年)	98
3-2	皮膚感作性 感作開始後 24日間観察	モルモット	♂10~20	Maximization法	一次感作 : 5%、10%検体 コンオイル溶液 0. 05 mL (皮内注射) 二次感作 : 原液 0. 4 mL (48時間閉塞貼付) 惹起 : 原液、50%コンオイル 溶液 0. 2 mL (24時間閉塞貼付)	皮膚感作性 なし	住友化学工業 (1985年)	100
4 (GLP)	急性神経毒性 14日間観察	ラット	♂♀各12	経口	♂♀ : 0. 10, 40, 160	♂♀ : 40	WIL Research Laboratories, LLC (2007年)	103

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 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
5-1	亜急性毒性 5週間	ラット	♂♀各12	飼料混入	♂♀: 0, 75, 150, 300, 1500 ppm	♂: 150 ppm (13.5 mg/kg/日) ♀: 300 ppm (30.3 mg/kg/日)	㈱大雄会医科学研究所 (1984年)	116
5-2	亜急性毒性 3ヶ月	ラット	♂♀各12	飼料混入	♂♀: 0, 50, 150, 500, 1500 ppm	♂: 150 ppm (10.8 mg/kg/日) ♀: 150 ppm (14.6 mg/kg/日)	㈱大雄会医科学研究所 (1984年)	126
5-3	亜急性毒性 13週間	イヌ	♂♀各4	飼料混入	♂♀: 0, 5, 50, 500, 1500 ppm (1日あたり400 mLの水で湿らせた400gの飼料)	♂: 500 ppm (15.2 mg/kg/日) ♀: 500 ppm (21.0 mg/kg/日)	Shell Toxicology Laboratory (1977年)	134
6 (GLP)	反復経口投与 神経毒性 90日間	ラット	♂♀各12	飼料混入	♂♀: 0, 60, 300, 1500 ppm	♂: 300 ppm (20 mg/kg/日) ♀: 300 ppm (23 mg/kg/日)	WIL Research Laboratories, LLC (2007年)	140
7-1	慢性毒性・発癌性 24ヶ月	ラット	投与群: 屠殺 6/12ヶ月 ♂♀各6 18ヶ月 ♂♀各12 24ヶ月 ♂♀各24 (対照群はそれぞれ倍の動物数)	飼料混入	♂♀: 0, 1, 10, 100, 1000 ppm	♂: 100 ppm (4.69 mg/kg/日) ♀: 100 ppm (5.92 mg/kg/日)	Shell Toxicology Laboratory (1978年) (改訂1985年)	150
7-2	慢性毒性・発癌性 雄: 97週 雌: 101週	マウス	♂♀各70	飼料混入	♂♀: 0, 100, 400, 1600ppm	♂: 400 ppm (27.2 mg/kg/日) ♀: 400 ppm (31.5 mg/kg/日)	Imperial Chemical Industries PLC (1982年)	192
7-3	慢性毒性 24ヶ月	イヌ	♂♀各4	飼料混入	主試験群 ♂♀: 0, 3, 30, 300, 600* ppm 補足試験群 ♂♀: 0, 300, 600* ppm *: 重篤な中毒症状の為1000 ppmから投与開始後第4週に750 ppm、第6~8週に対照飼料を給餌後、第9週以降から試験終了まで600 ppmに減じた。	♂: 300 ppm (9.16 mg/kg/日) ♀: 300 ppm (10.3 mg/kg/日)	Shell Toxicology Laboratory (1981年)	213
8-1	繁殖性	ラット	P世代♂♀各34~35 F ₁ 世代♂♀各25~29 F ₂ 世代♂♀各18~21	飼料混入	♂♀: 0, 10, 100, 500 ppm	親動物、児動物: P: ♂9.8, ♀11.0 F ₁ : ♂11.0, ♀12.3 F ₂ : ♂10.4, ♀11.8 (100 ppm) 繁殖性: P: ♂49.7, ♀55.0 F ₁ : ♂55.0, ♀62.1 F ₂ : ♂50.9, ♀57.3 (500 ppm)	Shell Research Limited (1978年) (改訂1985年)	223

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 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
8-2	催奇形性	ラット	♀25	経口	♀: 0, 17.5, 35, 70	母動物: 17.5 胎児: 70 催奇形性なし	Life Science Research (1978年)	229
8-3	催奇形性	ウサギ	♀20 (カセル対照群: ♀30)	経口	♀: 0, 3, 10, 30	母動物: 30 胎児: 30 催奇形性なし	Shell Research Ltd. (1978年)	233
9-1	変異原性 (復帰突然変異)	ネズミチフス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株 大腸菌: WP2 _{hcr} 株		<i>in vitro</i>	±S9: 0, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000, 25000 μg/プレート	陰性	(財) 残留農業研究所 (1983年)	236
9-2	変異原性 (復帰突然変異)	ネズミチフス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株 大腸菌: WP2 _{uvrA} 株		<i>in vitro</i>	±S9: 0, 5, 10, 50, 100, 500, 1000 μg/プレート	陰性	住友化学工業 (1984年)	238
9-3 (GLP)	変異原性 (染色体異常)	チャイニーズハムスター-肺由来細胞 (CHL/1U)		<i>in vitro</i>	6時間処理 (-S9): 0, 78.3, 157, 313 μg/mL 6時間処理 (+S9): 1回目 0, 78.3, 157, 313 μg/mL, 2回目 0, 78.1, 156, 313 μg/mL 24時間処理 (-S9): 0, 78.1, 156, 313 μg/mL	陰性	住友化学工業 (2004年)	241
9-4	変異原性 (染色体異常)	チャイニーズハムスター	♂♀各6	経口 (<i>in vivo</i>)	♂♀: 0, 20, 40 (2日間投与)	陰性	Shell Toxicology Laboratory (1977年)	243
9-1	変異原性 (DNA修復)	枯草菌: M45, H17		<i>in vitro</i>	-S9: 0, 0.2, 0.4, 1.0, 2.0, 4.0, 10, 20 μL/ディスク	陰性	残留農業研究所 (1983年)	245
9-5	変異原性 (優性致死)	マウス	試験 I 対照群: ♂36, ♀108 投与群: 用量当たり ♂11-12 ♀33-36 試験 II 対照群: ♂35, ♀104 投与群: 用量当たり ♂10-12 ♀30-36	経口 (<i>in vivo</i>)	試験 I ♂: 0, 6, 25, 12.5, 25.0 mg/kg (単回) ♂: 2.5, 5.0 mg/kg (5日間連続投与) ♀: 無処置 試験 II ♂: 2.5, 5.0, 7.5, 10.0 mg/kg (5日間連続投与) ♀: 無処置	陰性	Shell Toxicology Laboratory (1977年)	247

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 または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
10	生体の機能に 及ぼす影響	マウス・ウサギの中樞神経系に対する作用					広島大学 (1984年)	250
11	解毒および 治療	メトカルバモールおよびアトロピンの単独もしくは併用によるフェンバレートの急性中毒症状・死亡に対する影響					住友化学 工業 (1985年)	258

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 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
12-1	3種のヒステロイド ホルモンレセプターに 対する <i>in vitro</i> 影響評価試験					3種ヒステロイドホルモンレセプター：エストロゲンレセプター α 、アンドロゲンレセプターおよびプロゲステロンレセプター ①レセプター結合試験（蛍光偏光法、放射標識ホルモン）：影響なし ②酵母ツーハイブリッド試験（各核内レセプターとコアクチバターのリガンド依存的な結合性を指標）：影響なし ③培養細胞レポーター遺伝子アッセイ試験（HeLa細胞における転写活性を指標）：影響なし ホルモン様活性（アゴニスト活性）、ホルモン阻害活性（アンタゴニスト活性）を示さない。	住友化学 工業 (2002年)	260
12-2	アンドロゲンレセプター を介した <i>in vivo</i> 評価試験					Hershbergerアッセイ-抗アンドロゲンおよびアンドロゲン作用の検討 (♂ラット各6匹、精巣摘出、10日間反復経口投与、0, 17.5, 35, 70 mg/kg/日) ：影響なし	榊大雄会 医科学 研究所 (2001年)	266
12-3	エストロゲンレセプター を介した <i>in vivo</i> 評価試験					子宮肥大アッセイ-エストロゲン作用の検討 (♀ラット各6匹、卵巣摘出、3日間反復経口投与、0, 6, 25, 12.5, 25 mg/kg/日) ：影響なし	住友化学 工業 (2002年)	271

B. 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 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
混 1	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各 10	経口	0, 10, 100, 500, 1000	♂♀ : >1000	住友化学 工業 (1984)	274
混 2 (GLP)	変異原性 (復帰突然変異)	ネズミチフス菌 : TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌 : WP2uvrA		<i>in vitro</i>	±S9 : 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 μg/プレート	陰性	住友化学 工業 (1984)	276
混 3 (GLP)	変異原性 (復帰突然変異)	ネズミチフス菌 : TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌 : WP2uvrA		<i>in vitro</i>	±S9 : 0, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200 μg/プレート	陰性	住友化学 工業 (1985)	278
混 4 (GLP)	変異原性 (復帰突然変異)	ネズミチフス菌 : TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌 : WP2uvrA		<i>in vitro</i>	±S9 : 0, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000 μg/プレート	陰性	住友化学 工業 (1985)	280
代 1	急性毒性 14日間観察 代謝物 : 4'-OH-PBacid	マウス	♀6	経口	300	♀ : >300	住化テクノ ビス (2008)	282
代 2	急性毒性 14日間観察 代謝物 : Cl ₂ CA (ジクロロニル 菊酸)	ラット	♂ 供試数は 記載なし	経口	記載なし	♂ : 980	JMPR (1979)	283
代 3	変異原性 (復帰突然変異) 代謝物 : 4'-OH-PBacid	ネズミチフス菌 : TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 : WP2uvrA		<i>in vitro</i>	±S9 : 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/プレート	陰性	住友化学 (2008)	284
代 4 (GLP)	変異原性 (復帰突然変異) 代謝物 : Cl ₂ CA (ジクロロニル 菊酸)	ネズミチフス菌 : TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 大腸菌 : WP2uvrA		<i>in vitro</i>	±S9 : 0, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 μg/プレート	陰性	住友化学 工業 (1985)	287

C. 製剤を用いた試験成績

1. シペルメトリン6%乳剤 (アグロスリン乳剤)

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 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
製1-1	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経口	♂♀: 0, 50, 250, 730, 950, 1230, 1600, 2080, 2700, 3500	♂: 1600 ♀: 1580	住友化学 工業 (1984年)	289
製1-2	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各10	経口	♂♀: 0, 50, 400, 500, 700, 900, 1150, 1500, 2000	♂: 705 ♀: 732	住友化学 工業 (1984年)	291
製1-3	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経皮	♂♀: 0, 2500, 5000	♂♀: >5000	住友化学 工業 (1984年)	293
製1-4	皮膚刺激性 2週間観察	ウサギ	♂♀各6	皮膚貼付	0.5 mL/皮膚 (2.5×2.5cm)	中等度の 刺激性あり	住友化学 工業 (1984年)	295
製1-4	眼刺激性 3週間観察	ウサギ	非洗眼群 ♂♀各6 洗眼群 ♂♀各3	点眼	0.1 mL/眼	強度の 刺激性あり 若干の洗浄 効果あり	住友化学 工業 (1984年)	297
製1-5 (GLP)	眼刺激性 72時間観察 (48倍希釈液)	ウサギ	♂♀各3	点眼	0.2 mL/眼	刺激性なし	株環境 バイリス (2001年)	299
製1-6	皮膚感作性 感作開始後 30日間	モルモット	♂10	Buehler 法	感作: 50%溶液 0.5 mL (1.5インチ角) 計3回 閉塞貼付 惹起: 50%溶液 0.5 mL (1.5インチ角) 閉塞貼付	皮膚感作性 なし	住友化学 工業 (1985年)	301

2. シペルメトリン6%水和剤 (アグロスリン水和剤)

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 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
製2-1	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経口	♂♀: 100, 300, 660, 860, 1120, 1460, 1890, 2460, 3200	♂: 1490 ♀: 1650	住友化学 工業 (1985年)	303
製2-2	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各10	経口	♂: 0, 50, 100, 330, 410, 510, 640, 800, 1000 ♀: 0, 50, 100, 330, 410, 510, 640, 800, 1000, 1250	♂: 764 ♀: 1040	住友化学 工業 (1985年)	305
製2-3	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経皮	♂♀: 0, 2500, 5000	♂♀: >5000	住友化学 工業 (1985年)	307
製2-4	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂♀各6	皮膚貼付	0.5 g/皮膚 (2.5×2.5 cm)	刺激性なし	住友化学 工業 (1985年)	309
製2-4	眼刺激性 1週間観察	ウサギ	非洗眼群 ♂♀各6 洗眼群 ♂♀各3	点眼	0.1 g/眼	中等度の刺 激性あり 洗浄効果 あり	住友化学 工業 (1985年)	311
製2-5	皮膚感作性 感作開始後 30日間	モルモット	♂10	Buehler 法	感作: 0.5 g (1.5インチ角) 計3回 閉塞貼付 惹起: 0.5 g (1.5インチ角) 閉塞貼付	皮膚感作性 なし	住友化学 工業 (1985年)	313

3. シペルメトリン 9%WDG (ゲットアウトWDG)

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 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
3-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経口	♂♀ : 0, 300, 600, 1250, 2500, 5000	♂♀ : 2330	(株)ボ'リサーチ センター (1999年)	315
3-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ : 0, 130, 320, 800, 2000, 5000	♂ : 1050 ♀ : 1520	(株)ボ'リサーチ センター (1999年)	317
3-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経皮	♂♀ : 0, 2000	♂♀ : >2000	(株)ボ'リサーチ センター (1999年)	319
3-4 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂♀各6	皮膚貼付	0.5 g/皮膚 (2.5×2.5 cm)	刺激性なし	(株)ボ'リサーチ センター (1999年)	321
3-5 (GLP)	眼刺激性 5日間観察	ウサギ	非洗眼群 ♂♀各6 洗眼群 ♂♀各3	点眼	0.1 mL 容量/眼	中等度の 刺激性あり 洗眼効果あり	(株)ボ'リサーチ センター (1999年)	323
3-6 (GLP)	皮膚感作性 感作開始後 30日間	モルモット	♂10	Buehler 法	感作 : 0.2 g (直径 2.5cmハッチ) 計 3回 閉塞貼付 惹起 : 0.2 g (直径 2.5cmハッチ) 閉塞貼付	皮膚感作性 なし	(株)ボ'リサーチ センター (1999年)	325

1. 急性毒性

(1) シペルメトリン原体のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1-1)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1984年

検 体：シペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：Wistar 系ラット、5~6 週齢、体重 雄 130±15g、雌 103±6g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

試験方法：対照群および 5~6 濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率から LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：検体をコーンオイルにて一定濃度に溶解調製し、胃ゾンデにより胃内に投与した。

対照群にはコーンオイルのみを投与した。投与前は一晚絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を、投与直後、投与後 1、3、6 時間および以後毎日 2 回 2 週間にわたって観察した。生存動物の体重測定を投与後 1 週および 2 週に実施した。死亡動物の全例および試験終了時の全生存動物を解剖し、異常の有無を肉眼的に検索した。

LD50 値は Litchfield-Wilcoxon の方法により算出した。

試験結果：

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	雄：0、135、175、228、296、385、500 雌：0、104、135、175、228、296
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 221 (185~264) 雌 195 (168~226)
死亡開始 および終了時間	投与後 3 時間から発現 投与後 4 日に終了
症状発現 および消失時間	投与後 3 時間から発現 投与後 13 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 <135 雌 <104 (全ての検体投与群で症状が発現した)
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 135 雌 104

中毒症状として、雄では投与後 3 時間より、雌では投与後 6 時間より行動の不活発化、鎮静、失調性歩行、立毛、触発運動、鳴き声、ローリング、ジャンピング、軟便および被毛の汚れが、さらに雄では投与後 3 時間より流涎が、雌では投与後

2 日より消瘦が観察された。投与後 1 週の体重測定では、体重減少例が雌の 228mg/kg 群で 1 例認められたが、2 週には回復した。剖検では、死亡例および生存例いずれにおいても肉眼的異常は認められなかった。

(2) シペルメトリン原体のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 1-2)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1984年

検 体：シペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：ICR系マウス、5~6週齢、体重 雄 26.7±1.8g、雌 21.2±1.1g、
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および5~6濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD₅₀値を求めた。

投与方法：検体をコーンオイルで一定濃度に溶解調製し、胃ゾンデにより胃内に投与した。対照群にはコーンオイルのみを投与した。投与前は一晚絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を、投与直後、投与後1、3、6時間および以後毎日2回2週間にわたって観察した。生存動物の体重測定を投与後1週および2週に実施した。死亡動物の全例および試験終了時の全生存動物を解剖し、異常の有無を肉眼的に検索した。

LD50値はLitchfield-Wilcoxonの方法により算出した。

試験結果：

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	雄：0、91、118、154、200、260 雌：0、70、91、118、154、200、260
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄143(123~166) 雌135(116~157)
死亡開始 および終了時間	投与後3時間から発現 投与後2日に終了
症状発現 および消失時間	投与後1時間から発現 投与後4日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄<91 雌<70 (全ての検体投与群で症状が発現した)
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄91 雌70

中毒症状として、雌雄とも投与後1時間より立毛、行動の不活発化、失調性歩行、鎮静、振戦、流涎、触発運動、ローリング、ジャンピングおよび鳴き声が観察されたが、雄では投与後4日、雌では投与後3日までに回復した。体重測定では、

体重減少例は認められなかった。剖検では死亡例および生存例いずれにおいても肉眼的異常は認められなかった。

(3) シペルメトリン原体のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 1-3)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1984年

検 体：シペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：Wistar系ラット、7週齢、体重 雄 186±5g、雌 137±7g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：2濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD₅₀値を求めた。

投与方法：動物の背部中央を投与前日に刈毛・剃毛し、この部位の4×5cmに検体をそのまま24時間閉塞貼付した。貼付除去後、皮膚に付着した薬剤を微温湯および中性洗剤にて除去した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を、投与直後、投与後1、3、6時間および以後毎日2回2週間にわたって観察した。生存動物の体重測定を投与後1週および2週に実施した。試験終了時の全生存動物を解剖し、異常の有無を肉眼的に検索した。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	3000、5000
LD50(mg/kg)(95%信頼限界)	雄雌共 > 5000
死亡開始 および終了時間	死亡例なし
症状発現 および消失時間	投与直後から発現 投与後2日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 < 3000 (全ての検体投与群で症状が発現した)
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 5000

中毒症状として、投与直後より鳴き声が雄で少数例、雌で多数例に認められ、投与後1時間には雌雄とも全例に行動の不活発化が観察された。投与後1週間の体重測定では、5000mg/kg群で体重減少例が雄6例、雌1例に認められたが、投与後2週間の体重測定において全て回復していた。

試験終了時における生存例の剖検では、皮膚の一部に痂皮あるいは潰瘍が雌雄とも各用量群に2~7例認められた。

(4) シペルメトリン原体のマウスにおける急性経皮毒性試験

(資料 1-4)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1984年

検 体：シペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：ICR系マウス、6週齢、体重 雄 32.3 ± 2.2 g、雌 25.3 ± 2.0 g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：2濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD₅₀値を求めた。

投与方法：動物の背部中央を投与前日に刈毛・剃毛し、この部位の2×3 cmに検体をそのまま24時間閉塞貼付した。貼付除去後、皮膚に付着した薬剤を微温湯および中性洗剤にて除去した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を、投与直後、投与後1、3、6時間および以後毎日2回2週間にわたって観察した。生存動物の体重測定を投与後1週および2週に実施した。試験終了時の全生存動物を解剖し、異常の有無を肉眼的に検索した。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	3000、5000
LD50(mg/kg)(95%信頼限界)	雄雌共 >5000
死亡開始 および終了時間	死亡例なし
症状発現 および消失時間	投与直後から発現 投与後3時間に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 <3000 (全ての検体投与群で症状が発現した)
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 5000

中毒症状として、雌雄とも投与直後より触発運動および鳴き声が全例に観察され、これらの症状は投与後3時間までに回復した。投与後1週の体重測定では、雌雄各投与群とも体重減少例が3~7例ずつ認められたが、投与後2週の体重測定において全て回復していた。

試験終了時における生存例の剖検では、肉眼的な異常は認められなかった。

(5) シペルメトリン原体のラットにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 1-5)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1984年

検 体：シペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：Wistar系ラット、5週齢、体重 雄 130±5g、雌 110±5g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および2濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD₅₀値を求めた。

投与方法：検体をコーンオイルで一定濃度に溶解調製し、腹腔内投与した。対照群にはコーンオイルのみを投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を、投与直後、投与後1、3、6時間および以後毎日2回2週間にわたって観察した。生存動物の体重測定を投与後1週および2週に実施した。死亡動物の全例および試験終了時の全生存動物を解剖し、異常の有無を肉眼的に検索した。

試験結果：

投与方法	腹腔内
投与量(mg/kg)	0、3000、5000
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	雄雌共 >5000
死亡開始 および終了時間	投与後1日から発現 投与後1日に終了
症状発現 および消失時間	投与後3時間から発現 投与後3日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 <3000 (全ての検体投与群で症状が発現した)
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄5000 雌3000

中毒症状として、雌雄とも投与後6時間より軟便がほぼ全例に、雌において投与後3時間から2日にかけて行動の不活発化、立毛が、さらに雌の5000 mg/kg群では失調性歩行、流涎、ローリング、被毛の汚れおよび鳴き声が観察された。生存例におけるこれらの症状は、雄では投与後2日までに、雌では3日までに回復した。

体重測定では、体重減少例は認められなかった。

剖検では、死亡例および生存例いずれにおいても肉眼的な異常は認められなかった。

(6) シペルメトリン原体のマウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 1-6)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1984年

検 体：シペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：ICR系マウス、5～6週齢、体重 雄 32.0±1.6g、雌 24.6±1.6g、
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および5濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD₅₀値を求めた。

投与方法：検体をコーンオイルで一定濃度に溶解調製し、腹腔内投与した。対照群にはコーンオイルのみを投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を、投与直後、投与後1、3、6時間および以後毎日2回2週間にわたって観察した。生存動物の体重測定を投与後1週および2週に実施した。死亡動物の全例および試験終了時の全生存動物を解剖し、異常の有無を肉眼的に検索した。

LD50値はLitchfield-Wilcoxonの方法により算出した。

試験結果：

投与方法	腹腔内
投与量(mg/kg)	雄：0、1300、1690、2197、2856、3713 雌：0、1000、1300、1690、2197、2856
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 2270 (1947～2646) 雌 1950 (1664～2284)
死亡開始 および終了時間	投与後3時間から発現 投与後5日に終了
症状発現 および消失時間	投与後1時間から発現 投与後6日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 <1300 雌 <1000 (全ての検体投与群で症状が発現した)
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄1300 雌1000

中毒症状として、雌雄とも投与後1時間より行動の不活発化あるいは鎮静、触発運動、失調性歩行、立毛、下痢、削瘦、ローリング、ジャンピングおよび鳴き声が観察された。生存例における症状は雌雄とも投与後6日までに回復した。投与

後1週の体重測定では、体重減少例が雌雄各群に1~9例認められたが、投与後2週には全例回復していた。死亡例の剖検では、膀胱尿うっ滞が雄で多数例に、雌で少数例に認められ、また、被毛の汚れが雌雄とも高用量群で多数例認められた。試験終了時における生存例の剖検では、肉眼的な異常は認められなかった。

(7) シペルメトリン原体のラットにおける急性皮下毒性試験

(資料 1-7)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1984年

検 体：シペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：Wistar系ラット、5週齢、体重 雄 144±7g、雌 119±5g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および2濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD₅₀値を求めた。

投与方法：検体をコーンオイルで一定濃度に溶解調製し、頸背部皮下に投与した。対照群にはコーンオイルのみを投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を、投与直後、投与後1、3、6時間および以後毎日2回2週間にわたって観察した。生存動物の体重測定を投与後1週および2週に実施した。試験終了時の全生存動物を解剖し、異常の有無を肉眼的に検索した。

試験結果：

投与方法	皮下
投与量(mg/kg)	0、3000、5000
LD50(mg/kg)	雄雌共 >5000
死亡開始 および終了時間	死亡例なし
症状発現 および消失時間	投与後3時間から発現 投与後2日に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 <3000 (全ての検体投与群で症状が発現した)
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 5000

中毒症状として、投与後 3~6 時間に行動の不活発化が認められた。さらに雌の 5000 mg/kg 群では、投与後 6 時間あるいは 1 日目より失調性歩行、触発運動、立毛、鳴き声および被毛の汚れが観察された。これらの症状は雄では投与後 1 日までに、雌では投与後 2 日までには回復した。

体重測定では、体重減少例は認められなかった。

剖検では肉眼的異常は認められなかった。

(8) シペルメトリン原体のマウスにおける急性皮下毒性試験

(資料 1-8)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1984年

検 体：シペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：ICR系マウス、5週齢、体重 雄 31.4±1.7g、雌 23.9±1.7g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：対照群および2濃度の検体投与群を設け、それらの死亡率からLD₅₀値を求めた。

投与方法：検体をコーンオイルにて一定濃度に溶解調製し、頸背部皮下に投与した。対照群にはコーンオイルのみを投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を、投与直後、投与後1、3、6時間および以後毎日2回2週間にわたって観察した。生存動物の体重測定を投与後1週および2週に実施した。試験終了時の全生存動物を解剖し、異常の有無を肉眼的に検索した。

試験結果：

投与方法	皮下
投与量(mg/kg)	0、3000、5000
LD50(mg/kg)	雄雌共 >5000
死亡開始 および終了時間	死亡例なし
症状発現 および消失時間	投与直後から発現 投与後3日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 <3000 (全ての検体投与群で症状が発現した)
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄雌共 5000

中毒症状として、雌雄とも各用量群に投与直後より触発運動および鳴き声、さらには行動の不活発化、鎮静、失調性歩行および立毛、雌にのみジャンピングが観察されたが、雄では投与後2日、雌では投与後3日までに回復した。

体重測定では、体重減少例は認められなかった。

剖検では肉眼的異常は認められなかった。

(9) シペルメトリン原体のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料1-9)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1984年

検体：シペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：CD(SD)系ラット、7週齢、群平均体重；雄 243~248g、雌 160~165g、
1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

曝露方法：検体をソルポール 3005X およびキシレンの混合溶媒で溶解後、蒸留水を用いて0.5、1、5、25%乳化液を調製し、圧縮空気です噴射した（噴射量0.21 mL/分、噴射圧2.0 kg/cm²）。噴射によって生じたミストに動物を4時間全身曝露した。対照群としては、検体を除いた溶媒のみを2倍希釈して噴射した溶媒対照群および無処置対照群を設けた。曝露空気を薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（60~80メッシュ）をつめたガラスカラムを用いて捕集し、アセトン抽出後、ガスクロマトグラフィーにより定量し、通気量から実測気中濃度を求めた。

曝露条件；

実際濃度 (mg/m ³)	0、7.90、23.0、65.8、254
粒子径 (μm)	1.83 (5%乳化液噴射(65.8 mg/m ³)時)
チャンバー容積 (L)	640
チャンバー内通気量 (L/分)	50
曝露条件	ミスト 4時間 全身曝露

観察・検査項目：中毒症状および生死を、曝露開始後30分、1、2、3、4時間、曝露直後から1時間間隔で中毒症状消失まで(最高4時間)および以後毎日1回2週間にわたって観察した。曝露直前、曝露後3、7および14日に全動物を対象として体重を測定した。観察期間終了時に生存していた全動物について剖検を行ない、溶媒対照群および254mg/m³群の雌雄各3匹につき、鼻腔、気管および肺について病理組織学的検査を行なった。

結 果：

投与方法	吸 入
曝露濃度(実際濃度(mg/m ³))	0、7.90、23.0、65.8、254
LC50(mg/m ³)	雄雌共 > 254
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	曝露開始後1時間から発現 曝露終了後1時間に消失
毒性兆候の認められなかった 最高投与量(mg/m ³)	雄雌共 7.90
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度(mg/m ³)	雄雌共 254

試験期間を通じて死亡例は認められなかった。

中毒症状として、曝露中、23.0 mg/m³群の雄に鼻汁を、雄雌に流涎を少数例認めた。65.8 mg/m³以上の群では雄雌とも自発運動減少、呼吸不規則、鼻汁、流涎を、また、254mg/m³群の雄に尿失禁を認めた。しかしながら、これらの症状は曝露終了後1時間以内に消失した。体重増加量は雌雄とも溶媒対照群と同等であった。肉眼的および病理組織学的検査において検体の吸入に起因する変化は認められなかった。

以上の結果より、急性的曝露において一過性の中毒症状発現以外はシペルメトリン原体の吸入に起因する変化は認められず、そのLC50値は雄雌とも254mg/m³以上であると結論した。

2. 皮膚及び眼に対する刺激性

(1) シペルメトリン原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 2-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1984年

検 体：シペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：ニュージーランドホワイト種雌雄ウサギ、体重 2.06~2.31 kg、1群6匹

観察期間：72時間

投与方法：米国環境保護局のガイドライン（1982）に準拠し試験を実施した。動物の背部を 15 cm×15 cm の広さに刈毛し、正中線をはさんだ左右2箇所ずつ計4箇所を適用部位とし、領域の半分に「#」型の傷をつけた。その有傷および無傷部位に、検体を1箇所あたり0.5 mLずつリント布（2.5 cm×2.5 cm）に展延して貼布、4時間閉塞適用した。適用後、リント布を取り除き適用部位を清拭した。

観察項目：適用開始の4、5、24、48、72時間後に適用部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、Draizeの判定基準に従って採点した。皮膚に対する刺激性の評価は一次刺激率を計算して行なった。

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。

紅斑、痂皮および浮腫のようないずれの刺激反応も生じなかった。一次刺激率は0.0であった。

以上の結果から、シペルメトリン原体はウサギの皮膚に対して、刺激性はないと結論した。

適用部位	動物番号	項目	最高評点	曝露後時間			
				4.5時間	24時間	48時間	72時間
無傷皮膚	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
	小計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
		浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	
有傷皮膚	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
	小計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
		浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	
合計*	紅斑・痂皮	48	0	0	0	0	
	浮腫	48	0	0	0	0	
平均*	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	
	浮腫	4	0	0	0	0	

* 無傷皮膚と有傷皮膚を合わせた合計および平均

(2) シペルメトリン原体のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 2-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1984年

検体：シペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：ニュージーランドホワイト種雌雄ウサギ、体重 2.06～2.31 kg、1群6匹

観察期間：72時間

投与方法：米国環境保護局のガイドライン（1982）に準拠し試験を実施した。検体 0.1 mL を片方の眼に適用し、他方の眼はそのまま対照とした。

観察項目：適用 1、24、48、72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize の判定基準に従って採点した。刺激性の評価は Kay and Calandra の方法に従った。

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。

適用1時間後、6例中5例に強さ1の結膜発赤、うち2例に強さ1の結膜浮腫がみられた。適用24時間後には、1時間後の観察で局所反応を認めなかった1例に強さ1の結膜発赤および浮腫が認められ、他の5例はいずれも強さ1の結膜発赤のみを認めた。これらの変化は48時間後にはすべて消失した。

以上の結果より、算出した各観察時間における刺激点数の平均値の最大値は 2.3 となり、シペルメトリン原体は眼に対して極く軽度の刺激性ありと判定した。

項目			最高 評点	適用後時間					
				1時間	24時間	48時間	72時間		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹		彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	1	0	0	
			浮腫	4	0	1	0	0	
			眼脂	3	0	0	0	0	
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹		彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	
			眼脂	3	0	0	0	0	
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹		彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			眼脂	3	0	0	0	0	
	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹		彩	2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	
			眼脂	3	0	0	0	0	
動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0		
	虹		彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	0	0		
		浮腫	4	0	0	0	0		
		眼脂	3	0	0	0	0		
動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0		
	虹		彩	2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	0	0		
		浮腫	4	0	0	0	0		
		眼脂	3	0	0	0	0		
合計*			660	14	14	0	0		
平均			110	2.3	2.3	0	0		

* Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

3. 皮膚感作性

(1) シペルメトリン原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1984年

検 体：シペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：Hartley 系雄モルモット、購入時体重 219～304 g、1 群 11 匹

観察期間：感作開始後 37 日間

試験操作：[Buehler 法]

[投与量設定根拠]

観察項目：惹起 24 時間後（貼付除去時）および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察して、以下の基準に従って採点した。

評点	判定基準
0	変化なし
1	境界不明瞭（軽度）な反応を示す
2	境界明瞭（中等度）な反応を示す
3	強度な反応を示す

求められた評点について、感作群とそれぞれの対照群との間で、有意差検定（Mann-Whitney の U 検定、 $P < 0.05$ ）し、皮膚感作性の有無を判定した。

結 果：各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を次頁の表に示す。

シペルメトリン感作群では、いずれの期間中でも紅斑および浮腫等の皮膚反応は認められず、また、惹起 24 時間および 48 時間後における皮膚反応も対照群にシペルメトリンを貼付したものと同様、陰性の結果を示した。

一方、陽性対照の DNCB 感作群では、感作回数増加に伴い皮膚反応は増強し、惹起において軽度～高度の紅斑、浮腫を示した。

以上の結果より、シペルメトリン原体は Buehler 法（貼付法）で皮膚感作性なしと結論した。

群	感作	惹起	供試動物数	皮膚反応	感作反応動物数								陽性率 (%)				
					24 時間後					48 時間後					24 時間	48 時間	合計
					皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計			
					0	1	2	3		0	1	2	3				
検 体	100% シヘルメリン 原体	100% シヘルメリン 原体	11 ¹⁾	紅斑	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	0
				浮腫	10	0	0	0		10	0	0	0				
	-	100% シヘルメリン 原体	11 ²⁾	紅斑	9	0	0	0	0/9	9	0	0	0	0/9	0	0	0
				浮腫	9	0	0	0		9	0	0	0				
陽 性 対 照	0.5% DNCB	0.5%DNCB	11 ¹⁾	紅斑	0	1	4	5	10/10	0	1	6	3	10/10	100	100	100
				浮腫	0	1	2	7		0	1	5	4				
	-	0.5%DNCB	11	紅斑	11	0	0	0	0/11	11	0	0	0	0/11	0	0	0
				浮腫	11	0	0	0		11	0	0	0				

1) 感作期間中に 1 匹死亡、2) 惹起までに 2 匹死亡

(2) シペルメトリン原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法)

(資料 3-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1985 年

検 体：シペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：Hartley 系雄モルモット、体重 357~463 g、1 群 10~20 匹

観察期間：感作開始後 24 日間

試験操作：[Maximization 法]

[投与量設定根拠]

感作；肩甲骨上を剪毛し、正中線をはさんだ 2×4 cm 内の両側 6ヶ所を投与部位とし、左右各 1ヶ所は同一処置を行った。

一次感作 (皮内)

正中線の両側にそれぞれ以下に示す 3 対の皮内注射 (0.05 mL/箇所) を行った。

上 部：Freund' s complete adjuvant (FCA) とコーンオイルの 1:1 (v/v) 混合液

中央部：検体の 5%コーンオイル溶液あるいは 2, 4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) の 0.05%コーンオイル溶液

下 部：10%検体コーンオイル溶液あるいは 0.1%DNCB コーンオイル溶液と FCA との 1:1 (v/v) 混合液

対照群 (検体非感作群および DNCB 非感作群) には投与液に検体あるいは DNCB を含まないことを除き、上記と同様に処置した。

二次感作 (経皮)

一次感作の 1 週間後、肩甲部に検体の原液、あるいは 0.5%DNCB コーンオイル溶液をそれぞれ 0.4 mL ずつ含ませたリント布 (2 cm × 4 cm) を 48 時間閉塞貼付した。対照群には蒸留水を含ませたリント布を用いて同様に処置した。なお、検体の原液適用により皮膚に対して刺激性は認められなかったが、軽度の自発運動亢進を認めたので、ラウリル硫酸による前処置を行わなかった。

惹起；二次感作の 2 週間後、腹側部を刈毛し、検体感作群および検体対照群には、右腹側部に検体原液、左腹側部に検体 50%コーンオイル溶液、DNCB 感作群および DNCB 対照群には 0.5%DNCB コーンオイル溶液をそれぞれ 0.2 mL ずつ含ませたリント布 (2 cm 四方) を 24 時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起貼付除去の24時間後および48時間後に貼付部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察して、以下の基準に従って採点した。

評点	判定基準
0	変化なし
1	境界不明瞭（軽度）な反応を示す
2	境界明瞭（中等度）な反応を示す
3	強度な反応を示す

陽性反応（評点1～3）を示した動物の比率（陽性率）から Magnusson and Kligman の判定基準に従って皮膚感作性の強さを評価した。また、全動物について、一次感作および惹起時に体重測定を行なった。

結果：観察時間における皮膚反応が認められた動物数を次頁の表に示す。

検体感作群では、検体の原液および50%コーンオイル溶液の閉塞貼付による惹起の24および48時間後の観察において、紅斑、浮腫等の皮膚反応を認めなかった。一方、陽性対照のDNCB感作群では惹起後、全例に軽度～高度の紅斑、浮腫を認めた。体重変化では、各群とも順調な増加を示した。

以上の結果より、シペルメトリン原体は Maximization test で皮膚感作性なしと結論した。

群	感作		供試動物数	皮膚反応	感作反応動物数								陽性率 (%)				
					24 時間後				計	48 時間後				計	24 時間	48 時間	合計
					皮膚反応評点					皮膚反応評点							
					0	1	2	3	0	1	2	3					
検 体	皮内：5% シハ ^o ルマトリン原体 経皮：100% シハ ^o ルマトリン原体	100% シハ ^o ルマトリン原体	20	紅斑	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0
				浮腫	20	0	0	0		20	0	0	0				
	皮内：5% シハ ^o ルマトリン原体 経皮：100% シハ ^o ルマトリン原体	50% シハ ^o ルマトリン原体	20	紅斑	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0
				浮腫	20	0	0	0		20	0	0	0				
	皮内：溶媒 経皮：蒸留水	100% シハ ^o ルマトリン原体	20	紅斑	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0
				浮腫	20	0	0	0		20	0	0	0				
皮内：溶媒 経皮：蒸留水	50% シハ ^o ルマトリン原体	20	紅斑	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0	0	
			浮腫	20	0	0	0		20	0	0	0					
陽 性 対 照	皮内：0.05% DNCB 経皮：0.5% DNCB	0.5% DNCB	10 ¹⁾	紅斑	0	0	5	4	9/9	0	1	8	0	9/9	100	100	100
				浮腫	0	0	2	7		0	0	9	0				
	皮内：溶媒 経皮：蒸留水	0.5% DNCB	10	紅斑	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	0
浮腫	10	0	0	0	10	0	0	0									

1) 惹起までに1匹死亡

4. 急性神経毒性

シペルメトリン原体のラットを用いた急性経口投与神経毒性試験

(資料 4)

試験機関：WIL Research Laboratories, LLC

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検 体：シペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：Cr1：CD (SD) 系ラット、1 群雌雄各 12 匹、週齢約 6 週齢

体重；雄 192～267 g、雌 142～197 g

観察期間：14 日間 (2006 年 10 月 23～2006 年 11 月 9 日)

投与方法：検体をコーンオイルに懸濁して、0、10、40 および 160 mg/kg の投与量で単回
強制経口投与した。投与液量は 5 mL/kg とした。

投与量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

死亡；生死を 1 日 2 回観察した。

死亡は認められなかった。

一般症状；すべての動物について外観、行動および明らかな毒性症状についての臨床観察
を 1 日 1 回行った。

検体投与に関連していると考えられる症状の発現頻度を次表に示す。

性別	雄				雌			
	0	10	40	160	0	10	40	160
投与量(mg/kg)	0	10	40	160	0	10	40	160
症状/検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
泌尿生殖器部の湿黄色物質付着	0	0	0	2	0	0	0	1
肛門生殖器部の湿黄色物質付着	0	0	0	1	0	0	0	1
左鼠径部の湿黄色物質付着	0	0	0	2	0	0	0	1
右鼠径部の湿黄色物質付着	0	0	0	2	0	0	0	1
腹側胸部の乾燥褐色汚れ	0	0	0	2	0	0	0	0
下腹部の乾燥褐色物質付着	0	0	0	2	0	0	0	0
口周囲の湿透明物質付着	0	0	0	1	0	0	0	0

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

投与1～3日後の観察において、160 mg/kg 投与群で泌尿生殖器部、肛門生殖器部および鼠径部ならびにその周囲に湿った黄色物質の付着（雄2例、雌1例）、腹部および胸部に乾燥した褐色の汚れ（雄2例）ならびに口周囲に湿った透明物質の付着（雄1例）が認められた。これらの所見は少数例でのみ認められたものであるが、同様の所見が対照群ではみられなかったことから、検体投与に関連したものと考えられた。

体重変化；すべての動物について、投与の1週間前から計画屠殺日までの間、週1回以上の頻度で測定した。

体重変化に投与の影響は認められなかった。

160 mg/kg 投与群の雌において、試験7～14日目間の平均体重増加量が対照群に比べて統計学的に有意に高値であったが、裏付けるまたは関連する所見がみられなかったことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。

総合機能観察；すべての動物について、投与開始前、試験0日目の最大影響発現時点（投与後約3時間）ならびに試験7および14日目に、以下の項目について検査を実施した。

ホームケージ内観察：姿勢、噛み付き、痙攣/振戦、眼瞼閉鎖、便の硬さ

保定観察：ケージからの取り出し易さ、動物の取り扱い易さ、流涙/血涙、流涎、立毛、被毛の状態、眼瞼閉鎖、呼吸速度/特徴、眼球突出、粘膜/眼/皮膚の色、赤色/皮殻質状付着物の有無、筋緊張

オープンフィールド観察：運動性、歩行、立ち上がり、覚醒、痙攣/振戦、排尿/排泄状態、身繕い、歩行スコア、異常行動/常同行動、後ずさり、歩き出しまでの時間

感覚機能観察：接近反応、接触反応、驚愕反応、テイルピンチ反応、瞳孔反応、

瞬目反応、前肢伸展、後肢伸展、空中正向反射、嗅覚機能評価
神経筋観察：後肢伸展力、握力ー前肢および後肢、後肢開脚幅、ローターロッ
ドテスト
生理学的観察：カタレプシー、体重、体温

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目および投与の影響と考えられる所見の発現頻度を次表に示す。

用量 (mg/kg)		0			10			40			160		
検査時期 (日)		0	7	14	0	7	14	0	7	14	0	7	14
ホームケージ内観察													
雄	姿勢												
	側臥または体を丸めて睡眠	8	6	7	3	5	4	4	4	4	1↓	2	4
	頭を低くした座位	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	2	0
	四肢を伸ばした平身姿勢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
	間代性痙攣												
	口および顎の反復運動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	全身性の振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0
	振戦												
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
眼瞼 大きく開く	4	5	5	8	7	8	8	8	6	11↑	8	8	
完全閉鎖	6	4	7	2	4	1↓	4	2	5	1	2	4	
雌	姿勢												
	側臥または体を丸めて睡眠	7	1	0	6	0	1	2	2	0	0↓	1	2
	頭を低くした座位	0	0	0	1	0	0	0	1	0	4	0	0
	四肢を伸ばした平身姿勢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	間代性痙攣												
	口および顎の反復運動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	全身性の振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
	間代性痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	振戦												
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
眼瞼 大きく開く	3	11	12	5	12	11	10↑	9	12	9↑	10	10	
完全閉鎖	8	1	0	5	0	0	2↓	2	0	0↓	1	1	

対照群との有意差検定は、Fisher's 直接確率検定を用いて行った (↑↓: P < 0.05)。

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

用量 (mg/kg)		0			10			40			160		
検査時期 (日)		0	7	14	0	7	14	0	7	14	0	7	14
保定観察													
雄	ケージからの取り出しやすさ												
	極めて容易	12	11	12	11	12	12	11	12	12	5↓	12	12
	容易	0	1	0	1	0	0	1	0	0	6↑	0	0
	流涙												
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5↑	0	0
	血涙	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	流涎												
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7↑	0	0
	被毛												
	軽度の汚れ	0	0	0	0	0	0	1	0	0	7↑	0	0
	重度の汚れ、痂皮状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	眼瞼												
	軽度な眼瞼閉鎖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0
痂皮状付着物													
鼻	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	
口	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3	0	0	
粘膜-蒼白化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
雌	流涙												
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0
	血涙	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	流涎												
	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7↑	0	0
	被毛												
	軽度の汚れ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6↑	0	0
	重度の汚れ、痂皮状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	眼瞼												
	軽度な眼瞼閉鎖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
痂皮状付着物													
鼻	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
口	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	
粘膜-蒼白化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
皮膚-蒼白化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	

対照群との有意差検定は、Fisher's 直接確率検定を用いて行った (↑↓: P < 0.05)。

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

用量 (mg/kg)		0			10			40			160		
検査時期 (日)		0	7	14	0	7	14	0	7	14	0	7	14
オープンフィールド観察													
雄	歩き出しまでの時間 (秒)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	3.1	0.4↑	0.3
	運動性												
	軽度の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	中等度の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6↑	0	0
	歩行												
	体の引きずり歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8↑	0	0
	後肢開脚/後肢引きずり歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11↑	0	0
	円背歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	失調性歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	間代性痙攣												
	口および顎の反復運動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	全身性の振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	間代性痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	振戦												
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
歩行スコア													
軽度だが顕著な歩行障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	
転倒はしないものの重度の歩行障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8↑	0	0	
覚醒 低下	0	2	2	0	0	0	0	0	1	5↑	1	0	
異常行動													
後ずさり歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
立ち上がり回数	5.1	5.6	8.1	5.3	5.6	6.8	4.9	5.6	6.3	0.4↓	6.1	7.6	
後ずさり回数	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.8↑	0.0	0.0	

対照群との有意差検定は、歩き出しまでの時間、立ち上がり回数および後ずさり回数については Dunnett 検定、これら以外は Fisher's 直接確率検定を用いて行った (↑↓: P < 0.05、↓: P < 0.01)。

用量 (mg/kg)		0			10			40			160		
検査時期 (日)		0	7	14	0	7	14	0	7	14	0	7	14
オープンフィールド観察													
雌	歩き出し間での時間 (秒)	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3	1.2	0.4	0.3
	運動性												
	軽度の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
	中等度の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	歩行												
	体の引きずり歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
	後肢開脚/後肢引きずり歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10↑	0	0
	円背歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0
	失調性歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0
	間代性痙攣												
	全身性の振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	振戦												
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5↑	0	0
	歩行スコア												
	軽度だが顕著な歩行障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7↑	0	0
	転倒はしないものの重度の歩行障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
	覚醒低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1
	立ち上がり回数	9.8	11.6	14.8	9.3	9.8	11.7	10.0	10.3	13.3	1.2↓	11.2	11.7
後ずさり回数	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4↑	0.0	0.1	
排尿回数	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6↑	0.0	0.0	
排糞回数	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3↑	0.0	0.0	

対照群との有意差検定は、立ち上がり回数、後ずさり回数、排尿回数および排糞回数については Dunnett 検定、これら以外は Fisher's 直接確率検定を用いて行った (↑↓: P < 0.05、↑↓: P < 0.01)。

用量 (mg/kg)		0			10			40			160		
検査時期 (日)		0	7	14	0	7	14	0	7	14	0	7	14
感覚機能観察													
雄	驚愕反応												
	軽度な反応	12	12	12	12	12	12	11	12	12	4↓	11	11
	過剰反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6↑	1	1
	異常反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	空中正向反射												
	軽度の非協調性反射	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8↑	0	0
体側面着地	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	
雌	驚愕反応												
	軽度な反応	12	12	12	12	12	12	11	12	12	7↓	12	12
	過剰反応	0	0	0	0	0	0	1	0	0	4	0	0
	空中正向反射												
	軽度の非協調性反射	0	0	0	0	0	1	0	0	0	7↑	0	0
	体側面着地	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
神経筋観察													
雄	後肢伸展力												
	後肢抵抗低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0

対照群との有意差検定は、Fisher's 直接確率検定を用いて行った (↑↓: P < 0.05)。
 表中の数値は所見を有する動物数を示す。

用量 (mg/kg)		10			40			160		
検査時期 (日)		0	7	14	0	7	14	0	7	14
神経筋観察										
雄	前肢握力	100	92	106	100	87	100	76↓	97	110
	ローターロッドテスト	110	115	102	92	102	86	14↓	63	89
	後肢開脚幅	102	95	95	87	99	92	57↓	103	110
雌	ローターロッドテスト	107	102	87	147	103	113	23↓	81	88
生理学的観察										
雄	体温	100	101	100	100	101	100	95↓	100	100
雌	体温	100	100	99	100	100	99	93↓	100	99

対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↓: P < 0.05, ↓↓: P < 0.01)。
 表中の数値は対照群 (100) に対する変動率 (%) を示す。

検体投与に関連した影響として、160 mg/kg 群の雌雄で歩行と姿勢の異常、運動障害、振戦、間代性痙攣、流涙、血涙、被毛の汚れ、流涎、痂皮状付着物、粘膜または皮膚の蒼白化、覚醒低下、過剰反応（驚愕反応）の増加、後ずさりの発現増加、運動（立ち上がり回数）の減少、協調性の低下、ローターロッドテスト成績

の低値、ホームケージ内観察時の大きく開かれた眼瞼*、保定観察時の軽度な眼瞼閉鎖**、オープンフィールド観察における歩き出しまでの時間の遅延***、開脚幅および後肢伸展力の低値ならびに体温低下が認められた。160 mg/kg 群の雄ではケージからの取り出しやすさに変化が認められた****。この他には、検体投与に関連した影響は認められなかった。

最大影響発現時点でのオープンフィールド観察において、160 mg/kg 群の雌で対照群に比べて排尿回数 (0.6 回; 背景値 0.5±0.33 回) および排糞回数 (0.3 回; 背景値 0.9±0.70 回) の統計学的に有意な高値がみられ、神経筋観察では、160 mg/kg 群の雄で前肢握力 (465.3 g; 背景値 243.1~829.5 g) の統計学的に有意な低値がみられた。また、試験 7 日目の評価では、160 mg/kg 群の雄で対照群と比較して歩き出しまでの時間 (0.4 秒; 背景値 0.24~0.56 秒) が有意に遅延した。しかしながら、いずれも背景データの範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

自発運動量; 全動物について、投与開始前、試験 0 日目の最大影響発現時点 (投与後約 3 時間) ならびに試験 7 および 14 日目に、自発運動量を 60 分間測定した。

投与の影響と考えられる項目および対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。

* 申請者注:

160 mg/kg 群の雌雄におけるホームケージ内観察時の「大きく開かれた眼瞼」は、他に神経系への影響を示唆する所見が同群において認められていることから、検体投与に関連した影響の可能性が考えられる。ただし、ホームケージ内観察時の「大きく開かれた眼瞼」は、通常、対照群においても高頻度 (背景値: 雄 251 例/329 例; 76%、雌 210 例/249 例; 84%) で認められる所見であることから、本試験の対照群における発現例数の低値 (雄 4/12 例、雌 3/12 例) に起因して有意差が認められた可能性も否定できない。また、40 mg/kg 群の雌については、対照群と比較して有意差が認められているものの、同群では他に中枢神経系あるいは自律神経系への影響を示唆する変化が認められていないことから検体投与の影響ではないと考えられた。

** 申請者注:

保定観察時の「軽度な眼瞼閉鎖」は、報告書では「大きく開かれた眼瞼」の発現頻度の減少として記載されているが、本抄録においては「軽度な眼瞼閉鎖」の発現頻度の増加として記載している。

*** 申請者注:

最大影響発現時点に 160 mg/kg 群の雌雄のオープンフィールド観察において歩き出しまでの時間の遅延傾向が認められており、同群で認められた神経系の影響を示す所見に関連した変化であると考えられた。

**** 申請者注:

160 mg/kg 群の雄の保定観察でケージからの取り出しやすさに関して有意差が認められており、同群では他に神経系の影響を示す所見が認められていることから検体投与の影響であると考えられた。

用量 (mg/kg)		10			40			160			
検査時期 (日)		0	7	14	0	7	14	0	7	14	
雄	総運動量	0-15分	85	85	83	88	95	92	22↓	85	98
		全区間平均	82	85	79	88	97	89	41↓	95	100
		累積カウント	82	85	79	88	97	89	41↓	95	100
	移動運動	0-15分	86	78	77	93	91	96	9↓	81	102
		全区間平均	83	76	74	91	94	91	13↓	88	103
		累積カウント	84	76	74	93	94	91	13↓	89	102
雌	総運動量	0-15分	105	109	107	110	129	110	17↓	108	93
		全区間平均	101	85	123	114	116	109	45↓	101	100
		累積カウント	101	85	123	114	116	109	46↓	101	100
	移動運動	0-15分	108	106	105	108	129	118	8↓	105	98
		全区間平均	101	83	118	111	113	113	19↓	96	99
		累積カウント	101	83	118	111	113	113	19↓	96	99

対照群との有意差検定は、線形モデル傾向分析を用いて行った(↓:P<0.05、↓P<0.01)。表中の数値は対照群(100)に対する変動率(%)を示す。

検体投与に関連した影響として、最大影響発現時点の測定において、160 mg/kg 群の雌雄では最初の15分間の総運動量および移動運動量カウント数に統計学的に有意な低値が認められた。この結果、160 mg/kg 群の雌雄では同時点での総運動量および移動運動量カウント数の全区間平均値が統計学的に有意に低値を示し、また、1時間の累積運動量カウント数も低値であった。試験7および14日目の測定において、投与群の雌雄と対照群の間で統計学的に有意な差は認められなかった。試験0、7および14日目にいずれの投与群においてもハビチュエーションパターンの顕著な変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験15日目に、全動物をペントバルビタールナトリウム腹腔内注射により安楽死させた後、4.0%パラホルムアルデヒド/1.4%グルタルアルデヒド緩衝液を用いて灌流固定した。脳および脊髄の異常、変色または病変などの肉眼的変化について検査した。

いずれの動物にも検体投与による異常はみられなかった。

臓器重量；全動物について、固定後の脳重量(嗅球を除く)および脳サイズ(長さおよび幅)を測定した。

脳重量ならびにそのサイズ(長さおよび幅)に検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群および160 mg/kg 群の雌雄各6匹について下記の神経組織の、病理組織学的検査を行った。また、坐骨神経および腓骨神経は、10および40 mg/kg 群の雄各6匹についても、病理組織学的検査を行った。中枢神経系は、定性的病理組織学的検査用に、パラフィン包埋後、薄切し、ヘマトキシリンおよびエオジンで染色を施した。末梢神経は、プラスチック包埋し、薄切後、ヘマトキシリンおよびエオジンで染色を施した。

脳（嗅球、大脳皮質、海馬／歯状回、大脳基底核、視床、視床下部、中脳、小脳、橋および延髄）、脊髄—頸膨大部および腰膨大部、三叉神経節／神経、腰部背根神経節、腰部背根神経線維、腰部腹根神経線維、頸部背根神経節、頸部背根神経線維、頸部腹根神経線維、坐骨神経（大腿中央部、坐骨切痕）、腓腹神経、脛骨神経、腓骨神経、視神経、眼球、骨格筋（腓腹筋）

認められた主要な病理組織学的所見を次表に示す。

性別	雄				雌	
投与量 (mg/kg)	0	10	40	160	0	160
所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6
大脳皮質 出血 軽度	0	—	—	1	0	0
マクロファージ 色素沈着 軽微	0	—	—	1	0	0
頸部腹根神経線維 変性 軽微	0	—	—	1	1	0
腰部脊髄神経 変性 軽微	2	—	—	3	1	1
腰部脊髄細根 変性 軽微	3	—	—	2	4	3
腰部背根神経線維 変性 軽微	4	—	—	5	3	4
腰部腹根神経線維 変性 軽微	2	—	—	3	3	5
腓骨神経 変性 軽微	0	1	1	2	0	0
軽度	0	0	0	1	0	0
坐骨神経 変性 軽微	4	3	4	2	5	6
軽度	0	0	0	2	0	0
脛骨神経 変性 軽微	2	—	—	2	1	1
三叉神経 変性 軽微	1	—	—	1	0	1
腓腹神経 変性 軽微	0	—	—	0	0	1
頸部脊髄神経 変性 軽微	0	—	—	0	1	2
眼球 網膜形成不全 軽微	0	—	—	0	0	1

対照群との有意差検定は、Mann-Whitney U検定を用いて行った。

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

—：検査せず。

検体投与に関連した影響として、160 mg/kg 群の雄で腓骨神経変性の発現頻度の増加ならびに坐骨および脛骨神経における変性の重症化が認められた。

その他の変化は、偶発的所見または自然発生的な疾患を示すものであり、これらの組織変化の発現頻度、重症度または組織学的特性に検体投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、シペルメトリンのラット急性経口投与神経毒性試験における影響として、160 mg/kg 群の雌雄で FOB 所見（主に、歩行と姿勢の異常、運動障害、振戦、間代性痙攣、流涙、被毛の汚れ、流涎、後ずさりの発現増加、立ち上がり回数と協調性の減少および体温

低下)ならびに自発運動量の統計学的に有意な低値が認められた。顕微鏡検査では、160 mg/kg 群の雄で腓骨神経変性の発現増加ならびに坐骨および腓骨神経における変性の重症化が認められた。したがって、急性神経毒性に関する無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも 40 mg/kg と判断した。

5. 亜急性毒性

(1) シペルメトリン原体のラットを用いた飼料混入投与による5週間反復経口投与毒性試験

(資料 5-1)

試験機関：(株) 大雄会医科学研究所

報告書作成年：1984年

検 体：シペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：CD (SD) 系ラット、1群雌雄各12匹、投与開始時5週齢、

投与開始時体重；雄 162~186 g、雌 136~162 g

投与期間：5週間 (1983年8月17日~1983年9月21日)

投与方法：検体を0、75、150、300および1500 ppmの濃度で飼料に混入し、5週間にわたって随時摂食させた。なお、調製時に飼料の飛散防止のため、2%の割合でコーンオイルを添加した。飼料調製は毎週1回行った。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；毎日1回、一般症状および生死を観察し、体重測定時に触診を実施した。

試験期間を通じて、検体投与に関連すると考えられる症状および死亡は認められなかった。なお、75 ppm群の雄1例が第6週 (剖検日) に死亡したが、病理学的検査の結果、死因は不明であった。

体重変化；毎週1回、全動物の体重を測定した。

1500 ppm群の雌雄で1週より5週まで有意な体重増加抑制が認められた。その他の投与群と対照群との間には差異を認めなかった。

体重変化を次の図に示す。

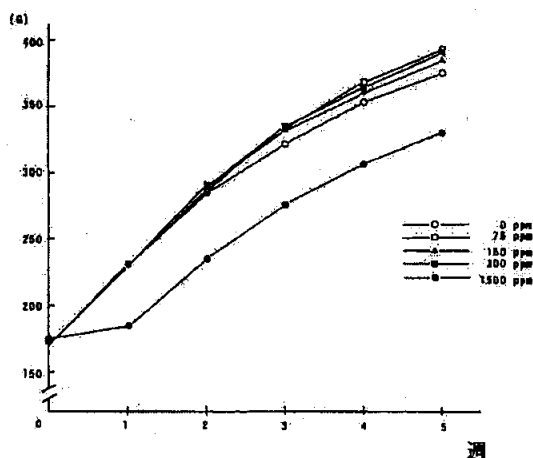


図1 雄の体重変化

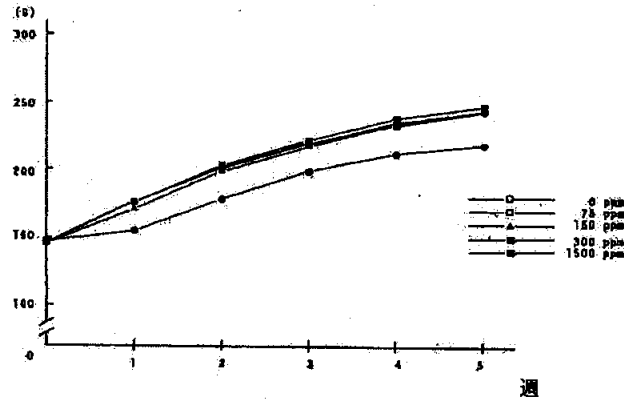


図2 雌の体重変化

摂餌量および摂餌効率；毎週2日間の飼料の摂取量をケージ毎に測定し、1匹あたりの1日平均飼料摂取量、および摂餌効率を算出した。

摂餌量は1500 ppm群の雌雄において1週より5週まで減少していたが、その他の投与群では対照群と比較して差異を認めなかった。

摂餌効率は1500 ppm群の雌雄において第1週では低値であったが、2週以降は対照群より高値であった。試験期間を通じた平均でも高値であり、検体投与の影響と考えられた。その他の投与群では対照群と比較して差異を認めなかった。

摂餌量および摂餌効率を次の図に示す。

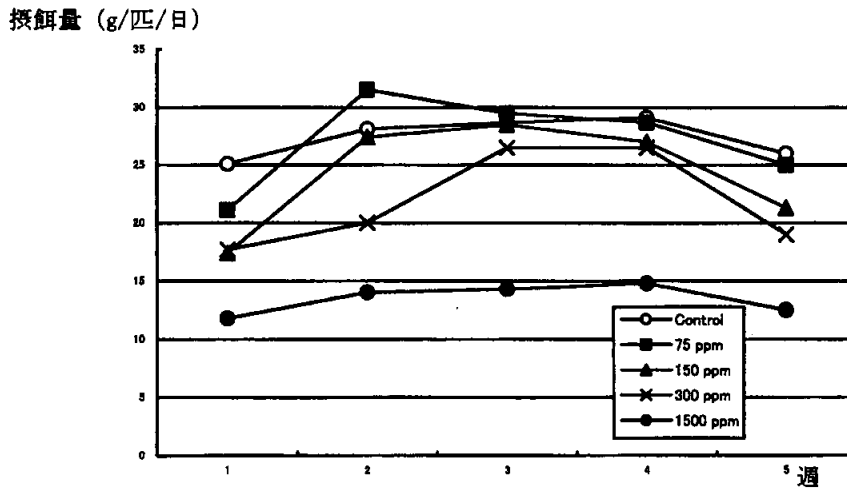


図3 雄の摂餌量

摂餌量 (g/匹/日)

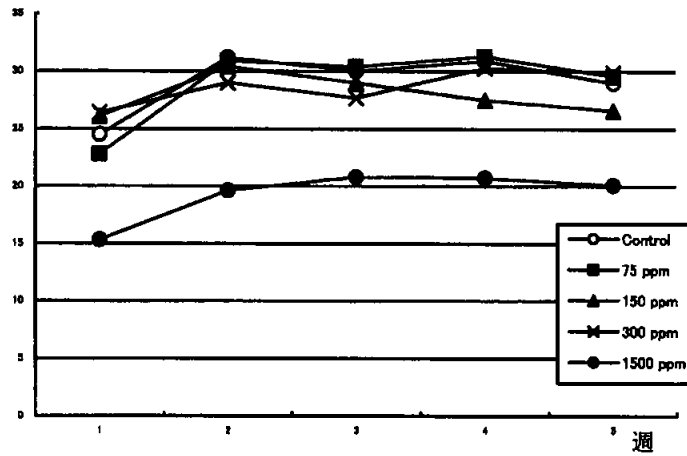


図4 雌の摂餌量

摂餌効率 (%)

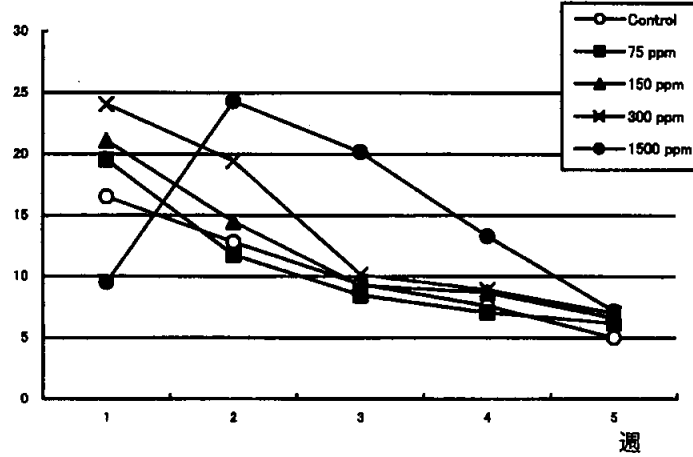


図5 雄の摂餌効率

摂餌効率 (%)

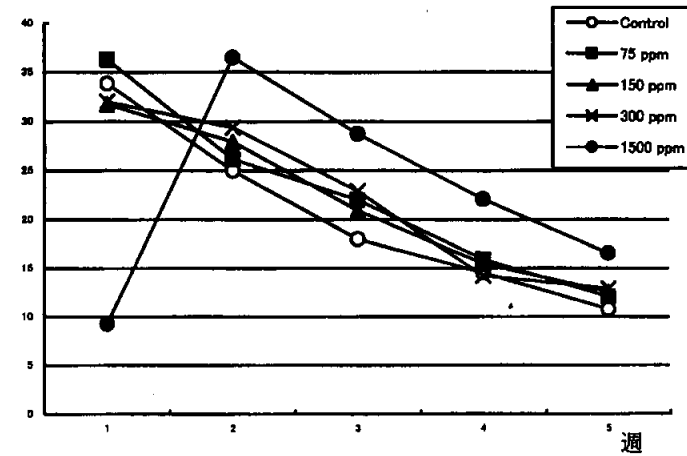


図6 雌の摂餌効率

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		75	150	300	1500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	6.8	13.5	27.3	111.0
	雌	9.5	17.2	30.3	105.8

摂水量；毎週2日間の水の摂取量をケージ毎に測定し、1匹あたりの1日平均摂水量を算出した。

摂水量は 1500 ppm 群の雌雄において、全試験期間を通して対照群より少なく、検体投与の影響と考えられた。その他の投与群では対照群と比較して差異を認めなかった。

摂水量を次の図に示す。

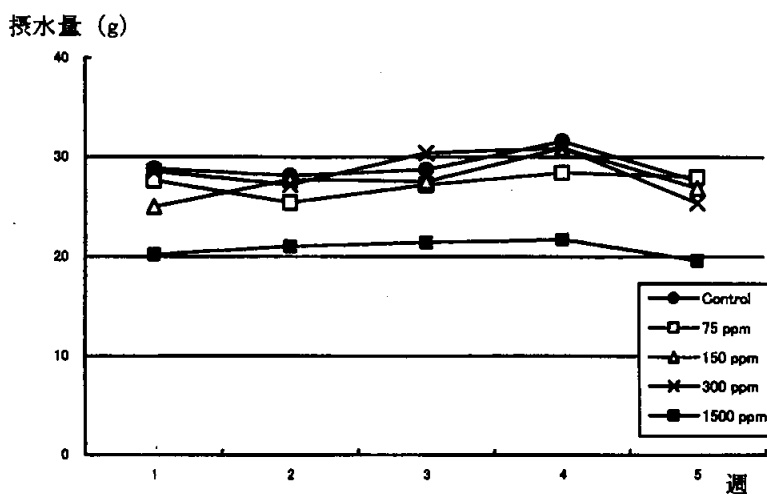


図7 雄の摂水量

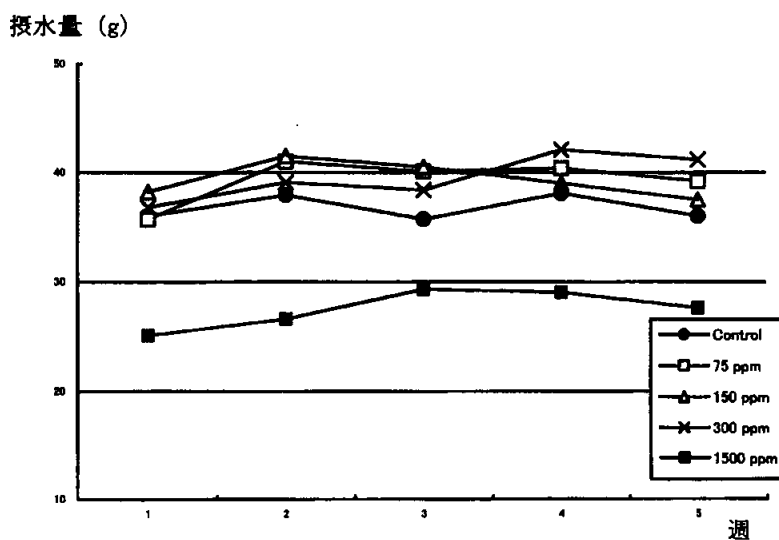


図8 雌の摂水量

血液学的検査；投与期間終了時に全生存動物を対象として、腹大動脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板数、白血球分類

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄				雌			
	75	150	300	1500	75	150	300	1500
投与量(ppm)	75	150	300	1500	75	150	300	1500
赤血球数	102	99	98	98	97	↓93	↓94	96
ヘモグロビン量	103	104	103	100	↓97	97	97	↓94

Studentのt検定 ↑↓: P < 0.05、↑↓: P < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

300および150 ppm群の雌に赤血球の減少を、また、1500および75 ppm群の雌にヘモグロビン量の減少を認めたが、それらの変動はごく軽度であり、用量との相関性が認められず、検体投与による変化とは考えられなかった。その他の検査項目に関しては検体投与群と対照群の間に差異を認めなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリフォスファターゼ、総ビリルビン、総コレステロール、総蛋白、アルブミン/グロブリン比、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、血糖、アルブミン、グロブリン

なお、血液生化学検査は中日臨床検査研究会において実施した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別	雄				雌			
	75	150	300	1500	75	150	300	1500
投与量(ppm)	75	150	300	1500	75	150	300	1500
ALT	110	105	↑125	↑150	88	88	94	↑135
総ビリルビン	↓92	↓92	100	100	113	↑113	↑113	↑113
総コレステロール	108	102	100	96	↓84	↓85	88	88
総蛋白	↑103	102	102	102	100	97	98	↓95
クレアチニン	100	100	100	100	↓83	↓83	↓83	↓83
ナトリウム	100	100	100	100	↓99	↓99	100	↓99
グロブリン	105	100	105	100	96	↓91	100	96

Studentのt検定 ↑↓: P < 0.05、↑↑: P < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

1500 ppm群の雌雄および300 ppm群の雄にALTの上昇が認められ、検体投与の影響と考えられた。1500、300、150 ppm群の雌で総ビリルビンおよび75 ppm群の雄で総蛋白のそれぞれ上昇、150および75 ppm群の雄で総ビリルビン、150および75 ppm群の雌で総コレステロール、1500 ppm群の雌で総蛋白、全投与群の雌でクレアチニン、1500、150および75 ppm群の雌でナトリウム、150 ppm群の雌でグロブリンのそれぞれ低下が認められたが、生物学的意義のない変化であり、用量相関性もないことより、いずれも検体投与による変化とは考えられなかった。

その他の検査項目については、検体投与群と対照群の間に差異を認めなかった。

尿検査；試験開始5週後に全生存動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈査

1500 ppm群の雌雄各1例に強度、150 ppm群の雌雄各1例に軽微な潜血反応陽性が認められた。沈査では赤血球が1500 ppm群の雌雄各1例に強度、雌1例に軽微、150 ppm群の雌雄各1例に軽微に認められ、白血球が1500 ppm群の雌雄各1例に軽度、150 ppm群の雌1例に軽微に認められた。しかし、腎臓および膀胱には病理組織学的に異常は認められず、偶発的なものと思われた。

その他に特記すべき変化はなかった。

性 別	雄					雌				
	0	75	150	300	1500	0	75	150	300	1500
投与量 (ppm)	0	75	150	300	1500	0	75	150	300	1500
所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
潜血反応 軽微	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
潜血反応 強度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
尿沈査 赤血球 軽微	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1
尿沈査 赤血球 強度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
尿沈査 白血球 軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
尿沈査 白血球 軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1

眼科学的検査；試験開始前および5週後に全動物を対象として、検査した。

異常は全く観察されなかった。

臓器重量；投与期間終了時の全生存動物を対象として、剖検後、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、卵巣、精巣、下垂体*、甲状腺*

(*；固定後に秤量)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		75	150	300	1500	75	150	300	1500
最終体重		104	102	104	↓ 88	99	99	102	↓ 91
脳	重量	101	102	103	99	103	103	102	100
	対体重比	97	99	98	↑113	103	104	100	↑110
胸腺	重量	↑126	↑125	↑116	102	95	91	96	92
	対体重比	↑120	↑121	111	↑116	96	92	95	102
肺	重量	106	104	115	↓ 88	106	99	107	96
	対体重比	102	102	110	101	106	101	106	106
肝臓	重量	107	105	108	101	97	99	102	96
	対体重比	103	103	104	↑116	98	101	101	106
脾臓	重量	107	107	108	98	110	106	↑115	103
	対体重比	103	104	103	112	111	107	↑113	↑113
腎臓	重量	99	98	104	↓ 89	103	102	104	97
	対体重比	96	96	99	102	103	103	102	107
副腎	重量	100	102	105	91	95	105	102	↓ 86
	対体重比	98	100	101	105	96	105	100	96
精巣	重量	95	98	97	97	—	—	—	—
	対体重比	↓ 92	95	↓ 93	↑111	—	—	—	—
卵巢	重量	—	—	—	—	↑109	100	↑118	96
	対体重比	—	—	—	—	109	100	↑114	105
下垂体	重量	↓ 79	↓ 86	↓ 86	↓ 79	100	↑121	107	107
	対体重比	↓ 82	89	↓ 87	92	105	↑123	105	117
甲状腺	重量	103	97	113	94	97	↓ 79	93	93
	対体重比	101	97	109	109	98	↓ 82	90	105

Studentのt検定 ↑↓ : P < 0.05、↑↑↓ : P < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値。

— : 該当せず

1500 ppm群の雄では肝臓重量の対体重比の増加が認められ、検体投与の影響と考えられた。

その他、脳 (1500 ppm群雌雄の対体重比増加)、胸腺 (300、150、75 ppm群雄の重量増加、1500、150、75 ppm群雄の対体重比増加)、肺 (1500 ppm群雄の重量減少)、脾臓 (300 ppm群雌の重量増加、1500、300 ppm群雌の対体重比増加)、腎臓 (1500

ppm群雄の重量減少)、副腎(1500 ppm群雌の重量減少)、精巣(1500 ppm群の対体重比増加、300、75 ppm群の対体重比減少)、卵巣(300、75 ppm群の重量増加、300 ppm群の対体重比増加)、下垂体(雄の全投与群の重量減少、150 ppm群雌の重量および対体重比増加、300、75 ppm群雄の対体重比減少)、甲状腺(150 ppm群雌の重量および対体重比の減少)に認められた臓器重量の変化は、それぞれの臓器の生物学的性質、用量依存性を考慮すると、いずれも検体投与による変化とは考えられないものであった。

肉眼的病理検査；投与期間終了時、全生存動物について剖検を行った。

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。

病理組織学的検査；投与期間終了時、対照群と1500 ppm群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。また、75、150および300 ppm群の全動物については、*印の組織のみ検査した。

心臓、大動脈、リンパ節(顎下、腸間膜)、脾臓、大腿骨(骨髄を含む)、胸腺、副腎*、下垂体*、甲状腺*(上皮小体を含む)、気管、肺*、舌、唾液腺、食道、胃、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、大腸(盲腸、結腸、直腸)、膵臓、肝臓*、腎臓*、膀胱、卵巣*、子宮、乳腺、精巣*、前立腺、精囊、精巣上体、骨格筋、皮膚、眼球、脊髄*、坐骨神経*、脳*(大脳および小脳)、包皮腺、肉眼的病変部位

認められた病理組織学的所見を次表に示す。

肝臓では、先に記載の通り雌雄でALTの上昇、雄で対体重比臓器重量の増加が観察されたが、病理組織学的検査の結果、雌雄の全群の肝臓に投与に起因すると考えられる著変を認めなかった。

その他、病理組織検査を行った全ての組織において投与に起因すると考えられる著変は認められなかった。

肝臓に認められた病理組織変化

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	75	150	300	1500	0	75	150	300	1500
肝臓	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	うっ血 軽度	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球集簇 軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肉芽腫 軽度	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0

申請者注： Wilcoxon 検定（両側）の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

以上の結果から、シペルメトリン原体のラットに対する飼料混入投与による5週間反復経口投与毒性試験における影響として、1500 ppm 群の雌雄で体重の増加抑制、摂餌量と授水量の減少および摂餌効率の変動、1500 ppm 群の雌雄と300 ppm 群の雄でALTの上昇、1500 ppm 群の雄で肝臓重量の対体重比の増加が認められた。

したがって、無毒性量は雄で150 ppm (13.5 mg/kg/日)、雌で300 ppm (30.3 mg/kg/日)であると判断された。

(2) シペルメトリン原体のラットを用いた飼料混入投与による3ヵ月間反復経口投与毒性試験

(資料 5-2)

試験機関：(株)大雄会医科学研究所

報告書作成年：1984年

検体：シペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：CD (SD) 系ラット、1群雌雄各12匹、投与開始時6週齢、

投与開始時体重；雄 163~198 g、雌 132~153 g

投与期間：13週間 (1984年2月2日~1984年5月4日)

投与方法：検体を0、50、150、500および1500 ppmの濃度で飼料に混入し、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。なお、調製時に飼料の粉立ち防止のため、2%の割合でコーンオイルを添加した。飼料調製は2週間に1回行った。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；毎日1回、一般症状および生死を観察し、体重測定時に触診を実施した。試験期間を通じて、検体投与に関連すると考えられる症状および死亡は認められなかった。

体重変化；毎週1回、全動物の体重を測定した。

1500 ppm 群の雌で第2週より13週まで有意な体重増加抑制ないし体重増加抑制傾向がみられ、検体投与の影響と考えられた。その他の投与群では、150 ppm 群および50 ppm 群の雄において第1週目に体重増加を認めたのみで、検体投与に起因する変化は認められなかった。

体重変化を次の図に示す。

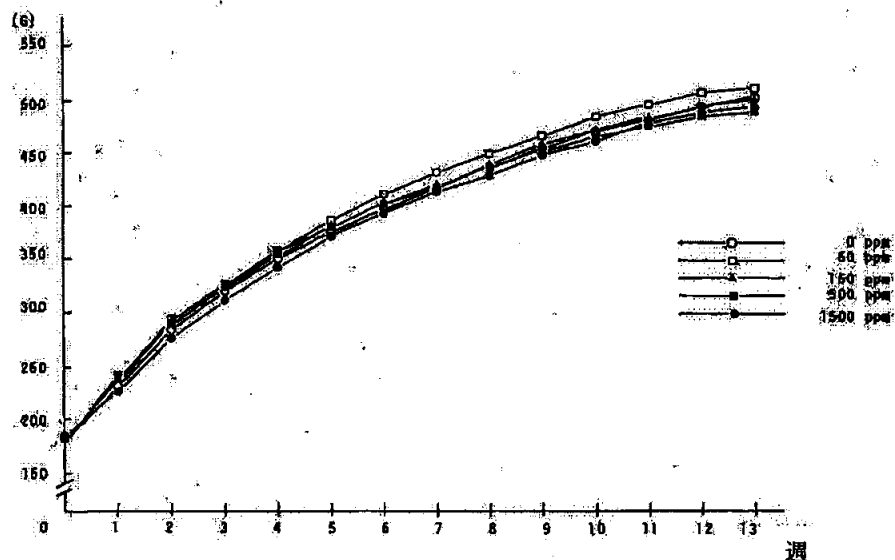


図1 雄の体重変化

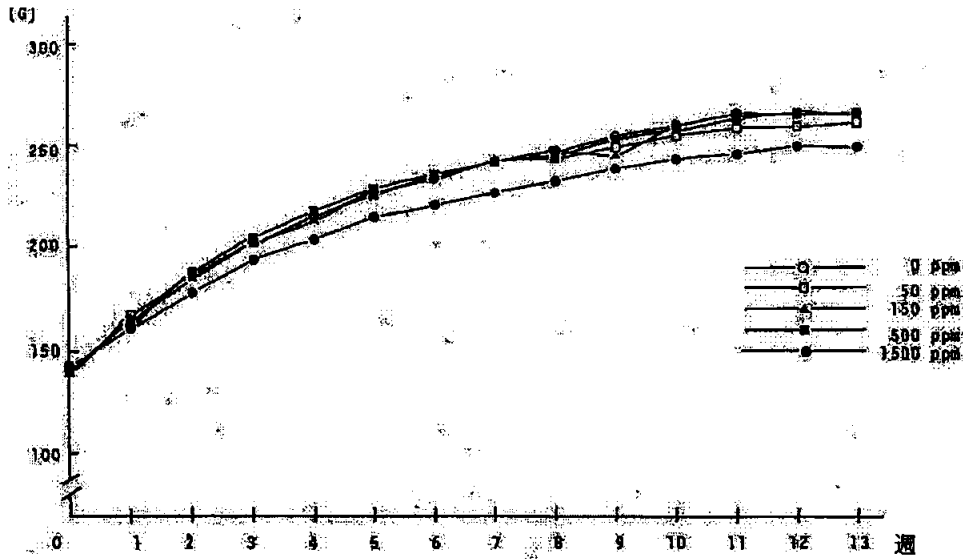


図2 雄の体重変化

摂餌量および摂餌効率；毎週2日間の飼料の摂取量をケージ毎に測定し、1匹あたりの1日平均飼料摂取量、および摂餌効率を算出した。

摂餌量は1500 ppm群の雌で5週まで、雄で12週まで低く、全試験期間の平均でも低値を示した。500 ppm群および150 ppm群の雌でも低値を認めたが、多くの週において対照群とほとんど差がなく用量相関性もなかった。また、さらに体重に変動がみられなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

摂餌効率に関してはいずれの投与群においても対照群との差異を認めなかった。

摂餌量および摂餌効率を次の図に示す。

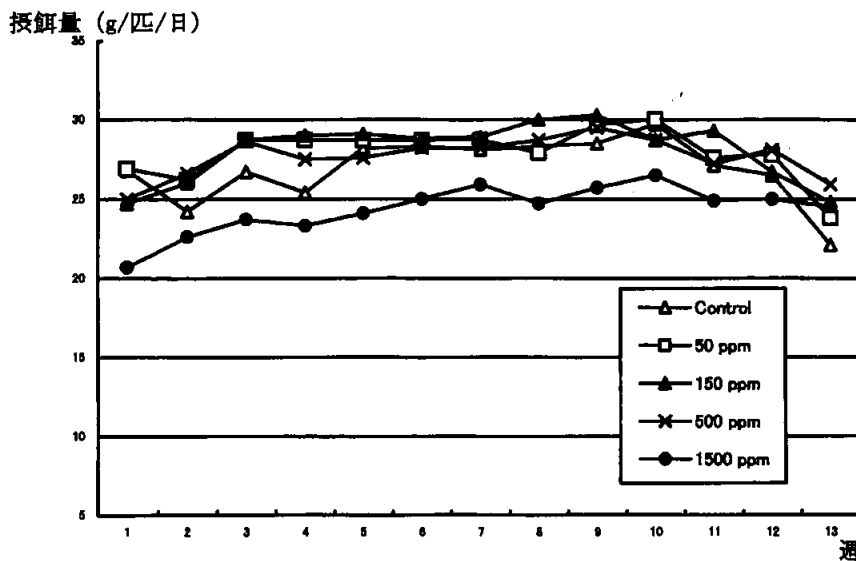


図3 雄の摂餌量

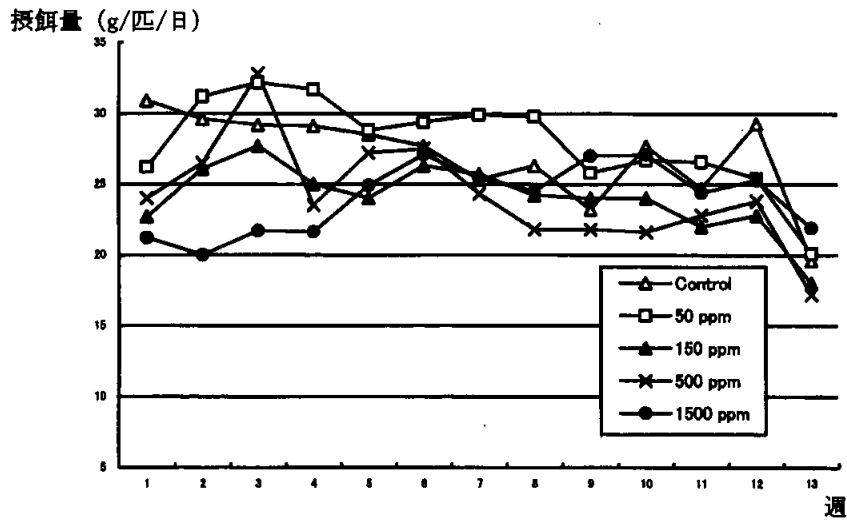


図4 雌の摂餌量

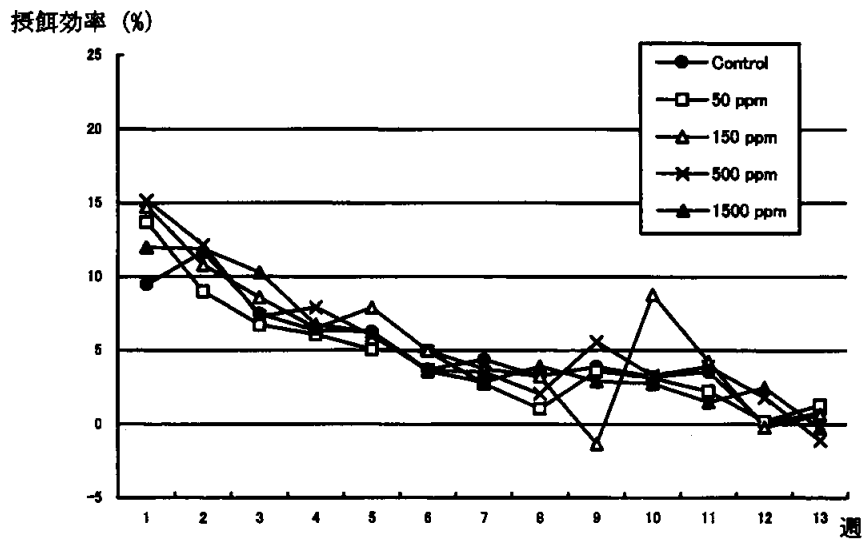


図5 雄の摂餌効率

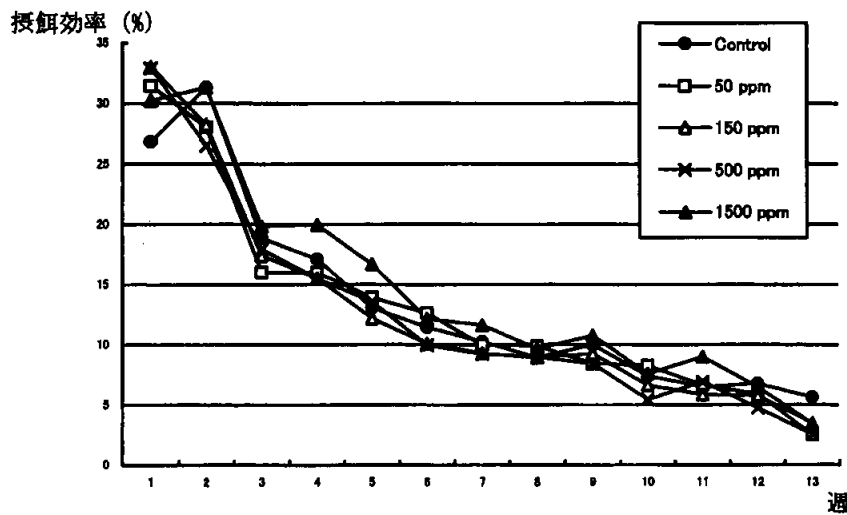


図6 雌の摂餌効率

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		50	150	500	1500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.6	10.8	35.7	95.8
	雌	5.7	14.6	49.1	148.5

摂水量；毎週2日間の水の摂取量をケージ毎に測定し、1匹あたりの1日平均摂水量を算出した。
 摂水量は1500 ppm群の雌雄で11週まで低く、全試験期間の平均でも低値を示した。
 その他の投与群では対照群と比較して差異を認めなかった。

血液学的検査；投与期間終了時に全生存動物を対象として、腹大動脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板数、白血球分類

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄				雌			
	50	150	500	1500	50	150	500	1500
投与量(ppm)	50	150	500	1500	50	150	500	1500
ヘモグロビン量	99	99	98	98	99	99	↓96	↓95
ヘマトクリット値	100	99	99	99	98	100	98	↓96
白血球数	92	86	82	85	82	↓74	96	91
分葉好中球	79	94	88	↓64	130	118	107	85

Studentのt検定 ↑↓: P < 0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

1500 ppm群の雌にヘモグロビン量とヘマトクリット値の減少、500 ppm群の雌でヘモグロビン量の減少が認められ、検体投与の影響と考えられた。その他の変化として、150 ppm群の雌で白血球の減少、1500 ppm群の雄に分葉好中球の減少が認められたが、用量との相関性が認められないか、対照群の雄が偶発的に高値を示したためと考えられ、いずれも検体投与の影響とは考えられなかった。

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリフォスファターゼ、アルカリフォスファターゼ、総ビリルビン、総コレステロール、総蛋白、アルブミン/グロブリン比、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、血糖、アルブミン、グロブリン

なお、血液生化学検査は中日臨床検査研究会において実施した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	50	150	500	1500	50	150	500	1500
投与量(ppm)	50	150	500	1500	50	150	500	1500
総ビリルビン	↓ 50	↓ 50	↓ 50	↓ 50	↓ 50	100	↓ 50	↓ 50
総コレステロール	103	97	↓ 85	88	97	94	99	90
ナトリウム	100	100	100	↓ 99	100	100	↓ 99	100
カリウム	98	98	100	98	95	98	↓ 89	93
アルブミン	↑103	100	100	100	100	100	100	98

Studentのt検定 ↑↓: P < 0.05、↑↓: P < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

総ビリルビンの低値 (150 ppm群雌を除く全検体投与群)、総コレステロールの低下 (500 ppm群雄)、ナトリウムの低下 (1500 ppm群雄、500 ppm群雌)、カリウムの低下 (500 ppm群雌) およびアルブミンの上昇 (50 ppm群雄) が統計的に有意な変化として認められた。総ビリルビンの低下については、他の臨床検査および病理組織学的検査から、生物学的に意義のないものであり、検体投与の影響によるものではないと考えられた。その他の変化は用量との相関性が明らかではなく、いずれも検体投与に起因したものとは考えられなかった。

尿検査；投与開始13週後に全生存動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈査

50 ppm群の雄1例に潜血反応陽性 (沈査には赤血球) がみられた。しかし、1500 ppm群には認められないことから、偶発的なものであり、検体投与の影響ではないと考えられた。その他の検査項目については、検体投与群と対照群の間に差異を認めなかった。

眼科学的検査；投与開始前および投与開始13週後に全動物を対象として、検査した。

異常は全く観察されなかった。

臓器重量；投与期間終了時の全生存動物を対象として、剖検後、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、卵巣、精巣、下垂体*、甲状腺*

(*；固定後に秤量)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		50	150	500	1500	50	150	500	1500
最終体重		101	99	97	97	97	99	98	↓ 93
脳	重量	101	101	99	102	100	97	100	99
	対体重比	99	101	102	104	103	97	102	↑106
肺	重量	↓ 86	↓ 90	↓ 88	93	101	101	97	105
	対体重比	↓ 85	90	90	94	105	103	99	↑113
肝臓	重量	101	101	104	105	97	94	103	104
	対体重比	99	101	↑107	↑107	100	95	105	↑112
脾臓	重量	93	100	↓ 90	99	112	102	113	108
	対体重比	↓ 90	99	↓ 91	101	116	103	↑115	↑116
腎臓	重量	↑108	106	↑110	↑112	97	98	97	98
	対体重比	107	106	↑112	↑114	99	99	98	105
精巣	重量	↑108	101	101	104	—	—	—	—
	対体重比	106	101	104	106	—	—	—	—
卵巢	重量	—	—	—	—	102	↑119	106	104
	対体重比	—	—	—	—	106	↑120	108	↑111
下垂体	重量	107	100	100	107	↑123	↑123	↑138	↑138
	対体重比	107	103	107	↑113	↑131	↑129	↑145	↑155
甲状腺	重量	103	↑113	113	↑116	↑132	↑137	↑137	↑137
	対体重比	100	↑114	↑113	↑117	↑135	↑142	↑138	↑149

Studentのt検定 ↑↓ : P < 0.05、↑↑ : P < 0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

— : 該当せず

1500 ppm群および500 ppm群の雄では腎臓重量の増加を認めた。1500 ppmおよび500 ppm群の雄で肝臓と腎臓、1500 ppm群の雌では肝臓の対体重比の増加を認め、検体投与の影響と考えられた。雌の投与群における下垂体ならびに甲状腺の重量および対体重比の増加は、対照群が偶発的に低値を示したためと考えられ、いずれも検体投与による影響とは考えられなかった。¹⁾その他認められた変動は、それぞれの臓

1) 申請者注 :

雌の甲状腺臓器重量について、対照群の値 (重量 0.019g、対体重比 0.0072%) は背景範囲 (試験 A (n=20) : 重量 0.017-0.037g、対体重比 0.0051-0.0135%; 試験 B (n=12) : 重量 0.021-0.033g、対体重比 0.0066-0.011% (平均値±2SD を示す) 【報告書 Appendix L より】) の下限値近く、もしくは下限を下回っており、また、投与群の値 (重量 0.025-0.026g、対体重比 0.0097-0.0107%) は、背景範囲内であったため、検体投与の影響とは考えられなかった。

雌の下垂体臓器重量について、対照群の値 (重量 0.013g、対体重比 0.0049%) および投与群の値 (重量 0.016-0.018g、対体重比 0.0063-0.0076%) は背景範囲内 (試験 A (n=20) : 重量 0.008-0.028g、対体重比 0.0028-0.01%; 試験 B (n=12) : 重量 0.013-0.025g、対体重比 0.0037-0.0089% (平均値±2SD を示す) 【報告書 Appendix L より】) であったため、検体投与の影響とは考えられなかった。

器の生物学的性質、用量依存性を考慮すると、いずれも検体投与に起因する変化とは考えられないものであった。²⁾

肉眼的病理検査；投与期間終了時、全生存動物について剖検を行った。

雄50および1500 ppm群に肺の変色部が認められたが、有意差および用量反応性は見られなかった。また、雄1500 ppm群の精巣に萎縮が認められたが、1例のみの発現であった。その他、対照群を含めて肺の暗色斑、子宮の拡張などが認められた。これらはいずれも対照群と比較して差が認められなかったことより、検体投与に起因しないと考えられた。

病理組織学的検査；投与期間終了時、全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

心臓、大動脈、リンパ節（顎下、腸間膜）、脾臓、大腿骨（骨髄を含む）、胸腺、副腎、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、肺、舌、唾液腺、食道、胃、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（盲腸、結腸、直腸）、膵臓、肝臓、腎臓、膀胱、卵巣、子宮、乳腺、精巣、前立腺、精囊、精巣上体、骨格筋、皮膚、眼球、脊髄、坐骨神経、脳（大脳および小脳）、包皮腺、肉眼的病変部位

認められた主要な病理組織学的所見を表1に示す。

臓器重量の増加が観察された1500 ppm群および500 ppm群の雌雄の肝臓および腎臓に著変を認めず、検体投与により病理組織学的変化を生じないものと考えられた。その他の臓器および組織においては、種々の所見が認められたが、いずれも散発的であり、検体投与に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、シペルメトリン原体のラットに対する飼料混入投与による3ヵ月間反復経口投与毒性試験における影響として、1500 ppm群の雌雄で摂餌量および摂水量の低下、肝臓重量の対体重比の増加、1500 ppm群の雌で体重増加抑制ないし抑制傾向、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の低下、1500 ppm群および500 ppm群の雄で腎臓の重量および対体重比の増加、500 ppm群の雄で肝臓重量の対体重比の増加、500 ppm群の雌でヘモグロビン量の低下が認められた。したがって無毒性量は雌雄とも150 ppm（雄10.8 mg/kg/日、雌14.6 mg/kg/日）であると判断された。

2) 申請者注：

雄の甲状腺臓器重量について、150 および 500ppm 群で高値が認められたが、明確な用量反応性を示さず、検体投与に起因すると考えられる肉眼的および病理組織学的変化が認められなかったため、検体投与に起因する変化とは考えられず、1500ppm 群で認められた高値については、わずかな変動であり、検体投与に起因すると考えられる肉眼的および病理組織学的変化が認められなかったため、毒性学的意義のないものと判断した。

表1 主要な病理組織学的所見

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	50	150	500	1500	0	50	150	500	1500
心臓	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	小円形細胞浸潤 軽度	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	炎症 軽度	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数	12	12	11	12	12	12	12	11	12	12
	嚢胞 軽度	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	鰓後体遺残 軽度 ¹	5	1	5	3	4	2	3	3	3	7*
肺	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	小円形細胞浸潤 軽度	2	4	6	3	3	3	5	2	4	5
	中等度	4	0	3	5	4	2	3	2	4	1
	泡沫細胞集簇 軽度	2	4	5	3	4	3	5	3	6	4
	中等度	4	0	2	5	3	2	3	2	2	1
	気管支肺炎 軽度	3	2	2	1	1	0	1	2	0	1
	動脈壁石灰化 軽度	2	1	4	1	3	4	0*	3	3	0*
肺胞壁石灰化 軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
肝臓	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	小円形細胞浸潤 軽度	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	肉芽腫 軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	脂肪変性 軽度	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	壊死 軽度	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	小円形細胞浸潤 軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	嚢胞 軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	—	—	—	—	—
	萎縮 中等度	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—

— : 該当せず

申請者注 : 申請者が統計検定を実施した。* $P < 0.05$ Wilcoxon 検定 (両側)

申請者注 :

1500 ppm 群雌の甲状腺において、鰓後体遺残の発現頻度が有意に増加したが、発生過程の異常による変化であり投与前より有していたと考えられることから、検体投与と関連しないと判断した。

(3) シペルメトリン原体のイヌにおける13週間亜急性経口毒性試験

(資料5-3)

試験機関: Shell Toxicology Laboratory

報告書作成年: 1977年

検体: シペルメトリン原体

検体純度:

供試動物: ビーグル犬、1群雌雄各4頭、投与開始時8±3ヵ月齢

投与期間: 13週間

投与方法: シペルメトリン原体を0、5、50、500、1500 ppm含む飼料 (1日あたり400 mLの水で湿らせた400 gの粉末飼料) を13週間給餌した。

試験項目および試験結果:

一般状態及び死亡率:

一般状態および生死を毎日観察した。

検体投与に起因する中毒症状は、1500 ppm群にのみ認められ、下痢、摂餌減少、四肢の舐め噛み、全身の振戦、硬直性歩行、運動失調、協調不能、知覚過敏などの症状が観察された。同群の雌1例は、投与期間を通じて1日の摂取割当量の摂食をしなかったため、神経学的な毒性症状は認められなかった。この群の動物は、特有の協調不能歩行のため頻繁に転倒し、雄2例は転倒による外傷のため、人道上の理由からそれぞれ6週と10週に屠殺した。同群の雌2例においても臨床症状が著しく悪化したため、人道上の理由からそれぞれ10週と12週に屠殺した。

体重変化: 全動物を対象として体重の記録は週1回行い、共変数として試験開始時の体重を用いた共分散分析により解析し、有意な共分散関係が存在した場合、報告された平均値の調整を実施した。

1500 ppm群雌雄の体重は、投与開始後1週以降の全検査期間において10~35%程度の有意な体重減少を示したが、検体の中毒による摂食不良が原因と考えられた。

検体摂取量: 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与群		5ppm	50ppm	500ppm	1500ppm
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.152	1.50	15.2	56.3
	雌	0.196	1.97	21.0	71.4

申請者注: 本試験では摂餌量の測定を行なわなかったため、正確な検体摂取量を算出することが出来なかった。このため、給餌された餌を全量摂食したと仮定し、報告書における週毎の平均体重値から投与期間を通じた平均検体摂取量を算出した。ただし、1500ppm群雌雄では検体の中毒による考えられる摂食不良が認められていることから、実際の平均検体摂取量は計算値よりも低いと考えられた。

血液学的検査：全動物を対象として投与開始前および投与開始後第1、4、8、13週に静脈血を採取し、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、プロトロンビン時間、カオリン-セファリン凝固時間 (KCCT) および白血球分類 (最高濃度群および対照群のみ) の測定を行った。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

週	検査項目	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		5	50	500	1500	5	50	500	1500
1	KCCT	100	97	96	106	108	99	95	↑ 110
4	ヘマトクリット値	100	100	98	98	↓ 89	96	94	94
	赤血球数	101	101	99	95	↓ 90	96	94	96
	白血球数	99	92	93	105	↑ 125	120	104	108
	KCCT	108	↑ 109	105	↑ 109	106	103	95	102
8	赤血球数	95	101	95	↓ 88	98	99	99	98
	KCCT	108	94	102	93	96	92	↓ 85	94
	好中球絶対値	-	-	93	↓ 72	-	-	120	97
13	赤血球数	95	100	99	(92)	95	100	↓ 94	(99)
	KCCT	104	102	101	(103)	↓ 88	91	↓ 85	(95)

Studentのt検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値。

- : 測定せず

() : 解析対象にはせず

投与群および対照群間に様々な有意差が認められたが、用量反応性を欠いており、検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

血液生化学検査：全動物を対象として投与開始前および投与開始後第1、4、8、13週に血液学的検査と同じ試料を用いて、血漿中の総蛋白、尿素およびナトリウム、塩素、カリウムのイオン濃度、アルカリホスファターゼ活性、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) および血糖の測定を行った。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

週	検査項目	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		5	50	500	1500	5	50	500	1500
1	アルカリフォスファターゼ*	71	71	76	↓48	87	113	93	87
	AST	91	↓82	100	↓73	82	82	73	91
	ナトリウム	98	98	99	100	↓98	↓98	↓98	98
4	総蛋白	94	94	↓87	89	100	104	105	100
	AST	79	79	79	71	100	118	↑136	109
	ナトリウム	↓99	99	↓98	↓99	100	99	101	99
	カリウム	105	107	98	↑110	100	95	98	100
	塩素	↓97	↓97	100	100	100	98	101	95
8	尿素	144	138	125	↑181	87	110	133	127
	AST	85	↓77	↓85	92	100	118	91	91
	カリウム	107	↑115	102	105	105	108	105	↑113
	血糖	↑113	110	107	98	100	99	103	↓88

Studentのt検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値。

投与群および対照群間に様々な有意差が認められたが、いずれも一貫したものではなく、検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

臓器重量: 全動物を対象として、投与期間終了時にペントバルビタールナトリウム麻酔下に放血致死させ、下記の臓器重量を測定した。測定値について共変数として試験開始時の体重を用いた共分散分析により解析し、有意な共分散関係が存在した場合、報告された平均値の調整を実施した。

脳、甲状腺、心臓、肝臓、腎臓、副腎、精巣

500 ppm以下の群では、13週間にわたる検体投与に起因する臓器重量への影響は認められなかった。1500 ppm群は例数不足により解析を行わなかった。

眼科学的検査: 全動物を対象として、検眼鏡検査を投与開始前および投与期間終了時に行った。ビーグル犬に一般的に認められる視乳頭のピンク色の強度に著しいばらつきが認められた。この色のばらつきは化合物や用量に関連したものではなかったが、この事実の確認のため、追加検査を行った。眼の組織学的検査では、投与群および対照群に何ら異常は認められなかった。

病理学的検査：全動物を対象として投与期間終了時に、ペントバルビタールナトリウム麻酔下に放血致死させ、剖検を行った。また、以下の組織については、組織片を10%緩衝ホルマリン液で固定後、通常の手法を用いて標本作製し、病理組織学的検査を行った。

大脳、小脳、中脳、脊髄、心臓、肝臓、大動脈、脾臓、腎臓、卵巣
あるいは精巣、胃、膵臓、リンパ節、前立腺、子宮、甲状腺、胸腺、
上皮小体、眼、肺、下垂体、副腎、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、
大腸（結腸、直腸）、坐骨神経、後脛骨神経、唾液腺、膀胱、胆嚢

認められた主要な病理学的所見を表1に示す。

1500 ppm群では、非特異的な病理学的変化として、主に気管支肺炎巣が認められ、重篤な中毒症状によるものと考えられた。脳、脊髄、坐骨神経、後脛骨神経においては組織学的異常は認められなかった。その他の検体投与に関連した影響は認められなかった。

1500 ppm群では重篤な中毒症状を示し、神経系に対する影響が原因であると診断された。この群の半数例は、人道上の理由から試験より除外し、屠殺後、剖検を行った。1500 ppm群の動物のいずれにおいても、中毒症状以外の検体投与に関連した影響は認められなかった。500 ppm以下の群では、13週間の試験期間を通して明白な中毒症状およびその他の検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果より、本試験におけるシペルメトリン原体の無影響量および無毒性量は雌雄共に500 ppm（雄 15.2 mg/kg/日、雌 21.0 mg/kg/日）であると考えられた。

申請者注：

気管支肺炎巣の発現頻度について以下の表に示す。

下表に示す通り、気管支肺炎巣は神経系への影響に起因すると考えられる中毒症状の認められた雌雄1500 ppm群のみならず、一般状態の異常が何ら認められなかったその他の群においても認められ、更にその発現頻度には用量反応性が認められなかったことを考慮すると、当該変化は重篤な中毒症状に起因したものではなく、検体投与とは起因しない偶発的な変化である可能性が高いと考えられた。

更に、同施設で実施されたシペルメトリン原体のイヌにおける2年間慢性毒性試験（資料7-3）において、検体投与に起因すると考えられる同様の変化が認められなかったことは、本試験で認められた気管支肺炎巣が検体投与とは関連しない変化であることを支持するものであると考えられた。

所 見	投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	5	50	500	1500	0	5	50	500	1500
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
気管支肺炎巣	0	2	0	0	2	0	1	2	0	1

表1. 主要な病理学的所見

臓器	所見 検査動物数	投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	5	50	500	1500	0	5	50	500	1500
		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
心臓	内膜線維化巣	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	冠状動脈壁肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	弁(基部)肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肝臓	類上皮細胞巣・肉芽腫	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	組織球浸潤・集簇	0	2	1	3	2	1	3	1	2	1
	好中球浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	形質細胞集簇	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	壊死巣	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	器質化血栓	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	クッパー細胞大型化・集簇	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓	うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
腎臓	糸球体変性・萎縮	1	0	2	0	1	1	1	0	0	1
	糸球体線維化・瘢痕化	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2
	糸球体マクログラム肥厚	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	糸球体細胞増生	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	糸球体細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	脂肪貪食細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	線維化巣	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	石灰化巣	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤・集簇	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	炎症性・形質細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	腎盂好酸球・形質細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
精巣	停留睾丸精子形成不全	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
卵巣	卵胞嚢胞	0	0	0	0	0	1	1	0	0	
胃	リンパ球浸潤・集簇	1	0	0	2	0	0	0	0	1	0
	粘膜下静脈拡張	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	組織球・好酸球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	線維化・水腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
小腸	線維化巣；回腸	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	粘膜下静脈拡張	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	形質細胞浸潤；空腸	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
大腸	結腸内線虫	1	1	0	1	0	0	0	0	0	
	形質細胞浸潤；結腸粘膜	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
膵臓	線維化巣	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
リンパ節	類上皮細胞	1	0	1	0	1	0	0	0	0	
	水腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
胆嚢	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	1	0	1	0	
前立腺	間質増生	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	腺拡張	0	0	0	0	1	0	0	0	0	

申請者注：Fisherの直接確率検定(片側)の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

表1. 主要な病理学的所見 (続き)

臓器	所見 検査動物数	投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	5	50	500	1500	0	5	50	500	1500
		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
膀胱	中型動脈中膜増生	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	慢性炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肺	壊死 (線虫遺残)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	線虫肉芽腫	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0
	組織球性肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	細気管支・気管支炎巣	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	気管支周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	気管支肺炎巣	0	2	0	0	2	0	1	2	0	1
	肺炎巣	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	線維化巣	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	拡張不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚	潰瘍	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
	膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	慢性炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
下垂体	嚢胞	0	1	1	0	0	2	1	1	1	0

申請者注: Fisherの直接確率検定 (片側) の統計検定を実施したが、有意差は認められなかった。

6. 反復経口投与神経毒性

シペルメトリン原体のラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 6)

試験機関：WIL Research Laboratories, LLC

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検 体：シペルメトリン原体

検体純度：

供試動物：Cr1：CD (SD) 系ラット、1 群雌雄各 12 匹、投与開始時週齢約 6 週齢

投与開始時体重；雄 191～234 g、雌 148～196 g

投与期間：90 日間 (2006 年 7 月 24 日～2006 年 10 月 24 日)

投与方法：検体をコーンオイルに溶解して、0、60、300 および 1500 ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は週に約 1 回調製した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

死亡；生死を 1 日 2 回観察した。

1500 ppm 群の雄 1 例および雌 1 例を、それぞれ試験 25 日目および 70 日目に安楽殺した。これらの動物では死亡前に、行動／中枢神経系症状 (振戦、不随意性筋攣縮、間代性痙攣、歩行時の揺れ／よろめき／振れ、後肢開脚、挙尾、音に対する過敏性) が認められた。これらの死亡は高用量群でみられたことから、検体投与に関連していると考えられた。

一般症状；すべての動物について外観、行動および明らかな毒性症状についての臨床観察を 1 日 1 回行った。

検体投与に関連していると考えられる症状の発現頻度を次表に示す。

性別	雄				雌			
	0	60	300	1500	0	60	300	1500
投与量 (ppm)	0	60	300	1500	0	60	300	1500
症状/検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
振戦	0	0	0	8	0	0	0	5
歩行時の揺れ/よろめき/振れ	0	0	0	12	0	0	0	11
音に対する過敏性	0	0	0	7	0	0	0	2
間代性痙攣	0	0	0	1	0	0	0	1
円背姿勢	0	0	0	6	0	0	0	7
後肢開脚	0	0	0	12	0	0	0	10
不随意性筋攣縮	0	0	0	0	0	0	0	1
挙尾	0	0	0	1	0	0	0	2

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

検体投与に関連した影響として、1500 ppm 群の雌雄で、歩行時の揺れ/よろめき/振れ、音に対する過敏性、振戦、間代性痙攣、円背姿勢および後肢開脚が認められた。これらの臨床所見は試験 4 日目の投与開始初期に発現し、試験期間中も散見された。また、1500 ppm 群の雌雄で挙尾が、同群の雌で不随意性筋攣縮が認められた。その他には検体投与に関連した臨床所見は認められなかった。

体重変化; 全動物について、投与開始 1 週間前から週 1 回の頻度で個体別に体重を測定した。

検体投与に関連した有意な体重増加抑制が 1500 ppm 群の雄で試験 0~1 週から試験 8~9 週の間、1500 ppm 群の雌で試験 0~1 週と試験 1~2 週に認められ、その結果、雌雄ともに試験 0~13 週の平均累積体重増加量の低値が認められた。さらに、1500 ppm 群の雄および雌では、試験 1~13 週の平均体重が対照群に比べて、それぞれ 21.6%~29.8%および 13.9%~18.4%減少した。60 および 300 ppm 群の雌雄の体重ならびに体重増加量に検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重変化を次の図に示す。

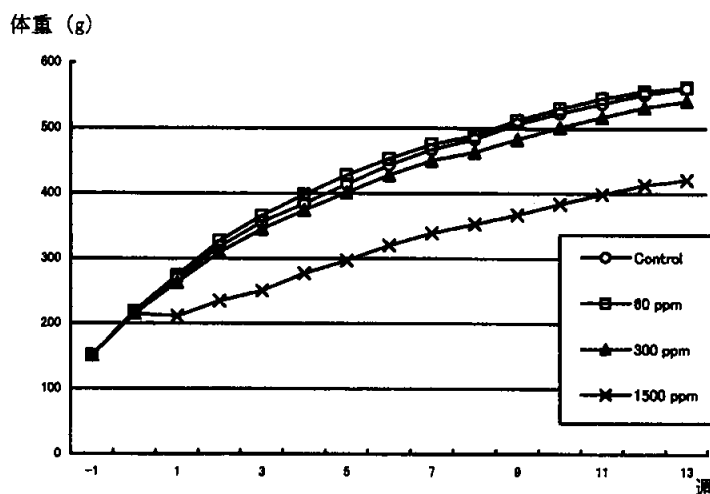


図1 雄の体重変化

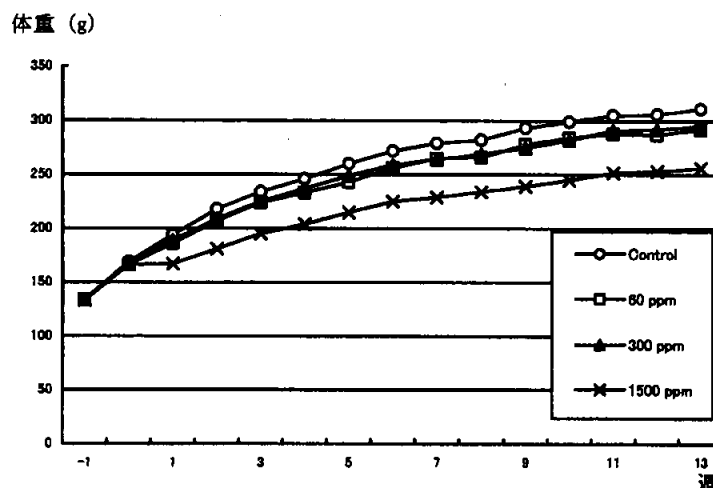


図2 雌の体重変化

摂餌量；投与開始1週間前から週1回の頻度で個体別摂餌量を測定し、g/animal/dayおよびg/kg/dayで算出した。検体摂取量も算出した。

1500 ppm 群の雌雄において、試験期間を通じて検体投与に関連した摂餌量の変化が認められた。1500 ppm 群の雌雄では、試験0～1週から試験12～13週の間に対照群と比較して1匹当たりの摂餌量 (g/animal/day) が有意に低値であった。また、体重比摂餌量 (g/kg/day) の統計学的に有意な低値が1500 ppm 群の雄では試験0～1週、試験1～2週ならびに試験5～6週から試験12～13週の間、1500 ppm 群の雌では試験0～1週と試験1～2週に認められた。これら以外に検体投与に関連した摂餌量の変化はみられなかった。

摂餌量を次の図に示す。

摂餌量 (g/匹/日)

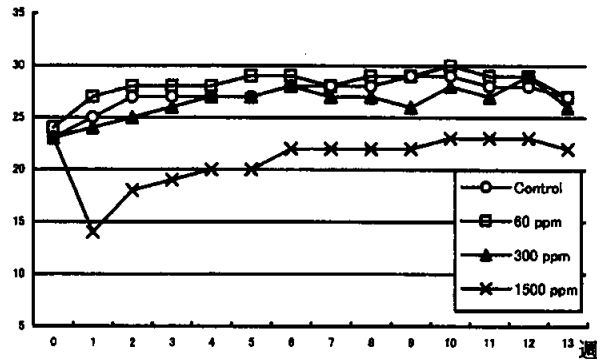


図3 雄の摂餌量 (g/匹/日)

摂餌量 (g/匹/日)

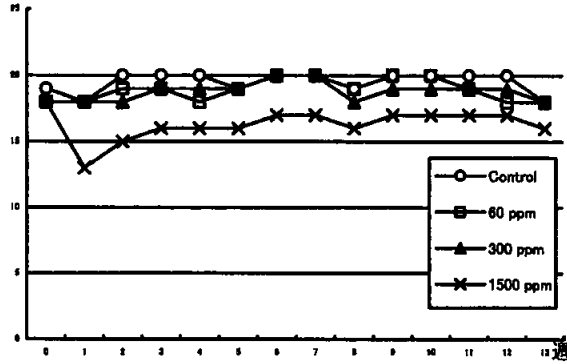


図4 雌の摂餌量 (g/匹/日)

摂餌量 (g/kg/日)

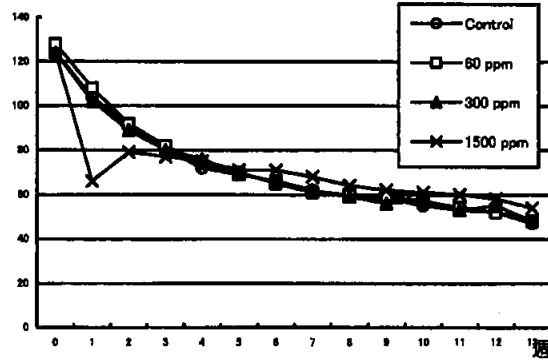


図5 雄の摂餌量 (g/kg/日)

摂餌量 (g/kg/日)

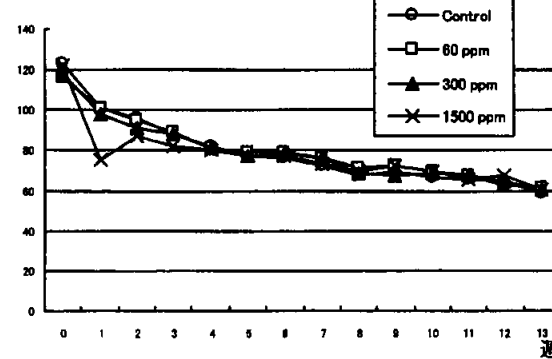


図6 雌の摂餌量 (g/kg/日)

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		60	300	1500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	4	20	100
	雌	5	23	111

総合機能観察 (FOB)；全動物について、投与開始前、試験 3、7 および 12 週目に、以下のパラメーターの観察を行った。

ホームケージ内観察：姿勢、嘔み付き、痙攣／振戦、眼瞼閉鎖、便の硬さ

保定観察：ケージからの取り出し易さ、動物の取り扱い易さ、流涙／血涙、流涎、立毛、被毛の状態、眼瞼閉鎖、呼吸速度／特徴、眼球突出、粘膜／眼／皮膚の色、赤色／皮殻質状付着物の有無、筋緊張

オープンフィールド観察：運動性、歩行、立ち上がり、覚醒、痙攣／振戦、排尿／排泄状態、身繕い、歩行スコア、異常行動／常同行動、後ずさり、歩き出しまでの時間

感覚機能観察：接近反応、接触反応、驚愕反応、テイルピンチ反応、瞳孔反応、瞬目反応、前肢伸展、後肢伸展、空中正向反射、嗅覚機能評価

神経筋観察：後肢伸展力、握力ー前肢および後肢、後肢開脚幅、ローターロードテスト

生理学的観察：カタレプシー、体重、体温

検体投与に関連していると考えられる症状の発現頻度および対照群と比較して統計学的有意差が認められた評価項目を次表に示す。

用量 (ppm)		0			60			300			1500			
検査時期 (週)		3	7	12	3	7	12	3	7	12	3	7	12	
ホームケージ内観察														
雄	姿勢	警戒	1	2	4	3	3	10↑	2	0	6	3	2	9↑
	振戦	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
保定観察														
雄	立毛	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

対照群との有意差検定は、Fisher's 直接確率検定を用いて行った (↑ : P < 0.05)。表中の数値は所見を有する動物数を示す。

		用量 (ppm)			0			60			300			1500			
		検査時期 (週)			3	7	12	3	7	12	3	7	12	3	7	12	
オープンフィールド観察																	
雄	運動性	正常	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10	9	11
		軽度障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
		中等度障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	歩行	正常	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	4↓	8	7↓
		後肢開脚/引きずり歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8↑	2	0
		円背歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		失調性歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6↑	1	5↑
	振戦	なし	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10	11	11
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	歩行スコア	正常	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8	8	11
		軽度な障害だが顕著重篤な障害、転倒はない	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0
			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	立ち上がり回数	5.6	4.2	4.7	10.8↑	9.3↑	8.5↑	8.8	7.7↑	6.8	8.5	8.9↑	8.5↑				
雌	運動性	正常	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10	12
		軽度障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		中等度障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	歩行	正常	12	12	10	12	12	10	12	12	11	12	11	9	9	9	5
		体引きずり歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		後肢開脚/引きずり歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	0
		つま先歩行	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		円背歩行	0	0	2	0	0	2	0	0	0	1	0	0	1	1	4
		失調性歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	4↑
	歩行スコア	正常	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10	10	11
		軽度な障害だが顕著重篤な障害、4~6歩毎に転倒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0
			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

対照群との有意差検定は、立ち上がり回数以外については Fisher's 直接確立検定を用いて、立ち上がり回数については Dunnett 検定を用いて行った (↓↑: P<0.05, ↑: P<0.01)。表中の数値は、立ち上がり回数以外については所見を有する動物数を示す。

用量 (ppm)		0			60			300			1500		
検査時期 (週)		3	7	12	3	7	12	3	7	12	3	7	12
感覚機能観察													
雄	空中正向反射正常	12	12	12	12	12	12	12	12	11	7↓	10	11
	軽度非協調性反射	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	1	0
	体側面着地	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
雌	空中正向反射正常	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11
	軽度非協調性反射	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
神経筋観察													
雄	後肢伸展力												
	後肢抵抗消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
雌	後肢伸展力												
	後肢抵抗低下	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	3

対照群との有意差検定は、Fisher's 直接確率検定を用いて行った (↓: P < 0.05)。表中の数値は所見を有する動物数を示す。

用量 (ppm)		60			300			1500		
検査時期 (週)		3	7	12	3	7	12	3	7	12
神経筋観察										
雄	前肢握力	83	93	91	92	96	86	54↓	71↓	75
	後肢握力	90	108	85	96	96	85	49↓	71↓	71
	後肢開脚幅	91	80	79	109	87	102	67↓	85	87
生理学的観察										
雄	体重	102	102	100	97	96	96	71↓	73↓	75↓
雌	体重	95	94	94	95	94	95	84↓	82↓	83↓

対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った (↓: P < 0.05, ↓↓: P < 0.01)。表中の数値は対照群 (100) に対する変動率 (%) を示す。

1500 ppm 群の雌雄では、試験 3、7 および 12 週目の総合機能観察において異常が認められ、それらの発現頻度は試験 3 週目でもっとも高かった。保定観察では、試験 3 週目に 1500 ppm 群の雄 1 例で軽度の立毛が認められた (本動物は、その後試験 25 日目に死亡した)。試験 3 週目のホームケージ内観察およびオープンフィールド観察では、1500 ppm 群の雄で軽度の振戦が認められた。また、試験 3、7 および 12 週目のオープンフィールド観察では、1500 ppm 群の雌雄で、軽度ないし中等度の運動障害、さまざまな異常歩行 (つま先歩行、体の引きずり歩行、体重支持不能に伴う後肢開脚または後肢引きずり歩行、円背歩行、あるいは前進時の過剰な振れ、揺れまたはよろめきを伴う失調性歩行)、歩行障害 (軽度だが顕著な障害、転倒しないものの重度の障害、あるいは 4~6 歩ごとに転倒する重篤な障害) が認められた。感覚機能観察では、空中正向反射の測定において、試験 3 および 7 週目に 1500 ppm 群

の雄で軽度の非協調性反射または体側面での着地がみられた。また、7週目には同群の雌でも軽度の非協調性反射がみられた。神経筋観察では、試験3週目に1500 ppm群の雄で後肢開脚幅の低値および後肢抵抗の消失が、試験3および7週目に1500 ppm群の雄で前肢および後肢握力の低値が、試験3および12週目に1500 ppm群の雌で、後肢抵抗の低下が認められた。生理学的観察では、試験3、7および12週目の評価時に1500 ppm群の雌雄で体重の低値がみられ、これは週1回の頻度で測定した体重の減少と一致していた。

試験12週目のホームケージ内観察時に60、300および1500 ppm群の雄では、観察者を警戒してその方向を向く動物数が対照群と比較して増加したが、その発現頻度には用量相関性がないことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。¹⁾

60、300および1500 ppm群の雄では、試験期間を通じて平均立ち上がり回数が増加した。しかし、対照群では試験前期間の値を下回ったのに対して、検体投与群では試験前期間とほぼ差がなかったことから、このような立ち上がり回数の増加と検体投与との関連はないと考えられた。

300 ppm群の雄1例において、試験12週目の空中正向反射測定時に軽度の非協調性反射が認められたが、この動物ではオープンフィールド観察中に関連症状がみられなかったこと、また、1500 ppm群で同様の症状がみられなかったことから、この変化は検体投与に関連したものではないと考えられた。

自発運動量；全動物について、投与開始前、試験3、7および12週目に、自発運動量を60分間測定した。

検体投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査；全ての動物について、投与開始1週間前および試験11週目に、間接検眼鏡とスリットランプ解剖顕微鏡を用い、散瞳させた後に実施した。

検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；死亡動物については詳細な剖検を行った。生存動物についてはペントバルビタールナトリウム注射により安楽死させた後、4.0%パラホルムアルデヒド/1.4%グルタルアルデヒド緩衝液を用いて灌流固定した。脳および脊髄の異常、変色または病変などの肉眼的変化について検査した。

1) 申請者注：

警戒姿勢を認める動物数の増加は、用量相関性がないこと、試験12週目の保定観察およびオープンフィールド観察において関連する変化が認められていないこと、試験7週目において対照群と比較して発現頻度の増加を認めていないことから、投与に関連した変化ではないと判断した。

いずれの動物にも異常はみられなかった。

臓器重量；全動物について、固定後の脳重量（嗅球を除く）および脳サイズ（長さおよび幅）を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性別	雄			雌		
	投与量(ppm)	60	300	1500	60	300
最終体重	100	96	75↓	94	95	82↓
体重比脳重量	101	102	132↑	104	103	122↑
脳の長さ	99	99	98↓	98	100	99

対照群との有意差検定は、Dunnett 検定を用いて行った
(↓: $P < 0.05$ 、↑↓: $P < 0.01$)。

表中の数値は対照群 (100) に対する変動率 (%) を示す。

脳の重量およびサイズに検体投与に関連した変化はみられなかった。

1500 ppm 群の雌雄において認められた最終体重の減少は検体投与に関連したものと考えられたが、体重比脳重量の増加は、絶対重量に変化がないことから、この体重減少に起因するものであり、検体投与の影響ではないと考えられた。1500 ppm 群の雄で、脳の長さの平均値が対照群と比較して統計学的に有意な低値を示したが、肉眼的検査においてこれに関連する変化がみられなかったこと、雌で同様の変化がみられなかったこと、また、これに伴う神経病理学的所見が認められなかったことから、この変化は検体投与に関連していないと考えられた。

病理組織学的検査；対照群および 1500 ppm 群の雌雄各 6 匹から下記の神経組織を採取した。中枢神経系は、定性的病理組織学的検査用に、パラフィン包埋後、薄切し、ヘマトキシリンおよびエオジンで染色を施した。末梢神経は、プラスチック包埋し、薄切後、ヘマトキシリンおよびエオジンで染色を施した。

脳（嗅球、大脳皮質、海馬、脳幹神経節、視床、視床下部、中脳（中脳蓋、被蓋および大脳脚）、中心灰白質、小脳、橋および延髄）、脊髄—頸膨大部および腰膨大部、三叉神経節／神経、腰部背側根神経節、腰部背側根神経線維、腰部腹側根神経線維、頸部背側根神経節、頸部背側根神経線維、頸部腹側根神経線維、坐骨神経（大腿中央部、坐骨切痕）、腓腹神経、脛骨神経、腓骨神経、視神経、眼球、骨格筋（腓腹筋）

認められた主要な病理組織学的検査所見を次表に示す。

性別	雄		雌	
投与量 (ppm)	0	1500	0	1500
所見/検査動物数	6	6	6	6
腰部背側根神経線維 軸索変性 軽微	0	1	0	2 ^a
腰部腹側根神経線維 軸索変性 軽微	0	0	2	0 ^a
坐骨神経 軸索変性 軽微	1	1	1	1
腓腹神経 軸索変性 軽微	1	0	0	0
脛骨神経 軸索変性 軽微	0	1	0	0
三叉神経 軸索変性 軽微	0	0	1	2

対照群との有意差検定は、Mann-Whitney U 検定を用いて行った。

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

a : 検査動物数は 5 匹である。

いずれの変化も偶発的所見又は自然発生的な疾患を示すものであり、これらの変化の発現頻度、重症度または組織学的特性に検体投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、シペルメトリンのラット 90 日間反復経口投与神経毒性試験における影響として、神経毒性が 1500 ppm (雄で 100 mg/kg/day、雌で 111 mg/kg/day) で認められた。これらの毒性として、平均体重および摂餌量の減少、一般症状 (音に対する過敏性、歩行時の揺れ/よろめき/振れ、振戦、間代性痙攣、円背姿勢および後肢開脚など)、さらに、総合機能観察における中枢神経系興奮、神経筋、感覚運動および生理学的領域への影響が認められた。300 ppm 群では検体投与に関連した変化は認められなかった。以上のことから、本剤の神経毒性に関する無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも 300 ppm (雄で 20 mg/kg/day、雌で 23 mg/kg/day) と判断する。